



РЕСПИРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

Том
3



РОССИЙСКОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ ОБЩЕСТВО

РЕСПИРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

Руководство

Под редакцией
академика РАН А.Г. Чучалина

2-е издание,
переработанное
и дополненное

Том 3

*Посвящается памяти
Сергея Петровича Боткина*



РОССИЙСКОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ ОБЩЕСТВО

РЕСПИРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

*Руководство
в трех томах*



РОССИЙСКОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ ОБЩЕСТВО

РЕСПИРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

Под редакцией
академика РАН А.Г. Чучалина

2-е издание,
переработанное
и дополненное

Том 3



Москва
Издательство «Литтерра»
2017

УДК 616.2
ББК 54.12
Р43

04-УПС-0294

Р43 Респираторная медицина : руководство : в 3 т. / под ред. А. Г. Чучалина. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : Литтерра, 2017. — Т. 3. — 464 с. : ил.
ISBN 978-5-4235-0272-0 (т. 3)
ISBN 978-5-4235-0273-7 (общ.)

В третьем томе руководства представлены клинические разделы, посвященные интерстициальным и редким заболеваниям легких, внешним воздействиям и легочным проявлениям болезней других органов и систем, регуляции дыхания, дыхательной недостаточности и реабилитации пациентов.

Издание рассчитано на широкий круг специалистов: терапевтов, пульмонологов, фтизиатров, аллергологов, онкологов и других специалистов разной степени квалификации и подготовки. Третий том представляет интерес также для реаниматологов, ревматологов, профпатологов, врачей-реабилитологов.

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 978-5-4235-0272-0 (т. 3)
ISBN 978-5-4235-0273-7 (общ.)

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

Содержание

Участники издания	7
Список сокращений и условных обозначений	11
Раздел 15. Инфильтративные и интерстициальные заболевания легких	13
15.1. Идиопатические интерстициальные пневмонии. <i>С.Н. Авдеев</i>	13
15.2. Идиопатический легочный фиброз. <i>С.Н. Авдеев</i>	30
15.3. Гиперчувствительные пневмониты (экзогенные аллергические альвеолиты). <i>Е.И. Шмелев, Н.Н. Макарьянц</i>	40
15.4. Саркоидоз. <i>А.А. Визель</i>	51
15.5. Эозинофильные заболевания легких. <i>Э.Х. Анаев</i>	61
15.6. Лимфангиолойомиоматоз. <i>М.А. Макарова</i>	80
15.7. Альвеолярный протеиноз. <i>М.М. Илькович</i>	89
15.8. Поражение легких при гистиоцитозе из клеток Лангерганса. <i>И.Э. Степанян</i>	94
15.9. Лекарственные повреждения легких при медикаментозной терапии. <i>Т.Н. Молостова</i>	102
Раздел 16. Профессиональные и связанные с факторами окружающей среды заболевания легких	131
16.1. Профессиональная бронхиальная астма. <i>О.С. Васильева</i>	131
16.2. Загрязнения воздуха внутри помещений и во внешней среде. <i>О.С. Васильева, Г.Л. Осипова, А.А. Гусаков</i>	149
16.3. Токсическое повреждение легких. <i>В.А. Казанцев, А.В. Фомичев</i>	165
16.4. Травма груди. <i>Е.В. Крюков, А.П. Чуприна, А.А. Зайцев</i>	174
16.5. Болезни легких и высокогорье. <i>М.М. Миррахимов, Т.М. Сооронбаев, А.А. Алдашев</i>	181
16.6. Болезни легких у водолазов. <i>В.А. Казанцев, И.В. Левшин</i>	193
Раздел 17. Нарушение контроля дыхания	205
17.1. Физиология дыхания во время сна. <i>А.М. Белов</i>	205
17.2. Обструктивное апноэ сна. <i>А.М. Белов</i>	215
17.3. Гипокапния и гиперкапния. <i>В.А. Штабницкий</i>	233
Раздел 18. Респираторные проявления внелегочных заболеваний. Болезни легких в сочетании с другими заболеваниями	239
18.1. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией. <i>В.Ю. Мишин, А.В. Мишина</i>	239
18.2. Заболевания легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией. <i>В.Ю. Мишин, А.Д. Протасов, А.В. Жестков</i>	251
18.3. Поражение легких при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. <i>З.Ф. Михайлова</i>	263
18.4. Легочные осложнения при эндокринных заболеваниях. <i>Г.Ю. Бабаджанова</i>	274
18.5. Нейромышечные заболевания и респираторные осложнения. <i>Е.Р. Лебедева, И.В. Лещенко</i>	291
18.6. Респираторные проявления кифосколиоза. <i>Г.Е. Баймаканова, С.Н. Авдеев</i>	299
18.7. Психические расстройства у больных с легочной патологией. <i>А.Б. Смулевич, С.И. Овчаренко, Б.А. Волель</i>	305
18.8. Системное воспаление и хроническая обструктивная болезнь легких. <i>С.К. Соодаева, Л.Ю. Никитина, Ф.И. Петровский, Л.Б. Постникова</i>	321

18.9. Поражение респираторного тракта при системных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. <i>Л.П. Ананьева</i>	329
Раздел 19. Дыхательная недостаточность	365
19.1. Дыхательная недостаточность: патофизиология, диагностика, принципы терапии. <i>В.А. Штабницкий</i>	365
19.2. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности. <i>С.Н. Авдеев</i>	370
19.3. Механическая вентиляция легких. <i>В.А. Волчков, О.Н. Титова, А.В. Нефедов</i>	381
19.4. Экстракорпоральная мембранная оксигенация. <i>Е.В. Крюков, В.В. Моргачев, Р.Х. Шарипов, В.В. Стец, А.А. Зайцев</i>	397
19.5. Трансплантация легких. <i>Е.А. Тарабрин, Н.А. Карчевская, М.Ш. Хубутия, А.Г. Чучалин</i>	405
19.6. Легочная реабилитация. <i>Н.Н. Мещерякова</i>	422
Раздел 20. Анафилаксия. <i>Н.Г. Астафьева, Н.М. Ненашева</i>	439
Предметный указатель	460

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

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

Анаев Эльдар Хусеевич — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ученый секретарь ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

Ананьева Лидия Петровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией микроциркуляции и воспаления ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

Астафьева Наталья Григорьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Алдашев Алмаз Абдулхаевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии наук КР

Бабаджанова Гульнара Юсуповна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией генетики мультифакториальных заболева-

ний ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

Баймаканова Гульсара Есенгельдиевна — доктор медицинских наук, заведующая отделом пульмонологии ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Белов Александр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ

Васильева Ольга Сергеевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пульмонологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующая лабораторией экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

Визель Александр Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный пульмонолог Минздрава Республики Татарстан

Волеель Беатриса Альбертовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и психосоматики Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

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

Гусаков Андрей Андреевич — научный сотрудник лаборатории экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

Жестков Александр Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Зайцев Андрей Алексеевич — доктор медицинских наук, главный пульмонолог Минобороны России, главный пульмонолог ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России

Илькович Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, директор клиники НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Казанцев Виктор Александрович — доктор медицинских наук, профессор 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России

Карчевская Наталья Анатольевна — научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

Крюков Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, начальник ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобрнауки России

Лебедева Елена Разумовна — доктор медицинских наук, доцент кафедры скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Левшин Игорь Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии ФГБОУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта»

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

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

Макарьянц Наталья Николаевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

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

Миррахимов Мирсаид Мирхамидович — доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии наук КР и Российской академии наук

Михайлова Зыфа Фяхсетдиновна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы

Мишин Владимир Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заслуженный врач РФ

Мишина Анастасия Владимировна — ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

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

Моргачев Василий Владимирович — врач анестезиолог-реаниматолог ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко», ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

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

Нефедов Андрей Витальевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделом интенсивной терапии в пульмонологии НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, заведующий отделением кардиореспираторной реанимации СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»

Никитина Лидия Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент, проректор по дополнительному профессиональному образованию, заведующая кафедрой терапии факультета дополнительного профессионального образования БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»

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

Осипова Галина Леонидовна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

Петровский Федор Игоревич — доктор медицинских наук, доцент, проректор по научно-исследовательской работе, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»

Постникова Лариса Борисовна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, главный внештатный специалист пульмонолог Минздрава Нижегородской области

Прогасов Андрей Дмитриевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Смулевич Анатолий Болеславович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой психиатрии и психосоматики ФППОВ, директор НОКЦ «Психосоматическая медицина» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» РАН, заслуженный деятель науки РФ

Соодаева Светлана Келдибековна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией клинической и экспериментальной биофизики ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии»

Сооронбаев Талантбек Маратбекович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела пульмонологии и аллергологии Национального центра кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова, главный пульмонолог Минздрава КР, президент Кыргызского торакального общества

Степанян Игорь Эмильевич — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения, заведующий 4-м терапевтическим отделением ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Стец Валерий Викторович — начальник центра анестезиологии и реанимации ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, за-

меститель главного анестезиолога-реаниматолога Минобороны России

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, директор НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Фомичев Алексей Вячеславович — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России

Хубутия Могели Шалвович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, президент ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы

Чуприна Александр Петрович — кандидат медицинских наук, главный хирург ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны 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

Шарипов Равшан Хатамович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач анестезиолог-реаниматолог ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России

Шмелев Евгений Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

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

	— иллюстративный и текстовый материал доступен на сайте http://www.gosmedlib.ru/book/ISBN9785423502720.html		
			
♣	— торговое название лекарственного средства		
®	— лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации		
⊗	— лекарственное средство аннулировано в Российской Федерации или срок его регистрации истек		
АА	— астма, агравированная условиями труда		
АБЛА	— аллергический бронхолегочный аспергиллез		
АД	— артериальное давление		
АИП	— интерстициальная пневмония с аутоиммунными чертами		
АП	— альвеолярный протеиноз		
АПУД	— амин (amine), предшественник (precursor), поглощение (uptake), декарбоксилирование (decarboxylation)		
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент		
АРВП	— антиретровирусный препарат		
АФК	— активная форма кислорода		
БА	— бронхиальная астма		
БАЛ	— бронхоальвеолярный лаваж		
БМАРП	— болезнь-модифицирующий антиревматический препарат		
БШ	— болезнь Шегрена		
ВААРТ	— высокоактивная антиретровирусная терапия		
ВЗК	— воспалительное заболевание кишечника		
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека		
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения		
ВООЛ	— высокогорный острый отек легких		
ГАМК	— γ-аминомасляная кислота		
ГВС	— гипервентиляционный синдром		
ГИБП	— генно-инженерный биологический препарат		
		ГК	— глюкокортикоид
		ГМ-КСФ	— гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор
		ГРБ	— гиперреактивность бронхов
		ГЭР	— гастроэзофагеальный рефлюкс
		ГЭРБ	— гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
		ДАГ	— диффузная альвеолярная геморрагия
		ДИ	— доверительный интервал
		ДИП	— десквамативная интерстициальная пневмония
		ДМ	— дерматомиозит
		ДН	— дыхательная недостаточность
		ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
		ДСЛ	— диффузионная способность легких
		ЖЕЛ	— жизненная емкость легких
		ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
		ИАГ	— индекс апноэ-гипопноэ
		ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
		ИВМ	— идиопатическая воспалительная миопатия
		ИГЭС	— идиопатический гиперэозинофильный синдром
		ИЗЛ	— интерстициальное заболевание легких
		ИИП	— идиопатическая интерстициальная пневмония
		ИЛ	— интерлейкин
		ИЛФ	— идиопатический легочный фиброз
		ИМТ	— индекс массы тела
		ИОЭП	— идиопатическая острая эозинофильная пневмония
		ИПЛ	— интерстициальное поражение легких
		ИТ	— интубация трахеи
		ИХЭП	— идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония
		КОЛ	— кардиогенный отек легких
		КОП	— криптогенная организующая пневмония
		КТ	— компьютерная томография
		КТВР	— компьютерная томография высокого разрешения
		ЛАГ	— легочная артериальная гипертензия
		ЛАМ	— лимфангиолейомиоматоз
		ЛГ	— легочная гипертензия
		ЛИП	— лимфоидная интерстициальная пневмония

ЛКГ	— лангергансоклеточный гистиоцитоз	СОАС	— синдром обструктивного апноэ сна
МБТ	— микобактерия туберкулеза	СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
МЛУ	— множественная лекарственная устойчивость	ССД	— системная склеродермия
МОС	— максимальная объемная скорость	ТС	— туберозный склероз
МРТ	— магнитно-резонансная томография	ФВД	— функция внешнего дыхания
МСКТ	— мультиспиральная компьютерная томография	ФЖЕЛ	— функциональная жизненная емкость легких
НВЛ	— неинвазивная вентиляция легких	ФНО	— фактор некроза опухоли
НИВЛ	— неинвазивная искусственная вентиляция легких	ФОВ	— фосфорорганическое отравляющее вещество
НИП	— неспецифическая интерстициальная пневмония	ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
НМЭС	— нейромышечная электрическая стимуляция	ЦМВ	— цитомегаловирус
ОАС	— обструктивное апноэ сна	ЦНС	— центральная нервная система
ОВ	— отравляющее вещество	ЭАА	— экзогенный аллергический альвеолит
ОДН	— острая дыхательная недостаточность	ЭГПА	— эозинофильный гранулематоз с полиангиитом
ОИП	— обычная интерстициальная пневмония	ЭКГ	— электрокардиография
ОП	— организующаяся пневмония	ЭКМО	— экстракорпоральная мембранная оксигенация
ОРДС	— острый респираторный дистресс-синдром	ЭТ	— эндотрахеальная трубка
ОРИТ	— отделение реанимации и интенсивной терапии	ЭЭГ	— электроэнцефалография
ОСИП	— острая интерстициальная пневмония	АТС	— Американское торакальное общество (American thoracic society)
ОФВ ₁	— объем форсированного выдоха за первую секунду	СРАР	— постоянное положительное давление в воздушных путях (continuous positive airway pressure)
ПБА	— профессиональная бронхиальная астма	ERS	— Европейское респираторное общество (European respiratory society)
ПМ	— полимиозит	HLA	— человеческий лейкоцитарный антиген (Human Leukocyte Antigen)
ПСВ	— пиковая скорость выдоха	NREM	— сон без быстрых движений глаз (non rapid eye movement sleep)
ПТП	— противотуберкулезный препарат	PAP	— положительное давление в воздушных путях (positive airway pressure)
ПЦП	— пневмоцистная пневмония	PEEP	— положительное давление в конце выдоха (positive end-expiratory pressure)
РА	— ротовой аппликатор	PM	— твердая частица (particular meter)
РБ	— респираторный бронхит	PSV	— поддержка давлением на вдохе (pressure support ventilation)
РЗ	— ревматическое заболевание	RADS	— синдром реактивной дисфункции дыхательных путей (reactive airway dysfunction syndrome)
РКИ	— рандомизированное контролируемое исследование	REM	— сон с быстрыми движениями глаз (rapid eye movement sleep)
РНК	— рибонуклеиновая кислота	VEGF	— сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor)
РФ	— ревматоидный фактор		
СД	— сахарный диабет		
СЗСТ	— системное заболевание соединительной ткани		
СИРЗ	— системное иммуновоспалительное ревматическое заболевание		
СКВ	— системная красная волчанка		
СМЗСТ	— смешанное заболевание соединительной ткани		

Инфильтративные и интерстициальные заболевания легких

15.1. Идиопатические интерстициальные пневмонии

С.Н. Авдеев

Идиопатические интерстициальные пневмонии

Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) представляют собой особые клинико-гистологические состояния [1, 2]. ИИП объединяют несколько заболеваний из группы интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), характеризующихся многими сходными признаками:

- неизвестная природа заболеваний;
- прогрессирующая одышка при физических нагрузках;
- кашель, чаще непродуктивный;
- крепитация при аускультации легких;
- диффузные изменения на рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) легких;
- рестриктивные вентиляционные изменения (снижение легочных объемов), снижение диффузионной способности легких (ДСЛ), расширение альвеоло-артериального градиента по кислороду.

Однако очевидно, что клиническое течение этих заболеваний крайне гетерогенно, при этом в ряде исследований продемонстрировано, что в отдельной подгруппе больных ИИП могут прогрессировать до терминального фиброза, следовательно, желательно уже при постановке диагноза иметь критерии такого течения болезни [1–3]. Классификация ИЗЛ представлена на рис. 15.1.

Одной из первых классификаций ИИП является **классификация Liebow**, предложившего в 1969 г. выделять пять морфологических типов ИИП: обычная интерстициальная пневмония (ОИП, usual interstitial pneumonia), десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП, desquamative interstitial pneumonia), интерстициальная пневмония, ассоциированная с бронхиолитом (bronchiolitis interstitial pneumonia), гигантоклеточная интерстициальная пневмония (giant cell interstitial pneumonia), лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП, lymphoid interstitial pneumonia) [4]. Впоследствии данная классификация несколько раз менялась, были описаны новые виды ИИП — неспецифическая интерстициальная пневмония (НИП, nonspecific interstitial pneumonia) [5] и острая интерстициальная пневмония (ОсИП, acute interstitial pneumonia) [6]. В 2002 г. Согласительной комиссией Американского торакального общества (American thora-

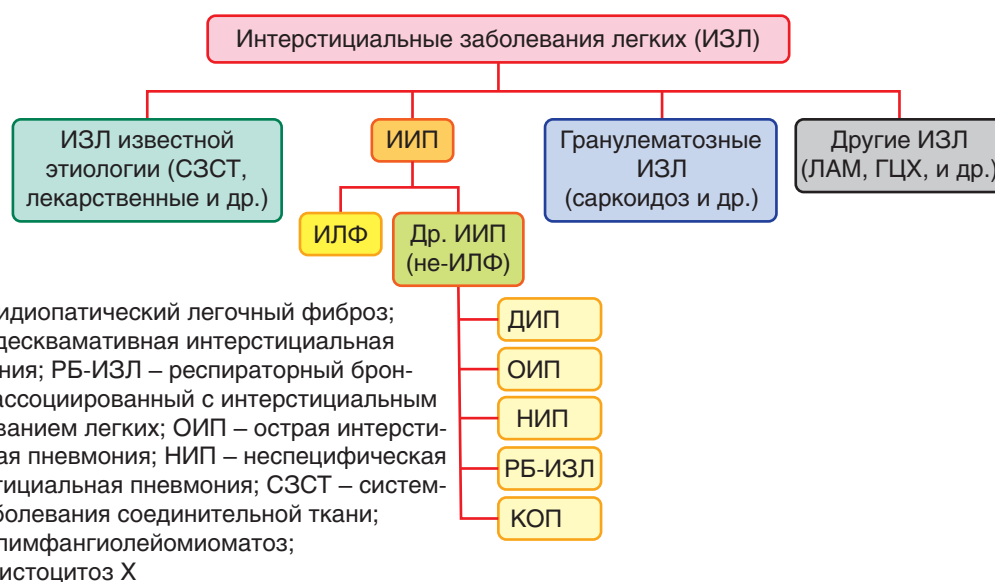


Рис. 15.1. Классификация диффузных паренхиматозных заболеваний легких (Американское торакальное общество/Европейское респираторное общество, 2013)

cis society — ATS)/Европейского респираторного общества (European respiratory society — ERS) была предложена клиничко-патологическая классификация, принципом построения которой является соответствие каждой клинической форме ИИП определенному гистологическому варианту ИИП [2]. В новой версии данной классификации рассматриваются 6 основных форм ИИП (табл. 15.1), 2 редкие формы ИИП (лимфоцитарная интерстициальная пневмония и идиопатический плевропаренхиматозный фиброэластоз) и неклассифицируемая ИИП [1]. В новом руководстве ATS/ERS (2013) также представлены редкие гистологические варианты острой фибринозной организующейся пневмонии (ОП) и интерстициальной пневмонии с бронхиолоцентрическим распространением [1].

Таблица 15.1. Клиничко-патологическая классификация идиопатических интерстициальных пневмоний

Гистологический паттерн	Клиничский диагноз
ОИП	Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ)
НИП	НИП
ОП	Криптогенная организующаяся пневмония (КОП)
Диффузное альвеолярное повреждение	ОсИП
Респираторный бронхит (РБ)	РБ, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких
Макрофагальная интерстициальная пневмония	ДИП

Процесс диагностики ИИП с участием многопрофильной группы специалистов динамичен и требует тесного сотрудничества клиницистов, рентгенологов и, нередко, патологов [1]. Для многопрофильного диагноза необходимы клинические данные (проявления, воздействия, курение, сопутствующие заболевания, легочная функция, лабораторные данные) и рентгенологические характеристики.

Многопрофильный подход при ИИП не уменьшает значения биопсии легочной ткани, напротив, он очерчивает ситуации, в которых биопсия более информативна, чем компьютерная томография высокого разрешения (КТВР), а также случаи, при которых биопсия не нужна. Кроме того, если патолог определил гистологический вариант (например, НИП или ОП), клиницист должен выявить потенциальные причины (например, гиперчувствительный пневмонит, коллагенозы, лекарственное воздействие).

Диагноз ИИП требует исключения известных причин ИЗЛ, таких как лекарственное или ингаляционное воздействие, коллагенозы и т.д. Однако, несмотря на доказанную взаимосвязь между курением, ДИП и РБ, ассоциированным

с ИЗЛ, эти заболевания вошли в классификацию ИИП 2013 г. [1].

Особенности морфологической и клинической картины больных с ИИП представлены в табл. 15.2 и 15.3.

Таблица 15.2. Морфологические особенности больных с идиопатической интерстициальной пневмонией

Морфологический тип ИИП	Гистологическая картина
ОИП	Нарушение архитектуры легких, фиброз с «сотовыми» изменениями, фокусы фибробластов. Неоднородность данных изменений в биоптате (временная гетерогенность)
НИП	Вариабельное интерстициальное воспаление и фиброз Однородность данных изменений в биоптате Фибробластические фокусы очень редки или отсутствуют
Диффузное альвеолярное повреждение	Диффузный процесс. Утолщение альвеолярных перегородок, организация альвеол, гиалиновые мембраны
ОП	Легочная архитектоника сохранена. Пятнистое распространение полиповидной грануляционной ткани в дистальных воздухоносных путях
ДИП	Равномерное поражение паренхимы легких. Альвеолярные макрофаги в просвете альвеол, минимальное поражение интерстиция
РБ-ИЗЛ	Бронхоцентричная аккумуляция альвеолярных макрофагов, минимальное воспаление и фиброз

Также в новом руководстве ATS/ERS (2013), посвященном ИИП, предлагается разделить основных форм ИИП на 3 группы: хронические фиброзирующие (ИЛФ, НИП), связанные с курением (ДИП, РБ-ИЗЛ) и острые/подострые (ОсИП, КОП) (рис. 15.2) [1].

Идиопатический легочный фиброз

ИЛФ является наиболее частым заболеванием из группы ИЗЛ и встречается преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста [7–10]. В среднем на долю ИЛФ приходится от 20 до 30% всех случаев ИЗЛ. Заболевание, как правило, имеет неуклонно прогрессирующее течение, приводя к развитию дыхательной недостаточности (ДН) и смерти больного (см. главу «Идиопатический легочный фиброз»).

Идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония

Идиопатическая НИП наряду с ИЛФ является одной из наиболее часто встречаемых форм ИИП [11, 12]. Как самостоятельная форма ИИП она

Таблица 15.3. Клиническая характеристика больных с идиопатической интерстициальной пневмонией

Показатель	ИЛФ	ДИП	РБ-ИЗЛ	ОИП	КОП	НИП
Средний возраст, годы	65	40	35	50	55	55
Заболевание описано у детей	Нет	Редко	Нет	Редко	Нет	Иногда
Течение	Хроническое (>12 мес)	Хроническое (месяцы–годы)	Хроническое (месяцы–годы)	Острое (1–2 нед)	Острое или подострое	Хроническое (месяцы–годы)
Симптом «бараньих палочек»	Часто	Часто	Нет	Нет	Нет	Иногда
Лихорадка	Редко	Нет	Нет	50%	70%	10–30%
Терапия	Плохой ответ на глюкокортикоиды (ГК) и цитостатики	Отказ от курения, хороший ответ на ГК	Отказ от курения, ответ на ГК неясен	Плохой ответ на ГК	Хороший ответ на ГК	Хороший ответ на ГК
Прогноз	5-летняя летальность 80% (медиана выживаемости 2–3 года)	5-летняя летальность <5%	7-летняя летальность 25%	60% летальность <6 мес	5-летняя летальность <5%	Клеточный НИП: 5-летняя летальность <10% (медиана выживаемости >10 лет) Фиброзный НИП: 5-летняя летальность 10% (медиана выживаемости 6–8 лет)

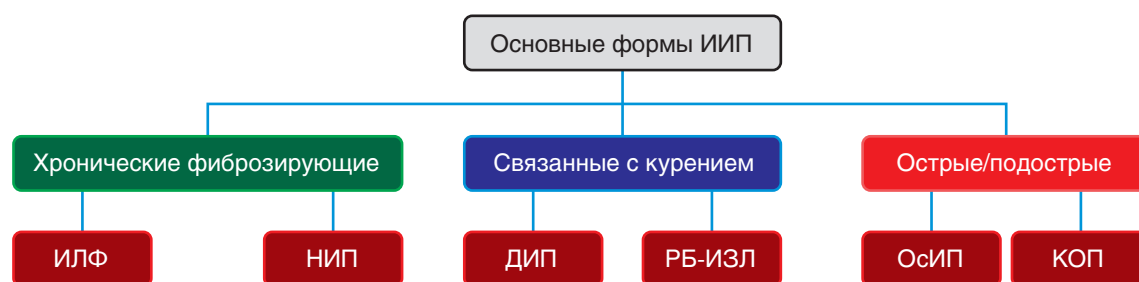


Рис. 15.2. Классификация идиопатических интерстициальных пневмоний (Американское торакальное общество/Европейское респираторное общество, 2013)

была описана относительно недавно, в 1994 г., когда Katzenstein и Fiorelli опубликовали работу об особой форме ИЗЛ, которая морфологически характеризовалась *специфичным* паттерном, не соответствовавшим ни одной ранее известной форме ИИП [5]. Основной особенностью гистологической картины НИП является временная гомогенность или униформность морфологических изменений, т.е. все они появились приблизительно в одно и то же время [5]. Следует признать, что данное заболевание было известно и раньше, и те формы ИЗЛ, которые описывали как клеточную интерстициальную пневмонию или неклассифицируемую интерстициальную пневмонию, соответствуют современным критериям НИП [13, 14]. Поэтому сегодня более ранние исследования, посвященные ИЛФ (идио-

патическому или криптогенному фиброзирующему альвеолиту), должны интерпретироваться с определенной долей осторожности, так как эти работы, безусловно, включали в том числе и больных НИП [15].

Эпидемиология НИП изучена недостаточно [12]. При ретроспективном анализе гистологических препаратов, которые раньше описывали как ИЛФ/криптогенный фиброзирующий альвеолит, оказалось, что до 43% всех морфологических образцов соответствуют картине НИП [15]. Таким образом, распространенность НИП приблизительно такая же, как и ИЛФ. Экстраполируя данные, полученные в эпидемиологическом исследовании ИЛФ [16], можно предполагать, что распространенность НИП составляет около 40 больных на 100 тыс. населения.

НИП может быть идиопатической, именно эта форма входит в группу ИИП [1]. Но морфологическая картина, соответствующая паттерну НИП, может быть и при поражении легких у больных с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ), гиперчувствительном пневмоните, радиационном пневмоните, при иммунодефицитных пневмопатиях [17–20]. НИП описана у больных, принимавших амиодарон, симвастатин, нитрофураны, соли золота, метотрексат и другие препараты [21, 22].

Патогенез

НИП является самостоятельной формой ИИП; так, в ряде иммуногистохимических и молекулярных исследований было продемонстрировано, что при НИП и ИЛФ обнаруживают различные уровни протеина сурфактанта D в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), различные уровни антител к виментину и протеину сурфактанта А в сыворотке крови, различные уровни р53, р63 и внутриклеточных молекул адгезии-1 в тканях, а также различные пути митохондрий — опосредованного апоптоза эпителиальных клеток [23–27]. Кроме того, матричная металлопротеиназа-2, коллагенолитический фермент, который разрушает базальную мембрану, играет большую роль в ремоделировании легочной паренхимы при НИП, в то время как у больных ИЛФ в жидкости БАЛ, регенерирующих эпителиальных клетках и альвеолярных макрофагах в больших количествах определяется другой фермент — металлопротеиназа-9 [28]. Значительное повышение активности металлопротеиназы-2 и повышенное число лимфоцитов в БАЛ предполагает важную роль Т-лимфоцитов в патогенезе НИП.

Относительно недавно Shimizu и соавт. предложили гипотезу, согласно которой патогенез НИП значительно отличается от ИЛФ и механизмы фиброобразования при НИП ассоциированы с иммунологическими факторами [29]. Данная группа исследователей изучала дендритные клетки у больных НИП при помощи иммуногистохимического метода, используя антитела к протеину S-100 и к человеческому лейкоцитарному антигену (Human Leukocyte Antigen — HLA)-DR [29]. В полях фиброза у больных НИП ($n=15$) были обнаружены дендритные клетки, которые давали положительную реакцию на протеин S-100 и HLA-DR, но не на CD1a, однако данный тип дендритных клеток не выявлен в зонах фиброза и «сотовых» изменений у больных ИЛФ ($n=6$) [29]. S-100-положительные дендритные клетки играют важную роль в инициации иммунного ответа и при ряде аутоиммунных заболеваний, таких как узелковый полиартериит, при котором данные клетки были идентифицированы как клетки-мишени. С учетом этого представляется вероятным, что при НИП хроническое воспаление и персистирующие вирусные инфекции могут синергично поддержи-



вать аутоиммунный процесс путем активации дендритных клеток [29]. Однако причинные антигены при ИЛФ и НИП остаются неизвестными.

Морфологическая картина

Морфологическая картина отлична от всех известных вариантов ИИП. Основным отличием от других форм заболевания является гомогенность или равномерность морфологической картины [5]. Спектр морфологических изменений варьирует от изолированного воспаления до выраженного фиброза, однако по сравнению, например, с ОИП, где одновременно в разных регионах паренхимы сосуществуют воспаление и фиброз различной выраженности, при НИП на данный момент присутствует воспаление или фиброз примерно на одном этапе развития, т.е. гистологическая картина гомогенна [5, 30–33]. Морфологические изменения при НИП носят диффузный характер.

Все случаи НИП по морфологической картине можно разделить на 3 группы:

- 1) клеточный вариант с преобладанием картины воспаления;
- 2) смешанный вариант, при котором одновременно присутствует и картина воспаления, и картина фиброза;
- 3) фибротический вариант с преобладанием паттерна фиброза [30–32].

При клеточном варианте мононуклеары (в основном лимфоциты) инфильтрируют межальвеолярные перегородки, кроме того, в воспалительный процесс могут вовлекаться интерстиций вокруг дыхательных путей, сосудов, междольковые перегородки и плевра (рис. 15.3, а, см. ) [5, 31, 32]. При НИП практически всегда присутствует гиперплазия альвеолоцитов II типа. Также при НИП возможно наличие интраальвеолярной организации и лимфоидных агрегатов, но данные изменения не превалируют в гистологической картине. Морфологические критерии фибротического варианта НИП описаны недостаточно четко, поэтому некоторые эксперты говорят о том, что данный тип ИИП часто является «мусорной корзиной» многих неясных фиброзов легких [34]. Основным признаком фибротического варианта НИП является диффузный гомогенный интерстициальный фиброз (рис. 15.3, б, см. ). Фокусы фибробластов при НИП практически не встречаются [5, 32]. Субплевральное распространение изменений, характерное для ИЛФ, для НИП не обязательно. «Сотовые» изменения при НИП встречаются довольно редко [30]. В некоторых случаях НИП наблюдается аккумуляция макрофагов в просвете альвеол, однако по сравнению с ДИП при НИП данный феномен имеет «пятнистый» (patchy), негомогенный тип распределения, преобладает интерстициальное воспаление.

В реальной жизни гистологическая картина НИП часто зависит от субъективной оценки морфолога. По данным исследования, проведенного

в Великобритании среди 10 экспертов-морфологов, морфологический диагноз НИП был установлен всего в 50% из всех предоставленных морфологам образцов биопсии легких больных НИП, а согласие (каппа) между специалистами составило всего 0,32 [35].

Цитологический профиль БАЛ при НИП не является специфичным. Однако цитология БАЛ при НИП довольно сильно отличается от заболеваний, имеющих сходную клинко-рентгенологическую картину (например, от гиперчувствительного пневмонита). При клеточном варианте НИП в БАЛ отмечено преобладание лимфоцитов (около 40%), относительно высокое число эозинофилов (около 6%), число нейтрофилов не превышает 5% [36]. Большие затруднения бывают при интерпретации результатов БАЛ при фибротическом варианте НИП. По данным некоторых авторов, цитологический профиль фибротической НИП не отличим от профиля больных с ИЛФ [37]. Однако в недавно проведенном исследовании Руи и соавт. было показано, что у больных с ИЛФ число нейтрофилов БАЛ (7,0%) достоверно выше по сравнению с больными фибротическим вариантом НИП (3,0%) (табл. 15.4) [38]. И, напротив, число лимфоцитов существенно выше при НИП (29,0%), а не при ИЛФ (5,5%). У больных, чья картина КТ нетипична для ИЛФ, лимфоцитоз БАЛ более часто обнаруживался у больных НИП (61%), чем ИЛФ (14%). Отсутствие лимфоцитоза БАЛ являлось сильным аргументом в пользу диагноза ИЛФ, а не НИП (отношение шансов 12,7, $p < 0,001$) [38].

Клиническая картина

Основным симптомом при НИП является одышка (около 100%), которая имеет те же особенности, что и у больных ИЛФ (см. табл. 15.4) [39, 40]. Немного реже больные жалуются на непродуктивный кашель (60%), еще реже — на системные симптомы: утомляемость, слабость, снижение массы тела. В ряде случаев у больных присутствует субфебрильная лихорадка (около 30%) [36]. У большинства больных НИП (около 80%) выслушивают инспираторную крепитацию и у ряда больных — инспираторный писк (squeaks) (25%) (см. табл. 15.4) [40]. Симптом «барабанных палочек» обнаруживают приблизительно у 40% больных НИП, т.е. примерно в 2 раза реже, чем при ИЛФ [39].

По данным Cottin и соавт., снижение DL_{CO} было отмечено у всех больных НИП, у 92% больных — нарушение вентиляции по рестриктивному типу, у 42% — наличие умеренной бронхиальной обструкции [40]. Довольно часто, особенно при фибротической НИП, обнаруживают снижение p_aO_2 . Во время проведения теста с физической нагрузкой данный показатель снижался на 4 мм рт.ст. и более у 67% больных [40]. Лабораторные показатели при НИП неспецифичны, довольно

Таблица 15.4. Демографические, клинические, функциональные и морфологические особенности больных с идиопатическим легочным фиброзом и неспецифической интерстициальной пневмонией (Daniil и соавт., 1999; Руи и соавт., 2007).

Показатель	НИП	ИЛФ
Пол: м/ж, %	45/55	80/20
Возраст, лет	43 (31–66)	56 (36–68)
Некурящие, %	40	80
Курильщики, %	60	20
Респираторные симптомы		
Длительность, мес	18 (7–84)	18 (3–84)
Кашель, %	60	60
Одышка, %	100	100
Физикальные данные		
Двусторонняя крепитация, %	80	93
Симптом «барабанных палочек», %*	40	93
Функциональные данные		
Функциональная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), % pred	73±24	74±16
Объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ ₁), % pred	72±21	73±13
Общая емкость легких, % pred	72±22	66±14
DL_{CO} , % pred	44±18	44±18
p_aO_2 , kPa	9,8±1,8	9,2±1,9
Цитология БАЛ		
Нейтрофилы*	3 (0–38)	7 (0–85)
Лимфоциты*	29 (4–76)	5,5 (0–68)

Примечания. Данные представлены как median [range] и (%).

* $p < 0,05$.

часто обнаруживают повышение скорости оседания эритроцитов и лактатдегидрогеназы сыворотки крови.

Рентгенологическая картина

Рентгенография грудной клетки при НИП чаще всего выявляет двусторонние изменения по типу «матового стекла» и ретикулярные изменения в нижних отделах легких. Наиболее важным неинвазивным методом диагностики и дифференциальной диагностики ИИП является КТВР [41]. Характерным признаком картины КТВР при НИП является синдром «матового стекла» (рис. 15.4, а, см. [42]), который часто ассоциирован с признаками легочного фиброза, такими как уменьшение объема легких и ретикулярные изменения, а также тракционные бронхоэктазы [42, 43]. Типичная картина КТВР при НИП включает смешанный паттерн «матового стекла» и консолидации (в случае выраженного клеточного воспаления), а также иррегулярные линии с типичным периферическим, субплевральным, базальным сим-

метричным распространением (при фиброзном варианте) (рис. 15.4, б, см. [42–44]). В отличие от ИЛФ, где КТВР позволяет поставить правильный диагноз с высокой точностью, возможности КТВР при НИП ограничены, т.е. без проведения биопсии легких нельзя с уверенностью говорить о диагнозе НИП. Согласно данным двух исследований, чувствительность КТВР при НИП составляет 70–78%, а специфичность — 63–64% [43, 45]. Как и у морфологов, среди специалистов по имидж-диагностике самое большое количество ошибок делается при оценке КТВР у больных НИП. В одном исследовании согласие (каппа) среди специалистов при диагностике НИП составило 0,51 [46].

Диагноз, лечение и прогноз

Для подтверждения точного диагноза НИП необходимо проведение открытой или торакоскопической биопсии легких [45]. Однако Watanabe и соавт. представили данные, согласно которым на основании трансбронхиальной биопсии можно установить диагноз «клеточная интерстициальная пневмония» при условии исключения по данным КТВР у этих больных ИЛФ [47]. Хотя большинство больных с «клеточной интерстициальной пневмонией» действительно составляют больные НИП, в эту же группу могут попасть больные и с ДИП, и с КОП. Однако Watanabe и соавт. показали: у больных с «клеточной интерстициальной пневмонией» можно ожидать хороший эффект от ГК и, таким образом, уменьшить необходимость проведения хирургической биопсии легких.

Прогноз больных НИП более благоприятный, чем при ИЛФ (рис. 15.5). Клиническое течение и выживаемость больных зависят от выраженности легочного фиброза. По данным Vjoraker и соавт., медиана выживаемости больных НИП составила 13,5 года [48]. 5-летняя выживаемость при клеточном варианте НИП составляет 100%, при фиброзном варианте НИП — 90%. 10-летняя выживаемость при НИП составляет около 35% [49, 50]. Длительное наблюдение за больными НИП свидетельствует против того, что НИП является ранней стадией ИЛФ.

Спонтанные случаи выздоровления без лечения при НИП неизвестны, терапия ГК без или с добавлением цитостатиков приводит к улучшению или стабилизации приблизительно у 75% больных [33, 39, 50]. Основу составляют ГК, некоторые эксперты уже на первом этапе рекомендуют комбинированную терапию ГК с азатиоприном или циклофосфамидом [34]. Однако в большинстве центров терапию цитостатиками у больных НИП назначают при недостаточной эффективности терапии ГК [36]. Рекомендуемые начальные дозы ГК при НИП — 1 мг/кг массы тела в сутки (в перерасчете на преднизолон) в течение 1–2 мес с последующим их снижением в течение 9–12 мес. По данным Watanabe и соавт., средние стартовые

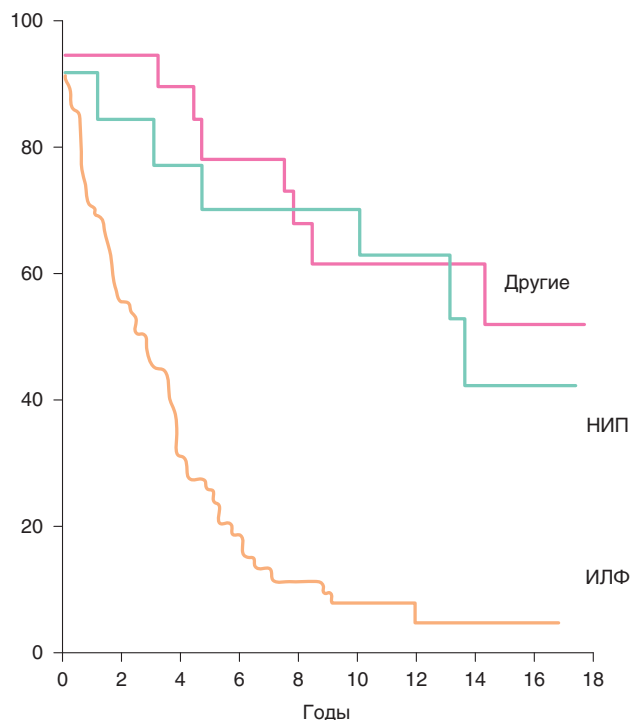


Рис. 15.5. Выживаемость больных идиопатическим легочным фиброзом и неспецифической интерстициальной пневмонией (Vjoraker и соавт., 1998)

дозы ГК при НИП составляли 60 мг/с (от 30 до 160 мг/с) [47]. Положительный ответ через 1 мес после начала терапии у больных с ИИП является предиктором хорошего прогноза [36].

Криптогенная организирующаяся пневмония

КОП (cryptogenic organizing pneumonitis) описана Davison в 1983 г. [51]. Синонимом КОП является термин «облитерирующий бронхиолит с ОП» (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia) [52]. КОП имеет четкие клиничко-морфологические отличия от изолированного облитерирующего бронхиолита: наряду с поражением бронхиол наблюдается вовлечение в воспалительный процесс альвеол с наличием в их просвете организованного экссудата [53].

КОП в большинстве случаев (70–90%) является идиопатическим, т.е. причина остается неустановленной [52, 53]. Среди установленных причин наибольшее значение имеют СЗСТ (ревматоидный артрит др.), осложнения лекарственной терапии (амиодарон, препараты золота и др.) [53].

Клиническая картина

Заболевание чаще всего развивается у людей в возрасте 50–60 лет, мужчины и женщины болеют одинаково часто. КОП характеризуется острым/подострым течением, клиническая картина часто напоминает бактериальную пневмонию [53, 54].

Средняя продолжительность симптомов до момента постановки диагноза составляет 2–6 мес [55]. Наиболее частыми симптомами КОП являются кашель (90%), одышка при физической нагрузке (80%), лихорадка (60%), продукция мокроты, слабость, снижение массы тела (50%) [56]. Характерным аускультативным феноменом является конечно-инспираторная крепитация (75%); свистящие хрипы выслушиваются реже, обычно — вместе с крепитацией [56]. Симптом «барабанных палочек» не характерен для КОП. Рутинные лабораторные тесты выявляют лейкоцитоз периферической крови (50%), повышение скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка (70–80%) [57, 58].

Рентгенологическая картина

Классическая рентгенологическая картина ОП представляет собой множественные альвеолярные инфильтраты, чаще всего располагающиеся в периферических отделах легких, субплеврально [59–61]. Легочные объемы обычно сохранены. Реже выявляют диффузные узелково-сетчатые изменения ($\approx 20\%$). Достаточно часто при ОП отмечается миграция инфильтратов (спонтанно или во время рецидивов заболевания), обычно — от нижних к верхним отделам легких [58, 62]. Размер инфильтратов может быть различным, иногда вплоть до поражения всего легкого. КТ легких является более чувствительным методом диагностики ОП и часто позволяет выявить те инфильтраты, которые не видны на обычной рентгенограмме. Плотность инфильтратов также варьирует: от изменений в виде «матового стекла» до консолидатов с воздушными бронхограммами [59, 63, 64]. Инфильтративные затемнения, по данным КТ, обычно располагаются в субплевральных отделах или перибронховаскулярно (рис. 15.6), имеют достаточно четкие контуры, что отражает преимущественно лобулярное поражение легочной паренхимы [65, 66]. Иногда на фоне плотных консолидатов можно увидеть изменения бронхов в виде бронхоэктазов, которые полностью обратимы на фоне успешной терапии [61]. В некоторых случаях ($\approx 20\%$) у больных ОП выявляют обратный halo-признак, представляющий собой очаг «матового стекла», обрамленный кольцом периферической консолидации (рис. 15.7) [67]. Обратный halo-признак не является строго специфичным для ОП, но его сочетание с множественными альвеолярными инфильтратами является весомым аргументом в пользу диагноза ОП [68]. По данным исследований, в которых больным ОП одновременно проводили КТ легких и оценку биопсии ткани легких, КТ-признаку «матового стекла» соответствует морфологическая картина воспалительного инфильтрата в просвете альвеол и межальвеолярных перегородках, а КТ-картине — собственно ОП [69, 70].

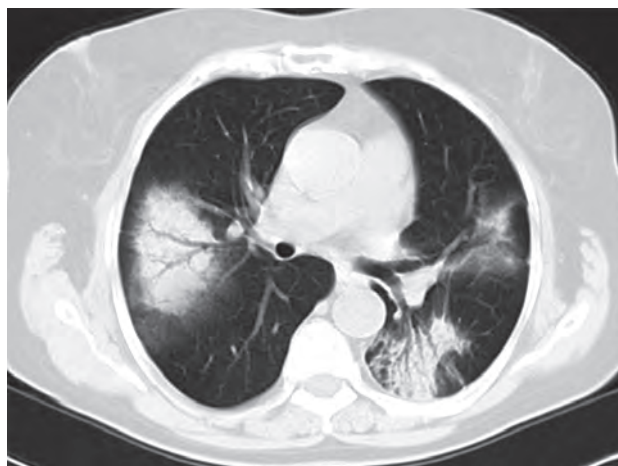


Рис. 15.6. Компьютерная томограмма легких у больной с криптогенной организуемой пневмонией: изменения в виде очагов консолидации с воздушными бронхограммами с двух сторон, справа очаги консолидации окружены «матовым стеклом»

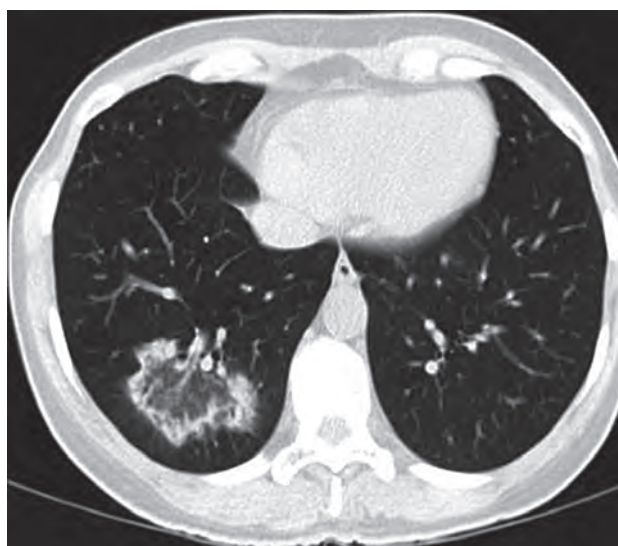


Рис. 15.7. Компьютерная томограмма легких у больного с криптогенной организуемой пневмонией: изменения в виде обратного halo-признака справа

Морфологическая картина

Морфологическая картина КОП характеризуется наличием полиповидной грануляционной ткани, состоящей из пролиферирующих фибробластов и миофибробластов, в просвете респираторных бронхиол и альвеол и хронического воспаления, окружающего альвеолы (рис. 15.8) [71]. Изменения альвеол (ОП) всегда преобладают над поражением бронхиол (бронхиолит), поэтому данное заболевание характеризуется рестриктивными нарушениями и относится к группе ИЗЛ. Патологические изменения имеют, как правило, «пятнистое», перибронхиальное распространение,

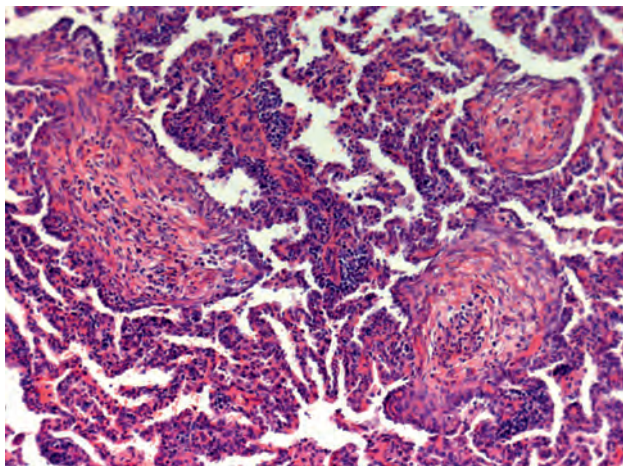


Рис. 15.8. Гистологическая картина организуемой пневмонии: фибрин и грануляционная ткань в просветах альвеол и бронхиол

без значительного нарушения легочной архитектоники [72]. В альвеолах часто находят пенистые макрофаги. Выраженные фиброзные изменения и формирование «сотого легкого» не характерны для КОП.

При цитологическом исследовании БАЛ, как правило, обнаруживают высокий лимфоцитоз (>25%), пропорция нейтрофилов и эозинофилов также повышена [36]. Также могут встречаться пенистые макрофаги, тучные и плазматические клетки. Соотношение CD4/CD8 обычно снижено. Трансбронхиальная биопсия может показать характерные морфологические признаки КОП, но не позволяет исключить ассоциированные изменения. Для гистологической верификации КОП рекомендовано проведение открытой или торакоскопической биопсии легких.

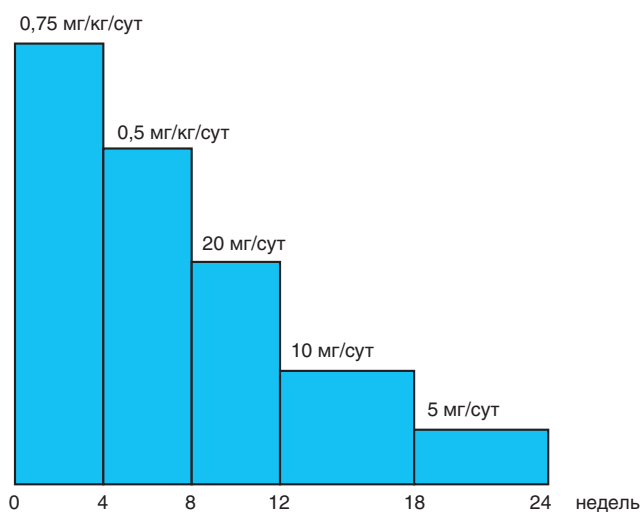


Рис. 15.9. Схема терапии организуемой пневмонии, предложенная Groupe d'étude des maladies orphelines pulmonaire (Lazor и соавт., 2000)

Терапия и прогноз

Спонтанное улучшение при КОП описано, но бывает редко [55]. Терапия выбора при КОП — пероральные ГК. Клиническое улучшение наступает уже через 1–3 сут от начала приема первой дозы, рентгенологические изменения обычно исчезают через несколько недель. Обычно начинают с преднизолона в дозе 0,75 мг/кг/сут, затем через 2–4 нед дозу постепенно уменьшают, общая длительность терапии ГК варьирует от 6 до 12 мес (рис. 15.9) [73]. При снижении дозы ГК рецидивы заболевания возникают довольно часто — в 58%, в такой ситуации вновь увеличивают дозу стероидов [57]. Прогноз при КОП обычно благоприятный, большинство больных полностью излечиваются при приеме ГК. Однако в редких случаях наблюдаются плохой ответ на стероиды и неуклонно прогрессирующее течение КОП [74]. Предикторами прогрессирующего течения КОП являются преимущественно ретикулярный тип по данным КТ, отсутствие лимфоцитоза в БАЛ [55]. У таких больных рекомендовано использование цитостатиков (циклофосфида, азатиоприна).

Десквамативная интерстициальная пневмония

ДИП является довольно редким заболеванием из группы ИИП [75]. Первое описание ДИП было сделано в 1965 г. Liebow и соавт. [76]. На протяжении многих лет ДИП рассматривали как раннюю, клеточную стадию ИЛФ, в то время как считалось, что ОИП является поздней, фибротической стадией того же самого заболевания [3]. Однако в настоящее время ДИП считается самостоятельным заболеванием [1]. Сам термин «десквамативная интерстициальная пневмония» не является точным, скорее всего это дань историческим традициям, так как ранее предполагалось, что основными клеточными элементами, выявляемыми в просвете альвеол, являются десквамированные эпителиальные клетки [76], а не альвеолярные макрофаги, как было установлено позднее [3].

Эпидемиология ДИП практически не изучена [75]. По данным трех работ, представлявших описание больных ДИП, средний возраст пациентов на момент появления симптомов ДИП составлял 42, 42 и 46 лет [13, 78, 79]. Среди всех больных ДИП более 90% являлись курильщиками [3, 78, 79]. Кроме того, описаны редкие случаи ДИП, ассоциированной с другими состояниями, — СЗСТ, реакциями на лекарственные препараты, экспозицией к факторам внешней среды [13, 78, 79]. Фокальная аккумуляция макрофагов в паренхиме легких получила название «ДИП-подобные реакции», такая картина может присутствовать при ряде других заболеваний легких

[80]. Гистологическая картина ДИП была также описана у детей с мутацией гена, кодирующего протеин сурфактанта С [81].

Клиническая картина

Самым частым симптомом ДИП, как и при других ИИП, является одышка, возникающая сначала при физической нагрузке, а по мере прогрессирования заболевания — и в покое. По данным разных исследований, одышка встречается у 85–100% больных и является главной причиной обращения больных за медицинской помощью [76–78]. Вторым по частоте симптомом ДИП является кашель, чаще всего сухой или с продукцией скудной мокроты, жалобы на кашель предъявляют 40–80% больных ДИП (табл. 15.5) [76–79]. Начало заболевания обычно незаметное, постепенное. Системные признаки (лихорадка, артралгии и др.) встречаются редко [76–79]. При физикальном обследовании примерно у половины больных присутствует крепитация; кроме того, также довольно часто у больных ДИП (13–50%) выявляют симптом «барабанных палочек» [76–79]. Лабораторные показатели при ДИП не дают дополнительной информации.

Таблица 15.5. Эпидемиологические, клинические и функциональные особенности больных с десквамативной интерстициальной пневмонией и респираторным бронхолитом, ассоциированным с интерстициальным заболеванием легких

Показатель	ДИП (n=23)	РБ-ИЗЛ (n=12)
Мужчины, n (%)	11 (48)	8 (67)
Возраст, лет	46±10	43±7
Анамнез курения		
Курильщики	18 (78)	10 (83)
Экс-курильщики	2 (8)	2 (17)
Некурящие	3 (13)	0 (0)
Статус курения, пачек/лет	38±21	29±21
Симптомы		
Нет	1 (4)	1 (8)
Одышка	20 (87)	9 (75)
Кашель	10 (43)	6 (50)
Боли в грудной клетке	4 (17)	1 (8)
Физикальные признаки		
Крепитация	13 (57)	5 (42)
Симптом «барабанных палочек»	6 (26)	3 (25)
Функция внешнего дыхания (ФВД)		
Рестрикция	6 (30)	5 (50)
Обструкция	3 (15)	3 (30)
Снижение DL _{CO}	7 (35)	1 (10)
Нет изменений	4 (20)	1 (10)

Наиболее частым изменением ДИП, выявляемым при проведении функциональных тестов, является выраженное снижение DL_{CO} [76–78]. У больных ДИП показатели DL_{CO} очень редко лежат в нормальном диапазоне и чаще всего снижены до 50% и менее от должных величин. При далеко зашедших стадиях заболевания у больных может наблюдаться гипоксемия, которая заметно усиливается при физической нагрузке. При ДИП возможно нарушение вентиляции и по обструктивному и по рестриктивному типу, хотя рестриктивные нарушения встречаются в 2 раза чаще (см. табл. 15.5) [78–79].

Рентгенологическая картина

Как правило, у больных ДИП при проведении обычной рентгенографии грудной клетки очень редко не находят никаких изменений [76–78, 82]. Самыми частыми изменениями (и по данным рентгенографии, и по данным КТВР) являются двусторонние поля затемнений по типу «матового стекла», чаще всего локализующиеся в нижних отделах легких (рис. 15.10) [76, 82]. Кроме того, ретикулярные изменения, обычно локализованные и негрубые, могут быть выявлены на КТВР примерно у 50% больных ДИП [76, 79, 82]. Зоны фиброза обычно располагаются субплеврально в базальных отделах легких. Зоны «матового стекла» у больных ДИП в 60% случаев имеют преимущественно периферическое распределение, у 25% больных — пятнистое распределение и у 15% — диффузное распределение [82]. У большинства больных на фоне терапии ГК наблюдается уменьшение или полное разрешение затемнений по типу «матового стекла» [82]. Примерно в 20% случаев изменения по типу «матового стекла» трансформируются в ретикулярные изменения, что означает развитие легочного фиброза [82].

Морфологическая картина

Кардинальным признаком ДИП является содержание значительного количества макрофагов в просвете альвеол [76, 79]. Альвеолы выстланы гиперплазированными альвеолоцитами 2-го типа. Альвеолярные перегородки инфильтрованы лимфоцитами, иногда эозинофилами, может наблюдаться небольшое повышение содержания мезенхимальных клеток, однако фиброз, как правило, выражен незначительно (рис. 15.11, см. [8]). Для ДИП характерно наличие картины гомогенного поражения на протяжении всей легочной паренхимы [3]. В отличие от ИЛФ фокусы фиброblastов для данной формы ИИП не характерны [3]. В жидкости БАЛ основным клеточным элементом является альвеолярный макрофаг с гранулами «пигмента курильщика» [75]. Окраска на железо помогает выявить в альвеолярных макрофагах пигмент гемосидерина [75].

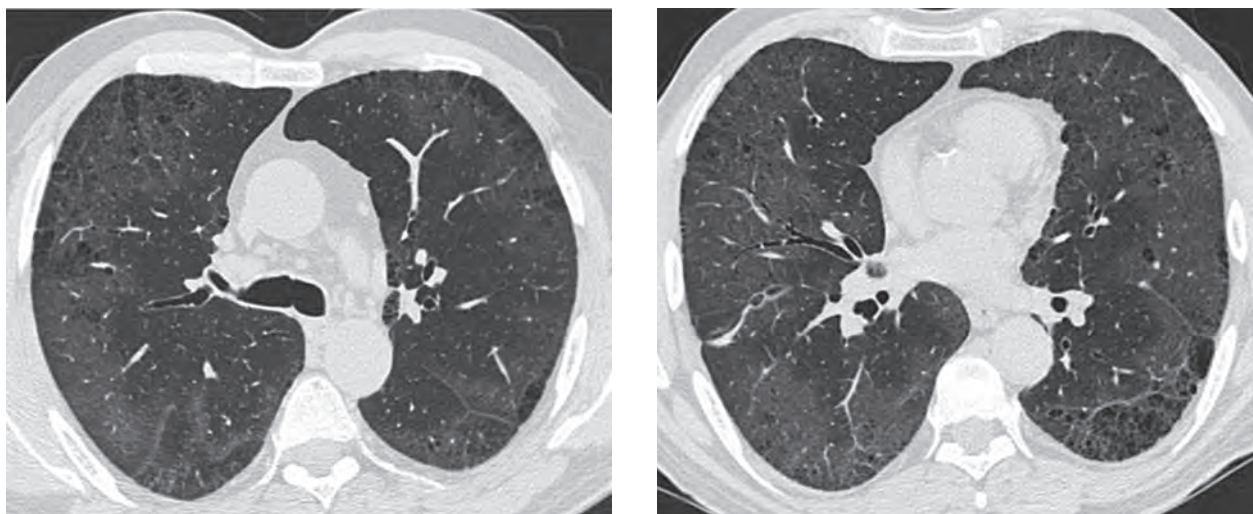


Рис. 15.10. Компьютерная томограмма легких у больного идиопатической десквамативной интерстициальной пневмонией: двусторонние изменения по типу «матового стекла», тракционные бронхоэктазы, центриацинарная эмфизема, единичные кисты

Диагноз, лечение и прогноз

Диагноз ДИП должен быть рассмотрен при наличии соответствующей клинической картины (одышка, сухой кашель, симптом «барабанных палочек»), эпидемиологических факторов (курильщик, возраст 40–60 лет), функциональных параметров (снижение DL_{CO}) и рентгенологических признаков (симметричные двусторонние изменения по типу «матового стекла» в базальных отделах легких) [84]. При наличии сомнительной картины рекомендовано проведение торакоскопической биопсии легких [2]. Биопсия легких необходима для исключения более агрессивных форм ИЗЛ.

Отказ от курения является первым шагом лечения ДИП, так как показано, что данное мероприятие часто приводит к обратному развитию заболевания [85]. Для большинства больных ДИП основным лечением является терапия преднизолоном в средних дозах [84]. Несмотря на то что нет подтверждения эффективности данной терапии при ДИП, полученных в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), терапия ГК обычно рекомендована больным с выраженными симптомами, изменениями ФВД и КТВР, а также при быстром прогрессировании заболевания. Начальная доза преднизолона обычно назначается на 1–2 мес, а затем дозу препарата постепенно снижают на протяжении 6–9 мес [86]. На фоне терапии ГК клиническое улучшение или стабилизация течения заболевания наблюдается приблизительно у 2/3 больных ДИП [78, 83]. Значение цитостатиков при данной форме ИИП пока не ясно.

Выживаемость при ДИП выгодно отличается от ИЛФ, 5- и 10-летняя выживаемость составляет 95,2 и 69,6% соответственно [78]. Однако в ряде случаев описано быстрое прогрессирование ДИП с очень плохим прогнозом [77, 78].

Респираторный бронхолит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких

РБ-ИЗЛ — заболевание из группы ИИП, при котором, как следует из названия, РБ сочетается с поражением альвеол и легочного интерстиция [87]; данная форма заболевания впервые была описана Myers в 1987 г. [88]. Некоторые эксперты рассматривают РБ-ИЗЛ как вариант ДИП с пятнистым, а не диффузным паттерном поражения легочной паренхимы и преимущественной локализацией в перибронхиолярных отделах [86].

Клиническая картина

Данное заболевание встречается у курильщиков со стажем курения более 30 пачек/лет. РБ-ИЗЛ в отличие от простого РБ протекает с наличием респираторных симптомов: одышка (77%), кашель (77%), продукция мокроты (27%) (см. табл. 15.5) [78, 88]. Средний возраст больных РБ-ИЗЛ колеблется от 30 до 40 лет [78, 88]. При аускультации выслушивается крепитация. В одном исследовании морфологическая картина РБ-ИЗЛ наблюдалась в 67% случаев у больных с первичным спонтанным пневмотораксом [90].

Функциональные легочные тесты практически всегда выявляют снижение DL_{CO} , умеренно выраженный рестриктивный синдром, часто в сочетании с бронхиальной обструкцией (см. табл. 15.5) [78]. При КТВР обычно выявляют центролобулярные узелки и очаги «матового стекла» (рис. 15.12), а также зоны мозаичной олигэмии (воздушные ловушки) [91]. Данные изменения чаще всего локализируются в верхних отделах легких [89, 91].



Рис. 15.12. Компьютерная томограмма легких у больного респираторным бронхитом, ассоциированным с интерстициальным заболеванием легких: центролобулярные узелки (белые стрелки), изменения по типу «матового стекла» (черные стрелки), центриацинарная эмфизема (белый указатель)

Морфологическая картина

Морфологическая картина РБ-ИЗЛ характеризуется аккумуляцией пигментированных макрофагов в просвете респираторных бронхиол и подлежащих альвеол, утолщением альвеолярных перегородок вокруг бронхиол (рис. 15.13, см. [89]). Наличие пигмента в макрофагах является следствием курения, пигмент дает положительную окраску на железо [92]. По сравнению с РБ при РБ-ИЗЛ воспалительный процесс в легочном интерстиции более выражен. Для цитологической картины БАЛ характерны повышенный цитоз, более 90% всех клеток представлены макрофагами, возможен небольшой нейтрофилез [89].

Диагноз, лечение и прогноз

Постановка диагноза РБ-ИЗЛ требует наличия характерной клинической картины (особенно — курение в течение последних 6 мес), рентгенологической картины и биопсии легких, которая позволяет исключить более агрессивные формы диффузных ИЗЛ [87, 89]. Трансбронхиальная биопсия легких не позволяет провести дифференциальный диагноз между ДИП и РБ-ИЗЛ, поэтому «золотым стандартом» диагностики РБ-ИЗЛ остается открытая или торакоскопическая биопсия легких.

Часто прекращение курения приводит к полному разрешению заболевания, в ряде случаев могут потребоваться небольшие дозы ГК [78]. По данным одного исследования, улучшение состояния после прекращения курения наблюдается у 69% больных РБ-ИЗЛ [79]. Роль ГК при данной форме ИИП точно не установлена [79]. Прогноз при РБ-ИЗЛ более благоприятный, чем при ИЛФ, однако все-таки данное заболевание в ряде случаев может иметь неуклонно прогрессирующее течение и стать причиной смерти больных. В исследовании

Руи и соавт. 7-летняя выживаемость больных РБ-ИЗЛ составила 75% [79].

Острая интерстициальная пневмония

Первые упоминания об ОсИП относятся к 1935 г., когда Hamman и Rich описали четырех больных с быстро прогрессирующей дыхательной недостаточностью, приведшей к смерти пациентов в течение 6 мес от начала возникновения болезни [93]. На аутопсии был обнаружен выраженный распространенный фиброз легких, и авторы назвали заболевание фульминантный диффузный интерстициальный фиброз легких (fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs) или острый диффузный интерстициальный фиброз легких (acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs) [93, 94]. Длительное время синдромом Hamman–Rich назывались и заболевания с хроническим течением (в первую очередь ИЛФ), однако в настоящее время синдром только ОИП можно отнести к синдрому Hamman–Rich [1, 2]. В 1990 г. аутопсийные препараты больных, описанных Hamman и Rich, были вновь пересмотрены Olson и соавт., и оказалось, что морфологическая картина данных больных полностью соответствует критериям ОсИП [95].

Несмотря на то что ОсИП была описана впервые в 1935 г., в самостоятельную форму данное заболевание было выделено в лишь в 1986 г. [6]. В современных руководствах ОсИП рассматривается как заболевание, характеризующееся прогрессирующей дыхательной недостаточностью, в большинстве случаев приводящей к летальному исходу. Клиническая картина напоминает острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), однако при ОсИП неизвестна причина заболевания и отсутствует вовлечение в процесс других систем организма (т.е. полиорганная недостаточность) [96]. В настоящее время в мировой литературе описано менее 200 случаев ОсИП, что связано не столько с редкостью заболевания, сколько со сложностью его диагностики [97–100].

Причины острой интерстициальной пневмонии

Среди потенциальных причинных факторов заболевания рассматривают воздействие инфекционных факторов или токсинов, генетическую предрасположенность либо комбинацию этих факторов. В пользу генетической основы ОсИП может свидетельствовать развитие морфологически идентичного заболевания легких (diffuse alveolar damage) при некоторых СЗСТ — системной красной волчанке (СКВ), дерматомиозите (ДМ)/полимиозите (ПМ), ревматоидном полиартрите и других заболеваниях [101]. Возможно, ОсИП является первым проявлением СЗСТ в виде изолированного поражения легких (forme fruste), а вовлечение других органов просто не успевает развиваться, так как больной погибает от ДН. В ис-

следовании Vourkelis и соавт. наличие антинуклеарных антител было обнаружено у 3 из 6 больных ОсИП, у которых проводился этот анализ [102]. В то же время у тех единичных больных, которые пережили ОсИП, пока не описано развитие каких-либо СЗСТ, хотя, возможно, это связано с активной противовоспалительной терапией, которую продолжали получать больные.

Клиническая картина

Для ОсИП характерно очень быстрое нарастание симптомов заболевания. По данным недавних работ, период от появления первых симптомов до обращения за медицинской помощью у большинства больных составляет не более 3 нед и очень редко превышает 2 мес (табл. 15.6) [6, 95, 102]. У большинства больных начало заболевания сопровождается гриппоподобным синдромом. Заболевание может развиваться в любом возрасте: ОсИП описан у больных от 13 до 83 лет [6, 103], средний возраст больных составляет около 54 лет [104]. Заболевание встречается одинаково часто у мужчин и у женщин. Наиболее частыми симптомами ОсИП являются непродуктивный кашель и диспноэ. Лихорадка также является довольно частым признаком и встречается, по данным разных исследований, от 35 до 75% всех больных [102]. К другим симптомам ОсИП относят миалгии, головную боль, слабость. При осмотре обращают на себя внимание тахипноэ, тахикардия, цианоз. При аускультации выслушивают крепитацию (около 70%), реже — сухие свистящие хрипы (около 30%) [102].

Функциональные тесты неспецифичны и выявляют картину, характерную для других диффузных паренхиматозных заболеваний легких — снижение легочных объемов, снижение ДСЛ, однако из-за крайней тяжести больных полноценное функциональное исследование удается провести далеко не всегда [102]. Характерным признаком ОсИП является выраженная гипоксемия, часто рефрактерная к кислородотерапии, что отражает

развитие истинного шунта справа налево [99]. Средний уровень S_pO_2 в исследовании Vourkelis и соавт. составлял 77% [102]. Поэтому большинству больных, описанных в литературе, требовалось проведение механической вентиляции легких.

Рентгенологическая картина острой интерстициальной пневмонии

Рентгенологическая картина при ОсИП выявляет двусторонние пятнистые инфильтраты, распространяющиеся практически на все легочные поля, за исключением реберно-диафрагмальных синусов [105–107]. Легочные поля могут быть уменьшены в размерах, в 30% наблюдается появление небольшого плеврального выпота [108]. Типичными находками КТ легких являются участки пониженной прозрачности паренхимы по типу «матового стекла» (более 90%), дилатация бронхов и нарушение легочной архитектоники. Изменения по типу «матового стекла» чаще всего имеют пятнистое распространение («географическая карта»), причем редко имеют субплевральную локализацию [103]. Участки консолидации, по данным КТ, встречаются в 70–90% случаев и чаще расположены в нижних отделах легких («зависимых зонах») (рис. 15.14) [108, 109]. Частыми КТ-находками являются утолщение интерлобулярных перегородок (75%) и интралобулярные ретикулярные затемнения (70%) [108]. На поздних стадиях заболевания (фаза организации) наблюдаются деформация архитектоники легких, появление тракционных бронхоэктазов (80%) и, реже, кистозных изменений (12%) [108, 109]. По данным Ichikado и соавт., наличие у больных ОсИП участков консолидации или «матового стекла» в комбинации с тракционными бронхоэктазами является предиктором плохого прогноза больных [110]. В отличие от больных с ОРДС КТ-картина больных с ОсИП имеет некоторые особенности: чаще наблюдаются утолщение интерлобулярных перегородок и «сотовые» изменения [108].

Таблица 15.6. Характеристика больных острой интерстициальной пневмонией по данным опубликованных наблюдений

Первый автор	Год публикации	Число больных	Возраст, лет	Пол: м/ж	Длительность симптомов, дни	Тип биопсии: ОБ/Ау	Летальность больных, %
Katzenstein	1986	8	28 (13–50)	3/5	3,5 (0–11)	8/0	87,5
Olson	1990	29	50 (7–74)	14/15	18,3 (1–60)	24/5	58,6
Primack	1993	9	65 (46–83)	7/2	NA	7/2	88,8
Ichikado	1997	14	53 (40–66)	8/6	Менее 30	3/11	100
Johkon	1999	36	61 (22–83)	16/20	22 (20–90)	11/25	89
Vourkelis	2000	13	54 (34–74)	6/7	9,9 (1–60)	10/1	53,8
Bonaccorsi	2003	4	57 (44–67)	3/1	36,8 (17–60)	1/3	75
Quefatieh	2003	8	48 (20–78)	3/5	16,8 (20–78)	8/0	12,5
Parambil	2007	12	61	52/48%	NA	NA	50
Avnon	2009	9	55–80	5/4	12	9/0	100

Примечание. ОБ — открытая биопсия, Ау — аутопсия, NA — нет данных.

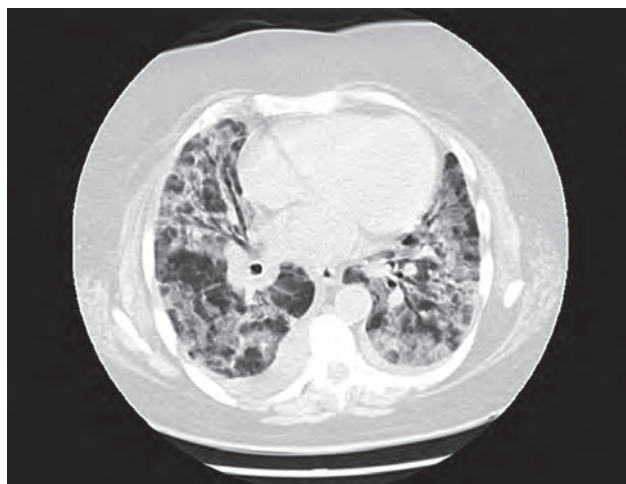



Рис. 15.14. Компьютерная томограмма легких у больного обычной интерстициальной пневмонией: участки консолидации и «матового стекла», воздушные бронхограммы, плевральный выпот

Морфологическая картина

Морфологической основой ОсИП является ранняя и поздняя (ОП) стадия диффузного альвеолярного повреждения [111]. Поражение легких носит диффузный характер. В ранней фазе ОсИП в легких преобладают экссудативные изменения в виде интерстициального и внутриаальвеолярного отека, кровоизлияний, скоплений фибрина в альвеолах; в последующем появляются гиалиновые мембраны и интерстициальное воспаление (рис. 15.15, см. )⁺). Гиалиновые мембраны — гомогенные эозинофильные ленты, повторяющие контуры альвеол. Их наличие сочетается с фибриноидным экссудатом в просветах альвеол с единичными нейтрофилами. Гиалиновые мембраны образуются в конце первых суток от начала заболевания, достигая своего пика к 4–5-м суткам, и сохраняются до 2 нед.

Интерстициальный воспалительный инфильтрат в межальвеолярных перегородках состоит из лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов. Воспаление возникает в конце 2-х суток, достигая своего максимума к 10–11-м суткам. В этот же период в капиллярах межальвеолярных перегородок и в мелких ветвях легочной артерии встречаются фибриновые тромбы разной степени организации. В последующем в течение 3–7 сут от момента повреждения развивается гиперплазия альвеолоцитов 2-го типа, наблюдающаяся в конце острой стадии и имеющая место на всем протяжении стадии организации [95]. Часть альвеолярного экссудата накапливается в межальвеолярных перегородках, имитируя наличие гиалиновых мембран в них, иногда гиалин определяется в цитоплазме альвеолоцитов 2-го типа [3, 12].

В период прогрессирования процесса развивается фиброз вокруг альвеолярных ходов. Этот фиброз вначале характеризуется накоплением

фибробластов, миофибробластов, моноцитов при минимальном отложении коллагеновых волокон. При электронной микроскопии описаны преобладание пролиферации фибробластов, коллапс и изменение конфигурации альвеол [6]. Спадение альвеол, резпителизация и пролиферация альвеолоцитов 2-го типа приводят к утолщению межальвеолярных перегородок [95]. В острой фазе встречаются тромбы разной степени организации, которые можно наблюдать и в последующем. Кроме того, в поздней стадии развиваются фиброз интимы и гипертрофия мышечной оболочки мелких ветвей легочной артерии и артериол с сужением их просветов вплоть до полной облитерации [113]. При тяжелом течении диффузного альвеолярного повреждения в течение нескольких недель за счет фиброза происходит реструктуризация легочной ткани вплоть до образования «сот». Морфологические изменения при ОсИП обычно носят относительно гомогенный характер, что отражает быстрое течение заболевания [3].

Цитологическая картина БАЛ характеризует­ся повышенным числом клеточных элементов, с преобладанием нейтрофилов (37–74%) [114]. Также возможными находками БАЛ могут быть атипичные эпителиальные клетки с признаками вакуолизации цитоплазмы, часто эпителиальные клетки аккумулярованы в виде кластеров, возможно присутствие в БАЛ цианофильного экстрацеллюлярного материала (признак диффузного альвеолярного повреждения) [114].

Диагноз, течение и прогноз

Для морфологической верификации диагноза можно провести открытую или торакоскопическую биопсию легких [115]. Однако, к сожалению, из-за крайней тяжести больных с ОсИП проведение данной диагностической процедуры чаще всего невозможно. Все описанные в литературе морфологические изменения ОсИП основаны на данных аутопсии или открытой биопсии легких, выполненной во время проведения больным искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В ряде случаев морфологическая диагностика ОсИП может быть основана на материале, полученном при проведении трансбронхиальной биопсии легких [98, 114].

Заболевание характеризуется фульминантным течением, прогноз плохой, летальность больных ОсИП крайне высока и в среднем составляет 70% (колебания от 12,5% до 100%) (см. табл. 15.6) [95, 102]. Больные, пережившие острую дыхательную недостаточность (ОДН) при ОсИП, в дальнейшем могут иметь следующие сценарии:

- 1) полное восстановление функции легких;
- 2) стабильное течение с персистирующими нарушениями легочных функциональных показателей;
- 3) прогрессирующий легочный фиброз;
- 4) рецидив ОсИП [102].

По данным Olson и соавт., у больных, выживших после эпизода ОсИП, наблюдалось стабильное состояние в течение, как минимум, 2 лет наблюдения, у некоторых больных было отмечено стойкое снижение легочных функциональных показателей [95]. Больные, пережившие ОДН при ОсИП, описанные в работе Quefatief и соавт., также имели благоприятное течение заболевания: отсутствовали какие-либо симптомы; по данным функционального исследования, сохранялись легкие рестриктивные нарушения [115].

Эти данные контрастируют с наблюдениями Vourkelis и соавт., которые отмечали стойкие функциональные нарушения у 5 из 6 выживших больных, и у 3 из этих 6 больных отмечено повторное развитие ОсИП, приведшее к гибели больных в течение ближайших 4 лет [102]. В целом, прогноз при ОсИП существенно не отличается от прогноза ОРДС, при котором летальность составляет около 50% [116].

Дифференциальный диагноз острой интерстициальной пневмонии

Дифференциальный диагноз ОсИП чаще всего проводится с двусторонней бактериальной пневмонией, ОРДС, ИЛФ, КОП, острой эозинофильной пневмонией. Дифференциальный диагноз ОсИП с обострением ИЛФ представлен в табл. 15.7.

Терапия острой интерстициальной пневмонии

Эффективной терапии ОсИП в настоящее время не существует. В большинстве описанных случаев ОсИП больные получали высокие дозы ГК, однако несмотря на это летальность при данном заболевании очень высока. Относительно недавно была показана эффективность метилпредни-

золона у больных с фибропролиферативной фазой ОРДС (позже 5–10-го дня от начала заболевания): отмечено улучшение индекса повреждения легких, полиорганной недостаточности и улучшение выживаемости больных в течение 60 дней [116]. Однако, несмотря на сходную морфологическую картину при ОсИП и ОРДС, данные заболевания имеют различный патогенез, что, вероятно, может объяснить различную эффективность терапии стероидами — очень часто при ОсИП они не приводят к улучшению клинической картины [102]. Тем не менее эксперты рекомендуют использовать при ОсИП метилпреднизолон в/в в дозе 2 мг/кг/сут [104].

Обязательными компонентами терапии ОсИП являются кислородотерапия и респираторная поддержка. Тактика респираторной поддержки не отличается от той, что принята в настоящее время при ОРДС, — протективная вентиляция легких [99].

Лимфоцитарная интерстициальная пневмония

ЛИП является одним из наиболее редко встречающихся заболеваний из группы ИИП. Заболевание было впервые описано Liebow и Carrington в 1969 г. как доброкачественное лимфопротективное заболевание, ограниченное легкими [4]. Как следует из названия, в основе заболевания лежит распространенная гомогенная лимфоцитарная инфильтрация легочного интерстиция [117]. Морфологический диагноз ЛИП очень сложен, так как сходную гистологическую картину имеют некоторые заболевания, ассоциированные с массивной лимфоцитарной инфильтрацией ткани легких: псевдолимфома, первичная лимфома, лимфоматозный гранулематоз, добро-

Таблица 15.7. Дифференциальный диагноз острой интерстициальной пневмонии

Характеристика	ОИП	ИЛФ	Обострение ИЛФ
Начало	Острое (1–2 нед)	Хроническое (>6 мес)	Острое на фоне хронического
Рентгенография легких	Диффузные двусторонние затемнения	Диффузные ретикулярные затемнения в нижних зонах ± «сотовые» изменения	Новые очаги затемнения на фоне диффузного ретикулярного паттерна, прогрессирование консолидации
КТ легких	Диффузные затемнения по типу «матового стекла», консолидация	Нерегулярные линейные тени, тракционные бронхоэктазы, «сотовые» изменения, преимущественно субплеврально, в нижних зонах	Новые тени по типу «матового стекла» на фоне диффузного ретикулярного паттерна, прогрессирование консолидации
Морфология	Гомогенное диффузное альвеолярное повреждение, фокальные гиалиновые мембраны	ОИП: гетерогенные очаги субплеврального фиброза, фокусы фибробластов, «сотовые» изменения	Сочетание диффузного альвеолярного повреждения и ОИП
Лечение	Механическая вентиляция, стероиды, цитостатики	Стероиды ± цитостатики	Стероиды ± цитостатики, повышение дозы
Прогноз	Летальность 75% в течение 6 мес	Летальность 50% в течение 5 лет	Летальность 50% в течение 1 мес

качественный лимфоматоидный ангиит с гранулематозом, ангиоиммунобластная лимфоаденопатия [118]. ЛИП, в свою очередь, в большинстве случаев ассоциирована с другими иммунологическими заболеваниями, чаще всего — с синдромом Шегрена (более 50% всех ЛИП), идиопатические формы ЛИП занимают около 20% от всех форм ЛИП [119].

Клиническая картина

ЛИП встречается чаще всего у женщин, обычно в возрасте 40–60 лет. В одном исследовании, представившем серию наблюдений за 15 больными ЛИП, женщины составили более 70% всей группы, средний возраст был 47 ± 19 лет [119]. Заболевание также описано у детей с гипогаммаглобулинемией и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Большинство больных ЛИП — некурящие (около 75%). Начало заболевания чаще всего незаметное, постепенное. Длительность заболевания на момент обращения за медицинской помощью варьирует от 2 до 12 мес [119]. Ведущим клиническим симптомом при ЛИП, как и при других ИИП, является одышка, усиливающаяся при физических нагрузках. Одышка встречается практически у всех больных — 100% в серии больных, описанных Cha и соавт. [119]. Кашель является вторым по частоте симптомом, его распространенность среди больных ЛИП — более 50%, чаще кашель сухой, но приблизительно у 30% больных отмечается продукция небольшого количества слизистой мокроты [119]. Довольно часто больные ЛИП предъявляют жалобы системного характера: утомляемость (более 80%), артралгии (около 40%), лихорадка (более 30%), снижение массы тела (более 30%) [119].

При аускультации у большинства больных в базальных отделах легких выслушивают крепитацию (более 70%), иногда — сухие свистящие хрипы (около 7%). У ряда больных обнаруживают симптом «барабанных палочек» (более 10%) [119].

При проведении ФВД у большинства больных выявляют нарушение вентиляции по рестриктивному типу и умеренное снижение DL_{CO} (в среднем около 60% от должных величин). Нередко на поздних стадиях ЛИП присутствует гипоксемия, которая усиливается во время физической нагрузки [119].

Рентгенологическая картина

Рентгенологическая картина ЛИП довольно неспецифична, наиболее часто встречаются ретикулярные изменения в базальных отделах. По мере прогрессирования заболевания может присутствовать смешанный альвеолярно-ретикулярный паттерн. Основными признаками ЛИП, по данным КТВР, являются изменения по типу «матового стекла», утолщение межальвеолярных перегородок, центролобулярные узелки, кистозные полости и небольшие участки консолидации легочной



Рис. 15.16. Компьютерная томограмма — картина при лимфоцитарной интерстициальной пневмонии: изменения по типу «матового стекла», множественные тонкостенные кисты

паренхимы (рис. 15.16) [61]. При благоприятном течении заболевания большинство данных изменений, за исключением кист, претерпевают обратное развитие. При прогрессировании ЛИП описаны появление новых кист, которые возникают, как правило, на месте центролобулярных узелков, и появление участков «сотового легкого» на месте изменений по типу консолидации [61].

Морфологическая картина

Морфологическая картина ЛИП представлена выраженной распространенной лимфоцитарной инфильтрацией альвеолярных перегородок, перибронхиолярного и периваскулярного интерстиция (рис. 15.17, см. ☞*). Лимфоциты при ЛИП — политипные (могут быть обнаружены и В-, и Т-лимфоциты), что является главным отличием данного заболевания от легочной лимфомы, при которой лимфоцитарные инфильтраты состоят из монотипных лимфоцитов. Кроме лимфоцитов, при ЛИП в состав клеточных инфильтратов могут входить плазматические клетки и альвеолярные макрофаги [118]. Также характерными морфологическими находками при ЛИП являются аккумуляция в интерстиции легких крупных ретикулоэндотелиальных, моноклеарных и гигантских клеток, которые формируют неказефицирующиеся гранулемы, депозиция амилоида в периваскулярном и парасептальном интерстиции, наличие хорошо сформированных лимфоидных герминальных центров [117]. Довольно часто лимфоцитарные инфильтраты легочной паренхимы ассоциированы с перибронхиальными лимфоидными фолликулами (фолликулярный бронхиолит).

ЛИП отличается от других клеточных форм ИИП — ДИП и НИП — наличием монотонной лимфоцитарной инфильтрации интерстиция и альвеол [117, 120].

Характерной картиной цитологического исследования жидкости БАЛ являются повышенный цитоз и значительное число лимфоцитов (более 30%). Среди пула лимфоцитов преобладают Т-лимфоциты (около 3/4), число CD4 и CD8 приблизительно одинаково [119]. В жидкости БАЛ также повышено число нейтрофилов (более 15%) и эозинофилов (в среднем около 7,5%) [119].

Диагноз, лечение и прогноз

Для постановки достоверного диагноза ЛИП обычно требуется проведение открытой биопсии легких. Основу терапии ЛИП составляют ГК. Дозы и длительность терапии приблизительно такие же, как и при других клеточных формах ИИП, например, ДИП. На фоне противовоспалительной терапии улучшение или стабилизация заболевания отмечается у большинства больных (около 80%), хотя у остальной небольшой группы больных наблюдается медленное, но неуклонное прогрессирование заболевания [119]. Кроме ГК, у больных ЛИП применялись попытки терапии азатиоприном, циклофосфамидом, метотрексатом и циклоспорином [119].

Течение ЛИП, в целом, более благоприятное по сравнению с ИЛФ. Описано полное разрешение заболевания на фоне терапии ГК. По данным исследования Cha и соавт., средняя выживаемость больных ЛИП составляет 11,5 года [119]. Выживаемость выше у больных с идиопатическими формами ЛИП. Описано несколько случаев трансформации ЛИП в малоактивную легочную лимфому [121], однако последние данные ставят под сомнение возможность такой трансформации [119].

Идиопатический плевропаренхиматозный фиброэластоз

Идиопатический плевропаренхиматозный фиброэластоз является редким заболеванием, представляющим собой фиброз с вовлечением плевры и субплевральных отделов легочной паренхимы, преимущественно в верхних долях. При КТВР выявляют субплевральные участки консолидации с тракционными бронхоэктазами, нарушением архитектоники легочной ткани и уменьшением объема верхних долей (рис. 15.18, а) [122, 123]. Фиброз захватывает эластическую ткань, но может присутствовать и интраальвеолярный фиброз [122–126]. Заболевание развивается у взрослых, в среднем в возрасте 57 лет, без половых различий [122]. Примерно у 50% больных в анамнезе были рецидивирующие инфекции. Часто развиваются пневмотораксы. У небольшого числа больных обнаруживают семейный анамнез ИЗЛ и неспецифические аутоантитела. Гистологически выявляют плотную субплевральную фиброэластозную ткань с резкими переходами до нормальной легочной

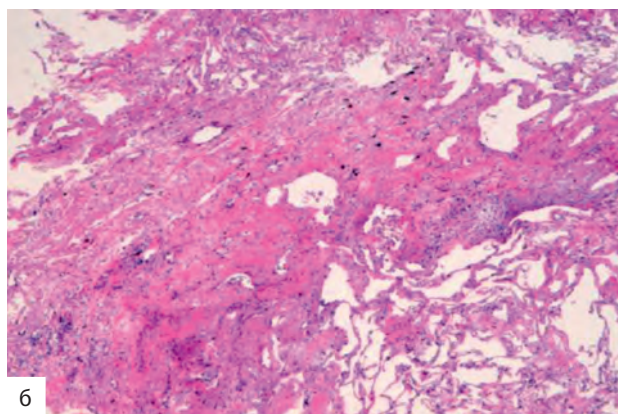
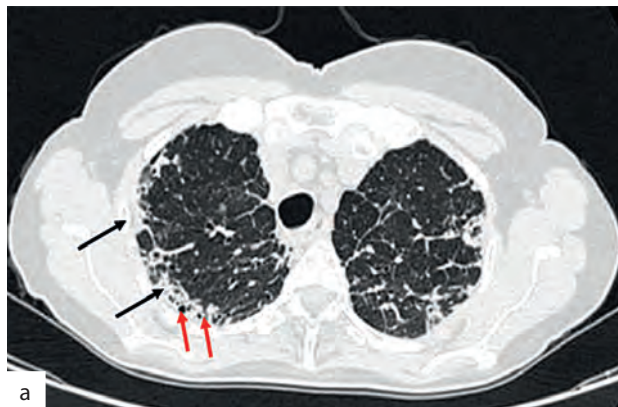


Рис. 15.18. Идиопатический плевропаренхиматозный фиброэластоз: а — компьютерная томограмма: выраженные субплевральные утолщения, консолидаты (черные стрелки), ретикулярные изменения паренхимы верхних долей, субплевральные микрокисты (красные стрелки), бронхоэктазы; б — гистологическое исследование: плотная субплевральная фиброэластозная ткань с резкими переходами до нормальной легочной паренхимы

паренхимы (рис. 15.18, б). У 60% пациентов болезнь прогрессирует, у 40% приводит к летальному исходу [122, 127].

Острая фибринозная организующаяся пневмония

Острая фибринозная ОП впервые описана у 17 больных с острой дыхательной недостаточностью, первоначально она рассматривалась как новый вид ИИП [128]. Основными изменениями на КТВР являются двусторонние затемнения в базальных отделах и участки консолидации (рис. 15.19, а). Гистологически преобладают интраальвеолярные отложения фибрина и связанная с этим ОП (рис. 15.19, б). Классические гиалиновые мембраны, как при диффузном альвеолярном повреждении, отсутствуют. Острая фибринозная ОП может представлять собой гистологический вариант в рамках клинического спектра диффузного альвеолярного повреждения и ОП, или может быть связана с проведением биопсии. Острая

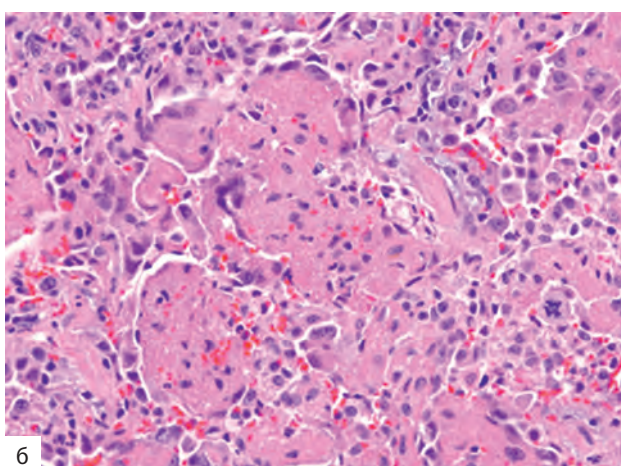


Рис. 15.19. Острая фибринозная организуемая пневмония: а — компьютерная томограмма: нечетко очерченные участки консолидации, расположенные преимущественно перибронховаскулярно и в базальных отделах, плевральный выпот; б — гистологическое исследование: внутриальвеолярные скопления фибрина

фибринозная ОП может быть идиопатической или сопровождать СЗСТ [129], гиперчувствительный пневмонит [130] либо лекарственные повреждения легких [131]. Поскольку аналогичные изменения встречаются при эозинофильной пневмонии, следует дифференцировать острую фибринозную ОП с этим заболеванием по отсутствию эозинофилии в легочной ткани и крови.

Бронхиолоцентрические паттерны идиопатической интерстициальной пневмонии

В последнее время в нескольких небольших ретроспективных сериях наблюдений описаны бронхиолоцентрические фиброзно-воспалительные изменения (рис. 15.20) [132–135]. В двух исследованиях предполагалось, что выявленные изменения могут представлять собой ИИП, раз-

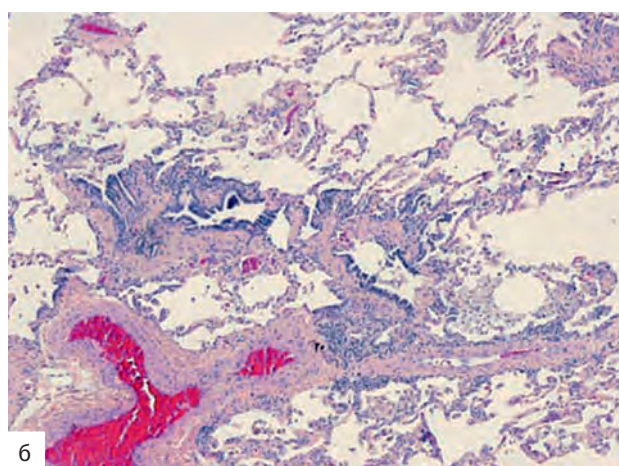
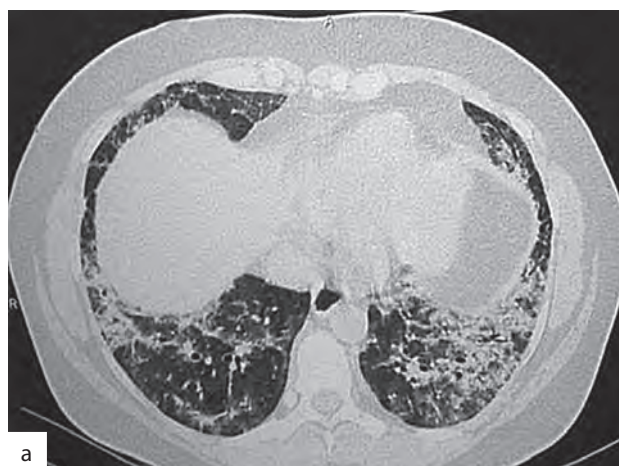


Рис. 15.20. Идиопатическая бронхиолоцентрическая интерстициальная пневмония: а — компьютерная томограмма: изменения по типу «матового стекла», уплотнение внутридолькового интерстиция, иррегулярные зоны с фокальными консолидатами; б — гистологическое исследование: перибронхиолярная метаплазия с невыраженным фиброзом и мононуклеарным воспалительным инфильтратом

вившуюся в дыхательных путях [132, 134], хотя рентгенологические данные охарактеризованы недостаточно подробно, и в первой серии наблюдений у большинства больных имелись профессиональные или экологические воздействия [132]. В первом исследовании описаны случаи перибронхиолярной метаплазии с ИЗЛ, что, вероятно, отражает заболевание мелких дыхательных путей. В этих случаях картина КТВР была либо нормальной, либо на ней были отражены воздушные ловушки [133].

Неклассифицируемые идиопатические интерстициальные пневмонии

В классификации ATS/ERS 2013 г. выделена группа неклассифицируемых ИИП, что подразумевает невозможность выставить окончательный

диагноз даже после продолжительного многопрофильного обсуждения [136]. Случаи, которые не были классифицированы из-за сочетания нескольких гистологических вариантов ИИП, нередко выявляются при коллагенозах (например, НИП и фолликулярный бронхиолит у больного ревматоидным артритом) или индуцируются приемом лекарств, реже бывают идиопатическими. Если определение варианта ИЗЛ вызывает затруднения или невозможно, лечение должно быть ориентировано на наиболее вероятный диагноз с учетом ожидаемого течения заболевания по результатам многопрофильного обсуждения.

Список литературы

См. @*

15.2. Идиопатический легочный фиброз

С.Н. Авдеев

ИЛФ является наиболее частым заболеванием из группы ИЗЛ и встречается преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста [1–4]. В среднем на долю ИЛФ приходится от 20 до 30% всех случаев ИЗЛ; заболевание, как правило, имеет неуклонно прогрессирующее течение, приводя к развитию ДН и смерти больного. ИЛФ — одна из форм ИИП и среди них также является наиболее распространенным заболеванием [5–8].

Развитие определения идиопатического легочного фиброза

На протяжении последнего десятилетия произошли значительные изменения не только в подходах к диагностике ИЛФ, но и в определении ИЛФ [1, 2, 9].

Возможно, самое первое описание заболевания, которое сегодня называется идиопатический легочный фиброз, было представлено Rindfleisch в 1897 г. как кистозный цирроз легких (*Cirrhosis cystica Pulmonum*) [10]. В течение многих лет ИЛФ (другими синонимами ИЛФ являются идиопатический фиброзирующий альвеолит или криптогенный фиброзирующий альвеолит [3, 11, 12]) определяли как прогрессирующее фиброзное воспалительное заболевание легочной паренхимы неясной природы, которое включало ряд сходных клинико-патологических состояний, которые в настоящее время рассматриваются как отдельные заболевания [1, 5]. Широкое внедрение в клиническую практику КТВР позволило получить более детальное описание картины изменения легочной паренхимы и внести уточнения в морфологическую классификацию ИИП, что сделало возможным проведение дифференциальной диагностики

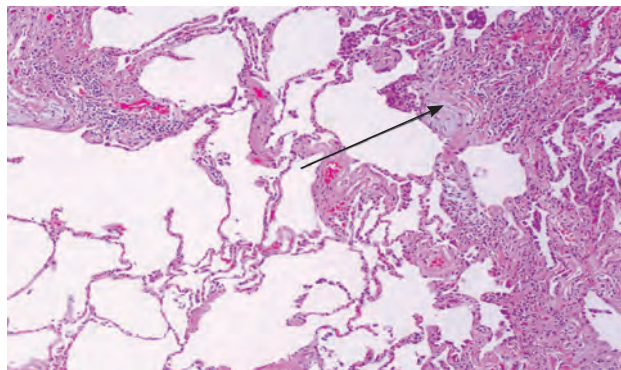


Рис. 15.21. Идиопатический легочный фиброз: гистологическая картина обычной интерстициальной пневмонии, миофибробластический фокус (стрелка)

между различными ИЗЛ и привело к более точному определению ИЛФ [1, 2, 5].

В конце 1990-х гг. в нескольких исследованиях были продемонстрированы взаимосвязи между прогнозом и различными гистопатологическими паттернами ИИП [13–15]. Гистопатологический паттерн ОИП был ассоциирован с самым плохим прогнозом по сравнению с остальными формами ИИП, такими как НИП и ДИП. ОИП — морфологический тип повреждения легких с варибельным неоднородным паттерном, при котором в паренхиме легких чередуются участки нормальной и патологически измененной ткани легких, т.е. временная гетерогенность фиброза, состоящего из очагов фибробластических фокусов, расположенных среди ацеллюлярной плотной фиброзной ткани, что приводит к развитию деформации архитектоники паренхимы и формированию «сотового легкого» [1, 8] (рис. 15.21). Данные изменения преобладают в субплевральных и парасептальных зонах легких. Фибробластические фокусы обычно находятся на границе между участками с фибротически измененной и нормальной легочной паренхимой.

В 2000 г. в международном согласительном документе ИЛФ был определен как гистопатологический паттерн ОИП неизвестной природы, т.е. при отсутствии известной причины повреждения легких, таких как прием лекарственных препаратов, ингаляционные и профессиональные факторы, лучевая терапия и СЗСТ [3]. Данное определение используется и в настоящее время [1].

Эпидемиология

В США заболеваемость ИЛФ варьирует от 7 до 17 на 100 тыс. человек в год, в то время как распространенность ИЛФ варьирует от 20 до 60 человек на 100 тыс. общей популяции [16, 17]. Средний возраст больных на момент установления диагноза ИЛФ колеблется от 50 до 85 лет [1, 3, 4, 18, 19]. ИЛФ достаточно редко встречается у пациентов моложе 50 лет (их общая доля среди больных ИЛФ варьирует от 2 до 15%) [16, 17, 20]. Среди паци-

ентов ИЛФ преобладают мужчины, соотношение мужчин к женщинам составляет приблизительно 1,5:1 [21]. По сравнению со спорадическими формами ИЛФ семейные формы легочного фиброза встречаются у пациентов более молодого возраста [26].

Согласно данным эпидемиологических исследований, показана ассоциация ИЛФ с курением, а также с экспозицией к органическим и неорганическим видам пыли, фармакологической терапией, инфекционным фактором, таким как вирус Эпштейна–Барр [27]. Несмотря на большое количество исследований, продемонстрировавших данные ассоциации, роль этих агентов в этиологии ИЛФ по-прежнему не ясна.

Патогенез

Причины ИЛФ по-прежнему остаются неизвестными. Неэффективность противовоспалительной терапии при лечении ИЛФ, в том числе и высоких доз ГК, стала причиной сомнений о ведущей роли хронического воспаления в развитии фиброза паренхимы при данном заболевании. В настоящее время принято считать, что основным механизмом, приводящим к развитию прогрессирующего легочного фиброза, являются повторные и персистирующие повреждения альвеолярного эпителия с их последующим дезрегулируемым восстановлением [21, 22, 28]. Основными клетками, ответственными за развитие фиброзной перестройки легких, являются миофибробласты и их предшественники [29–31]. Механизмы, лежащие в основе рекрутирования и пролиферации данных клеток, нуждаются в уточнении, однако уже сейчас известно, что они опосредуются с помощью большого количества медиаторов, включающих цитокины, хемокины, фиброгенные факторы, протеины коагуляции, оксиданты и регуляторы апоптоза [32, 33]. Вероятно, интегральным звеном в фибротическом процессе является депозиция компонентов экстрацеллюлярного матрикса [34]. С учетом того, что ИЛФ обычно поражает людей среднего и пожилого возраста, можно предположить, что определенную роль в развитии ИЛФ также играют возрастные биологические изменения, например изменение функции теломер [35]. Данные процессы могут привести к преждевременному клеточному старению альвеолярных клеток и истощению клеток-предшественников, необходимых для альвеолярной регенерации, что приводит к aberrантному восстановлению через развитие фиброза [36]. Также сегодня рассматриваются гипотезы, согласно которым большую роль в развитии легочного фиброза играет механический стресс, например, такой как повторяющееся влияние тракционных сил на периферию «стареющих» легких [37].

Определенный прогресс был достигнут при идентификации генетических детерминант легочного фиброза. Например, недавно выполненные

геномные исследования выявили ассоциацию ИЛФ с однонуклеотидным аллельным вариантом промотора гена *MUC5B*, который присутствует у 38% пациентов ИЛФ [38]. Интересно, что наличие аллельного варианта промотора гена *MUC5B* было связано с лучшим прогнозом у больных ИЛФ [39]. В дополнение к этому в ряде исследований показано, что варианты генов компонентов теломераз были ассоциированы с развитием как семейных форм легочного фиброза, так и ИЛФ [40–42]. К другим генам, вовлеченным в развитие семейного легочного фиброза, относятся гены протеинов сурфактанта С и А2 [43, 44].

Клиническая картина

Основными жалобами у большинства пациентов ИЛФ являются прогрессирующая одышка и сухой кашель [1, 3, 4]. Более редкие симптомы — дискомфорт в грудной клетке или так называемые конституциональные признаки (утомляемость, субфебрильная лихорадка и снижение массы тела). У некоторых пациентов ИЛФ первыми находками являются не респираторные симптомы, а изменение легочных функциональных параметров или КТВР.

Почти у всех пациентов ИЛФ при аускультации выслушивается инспираторная крепитация в заднебазальных отделах легких, которую описывают как хрипы Velcro; около половины всех пациентов имеют изменения концевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек» [1, 3, 4]. У больных с далеко зашедшими изменениями могут присутствовать физикальные признаки легочной гипертензии (ЛГ) и легочного сердца, такие как акцент второго тона над легочной артерией, систолический шум трикуспидальной регургитации, периферические отеки [45, 46]. Цианоз и периферические отеки также относятся к поздним признакам ИЛФ.

Лабораторные тесты

Общий анализ крови может показать повышенную скорость оседания эритроцитов, однако, как правило, уровень гемоглобина и общее число лейкоцитов крови находятся в пределах нормальных значений [1, 3, 4]. У некоторых пациентов ИЛФ обнаруживают повышенные титры антинуклеарных антител, ревматоидного фактора (РФ) или другие аутоантитела, в то же время не удается выявить наличие СЗСТ [1, 3, 4]. В течение последних лет удалось идентифицировать потенциальные диагностические и прогностические биомаркеры периферической крови, характерные для ИЛФ. Данные биомаркеры включают металлопротеиназы-1 и -7, хемокин CCL-18, протеин сурфактанта А, хитиназаподобный протеин YKL-40, свободно циркулирующую дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК),

периостин и остеопонтин [47, 48]. Фактор Krebs von den Lungen 6 является муциновым высокомолекулярным гликопротеином, который в основном экспрессируется на пневмоцитах II типа и эпителиальных клетках респираторных бронхиол. Сывороточный уровень фактора Krebs von den Lungen 6 является маркером повреждения альвеолярных эпителиальных клеток и может быть использован для оценки тяжести ИЗЛ, в том числе ИЛФ [49, 50]. Близким по структуре фактору Krebs von den Lungen 6 является маркер альвеоломуцин (ZEG5) [51].

Рентгенологическая картина идиопатического легочного фиброза

Рентгенография грудной клетки у пациентов ИЛФ чаще всего выявляет двусторонние ретикулярные изменения (усиление легочного рисунка) в нижних и периферических зонах легких. Однако до 10% пациентов ИЛФ имеют абсолютно нормальную рентгенологическую картину [1, 3, 4]. По мере прогрессирования заболевания ретикулярные изменения становятся грубее, легочные объемы уменьшаются, в ряде случаев становятся различимыми периферические изменения по типу «сотового легкого» и признаки ЛГ, такие как расширение диаметра легочной артерии и кардиомегалия.

Одним из основных методов, необходимых для диагностики ИЛФ, является КТВР. Данный метод позволяет получить более детальную картину изменений интраторакальных структур и часто является достаточным диагностическим методом для подтверждения некоторых форм ИЗЛ [4, 52, 53]. КТВР — более чувствительный метод по сравнению с рентгенографией грудной клетки и более аккуратный при проведении дифференциальной диагностики различных форм ИЗЛ.

Достоверный рентгенологический диагноз ОИП может быть установлен при наличии двусторонних ретикулярных затемнений в сочетании с тракционными бронхоэктазами/бронхиолоэктазами, преимущественно в субплевральных отделах, и при наличии субплевральных «сотовых» изменений [4, 52, 53] (рис. 15.22). Однако необходимо отметить, что в ряде случаев «сотовые» изменения бывает очень сложно отличить от тракционных бронхиолоэктазов, субплевральных кист и парасептальной эмфиземы [54]. Если присутствуют изменения по типу «матового стекла», их протяженность должна быть меньше, чем ретикулярных изменений. Также при ИЛФ возможно наличие небольшого увеличения размеров лимфатических узлов, но обычно отсутствуют изменения со стороны плевры. При наличии данных характеристик рентгенологический диагноз ОИП соответствует морфологическому более чем в 90% случаев [4, 52, 53].

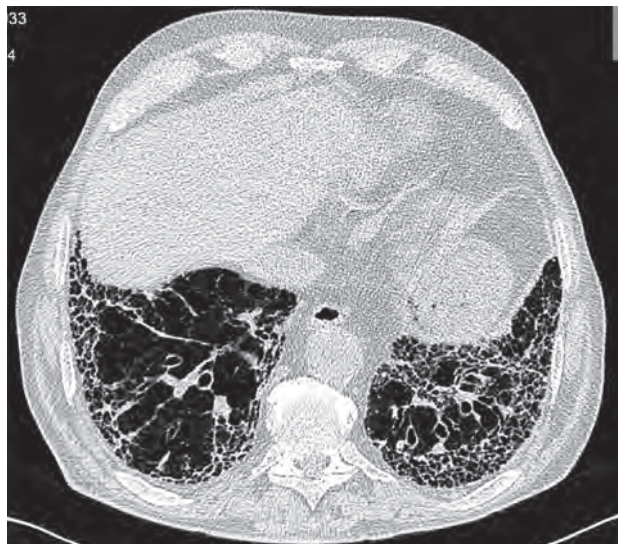


Рис. 15.22. Идиопатический легочный фиброз: компьютерная томограмма обычной интерстициальной пневмонии (ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазы и «сотовые» изменения)

Легочные функциональные тесты

Легочные функциональные тесты у пациентов ИЛФ обычно выявляют рестриктивные изменения легких с уменьшением легочных объемов и снижением ДСЛ [1, 3, 4, 55]. На ранних стадиях ИЛФ может быть выявлено изолированное снижение ДСЛ при нормальных легочных объемах. Одним из ранних признаков нарушения газообмена является расширение альвеоло-артериального градиента по кислороду. Даже при нормальных уровнях насыщения в условиях покоя крови кислородом физическая нагрузка приводит к десатурации, т.е. снижению показателей оксигенации, что также характерно для ИЛФ.

При сочетании ИЛФ и эмфиземы наблюдается относительная нормализация легочных объемов и потоков [56]. Таким образом, у больного с выраженной одышкой при физической нагрузке спирография и бодиплетизмография демонстрируют практически неизменные функциональные показатели. В таких ситуациях, как правило, обнаруживают значительное снижение ДСЛ, а КТВР позволяет выявить в одном и том же легком больного легочный фиброз (в базальных отделах) и эмфизему (в верхних отделах) [57, 58].

Критерии диагноза идиопатического легочного фиброза

Определенный диагноз ИЛФ требует свидетельств наличия паттерна ОИП либо по данным КТВР, либо по данным хирургической биопсии легких (при наличии изменений КТВР, не характерных для ОИП, например преимущественное

поражение верхних отделов, мозаичное уплотнение, диффузные микроузелки), при исключении известных причин заболевания, таких как ингаляционные факторы [например, хронический экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА) и асбестоз] и СЗСТ [1–5, 59] (табл. 15.8). КТВР позволяет поставить точный диагноз ОИП приблизительно у 2/3 пациентов с ИЛФ [4, 60]. У больных с нетипичными изменениями КТВР требуется проведение дополнительных исследований для подтверждения ИЛФ или других форм ИЗЛ. Несмотря на то что трансбронхиальная биопсия в целом считается неадекватным методом морфологической верификации ОИП, трансбронхиальная биопсия и БАЛ позволяют подтвердить другие заболевания из группы ИЗЛ, например саркоидоз, ЭАА, эозинофильную пневмонию, лимфангосклеротичный гистиоцитоз и легочный альвеолярный протеиноз (АП) [4, 5, 61]. Например, лимфоцитоз жидкости БАЛ ($\geq 30\%$ лимфоцитов) у пациента с подозрением на ИЛФ предполагает наличие альтернативного диагноза, такого как НИП или ЭАА [63]. С появлением нового метода забора материала легких — трансбронхиальной криобиопсии, которая дает возможность получить больший объем кусочков легочной ткани при их меньшей деформации (по сравнению с использованием традиционных биопсийных щипцов), появляется надежда, что бронхоскопические методы биопсии будут играть более значимую роль в диагностическом алгоритме ИЛФ [64].

Таблица 15.8. Диагностические критерии идиопатического легочного фиброза

Критерий	Уточнение
1. Исключить известные причины ИЗЛ	Например, экспозиция к профессиональным или средовым фиброгенным агентам, СЗСТ, прием лекарственных препаратов и лучевая терапия
2. Паттерн ОИП	По данным: а) КТВР; б) хирургической биопсии легких при наличии изменений КТВР, не характерных для ОИП

При необходимости для подтверждения диагноза ИЛФ выполняется хирургическая биопсия легких: либо при помощи видеоассистированной торакоскопии, либо путем торакотомии. Для получения репрезентативных образцов легочной ткани хирургическая биопсия легких проводится из разных долей легких. Несмотря на то, что хирургическая биопсия легких считается наиболее точным методом определения гистопатологического паттерна ИЗЛ, сама процедура связана с определенным риском нежелательных явлений, особенно у пациентов с тяжелыми функциональными изменениями, быстрым ухудшением состо-

яния и сопутствующей патологией [65–69]. Таким образом, решение о проведении хирургической биопсии легких должно приниматься индивидуально, с учетом клинической картины, диагностических возможностей, потенциальных преимуществ от достижения достоверного диагноза, с учетом риска данной процедуры и предпочтений пациента.

Так как для установления диагноза ИЛФ требуются клинические, рентгенологические и морфологические данные, мультидисциплинарные соответствия данных находок повышают диагностическую точность [4, 70]. В недавнем международном консенсусе по диагностике и ведению ИЛФ подчеркивается, что наряду с получением критериев ОИП по данным КТВР и биопсии легких для более точного диагноза ИЛФ необходимо мнение мультидисциплинарного консилиума [4]. Любые находки КТВР, не типичные для ИЛФ, должны поднимать вопрос о вероятности диагноза ИЛФ, даже несмотря на то, что хирургическая биопсия легких выявила морфологический паттерн ОИП. Например, такие заболевания, как хронический ЭАА, лекарственно-индуцированные поражения легких, СЗСТ и асбестоз, могут, по данным хирургической биопсии легких, иметь морфологический паттерн ОИП [4, 59, 71].

Клиническое течение идиопатического легочного фиброза

Средняя выживаемость пациентов ИЛФ составляет около 3 лет [3, 4, 13, 19]. Несмотря на то что у многих больных обычно отмечается постепенное неуклонное прогрессирование заболевания в виде нарастания одышки при физической нагрузке и ухудшения функциональных легочных параметров, в индивидуальном плане предсказать течение ИЛФ практически невозможно [72]. У некоторых пациентов в течение месяцев–лет не происходит ухудшения клинических и функциональных параметров, в то время как у других больных может наблюдаться неожиданное быстрое ухудшение в виде развития прогрессирующей ДН. Более того, при ИЛФ описаны различные паттерны прогрессирования заболевания, «медленное» и «быстрое»; причем, по данным пилотного исследования, существуют определенные генетические детерминанты быстрого прогрессирования ИЛФ [73].

Для улучшения предсказания прогноза пациентов ИЛФ предложено несколько систем определения тяжести или стадий ИЛФ, однако ни одна из них пока не получила широкого клинического одобрения [74–76]. Прогрессирующая ДН является причиной смерти приблизительно половины больных ИЛФ, в то время как к другим причинам относятся пневмония, аспирация, инфаркт миокарда, инсульт и другие внелегочные причины [77–78].

Современные подходы к терапии идиопатического легочного фиброза

В последнее десятилетие в связи с улучшением понимания патогенеза ИЛФ подходы к медикаментозной терапии заболевания претерпели значительные изменения [79]. Ранее в течение многих лет считалось, что персистирующий воспалительный процесс в легких приводит к развитию легочного фиброза и необратимым изменениям паренхимы легких [80]. Как следствие этого, в качестве основной терапии ИЛФ рассматривались препараты, подавляющие воспалительный и иммунный ответы — ГК и цитостатики [79]. В настоящее время предпочтение отдают препаратам с антифибротическими свойствами.

Противовоспалительные и иммуномодулирующие препараты

Основными препаратами, назначаемыми пациентам ИЛФ, во многих странах мира длительное время являлись ГК (и, вероятно, они еще продолжают назначаться) [79].

В первом систематическом обзоре, посвященном эффективности ГК при ИЛФ, опубликованном в библиотеке Кокрейна в 2003 г., было отмечено, что не удалось обнаружить ни одного исследования высокого качества, так как все доступные на тот момент исследования имели нерандомизированный ретроспективный дизайн [81], то есть не оказалось формальных доказательств эффективности ГК при ИЛФ. Тот же самый обновленный систематический анализ, опубликованный в 2010 г. [82], не выявил ни одного нового РКИ по использованию стероидов при ИЛФ и, таким образом, вновь подтвердил отсутствие доказательной базы об их роли при ИЛФ.

В исследовании PANTHER-IPF было показано, что тройная терапия (комбинация преднизолона, азатиоприна и ацетилцистеина — режим, популярный в странах Европы в течение последних лет) на самом деле приводила к повышенному риску летальных исходов, госпитализаций или серьезных побочных эффектов у больных ИЛФ (рис. 15.23) [83]. Таким образом, стратегия, направленная на уменьшение легочного воспаления, оказалась неэффективной при ИЛФ [79].

В недавно опубликованных международных рекомендациях по диагностике и ведению пациентов ИЛФ [1] также были высказаны весомые аргументы против назначения ГК при ИЛФ. В данных рекомендациях было подчеркнуто, что возможный риск от назначения длительной терапии ГК намного превышает их пользу, таким образом, ГК не должны использоваться при ИЛФ. Кроме того, в литературе имеется очень низкий уровень доказательств об эффективности нестероидных иммуномодулирующих препаратов при ИЛФ, таких как циклофосфамид, азатиоприн, циклоспорин и колхицин, в виде монотерапии или в виде их сочетания с ГК [84]. Как следствие этого, в международных рекомендациях высказана точка зрения против применения этих препаратов при ИЛФ [1, 2].

Антифибротические и антипролиферативные препараты

В течение последнего десятилетия значительно изменились представления о патогенезе ИЛФ [85]. Так как причина заболевания по-прежнему неизвестна, патогенез его изучен недостаточно. Недавно полученные данные говорят в пользу того, что заболевание, вероятно, является результатом aberrантного репаративного механизма,

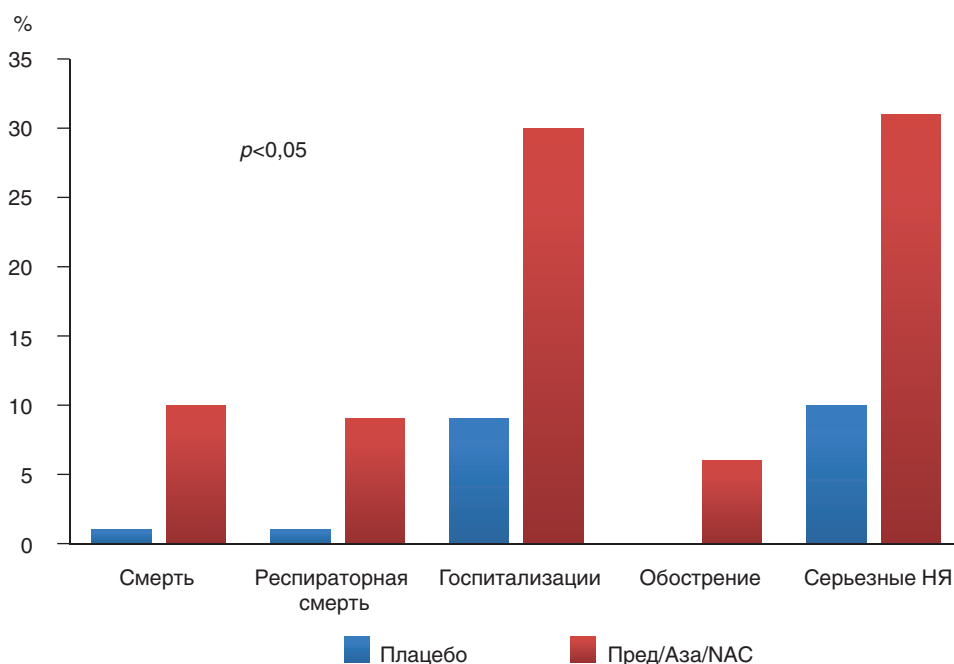


Рис. 15.23. Исследование PANTHER-IPF: влияние тройной терапии и плацебо на смертность, госпитализацию, обострения и серьезные нежелательные явления (НЯ) у больных идиопатическим легочным фиброзом (Raghu G. и соавт., 2012)

который следует за первичным повреждением эпителия легких. Таким образом, заболевание характеризуется пролиферацией и аккумуляцией фибробластов/миофибробластов в легких, с избыточной депозицией экстрацеллюлярного матрикса, что приводит к фибротической деформации архитектоники легких, которую обычно наблюдают рентгенологи и морфологи при изучении легких пациентов ИЛФ. В настоящее время изучаются различные звенья патогенеза ИЛФ, под прицелом находятся ключевые молекулярные медиаторы и потенциальные предшественники миофибробластов, а также механизмы, ответственные за развитие инициального повреждения.

Отражает изменения в понимании механизмов развития легочного фиброза повышенный интерес к препаратам с антифибротическими и антипролиферативными эффектами. В целом, необходимо отметить, что пока количество клинических исследований по изучению таких препаратов относительно невелико, так как сдерживающим фактором для клинических исследований является недостаток доклинических данных: при ИЛФ отсутствуют приемлемые модели заболевания на животных [86]. И, как следствие, основанием для проведения многих клинических исследований служат *post hoc* анализы предыдущих исследований [87].

Интерферон гамма был одним из первых агентов с антифибротическими и иммуномодулирующими свойствами, который изучался у пациентов ИЛФ. Первое небольшое пилотное исследование [88], опубликованное в 1999 г., практически открыло эру РКИ при ИЛФ, так как неожиданные положительные результаты этого исследования стали основанием для последующего проведения двух крупных РКИ по изучению эффективности интерферона гамма при ИЛФ [88, 89]. Несмотря на первые обнадеживающие данные, в обоих исследованиях не удалось показать влияния препарата на важные конечные точки, в том числе на выживаемость больных, прогрессирование заболевания и легочные функциональные показатели; последующий метаанализ также привел к выводам об отсутствии эффективности интерферона гамма при ИЛФ [84]. Таким образом, в современных руководствах приведены обоснованные рекомендации против назначения интерферона гамма у пациентов ИЛФ [91, 92].

При ИЛФ изучались препараты с уже доказанной клинической эффективностью при других заболеваниях, но имеющие антифибротический потенциал действия. Примером являются антагонисты рецепторов эндотелина — препараты, которые с большим успехом используются при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). В первом РКИ 2-й фазы антагонист рецепторов эндотелина А и В бозентан продемонстрировал некоторые положительные эффекты по влиянию на вторичные конечные точки [93], однако последующее иссле-

дование 3-й фазы не подтвердило эффективность бозентана [94]. Исследование ARTEMIS-IPF, в котором изучали эффективность другого селективного антагониста рецепторов эндотелина А — амбризентана, было завершено преждевременно после проведения промежуточного анализа, так как возникли вопросы о безопасности использования препарата при ИЛФ. Таким образом, в настоящее время антагонисты рецепторов эндотелина не рекомендованы для использования у пациентов ИЛФ [1, 2].

Этанерцепт, антагонист фактора некроза опухоли (ФНО)- α , широко используется в ревматологии. Однако в хорошо спланированном РКИ терапия этанерцептом не привела ни к каким положительным эффектам у пациентов ИЛФ [95], поэтому опять же в современных руководствах приводятся сильные рекомендации против назначения данного препарата при ИЛФ [1, 2].

Иматиниб (Иматиниба мезилат^{*}), специфический ингибитор тирозинкиназы с активностью против Bcr-Abl, рецепторов фактора роста тромбоцитов (Platelet-derived growth factor) и c-kit, используемый в онкологии, также был изучен у пациентов с ИЛФ. Ингибиторная активность рецепторов фактора роста тромбоцитов предполагала активность препарата при ИЛФ, так как фактор роста тромбоцитов играет большую роль в реализации процессов пролиферации и фиброза. Однако в недавно опубликованном РКИ не удалось показать положительное влияние иматиниба (Иматиниба мезилата^{*}) на функциональные легочные показатели при ИЛФ и период, свободный от прогрессирования заболевания [96].

Нинтеданиб — множественный ингибитор тирозинкиназ в исследовании 2-й фазы продемонстрировал положительные результаты при ИЛФ [97, 98], что послужило основанием для проведения масштабных исследований 3-й фазы INPULSIS-1 и INPULSIS-2 по изучению эффективности этого препарата у больных ИЛФ. Нинтеданиб — внутриклеточный ингибитор различных тирозинкиназ, включая факторы роста: сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor — VEGF), фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor) и тромбоцитарный фактор роста.

Целью двух клинических исследований 3-й фазы INPULSIS-1 и INPULSIS-2 являлась оценка эффективности и безопасности лечения больных ИЛФ нинтеданибом [99]. В исследованиях включались больные ИЛФ не моложе 40 лет, с ФЖЕЛ $\geq 50\%$ от должного и DL_{CO} 30–79% от должного. Больные, получавшие высокие дозы преднизолона (более 15 мг/сут), азатиоприн, ацетилцистеин и другие препараты, исключались из исследований. После периода скрининга пациенты в рандомизированном порядке (в отношении 3:2) получали в течение 52 нед либо нинтеданиб в дозе 150 мг 2 раза в день, либо плацебо. Основным

конечным показателем в обоих исследованиях INPULSIS было среднегодовое снижение ФЖЕЛ (в миллилитрах в год) [99].

Всего в исследования было рандомизировано 1066 больных: 515 — в исследовании INPULSIS-1 и 551 — в исследовании INPULSIS-2. Досрочно прекратили лечение 25,2% больных в группе нинтеданиба и 17,6% больных в группе плацебо.

В обоих исследованиях скорректированная скорость снижения ФЖЕЛ была достоверно меньше в группе нинтеданиба: $-114,7$ мл/год по сравнению с $-239,9$ мл/год в группе плацебо в исследовании INPULSIS-1 [различие между группами — $125,3$ мл/год, 95% доверительный интервал (ДИ) $77,7-172,8$ мл/год] и $-113,6$ мл/год по сравнению с $-207,3$ мл/год, соответственно, в исследовании INPULSIS-2 (различия между группами — $93,7$ мл, 95% ДИ $44,8-142,7$) (рис. 15.24).

В исследовании INPULSIS-1 время до ближайшего обострения ИЛФ достоверно не различалось между группами (отношение неблагоприятного исхода $1,15$; 95% ДИ $0,54-2,42$). В исследовании INPULSIS-2 в группе нинтеданиба время до ближайшего обострения было достоверно больше (отношение неблагоприятного исхода — $0,38$; 95% ДИ $0,19-0,77$). В суммарном анализе обоих исследований время до ближайшего обострения достоверно не различалось между группами (отношение неблагоприятного исхода — $0,64$; 95% ДИ $0,39-1,05$) [99].

Суммарный анализ не выявил достоверных различий между группами по общему числу летальных исходов, числу летальных исходов по респираторным причинам и числу летальных исхо-

дов в период от рандомизации до 28-го дня после приема последней дозы препарата. Доля больных, умерших в течение 52 нед, составила 5,5% в группах нинтеданиба и 7,8% в группах плацебо (отношение неблагоприятного исхода — $0,70$ в пользу нинтеданиба; 95% ДИ $0,43-1,12$).

Самым частым нежелательным явлением в группах нинтеданиба в обоих исследованиях была диарея, чаще легкая или умеренно выраженная (93,7% в исследовании INPULSIS-1 и 95,2% в исследовании INPULSIS-2). Диарея стала причиной досрочного прекращения лечения у 4,5% и 4,3% пациентов в группах нинтеданиба и у 0% и 0,5% в группах плацебо. Доли больных, испытывавших серьезные нежелательные явления, были сходными в группах нинтеданиба и плацебо: 31,1% и 27,0% в исследовании INPULSIS-1; 29,8% и 32,9% в исследовании INPULSIS-2 [99].

Таким образом, результаты исследований INPULSIS показали, что у больных ИЛФ нинтеданиб замедляет снижение ФЖЕЛ, что означает замедление прогрессирования заболевания. Влияние нинтеданиба на частоту обострений ИЛФ и качество жизни неоднозначное. Нинтеданиб достаточно часто вызывает побочные эффекты, но они существенно не влияют на продолжительность лечения [99].

Пирфенидон является небольшой синтетической пептидной молекулой, обладающей антифибротическими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, препарат способен блокировать синтез коллагена, индуцированный трансформирующим фактором роста- β . Обнадеживающие данные, полученные в откры-

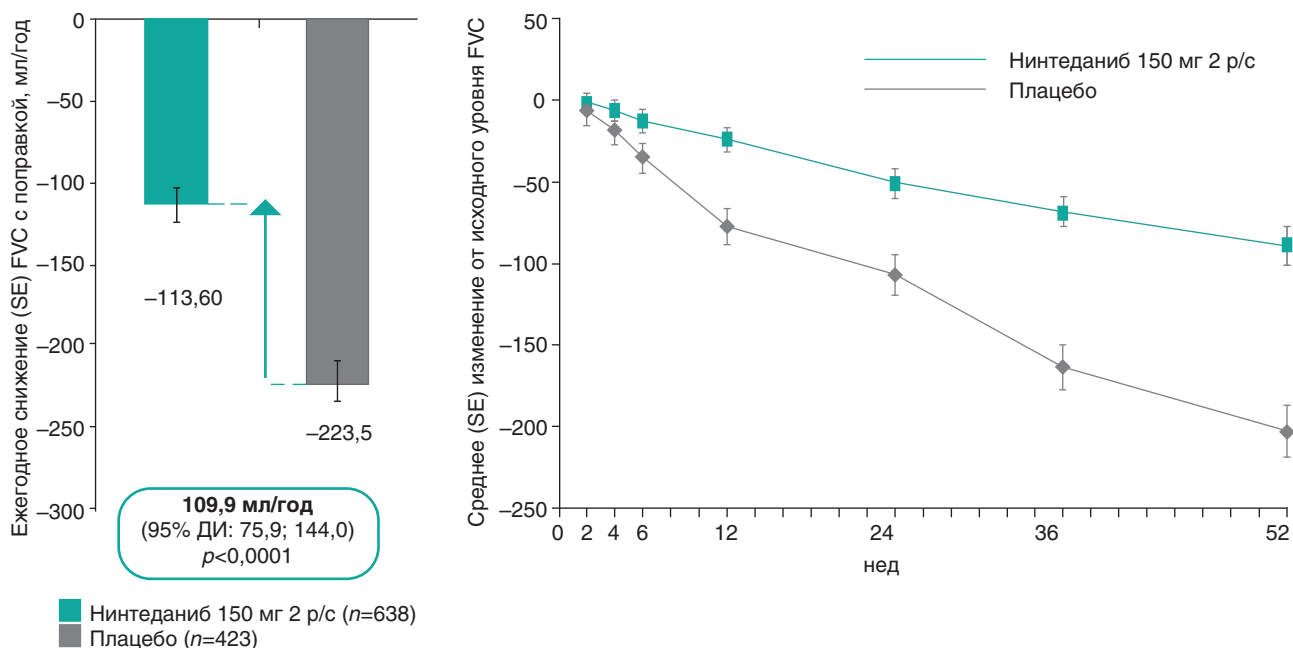


Рис. 15.24. Исследования INPULSIS: ежегодная скорость снижения функциональной жизненной емкости легких на фоне терапии нинтеданибом (Richeldi L. и соавт., 2014)

том исследовании 2-й фазы, способствовали дальнейшему изучению пирфенидона при ИЛФ [100]. После этого были проведены 2 многоцентровых РКИ в Японии и 2 международных многоцентровых РКИ [101–103]. Все данные исследования имели достаточно качественный методологический уровень, что позволило их включить в систематический обзор в библиотеке Кокрейна [84]. На основании результатов данного метаанализа можно было сделать выводы, что терапия пирфенидоном при ИЛФ по сравнению с плацебо позволяет снизить риск прогрессирования заболевания на 30% и стабилизировать легочные функциональные показатели.

Необходимо отметить некоторые ограничения данных исследований, например различные подходы к сбору и анализу данных функциональных легочных тестов. Для получения более надежной информации об эффективности пирфенидона при ИЛФ американское агентство Food and Drug Administration инициировало новое исследование ASCEND (Assessment of Pirfenidone to Confirm Efficacy and Safety in IPF). Целью данного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования было подтверждение влияния пирфенидона на прогрессирование ИЛФ [104]. Пациенты с ИЛФ (с ФЖЕЛ 50–90% от должного, DL_{CO} 30–90% от должного, ОФВ₁/ФЖЕЛ не менее 0,80 и дистанцией в тесте с 6-минутной ходьбой не менее 150 м) в течение 52 нед в рандомизированном порядке получали либо пирфенидон *per os* в дозе 2403 мг/сут в три приема, либо плацебо. Основным показателем эффективности была динамика ФЖЕЛ в процентах от должного в течение 52 нед [104].

Всего в исследование было включено 555 больных, из них 278 получали пирфенидон и 277 — плацебо. Исследование закончили 93,9% больных в группе пирфенидона и 94,2% больных в группе плацебо. Среднее снижение ФЖЕЛ от исходного уровня составило 235 мл в группе пирфенидона и 428 мл в группе плацебо (абсолютная разница 193 мл, относительная разница 45,1%). Линейная скорость снижения ФЖЕЛ за 52 нед в группе пирфенидона составила 122 мл, в группе плацебо — 262 мл (абсолютная разница 140 мл, относительная разница 53,5%) (рис. 15.25).

В суммарной популяции больных в исследованиях ASCEND и CAPACITY (1247 больных) пирфенидон достоверно снизил риск летального исхода в течение 1 года на 48% по сравнению с плацебо (отношение неблагоприятного исхода — 0,52; 95% ДИ 0,31–0,87), риск смерти от ИЛФ — на 68% (отношение неблагоприятного исхода — 0,32; 95% ДИ 0,14–0,76) [104].

Желудочно-кишечные и кожные побочные эффекты чаще развивались в группе пирфенидона, а не в группе плацебо (5,4% по сравнению с 1,4% и 1,8% по сравнению с 0,4%, соответственно), и в целом были обратимыми, легкими либо среднетяжелыми и не имели клинически значимых последствий. Досрочно прекратили лечение из-за побочных эффектов 14,4% больных в группе пирфенидона и 10,8% больных в группе плацебо, чаще — из-за ухудшения ИЛФ (1,1% и 5,4% больных, соответственно) [104].

Таким образом, в исследовании ASCEND лечение больных ИЛФ пирфенидоном в течение 52 нед привело к существенному замедлению прогрессирования заболевания (скорости снижения

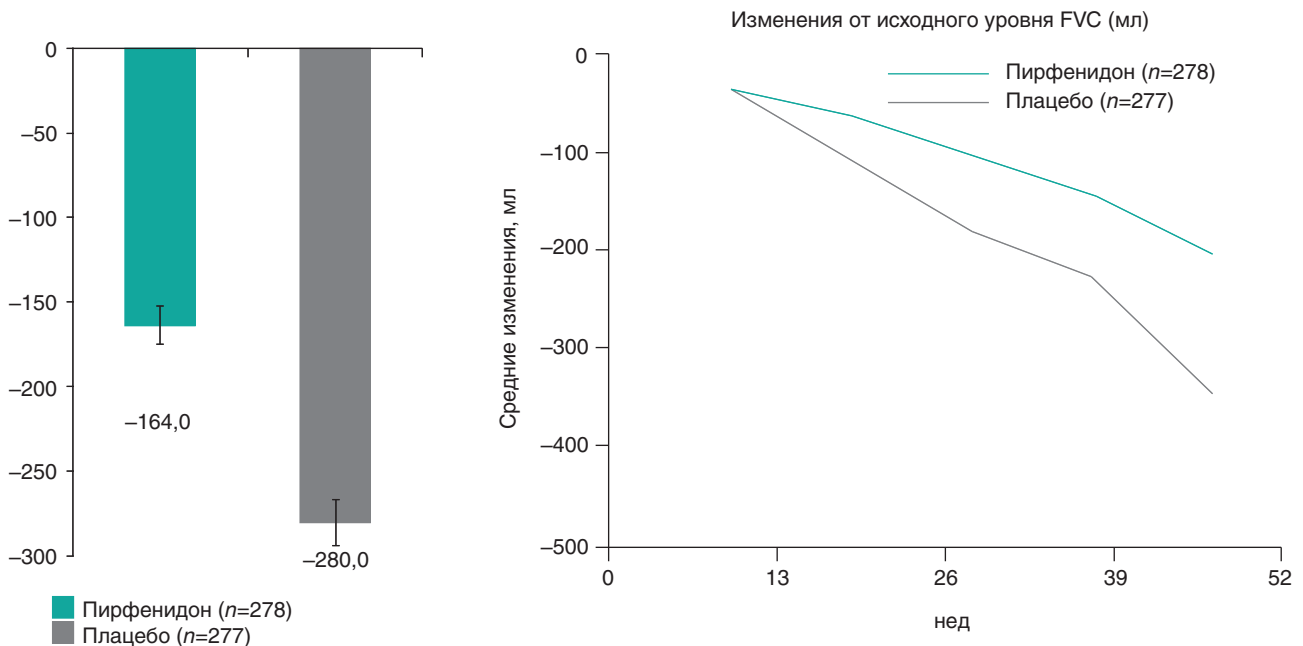


Рис. 15.25. Исследование ASCEND: ежегодная скорость снижения функциональной жизненной емкости легких на фоне терапии пирфенидоном (King T. и соавт., 2014)

легочной функции и физической толерантности) и увеличению выживаемости без прогрессирования [104]. Терапевтический эффект пирфенидона проявляется вскоре после начала лечения и к концу года почти вдвое замедляет скорость прогрессирования заболевания.

Антиоксидантная терапия

Традиционным подходом к терапии ИЛФ является применение антиоксидантной терапии, так как дисбаланс в системе оксиданты/антиоксиданты играет важную роль в процессах повреждения и воспаления легких [105]. Ацетилцистеин является предшественником естественного экстрацеллюлярного антиоксиданта — глутатиона. В РКИ IFIGENIA проводилось сравнение эффективности терапии ацетилцистеином в дозе 1800 мг в сутки *per os* и стандартной терапии (но все больные также получали преднизолон в дозе 0,5 мг/кг массы тела в сутки и азатиоприн в дозе 2 мг/кг массы тела в сутки) в течение 1-го года [105]. На фоне терапии ацетилцистеином у больных ИЛФ было отмечено замедление ухудшения функциональных показателей. Различия между группами через 12 мес исследования по показателю жизненной емкости легких (ЖЕЛ) составило 9% ($p=0,02$), а по показателю DL_{CO} — 24% ($p=0,003$). Более того, у больных, принимавших ацетилцистеин, отмечено меньшее число миелотоксичных эффектов (4% против 13%, $p=0,03$), что, возможно, отражает протективный эффект ацетилцистеина при приеме азатиоприна. В недавно опубликованном исследовании PANTHER-IPF проведено прямое сравнение эффективности терапии ацетилцистеином ($n=133$ пациента) и плацебо ($n=131$) [106]. На этот раз не было получено достоверных различий между группами по большинству конечных показателей, включая DL_{CO} . Значения ФЖЕЛ уменьшились на 0,18 л в группе ацетилцистеина и на 0,19 л в группе плацебо (лечебный эффект — 0,01 л (95% ДИ 0,06–0,09 л) (рис. 15.26).

В группе ацетилцистеина выявлена тенденция к увеличению дистанции в 6-минутной ходьбе ($p=0,08$), улучшению качества жизни по опроснику EuroQoL-5D (EQ-5D) ($p=0,07$), ментальному разделу шкалы The Short Form 36 (SF-36) ($p=0,03$). Через 60 нед лечения не выявлено различий между группами в частоте летальных исходов (4,9% и 2,5% в группах ацетилцистеина и плацебо соответственно, $p=0,30$), частоте обострений ИЛФ (по 2,3% в каждой группе), частоте летальных исходов по респираторным причинам, общей частоте госпитализаций, частоте госпитализаций по респираторным причинам, доле больных с прогрессированием заболевания. Частота серьезных побочных эффектов не различалась между группами, за исключением кардиологических нарушений (6,8% в группе ацетилцистеина и 1,5% больных в группе плацебо) и гастроэнтерологических нарушений (0% и 4,6% соответственно). Таким образом, у

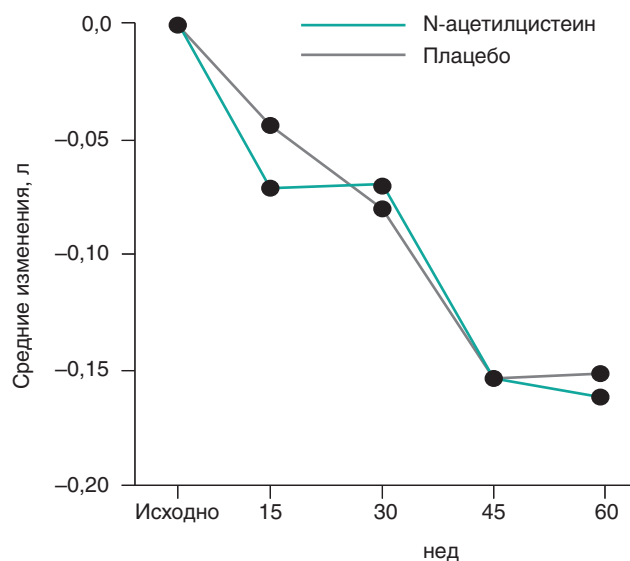


Рис. 15.26. Исследование PANTHER-IPF: ежегодная скорость снижения функциональной жизненной емкости легких при назначении NAC и плацебо (Martinez F. и соавт., 2014)

больных с ИЛФ и легким либо умеренным снижением легочной функции ацетилцистеин не способствует замедлению скорости снижения ФЖЕЛ [106].

Антикоагулянты

Определенные надежды в качестве возможной терапии при ИЛФ возлагали и на антикоагулянтные препараты. В небольшом открытом клиническом исследовании, проведенном в Японии, было показано, что антикоагулянтная терапия улучшает выживаемость пациентов ИЛФ, в основном за счет снижения летальности больных во время госпитализации по поводу обострения ИЛФ или прогрессирования заболевания [107]. Но эти результаты не удалось воспроизвести в крупном исследовании ACE-IPF (Anticoagulant Effectiveness in Idiopathic Pulmonary Fibrosis), проведенном в США; более того, терапия варфарином приводила к более высокой летальности пациентов ИЛФ [108].

Суммарные международные рекомендации по фармакологической терапии ИЛФ представлены в табл. 15.9.

Нефармакологическая терапия идиопатического легочного фиброза

Несмотря на отсутствие хорошо спланированных РКИ, продемонстрировавших преимущество длительной кислородотерапии у пациентов ИЛФ, данный вид терапии традиционно назначается больным с гипоксемией в покое или выраженной десатурацией во время физических нагрузок [1, 2]. Так как ИЛФ является заболеванием с прогрессирующим течением, обычно пациентам ИЛФ назначают более высокие потоки кислорода по сравнению с больными хронической обструктивной болезнью

Таблица 15.9. Рекомендации по фармакологической терапии идиопатического легочного фиброза

Рекомендовано не назначать	Терапия не рекомендована	Терапия возможна	Терапия рекомендована
Тройная комбинация Антикоагулянты Амбризентан	ГК Цитостатики Колхицин Циклоспорин Интерферон гамма Бозентан Мацитентан Этанерцепт Силденафил Иматиниб	Ацетилцистеин	Нинтеданиб Пирфенидон

легких (ХОБЛ). Длительная кислородотерапия у пациентов ИЛФ приводит к уменьшению выраженности симптомов, улучшению качества жизни [109] и повышению физической выносливости во время тренировок (у пациентов без гипоксемии во время физических нагрузок) [110]. Однако на сегодняшний день пока нет доказательств, что кислородотерапия улучшает выживаемость пациентов ИЛФ [111]. Длительная кислородотерапия является важным компонентом терапии ИЛФ, и современные руководства рекомендуют ее назначать при гипоксемии в покое [1, 2].

Слабость и утомляемость являются частыми проблемами, волнующими пациентов ИЛФ. Легочная реабилитация, определяемая как мультидисциплинарная программа для пациентов с хроническими респираторными заболеваниями, с симптомами заболеваний и снижением уровня повседневной активности, направлена на облегчение симптомов и оптимизацию функционального статуса путем стабилизации и/или обратного развития экстралегочных проявлений заболеваний. Стандартные программы легочной реабилитации включают физические тренировки, коррекцию питательного статуса, образование, психосоциальное консультирование и состоят из начального интенсивного (обычно длительностью 6–10 нед) и последующего поддерживающего компонента [112]. В настоящее время накоплена достаточная доказательная база, подтверждающая возможности легочной реабилитации в улучшении качества жизни и физической выносливости, в основном у больных ХОБЛ; подобная стратегия может быть распространена и на другие хронические респираторные заболевания, в том числе на ИЛФ [113]. Holland и соавт. изучали эффективность 8-недельного курса легочной реабилитации у 57 пациентов ИЗЛ, среди которых было 34 пациента ИЛФ, и отметили, что положительные эффекты легочной реабилитации, такие как повышение дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой и снижение одышки и утомляемости, были меньше выражены у больных ИЛФ по сравнению с пациентами с другими ИЗЛ [114]. Кроме того, все положительные эффекты легочной реабилитации при ИЛФ были выявлены непосредственно после курса легочной

реабилитации и полностью нивелировались через 6 мес после курса [114]. Как правило, пациенты ИЛФ склонны к прекращению своей рутинной физической активности вследствие прогрессирования одышки, что, в свою очередь, приводит к физическому декондиционированию, еще более усиливающему одышку. Поэтому актуальны советы врача по поддержанию достаточного уровня физической активности в виде дневных прогулок, которые улучшают мышечную силу и чувство благополучия.

Клиническое течение ИЛФ (прогрессирование заболевания или обострение) часто осложняется развитием ДН, что может потребовать госпитализации больных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для проведения респираторной поддержки. Однако летальность пациентов ИЛФ в ОРИТ очень высока [115, 116]. В дополнение к этому следует отметить, что пациенты с терминальными стадиями ИЛФ являются очень сложной категорией больных для проведения ИВЛ и еще более сложными – для отлучения от ИВЛ [115–117]. В данной ситуации необходимо принять решение о возможности инициации респираторной поддержки на основе тщательного анализа ее потенциальной эффективности и возможного прогноза пациентов ИЛФ, а также, возможно, желания самого больного. В современных руководствах при ИЛФ проведение ИВЛ не рекомендовано [1]. Трансплантация легких может быть последним возможным спасительным методом терапии для пациентов с обострением ИЛФ, особенно у более молодых больных. В данной ситуации респираторная поддержка и экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) могут быть использованы как мостик к трансплантации [118].

При развитии терминальных стадий ИЛФ в ряде случаев целесообразно обсуждать с пациентами ИЛФ и членами их семей использование методов паллиативной терапии. При ИЛФ одышка часто является чрезвычайно стрессовым событием, приводя к нарушению физической активности и ухудшению качества жизни. У некоторых больных с тяжелой одышкой в ряде центров используют наркотические анальгетики (морфий). В небольшом исследовании Allen и соавт. [119] показали,

что у пациентов ИЛФ низкие дозы диаморфина® уменьшают одышку, тревогу, кашель без значительного отрицательного влияния на насыщение крови кислородом. Более того, кислородотерапия также уменьшает одышку у больных ИЛФ с гипоксемией. При прогрессировании ИЛФ пациенты часто жалуются на страх, тревогу и депрессию, по поводу чего может быть предложена фармакологическая терапия. В недавно проведенном исследовании, включавшем пациентов с ИЗЛ, с том числе с ИЛФ, Ryerson и соавт. [120] показали, что уровень одышки был ассоциирован с выраженностью депрессии, функциональным статусом (оцененным с тесте с 4-минутной ходьбой) и функцией легких. В данном исследовании также было показано, что одышка и депрессия вносят свой самостоятельный вклад в снижение качества жизни, поэтому предполагается, что лечение депрессии (которая была отмечена у 23% больных) может улучшить одышку и качество жизни больных ИЛФ.

Трансплантация легких

В настоящее время легочный фиброз является вторым по частоте показанием (после эмфиземы) для проведения трансплантации легких [121,122]. Показаниями к трансплантации легких при ИЛФ служит гистологический или КТ-паттерн ОИП в сочетании с хотя бы одним из признаков:

- $DL_{CO} \leq 39$ от должного;
- снижение ФЖЕЛ на 10% и более в течение 6 мес наблюдения;
- снижение $S_pO_2 < 88\%$ во время 6-минутной ходьбы;
- «сотовое легкое» на КТ (счет фиброза > 2).

5-летняя выживаемость больных ИЛФ после трансплантации легких составляет 50–56% [119, 123, 124]. В последние годы отмечается тенденция к улучшению исходов трансплантации легких при ИЛФ по сравнению с другими заболеваниями легких [125].

Заключение

ИЛФ — наиболее частое заболевание из группы ИЗЛ, оно встречается преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста. В течение последнего десятилетия значительно изменились представления о патогенезе ИЛФ; сегодня считается, что ИЛФ является результатом aberrантного репаративного механизма, который следует за первичным повреждением эпителия легких. Этим можно объяснить то, что стратегия, направленная на уменьшение легочного воспаления (ГК и иммуносупрессанты), оказалась неэффективной при ИЛФ. Отражением изменений в понимании механизмов развития ИЛФ является повышенный интерес к препаратам с антифибротическими и антипролиферативными эффектами. Среди препаратов данного ряда сегодня наиболее пер-

спективны нинтеданиб и пирфенидон, которые в клинических исследованиях продемонстрировали способность замедлять прогрессирование заболевания. Среди нефармакологических методов лечения ИЛФ большое значение имеют длительная кислородотерапия в домашних условиях, легочная реабилитация и трансплантация легких.

Список литературы

См. @+

15.3. Гиперчувствительные пневмониты (экзогенные аллергические альвеолиты)

Е.И. Шмелев, Н.Н. Макарьянц

Введение

Экзогенные аллергические альвеолиты (ЭАА) — группа заболеваний с диффузным поражением легких, возникающим в результате аллергической реакции респираторного отдела легочной ткани на различные антигены внешней среды (преимущественно органическая пыль). В литературе используется несколько синонимов ЭАА: гиперчувствительный пневмонит, интерстициальный гранулематозный пневмонит, экзогенный легочный гранулематоз и др.

Первое упоминание об опасности ингаляции мучной пыли было сделано О. Magnus в 1555 г. Отчетливую связь между ингаляцией органической пыли и заболеваниями человека описал В. Ramazzini (1713). В 1932 г. J.F. Campbell описал клиническую картину ЭАА у фермеров, назвав болезнь «легкое фермера». Термин «экзогенный аллергический альвеолит» был предложен J. Perus в 1967 г. Это название наиболее полно отражает сущность патологического процесса, заключающегося в развитии аллергического воспаления, вызываемого факторами внешней среды, с преимущественным поражением респираторных отделов легких. В настоящее время под термином ЭАА понимают воспалительный процесс в легких, возникающий в результате развития сенсибилизации от неоднократной экспозиции органической пыли или низкомолекулярных агентов, вызываемой ингаляционным проникновением аллергенов.

Эпидемиология экзогенных аллергических альвеолитов, факторы риска

Точных эпидемиологических данных по ЭАА не существует по целому ряду причин. Во-первых, не проведены еще широкомасштабные эпидемио-

логические исследования по унифицированному протоколу. Во-вторых, еще существует терминологическая путаница в обозначении ЭАА. Распространенность ЭАА зависит от множества факторов: профессии, бытовых условий, географических особенностей региона, экологической обстановки. В значительной мере на эпидемиологические показатели влияет диагностическая оснащенность в различных регионах.

Сейчас заболеваемость ЭАА достаточно высока и составляет до 42 случаев на 100 тыс. населения. В структуре диссеминированных процессов на долю ЭАА, по данным М.М. Ильковича, приходится 10,2%, по данным зарубежных исследователей — 6,6–15,1%. В большинстве своем ЭАА диагностируется среди работников сельского хозяйства, у которых он наиболее изучен. Используя анкеты при массовых медицинских осмотрах, отечественные и зарубежные исследователи выявили частоту ЭАА у лиц профессий повышенного риска. Среди птицеводов частота ЭАА колеблется от 3 до 14%, у любителей декоративных птиц и голубеводов — от 0,5 до 20%, у работников животноводства (доярок, свинок) — от 2,3 до 8,6%. Случаи острого ЭАА, соответствующего «легкому фермера», могут встречаться от 9 до 12% у лиц, имеющих контакт с заплесневелым сеном, зерном, соломой. Частота развития альвеолита у работников, обслуживающих воздухоочистители и кондиционеры, может колебаться от 15 до 25%. Неодинакова распространенность ЭАА в одних и тех же профессиональных группах в различных странах. Например, альвеолит, обусловленный зараженной горячей водой в увлажняющих системах на фабриках и в общественных заведениях, распространен в США, но не типичен для Британии, где вместо горячей обычно используется холодная вода. В Британии одна из самых распространенных причин аллергического альвеолита — содержание дома птиц, так как около 12% населения держит дома волнистых попугайчиков. Альвеолит развивается у 5% любителей домашних голубей и у 1–2% хозяев попугайчиков. Примерно у одного из 1000 человек регистрируется «легкое любителя птиц». По мнению S.J. Bourke и G. Boyd, голубятники подвергаются воздействию высоких уровней аллергенов при чистке и уходе за голубями; у них развиваются приступы острого альвеолита. Взаимодействие с волнистыми попугайчиками дома носит менее интенсивный, но более длительный характер, поэтому заболевание развивается постепенно и без острых проявлений. А у птицеводов в Британии альвеолит (по данным тех же авторов), как ни странно, встречается редко; возможно, потому, что у нелетающих птиц менее развиты перья и пушок. Тем не менее считается, что ЭАА встречается чаще в странах с влажным климатом, где имеются благоприятные условия для размножения некоторых возбудителей.

Этиология экзогенных аллергических альвеолитов

Большинство авторов считают наиболее частыми причинными факторами ЭАА термофильные актиномицеты, дрожжеподобные и плесневые грибы. Эти микроорганизмы можно найти в овощехранилищах, зернохранилищах, кондиционерах, вентиляционных сооружениях, очистительных системах, душевых кабинах, где присутствуют вода и тепло. Они вызывают формы ЭАА, известные под названием «легкое фермера», «легкое пивовара», «легкое работающего с кондиционером» и др. Контакт с грибами рода *Penicillium*, *Aspergillus*, *Mucor* возможен у лиц, занятых в производстве сыра, выделывании кожи, меха, у работников птицеферм, животноводческих комплексов, мукомолов, деревообрабочников. Следует подчеркнуть высокий риск сенсибилизации различными грибами у лиц, работающих в сырых и плохо проветриваемых помещениях (различных складах, шахтах, коровниках и т.д.). Концентрация спор в 1 м³ воздуха таких помещений может достигать до 1600 млн.

Другой большой группой причинных агентов, способных вызвать ЭАА, являются белки животного и растительного происхождения: перья и помет птиц, шерсть различных животных, древесная, бумажная и зерновая пыль, а также кровь и экскременты животных (в том числе лабораторных).

Часто причиной ЭАА могут стать металлы (титан, олово, хром, молибден, марганец, никель), которые в расплавленном состоянии весьма опасны и длительный контакт с которыми могут иметь работники автомобилестроения, лица, занятые в производстве никелированных и хромированных изделий, металлурги, радиотехники, электронщики.

Однако ЭАА может развиваться не только у лиц каких-либо определенных профессиональных групп, но и у людей, имеющих домашних питомцев, в том числе птиц (канареек, попугаев), различные увлечения (вязание, шитье, коллекционирование старых книг и изданий, моделирование и изготовление макетов, плетение корзин и т.п.). Эпизоды затопления жилищ, утечки воды, повреждение сыростью предметов мебели, половых и настенных покрытий также могут стать причиной развития альвеолита. Однако сообщения об этих случаях единичны и рассматриваются в основном только в качестве отдельных клинических примеров, в то время как наибольшему изучению подвергаются группы людей, имеющих профессиональный контакт с какими-либо агрессивными агентами. Тем не менее контингент, имеющий риск развития ЭАА, намного шире, и он включает не только лиц, связанных по роду деятельности с различными вредностями, но и имеющих хобби, увлечения и неблагоприятные условия проживания. Развитие альвеолита зависит не только от

природы, но и от способа, частоты, длительности и дозы поступающего в организм агрессивного фактора, характера его взаимодействия со структурными элементами легкого и органов иммуногенеза.

Сотрудниками ЦНИИТ РАМН в течение длительного срока проводилось углубленное исследование лиц, занятых в разных сферах промышленности и сельского хозяйства. В результате были получены следующие данные: при обследовании 1632 работников птицефабрик ЭАА выявлен у 6,8%; среди 1131 работника деревообрабатывающих комбинатов ЭАА диагностирован в 11,7% случаев; при обследовании 1030 табакочудов заболеление выявлено у 16,1% лиц; при 5-летнем наблюдении за 350 мукомолами разные клинические формы ЭАА выявлены в 14,9% случаев. Активное изучение ЭАА началось в 1960-х гг., когда было выделено более 20 видов ЭАА в зависимости от этиологических факторов. Ниже приводятся основные этиологические варианты ЭАА (табл. 15.10).

Более поздние публикации (Bertorelli G. et al., 2000) детализируют этиологические факторы и добавляют новые, приводя список из 51 варианта ЭАА. По-видимому, процесс увеличения числа форм ЭАА, основанных на этиологических факторах, бесконечен и зависит от изменений окружающей среды и диагностических возможностей медицинских центров. На сегодняшний день выделяют свыше 200 различных аллергенов, длительное вдыхание которых приводит к развитию в легких иммунного воспаления, и список их постоянно расширяется. Это связано с прогрессирующим развитием отраслей промышленности и сельского хозяйства, появлением новых лекарственных средств и пищевых добавок, возросшим загрязнением окружающей среды как на отдельных предприятиях, так и в масштабе городского мегаполиса.

Итак, можно выделить 3 основные группы этиологических факторов ЭАА:

- микроорганизмы (простейшие, грибы, бактерии);
- белки животного и растительного происхождения;
- простые химические соединения и лекарства.

Патогенез

Необходимым условием развития ЭАА является ингаляция антигенного материала. Большое значение имеет величина вдыхаемых агрессивных частиц. Так, частицы 2–3 мкм обычно способны вызвать приступ удушья, так как проникновение их в альвеолы затруднено. Мелкодисперсные частицы (менее 2–3 мкм) проникают глубоко в дистальные респираторные пути и могут являться причиной развития ЭАА. Но при повторяющихся и длительных экспозициях антигена в

легкие могут проникать и достаточно крупные частицы. Замечено, что данное заболеление может иметь определенную стадийность в своем течении, а может развиваться по разным вариантам. Совершенно необязателен переход острого процесса в подострый, а затем в хронический. Более того, хронический вариант течения альвеолита может не иметь острого периода заболеления. Таким образом, реализацию патогенного воздействия этиологически значимых агентов при всем их разнообразии условно можно разделить на 3 основных варианта: острый, подострый и хронический.

В остром варианте течения этиологический агент воздействует на основные реагирующие системы: гранулоциты, моноциты, альвеолярные макрофаги, комплемент, эндотелий сосудов и клетки респираторного эпителия. При поступлении в дистальные дыхательные пути частиц, обладающих антигенными свойствами, включаются реакции гуморального и клеточного иммунитета. Иммунокомплексные реакции имеют основное значение как на ранних, так и на более поздних этапах развития ЭАА. Это создает условия для отложения иммунных комплексов на базальной мембране легких и сосудов. Локальная депозиция иммунных комплексов вызывает острое повреждение интерстиция и альвеол, их отек и инфильтрацию, что в итоге проявляется нейтрофильным альвеолитом и васкулитом. Отложение циркулирующих иммунных комплексов на альвеолярно-капиллярной мембране приводит к резкому угнетению ее главной функции — газообмена, а это обуславливает развитие ДН по рестриктивному типу. Возможно отложение циркулирующих иммунных комплексов в области базальной мембраны бронхов, что является причиной нарушения бронхиальной проходимости. Иммунные комплексы ведут к активации системы комплемента и альвеолярных макрофагов. Активные компоненты комплемента повышают проницаемость сосудов (С3а) и оказывают хемотаксическое действие на нейтрофилы и макрофаги (С5а). Активированные нейтрофилы и макрофаги вырабатывают и высвобождают хемокины [интерлейкин (ИЛ)-8, регулирующий активацию Т-клеток и макрофагальный воспалительный протеин-1], цитокины (ИЛ-1 и ФНО- α).

В результате происходит стереотипная реакция респираторной системы в виде острого неспецифического воспаления. Одновременно моноциты и в большей степени альвеолярные макрофаги придают этиологическим факторам формы, более удобные для восприятия иммунной системой — лимфоцитами. После этого этиологический фактор принято называть антигеном, или аллергеном. Выраженность и клинические проявления 1-й фазы могут варьировать от едва заметных изменений, регистрируемых специальными методами, до ярких проявлений с клиникой интоксикации и локальными симптомами поражения респиратор-

Таблица 15.10. Основные этиологические варианты экзогенных аллергических альвеолитов

Название болезни	Источник патогенного воздействия (экспозиции)	Этиологические агенты
1. Легкое фермера	Плесневое сено, силос, зерно	Термофильные актиномицеты: <i>Micropolyspora faeni</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> , <i>Thermoactinomyces candidus</i> , <i>Saccharomonospora viridis</i> , <i>Thermoactinomyces sacchari</i>
2. Легкое птицевода, голубевода	Пыль от экскрементов и перьев птиц, сыворотка птиц (голубей, кур, волнистых попугайчиков, канареек, уток, лесных птиц)	Белки сыворотки птиц, полисахариды, ферменты экскрементов
3. Легкое солодообрабатывающего рабочего	Плесневый ячмень, солод	<i>Aspergillus clavatus</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>
4. Легкое рабочих, обрабатывающих грибы (шампиньоны)	Плесневый компост грибов	<i>Micropolyspora faeni</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i>
5. Легкое сыродела	Плесень сыра	<i>Penicillium roqueforti</i> , <i>Penicillium casei</i>
6. Багассоз (болезнь рабочих, перерабатывающих сахарный тростник)	Плесневый сахарный тростник	<i>Thermoactinomyces sacchari</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i>
7. Сабероз (заболевание рабочих в производстве пробки)	Плесневая пробка	<i>Penicillium frequentans</i>
8. Болезнь, вызываемая пшеничным долгоносиком	Загрязненная мука	<i>Sitophilus granarius</i>
9. Заболевания, вызванные обработкой дерева: коры красного дерева (секвойоз), древесной массы красного кедра (туи), болезнь «буковой дробленки»	Опилки, пульпа дерева	<i>Cryptostroma corticale</i> , <i>Aureobasidium pullulans</i> , <i>Alternaria tennius</i> , <i>Rhizopus nigricans</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>
10. Заболевания, вызванные применением аэрационных и увлажнительных систем	Загрязненные микроорганизмами вода и воздух	<i>Micropolyspora faeni</i> , <i>Naegleria gruberi</i> , <i>Pullularia</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Mucor</i> , <i>Penicillium</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Cephalosporium</i> , <i>Flavobacterium</i>
11. Летний тип альвеолита	Сезонное загрязнение атмосферы микробами	<i>Critpcoccus neoformans</i>
12. Легкое жителей Новой Гвинеи	Соломенные крыши	<i>Streptomyces olivaceus</i>
13. Заболевание рабочих, перерабатывающих красный перец	Плесневые стручки перца	<i>Mucor stolonifer</i> , <i>Penicillium glaucum</i> , <i>Rhizopus nigricans</i>
14. Заболевания, связанные с производством детергентов	Ферменты детергентов	<i>Bacillus subtilis</i>
15. Легкое работающих с рыбной мукой	Рыбная мука	Белок рыбы
16. Легкое нюхателей порошка гипофиза [при сахарном диабете (СД)]	Порошок гипофиза свиней и крупного рогатого скота	Белок свиней и крупного рогатого скота
17. Легкое скорняка	Шерсть животных	Животные белки (?)
18. Альвеолит, вызванный молоком	Молоко	Белки молока
19. Заболевания рабочих вивариев	Экскременты и шерсть животных	Белки и ферменты животных
20. Альвеолиты, вызванные низкомолекулярными соединениями	Химические соединения	Диизоцианаты, тримелитиковый ангидрид, соли тяжелых металлов
21. Заболевания, вызванные применением медикаментов	Лекарства	Соли золота, амиодарон, нитрофурановые препараты, антибиотики, препараты антимиотического действия

ной системы. Характер острой стадии зависит от доз и свойств этиологических агентов, способов их проникновения в органы дыхания и от состояния защитных систем организма больного. При массивном ингаляционном проникновении органической пыли происходит острая реакция с выраженными симптомами интоксикации и поражением респираторной системы в виде пневмонитов. При прекращении поступления этиологических агентов в организм эти явления в 2-недельный срок подвергаются регрессии. При ингаляции малых доз происходит удаление этиологических агентов фагоцитами и системой мукоцилиарного клиренса. Длительная ингаляция ведет к истощению элиминационных механизмов. Еще одним фактором, способствующим формированию ЭАА, является взаимоотношение этиологических агентов с макрофагами. Некоторые этиологические агенты обладают прямым цитопатогенным

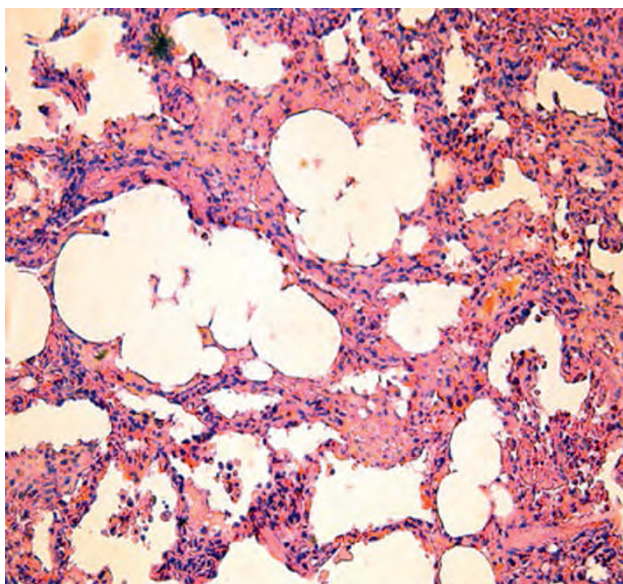
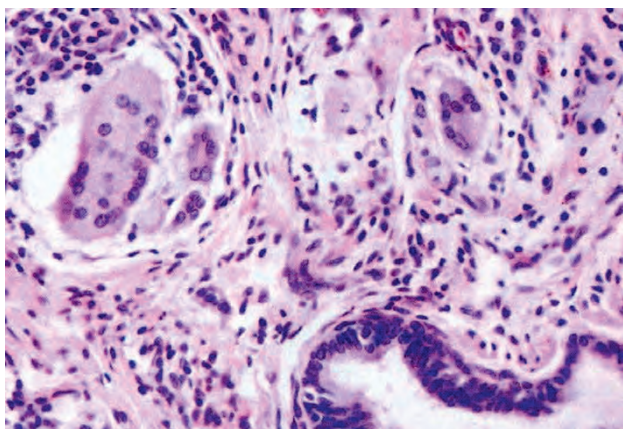


Рис. 15.27. Гистологическая картина острой стадии экзогенного аллергического альвеолита. В просвете альвеол возрастает число альвеолярных макрофагов, нагруженных антигенами, взаимодействие которых с Т-лимфоцитами сопровождается выработкой цитокинов, активных форм кислорода, протеолитических ферментов

действием, ускоряя депрессию элиминационных механизмов (фагоцитоза, мукоцилиарного клиренса). Это в первую очередь относится к низкомолекулярным химическим веществам и некоторым лекарствам. Морфологически для острой стадии ЭАА характерны повреждение микроциркуляторного русла легких, развитие внутриклеточного и интерстициального отека, мононуклеарная (лимфоцитарная) инфильтрация межальвеолярных перегородок. Возможно повреждение альвеолярного эпителия (рис. 15.27).

После приобретения этиологическим фактором формы аллергена заболевание протекает по подострому варианту. Он характеризуется развитием иммунного воспаления. На этом этапе главная роль принадлежит лимфоцитам и макрофагам. Активированные макрофаги выделяют большое количество лизосомальных ферментов, обладающих мощным провоспалительным потенциалом, активируются процессы коллагенообразования, конечной фазой которого является легочный фиброз. Биологическая сущность и направленность иммунного воспаления заключается в разрушении и удалении из организма конкретного аллергена. Одна из форм локализации аллергенов — формирование гранул, содержащих многоядерные гигантские макрофаги, гистиоциты и лимфоциты (рис. 15.28). Примечательно, что характерные для туберкулеза или саркоидоза эпителиоидные клетки, на наличие которых при ЭАА указывают некоторые авторы, при электронно-микроскопическом исследовании идентифицируются как гистиоциты. Это более согласуется с патогенетическими аспектами иммунокомплексного воспаления и имеет определяющее значение в диагностике ЭАА и других ИЗЛ. Количество лимфоидных элементов в составе гранул заметно варьирует, может быть незначительным, тогда как содержание гистиоцитов и многоядерных макрофагов с признаками лимфоцитарного фагоцитоза по мере развития макрофагальной реакции, наоборот, возрастает.

Исход гранул зависит от способности макрофага разрушить аллерген. При хроническом течении ЭАА происходит фибрирование гранул. При благоприятном течении процесса иммунная реакция имеет черты защиты и по мере выполнения своих основных эффекторных функций, направленных на локализацию, изоляцию и разрушение антигена, супрессорные механизмы тормозят продолжение иммунной реакции, что клинически проявляется выздоровлением или ремиссией. При истощении супрессорных механизмов формируется затянувшийся иммунный ответ, приобретающий патологические черты (нередко с включением аутоиммунных механизмов), что клинически проявляется хронически текущим заболеванием с формированием фиброза. Основной ареной развертывания иммунного воспаления при ЭАА являются альвеолы, интерстициальная ткань,

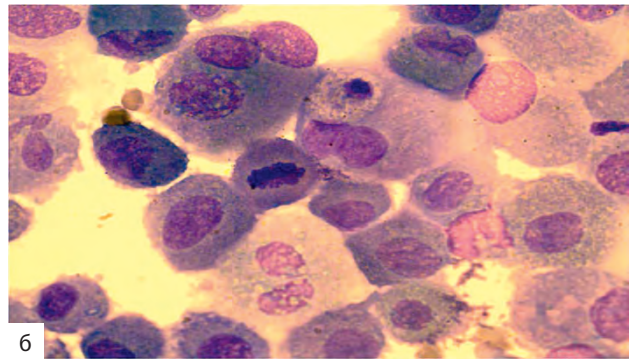
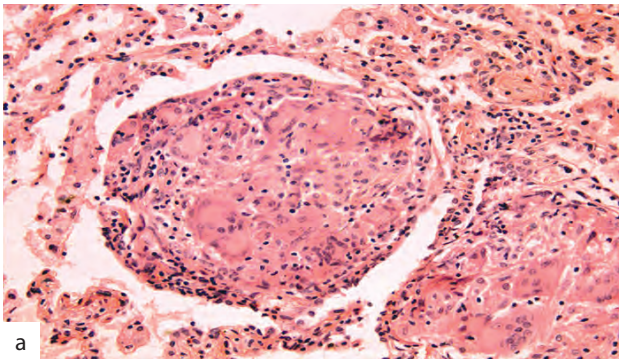


Рис. 15.28. Экзогенный аллергический альвеолит. Подострое течение: а — гранулема с преобладанием многоядерных макрофагов, наличием гистиоцитов и лимфоцитов, в том числе в стадии апоптоза; б — многоядерные макрофаги, фигура митоза

бронхиолы. В воспалительный процесс могут вовлекаться плевра, средостение и даже дыхательная мускулатура. Морфологическая картина подострого варианта характеризуется появлением в утолщенных участках интерстиция клеточных скоплений и развитием гранулематозной реакции. В утолщенной интерстиции межальвеолярных перегородок выявляются фибробласты.

Третий, заключительный, этап патологического процесса — фиброзирование, во время которого происходит фиброзная дезорганизация легочной ткани с формированием морфологической картины «сотового легкого». При этом практически всегда происходит инфицирование условно-патогенной флорой, в том числе грибами. В дальнейшем клиника определяется сочетанием двух процессов: аллергического и инфекционного. При хроническом течении ЭАА часто наблюдается мозаичность процесса, т.е. в разных участках легких одновременно наблюдаются разные этапы морфогенеза, начиная от неспецифического воспаления и заканчивая фиброзированием. Морфологически отмечаются диффузный интерстициальный и очаговый пневмосклероз, сочетающийся со слабо выраженной клеточной реакцией, главным образом макрофа-

гальной, внутри и внеклеточными отложениями кальция и/или железа в виде характерных телец Шаумана (рис. 15.29, а), значительное повреждение аэрогенатического барьера легких, замещение кровеносных капилляров волокнистой соединительной тканью. Формируются микрокисты в результате повреждения эластических волокон (рис. 15.29, б). Гранулемы обнаруживаются реже.

Морфологическая картина становится аналогичной таковой, наблюдаемой при других формах фиброзирующих альвеолитов, в частности при ИЛФ. Другими словами, в стадии «сотового легкого» специфичность морфологических изменений при ЭАА утрачивается, что следует учитывать при диагностике.

Клиника, диагностика

Клинические проявления ЭАА зависят от многих факторов: степени антигенности причинного аллергена, интенсивности и продолжительности воздействия, особенностей организма. Эти же факторы определяют и течение заболевания: острое, подострое, хроническое. Симптоматика ЭАА складывается из признаков поражения ре-

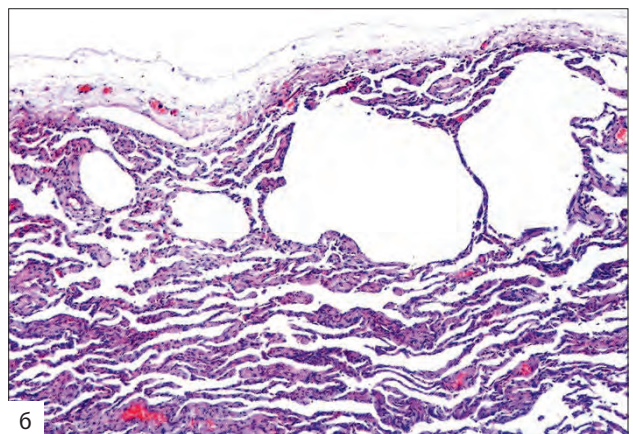
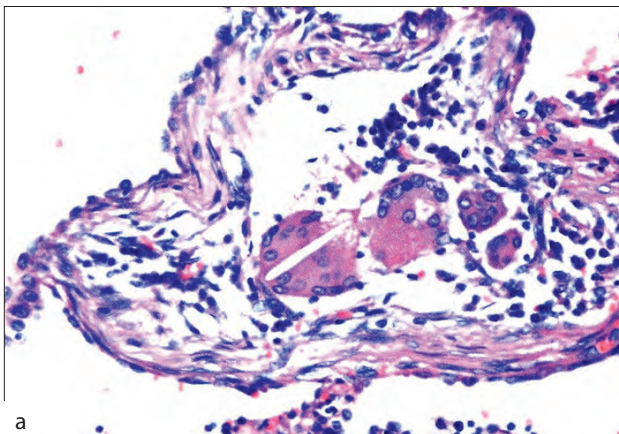


Рис. 15.29. Экзогенный аллергический альвеолит. Хроническое течение: а — скопление многоядерных макрофагов с кристаллоидными включениями; б — интерстициальный фиброз, образование эмфизематозных полостей и подплевральных «сот»

спираторной системы — респираторная симптоматика и общих симптомов, характеризующих системную реакцию на патологический процесс в респираторной системе.

Острый вариант заболевания развивается быстро — от нескольких суток до 1 мес, имеет бурное начало с гриппоподобным синдромом, сопровождающимся лихорадкой, интоксикацией, одышкой, ознобами, артралгиями, сухим приступообразным кашлем. Одышка — наиболее постоянный признак ЭАА. Характер ее преимущественно экспираторный, разной степени выраженности: от едва заметной, проявляющейся при физической нагрузке, вплоть до очерченных приступов бронхиальной астмы (БА). Нередко наблюдается «синдром понедельника» — возникновение острой респираторной симптоматики в первый день рабочей недели. При выполнении КТВР больным с остропротекающим ЭАА регистрируются альвеолярные изменения, которые представляют собой хорошо известный симптом «матового стекла» (рис. 15.30). Кроме того, у 30% больных наблюдаются локальные утолщения междольковых перегородок в пределах одной доли.

При таком варианте начала заболевания довольно часто допускаются диагностические ошибки. Острые респираторные вирусные инфекции, пневмония, хронический бронхит, БА — вот перечень наиболее часто ошибочно выставляемых диагнозов этим больным. При проведении специального анализа частоты диагностических ошибок у больных ЭАА, находившихся под наблюдением отдела гранулематозных болезней легких ЦНИИТ РАМН в течение 15 лет, установлено, что в 63% случаев начальный диагноз выставлялся ошибочно.

При подостром варианте течения ЭАА длительность заболевания составляет от 1 мес до 1 года. В большинстве (72,1%) случаев больные с подострым вариантом течения заболевания имеют контакт с аллергенами животного происхождения. В клинической картине у них доминируют сухой кашель, интенсивность которого варьирует от легкого покашливания до приступообразного кашля, и одышка, которая приобретает инспираторный характер. Жалобы на признаки интоксикации у пациентов с подострым течением заболевания крайне редки, в отличие от острого. При подостром варианте ЭАА наблюдается иная

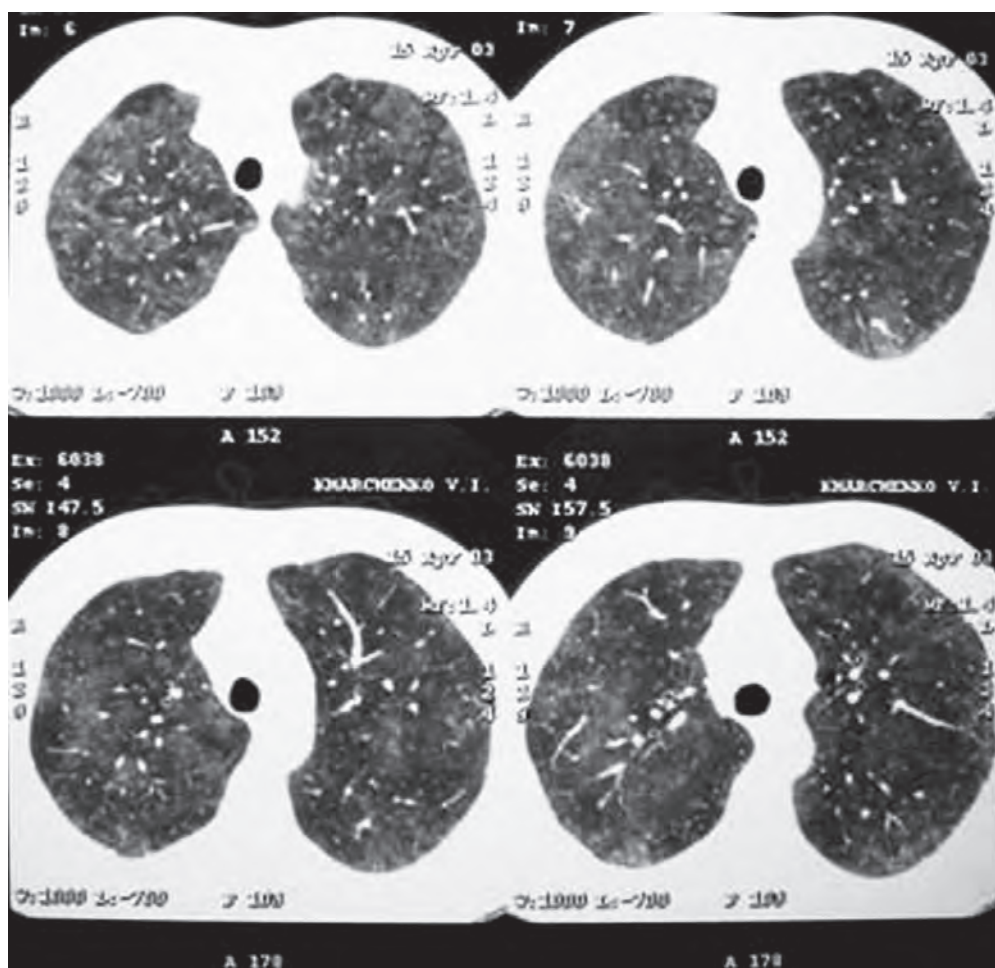


Рис. 15.30. Компьютерная томография пациента с острым вариантом экзогенного аллергического альвеолита. Диффузное поражение легочной ткани. Снижена четкость структур легочного рисунка. В кортикальных отделах легкого выявляется симптом «матового стекла» — диффузное снижение прозрачности легочной ткани

КТ-картина, чем при остром, где главным образом выражен альвеолярный компонент. У подавляющего большинства пациентов определяется мелкоочаговая диссеминация в различных отделах легких. Иногда (при пневмоническом типе) очаги диссеминации могут сливаться, напоминая картину паренхиматозной пневмонии. Выявляются дисковидные ателектазы, линии Керли, могут наблюдаться инфильтрация плевры, увеличение лимфоузлов средостения, высокое стояние купола диафрагмы и снижение ее подвижности, признаки ЛГ (рис. 15.31).

Возможно постепенное, первично хроническое начало заболевания. Клиническая картина пациентов с хроническим вариантом ЭАА значительно отличается от таковой при подостром и, особенно, при остром варианте заболевания и характеризуется медленным, но постоянным прогрессированием респираторных симптомов, в первую очередь одышки. Интенсивность ее значительно выше, чем при других вариантах ЭАА, и оценивается она в основном 2-й или 3-й степенью тяжести. Как правило, эти пациенты длительное время (1 год и более) работали на вредном производстве (на металлообрабатывающем, деревообрабатывающем, химическом). Продуктивный кашель (с выделением мокроты) обычно является признаком присоединения бронхита и формирования «сотого легкого». Боли в грудной клетке — постоянный симптом, указывающий на поражение плевральных оболочек и дыхательной мускулатуры. Риниты, полисинуситы — довольно частые находки при ЭАА. Из общих симптомов можно отметить похудание, характерные изменения ногтей фаланг («часовые стекла», «барабанные палочки»), артралгии, миалгии, выраженность которых определяется активностью воспалительного процесса и степенью ДН.

При аускультации наиболее характерно обнаружение нежной крепитации — признака альвеолита и разнотембровых сухих хрипов, свидетельствующих о бронхиальной обструкции. Однако эти признаки непостоянны. Таким образом, клиническая картина ЭАА полиморфна и нет ни одного признака, характерного только для этой болезни.

При анализе КТ у больных с хроническим вариантом ЭАА наблюдаются выраженное преобладание интерстициальных изменений над альвеолярными, развитие признаков «сотого легкого», картину которого можно увидеть почти у всех больных. У большей части пациентов участки повышенной плотности легочной паренхимы и явления фиброза сочетаются с цилиндрическими и тракционными бронхо- и бронхиолоэктазами (рис. 15.32).

Результаты функционального исследования легких зависят от стадии процесса, варианта течения заболевания и выраженности фиброза. Нарушения бронхиальной проходимости — основной и наиболее ранний признак ЭАА. Даже только при сенсбилизации, без выраженных клинических признаков, с помощью провокационных тестов с аллергенами удается выявлять специфическую бронхиальную гиперреактивность. Кроме того, у преобладающего большинства больных при остром течении заболевания определяются нарушения газообменной функции легких (в виде снижения p_aO_2 и DL_{CO}). В зависимости от клинического течения ЭАА (бронхитический, астматический, пневмонический) характеры нарушения ФВД различны. При первых двух доминирует бронхиальная обструкция разной степени выраженности, при пневмоническом — рестрикция в сочетании с обструкцией. Таким образом, нарушения бронхиальной проходимости наблюдаются всегда. При подостром варианте заболевания

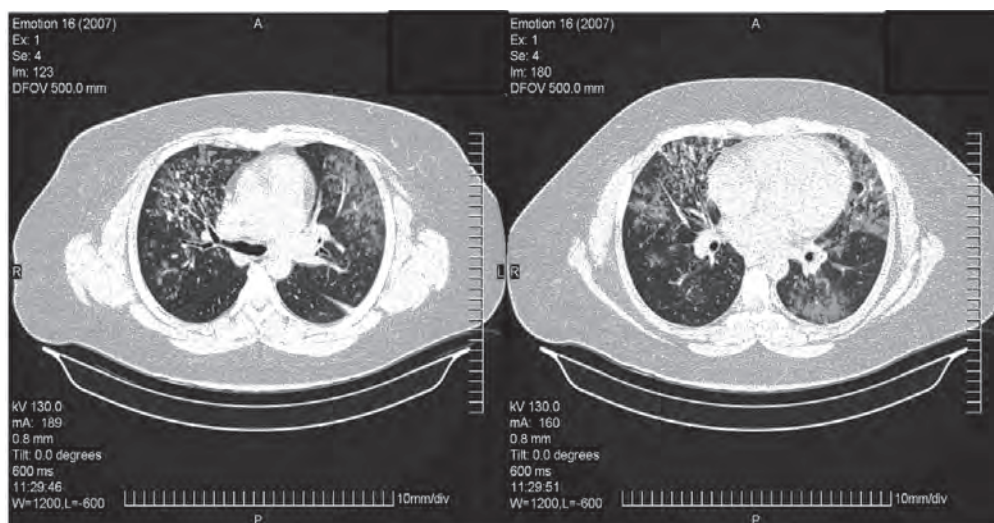


Рис. 15.31. Компьютерная томография пациента с подострым вариантом экзогенного аллергического альвеолита. В субкортикальных отделах видны очаговоподобные тени мелких гранулем, расположенные преимущественно по ходу сосудов, 2–5 мм в диаметре и очаговой структуры участки инфильтрации легочной паренхимы с размытыми контурами. Отмечается воспалительная реакция междолевых листов плевры (слева)

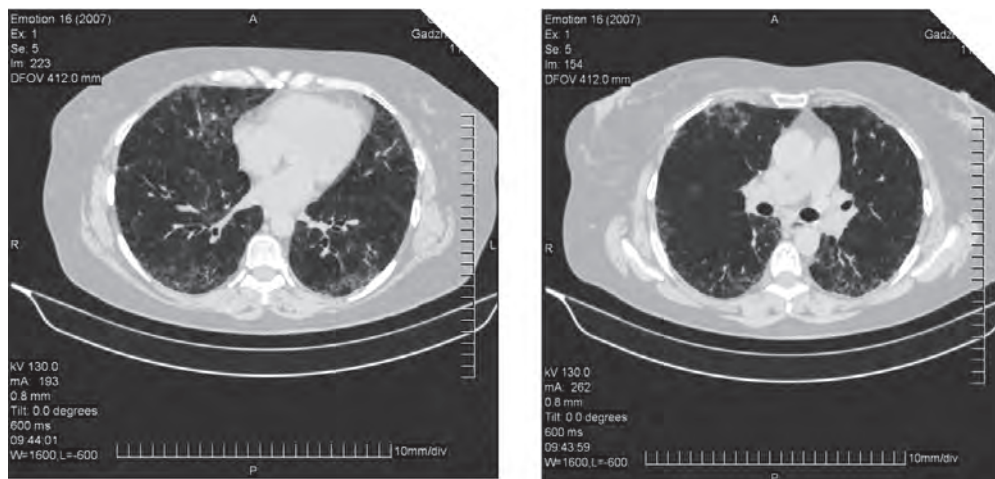


Рис. 15.32. Компьютерная томография пациента с хроническим вариантом экзогенного аллергического альвеолита. Практически всегда выявляются инфильтрация интерстиция, утолщение внутри- и междолькового интерстиция, на фоне которых визуализируются цилиндрические бронхиолоэктазы и проявления сотовой структуры легочной ткани в виде микрокистозных изменений

чаще всего страдает газообменная функция, что проявляется снижением DL_{CO} и p_aO_2 , несколько реже — коэффициента диффузии. Нарушения бронхиальной проходимости регистрируются более чем в 80% случаев, тогда как почти у четверти пациентов может наблюдаться снижение ЖЕЛ. Позже, по мере прогрессирования заболевания появляются и другие признаки нарушения ФВД при ЭАА: неравномерность вентиляции, увеличение общего легочного сопротивления, нарушение эффективности легочного газообмена, гипоксия, гиперкапния. Для всех больных с хроническим вариантом течения ЭАА характерны нарушения газообменной функции легких (p_aO_2 , DL_{CO} , DL_{CO}/VA), а также ЖЕЛ и ОФВ₁ и показатели проходимости бронхов (максимальная объемная скорость на уровне 25%, 50% и 75% ДЖЕЛ). Общая степень выраженности выявляемых функциональных изменений значительно выше, чем при остром и подостром течении заболевания, что может свидетельствовать о вторичной рестрикции за счет фиброзной трансформации легочной ткани.

Бронхологическое исследование, включающее, помимо осмотра бронхиального дерева, проведение БАЛ и чрезбронхиальной биопсии легочной ткани, позволяет получить информацию об активности альвеолита, а также гранулемы, характерные для ЭАА, что чрезвычайно важно для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями с диффузным поражением легочной ткани. По соотношению форменных элементов в жидкости БАЛ можно судить о характере воспалительного процесса при ЭАА. Наиболее характерный вариант БАЛ при ЭАА — лимфоцитарный, т.е. увеличение содержания лимфоцитов (до 60%). Считается, что содержание до 30% лимфоцитов в БАЛ свидетельствует о невысокой активности альвеолита и предполагает его

доброкачественное течение. Увеличение более 30% содержания лимфоцитов характеризует повышение активности, требующей интенсификации терапии. Лимфоцитарно-эозинофильный вариант БАЛ характеризует аллергический компонент воспаления. Появление нейтрофилов в БАЛ может быть свидетельством суперинфекции (что характерно для стадии «сотового легкого») либо особой агрессивности альвеолита, что более характерно для других вариантов фиброзирующих альвеолитов (идиопатические фиброзирующие альвеолиты, вторичные фиброзирующие альвеолиты при СЗСТ). Получение гранулем при трансбронхиальной биопсии — важный момент в диагностике ЭАА. Но в стадии «сотового легкого» вероятность получения материала с гранулемами невысока, что делает нецелесообразным проведение этого инвазивного метода исследования.

Иммунологическое исследование больных ЭАА решает 3 основные задачи:

- 1) установление этиологического диагноза — по выявлению циркулирующих антител класса IgG и IgE к аллергенам и, при возможности, по определению пролиферации антигенреактивного пула лимфоцитов;
- 2) определение характера изменений общей иммунологической реактивности (наличие и выраженность иммунодефицита, степень иммунокомплексной патологии, наличие аутоиммунных процессов);
- 3) контроль эффективности гипосенсибилизирующей и иммуносупрессивной терапии.

При диагностике ЭАА необходимо установить факт заболевания, определить этиологию ЭАА, вариант течения и фазу процесса, а также выявить характер функциональных расстройств систем дыхания, кровообращения и иммунитета, что схематично представлено в табл. 15.11.

Таблица 15.11. Диагностика экзогенных аллергических альвеолитов

Диагностические задачи	Диагностические методы				
	клинические	рентгенологические	бронхологические	ФВД и другие функциональные пробы	иммунологические
Обнаружение ЭАА	+	+	+		
Установление этиологии ЭАА	+		+	+	+
Определение варианта течения, фазы ЭАА	+	+	+	+	
Установления функциональных расстройств дыхания, кровообращения, иммунитета	+			+	+

Из табл. 15.11 следует, несмотря на нарастающую оснащенность лечебных учреждений техникой, клиническим методам принадлежит ведущая роль. Тщательный анализ анамнеза с учетом профмаршрута и факторов экологической агрессии, выраженности симптомов и последовательности их появления и нарастания позволяет врачу приблизиться к диагнозу. А применение инструментальных методов подтверждает (или опровергает) концепцию, сформированную клиническими методами. Так, рентгенологическое исследование устанавливает факт легочной диссеминации, определяет активность воспаления и фазу процесса. Бронхологические методы детализируют результаты рентгенологического исследования. Иммунологическое исследование приближает врача к этиологическому диагнозу. Наряду с объективной оценкой состояния исследования дыхательной функции дают возможность приблизиться к расшифровке этиологии ЭАА (с помощью провокационных тестов).

Дифференциальная диагностика ЭАА должна проводиться с пневмониями, ХОБЛ, БА и большой группой ИЗЛ.

Тщательное клиническое обследование и проведение полноценного рентгенологического исследования (с обязательным использованием метода КТ) легко дифференцируют ЭАА от пневмонии, ХОБЛ и БА. Более трудной задачей является исключение других интерстициальных болезней легких. Основными компонентами дифференциальной диагностики интерстициальных болезней легких являются изучение анамнеза, оценка клинической симптоматики, рентгенологическое, функциональное и лабораторное исследование и, наконец, биопсийное исследование. Каждый из этих основных компонентов вносит свой вклад в диагностический процесс, при этом не следует игнорировать или переоценивать значимость каждого из них. Согласно нашим данным, из 105 пациентов, обратившихся в ФГБУ «ЦНИИТ РАМН» с верифицированным нами ЭАА, данный диагноз предполагался лишь у 35 больных (32,7% случаев), т.е. диагностические ошибки составили поч-

ти 70%. Наиболее частые ошибочные диагнозы при дебюте заболевания были: пневмония — в 23,3% случаев, туберкулез — в 9,3%, саркоидоз — в 7,4%. Реже метастатическое поражение легких — в 2,8% случаев, БА — в 5,6%, ХОБЛ — в 2,8%, кардиологическая патология — в 1,8%, пневмокониоз — 0,9%, тромбоэмболия ветвей легочной артерии — 0,9%. У части больных направительный диагноз звучал как диссеминация неясного генеза — в 12,1% случаев. В 26,2% случаев до поступления в ФГБУ «ЦНИИТ РАМН» больным назначались неоднократные курсы антибактериальной терапии, в 10% — противотуберкулезная терапия, в 7% — препараты золота или делагил. Иначе говоря, почти половина больных подверглась нецелесообразному лекарственному воздействию, которое усугубляло течение аллергического альвеолита.

Изучение влияния факторов экологической агрессии позволяет облегчить диагностику пневмокониозов, экзогенных аллергических альвеолитов и радиационных поражений легких. Особое внимание следует уделять фактору курения. Более 90% больных гистиоцитозом-Х (лангергансоклочным гистиоцитозом) — курильщики. В то же время курение как главный этиологический фактор ХОБЛ может изменять классическую симптоматику ИЗЛ вследствие сочетания двух болезней. Учет сосуществующих болезней позволяет диагностировать вторичные ИЗЛ, например при ревматических заболеваниях (РЗ). Кроме того, сосуществующая хроническая болезнь предполагает систематическое применение соответствующих лекарственных средств, а некоторые из них могут приводить к формированию легочного фиброза как аллергической, так и токсической природы. Классическим примером является амиодароновый фиброзирующий альвеолит, нередко возникающий при длительном применении известного антиаритмического препарата. Оценка последовательности, скорости появления и развития признаков заболевания может иметь решающее значение в диагностике. Так, первым признаком ИЛФ чаще всего является быстро нарастающая одышка

без признаков обструкции. У больных саркоидозом, напротив, одышка развивается в поздних стадиях болезни. У больных ЭАА одышка часто носит смешанный характер (сочетание обструкции с рестрикцией) и нередко зависит от контакта с этиологическим фактором (легкое фермера, птицевода и пр.). В диагностике важен анализ архивных рентгенограмм, позволяющий объективно установить истинное начало заболевания и определить характер его прогрессирования, а также провести клинко-рентгенологические параллели. Поскольку подавляющее большинство больных еще до верификации диагноза подвергаются медикаментозной терапии, важна оценка ответа на антибактериальные средства и кортикостероиды. Очень демонстративным в этом отношении является ЭАА, особенно его пневмоническая форма. Назначение таким больным антибиотиков обычно не дает выраженного лечебного эффекта, а некоторое смягчение симптоматики, связанное с прекращением контакта с бытовыми или профессиональными аллергенами в связи с госпитализацией, расценивается врачом как недостаточная эффективность антибиотиков, и происходит наращивание интенсивности антибактериальной терапии, что непременно должно усугубить состояние больного. Подобные ситуации наблюдаются вследствие ошибочного назначения ГК в виде монотерапии больным диссеминированным туберкулезом, который был принят за саркоидоз легких. Напротив, эффективность ГК обычно предполагает иммунопатологический патогенез заболевания.

Обзорная рентгенограмма — основная методика при подозрении на заболевание органов дыхания — дает до 50% ошибок при ИЗЛ. КТВР — главная рентгенологическая методика при ИЗЛ, которая позволяет не только оценить распространенность процесса, но и проследить его динамику.

Бронхологические методы позволяют провести осмотр бронхиального дерева, провести лаваж с подсчетом клеточных элементов, а также различные виды биопсий, в том числе трансbronхиальную биопсию легких. Исследование клеточного состава bronхоальвеолярного содержимого дает возможность оценить активность альвеолита при относительно свежем патологическом процессе без грубых фиброзных изменений, искажающих результаты исследования. То же относится к трансbronхиальной биопсии, которая наиболее информативна при отсутствии выраженного фиброза. Ранняя и точная диагностика большинства ИЗЛ невозможна без исследования биопсийного материала. Из четырех наиболее распространенных методов получения биопсийного материала (трансbronхиальная биопсия, трансторакальная, видеоторакоскопическая и с использованием открытой биопсии) выбор метода биопсии должен быть мультидисциплинарным с участием пульмонолога, рентгенолога, патолога и торакального хирурга, для того чтобы при минимальной трав-

матизации больного получить максимальную информацию о процессе в легких.

Диагностический алгоритм при работе с больными интерстициальными болезнями легких должен состоять из четырех обязательных компонентов:

- 1) тщательное исследование анамнеза и клинической симптоматики заболевания;
- 2) спирометрия с исследованием ДСЛ;
- 3) проведение КТВР;
- 4) исследование биопсийного материала.

Все остальные методы исследования вносят свой определенный вклад в диагностический процесс и должны использоваться в качестве дополнительных для более детальной характеристики каждого отдельного больного.

Лечение

Основные принципы лечения больных ЭАА:

- 1) прекращение контакта с аллергенами, усиление их элиминации из организма больного;
- 2) подавление иммунного воспаления;
- 3) лечение ДН.

Осуществление первого принципа наиболее эффективно на ранних стадиях заболевания. Успешному проведению этого способствует точная этиологическая диагностика. И тем не менее даже после прекращения контактов с аллергенами не всегда в течение 1–2 нед заболевание прекращается. Такие случаи являются абсолютным показанием для применения основных средств противовоспалительной терапии — ГК. Начальная доза ГК не должна превышать 1 мг на килограмм массы тела больного в сутки (в пересчете на преднизолон), но может быть и значительно меньше. Выбор дозы при начале терапии решается индивидуально и зависит от остроты процесса, состояния больного, наличия сопутствующих заболеваний. Продолжительность ГК-терапии при острой фазе ЭАА обычно не превышает 1 мес, при подостром течении — не менее 3 мес. В остром и подостром периодах весьма эффективны экстракорпоральные методы, причем наиболее доступным из них является плазмаферез. Применение 2–3 операций плазмафереза с удалением средних объемов плазмы (до 1000 мл) 1 раз в неделю в сочетании с системным назначением ГК существенно повышает эффективность терапии и снижает потребность в высоких дозах ГК. Эффективность плазмафереза (как, впрочем, и ГК) по мере формирования «сотового легкого» снижается.

При выраженных признаках нарушений бронхиальной проходимости целесообразно назначение бронходилатирующих средств (β_2 -агонисты и антихолинергические препараты в виде ингаляций предпочтительнее). При ДН, сопровождающейся падением парциального давления кислорода ниже 60 мм рт.ст., показана оксигенотерапия. Антибактериальная терапия в острой и подострой стадиях ЭАА абсолютно противопоказана.

Лечение больных ЭАА в стадии «сотового легкого» имеет свои особенности. Эффективность ГК и экстракорпоральных методов в этой стадии невысока. Кроме того, возникают осложнения в виде бактериальной и грибковой инфекции, поднимающие вопрос о целесообразности соответствующей этиотропной терапии, который в каждом случае должен решаться индивидуально. Оксигенотерапия, бронходилататоры, антиоксидантные средства не теряют свою актуальность и в стадии «сотового легкого».

Критерием излеченности от ЭАА является стабилизация клинических и рентгенологических признаков болезни в течение не менее 3 мес после прекращения лечения.

Профилактика

Главными методами профилактики профессионально обусловленных ЭАА являются меры по механизации и автоматизации технологических процессов на производствах, связанных с загрязнением рабочих мест, использование индивидуальных средств защиты (респираторы, спецодежда).

Профилактика медикаментозных ЭАА сводится к рациональному использованию лекарственных средств с учетом аллергологического анамнеза, исключению полипрагмазии, самолечения.

Важным является рациональное трудоустройство лиц, перенесших ЭАА.

Профилактика бытовых ЭАА (связанных с экологией жилища) состоит в ограничении возможностей безудержного размножения плесени, что характерно для старых сырых помещений.

Особое место занимают лица, имеющие домашних животных и птиц. Лица с отягощенным аллергологическим анамнезом, содержащие декоративных птиц (попугаи, канарейки и др.) и домашних животных (собаки, кошки), подвергаются риску возникновения ЭАА.

Рациональное использование профилактических мер, выявление групп риска, своевременная диагностика и лечение позволяют успешно решать проблемы ЭАА.

Список литературы

См. 

15.4. Саркоидоз

А.А. Визель

Саркоидоз (синонимы: Бека болезнь, Бека саркоид, Бенъе–Бека–Шауманна синдром, Шауманна синдром, гранулематоз доброкачественный, лимфогранулематоз доброкачественный, ретикулоэндотелиоз эпителиоидноклеточный хронический) — мультисистемный относительно доброкачественный гранулематоз неизвестной

этиологии, характеризующийся скоплением активированных Т-лимфоцитов (CD4) и мононуклеарных фагоцитов, образованием несекретирующих эпителиоидноклеточных неказеифицирующихся гранул в различных органах. Основными мишенями саркоидоза являются легкие, лимфатическая система, глаза, кожа, печень, кости, сердце и нервная система.

Критериями для постановки диагноза являются:

- 1) характерная клиническая и рентгенологическая картина;
- 2) наличие неказеифицирующихся гранул в биоптате;
- 3) исключение других состояний, вызывающих развитие сходных патологических состояний, включая инфекции, аутоиммунные нарушения и воспалительные заболевания [1].

Наиболее часто саркоидоз возникает у взрослых и проявляется лимфаденопатией корней легких, поражением легочной ткани, глаз и кожи.

История

Дж. Хатчинсон в 1877 г. описал больного с пурпурными пятнами на коже, которые постепенно развивались в течение двух лет, симметрично, на руках и ногах. В 1889 г. французский дерматолог Э. Бенъе описал пациента с пурпурно-фиолетовым опуханием носа, сопровождавшимся эрозией носовой слизистой и серовато-синим опуханием ушей и пальцев, и назвал это состояние ознобленной волчанкой (*lupus pernio*), а также впервые описал вовлечение в процесс лимфатических узлов. Ц. Бек в 1899 г. установил, что кожные проявления саркоидоза могут сочетаться с иритом, конъюнктивитом, поражением слизистой оболочки носа, околоушных и подчелюстных желез, легких, костей, селезенки, слизистой носа, и дал заболеванию его нынешнее название, происходящее от греческих слов «sarkos» — мясо и «eidos» — вид, что означает «подобный мясу». К. Хеерфордт описал саркоидоз, проявляющийся увеитом и увеличением околоушных желез (синдром Хеерфордта–Вальденстрема). В 1939 г. Л.М. Паутрие провел четкую границу между саркоидозом и туберкулезом. В 1941 г. норвежский дерматолог А. Квейм установил, что ткань лимфатического узла пациента с саркоидозом, введенная подкожно, вызвала развитие папулы у 12 из 13 его пациентов с саркоидозом. Он заключил, что образование папул вызывается неизвестным агентом и такой тест можно использовать, чтобы дифференцировать саркоидоз от туберкулеза. Л. Зильцбах усовершенствовал этот тест, используя суспензию селезенки, подтвердил его специфичность и организовал проведение международного исследования. Тест был назван пробой Квейма–Зильцбаха. В 1946 г. С. Лефгрэн определил синдром, названный впоследствии его именем: узловатая эритема,

двусторонняя лимфаденопатия, полиартрит и лихорадка, и отметил при этом благоприятный прогноз для больного саркоидозом. Он описал почечный саркоидоз на основании биопсии гранулем и нарушения метаболизма кальция. В 1934 г. на съезде дерматологов в Страсбурге был введен термин «болезнь Бенье–Бека–Шауманна», но уже в 1948 г. на конференции в Вашингтоне был принят термин «саркоидоз». Применение ГК для лечения саркоидоза было начато в 1951 г. В 1958 г. К. Вурм и его коллеги предложили выделять стадии саркоидоза на основании рентгенологических изменений в легких и внутригрудных лимфатических узлах. В 1987 г. была создана Всемирная ассоциация саркоидоза и других гранулематозных болезней — WASOG. Последнее международное соглашение по саркоидозу было опубликовано в 1999 г. [1]. Причина заболевания остается неизвестной, а лечение требует существенного пересмотра [2].

Эпидемиология

Заболеваемость и распространенность саркоидоза являются предметом большого количества исследований, результаты которых крайне противоречивы вследствие отсутствия стандартных диагностических критериев, варибельности методов выявления, низкой чувствительности и специфичности диагностических тестов. Вновь выявленные случаи чаще всего регистрируются в возрасте до 40 лет (с 20 до 39 лет), имеется некоторое преобладание женщин (выраженность варьирует между странами и расами). Дети и пожилые люди болеют заметно реже и имеют особенную клиническую картину: у детей до 4 лет редко встречаются внутригрудные поражения. В России заболеваемость саркоидозом составляет 3–4 случая на 100 тыс. населения в год. Распространенность варьирует от 5,8 до 47 на 100 тыс. населения [3]. В Республике Татарстан в 2014 г. был обновлен контролируемый регистр больных саркоидозом, согласно которому заболеваемость составила 2,72, а распространенность — 51,4 на 100 тыс. населения [4].

В США заболеваемость саркоидозом составляет 10,9 на 100 тыс. человек белого населения и 35,5 — на 100 тыс. афроамериканцев. В Исландии с 1981 до 2003 г. заболеваемость увеличилась с 2,8 до 5,0 на 100 тыс. населения. Преобладание женщин было незначительным, а средний возраст составлял 50,8 лет, что заметно выше, чем где-либо [5]. Общая заболеваемость саркоидозом в Дании находится в пределах 7–10 на 100 тыс. населения. Среди 5,5 млн жителей предполагаемое количество вновь заболевающих саркоидозом в Дании находится в пределах 385–550 в год [6]. Случаи семейного саркоидоза в Татарстане составляют 0,5% общего числа, в Сербии — 2%, в Ирландии — 2,4%, в Японии — 4,3% случаев, в Финляндии — 4,7%, во Франции — 5%, в Германии — 7,5%, в Голландии — 16,3%, среди афроамериканцев в

США — 17%. По мнению большинства исследователей, официально опубликованные данные о распространенности саркоидоза явно занижены, поскольку примерно у трети больных болезнь протекает бессимптомно, почти в половине случаев возможна спонтанная ремиссия, высока вероятность ошибок диагностики и дифференциальной диагностики [7].

Этиология

Принято считать, что саркоидоз вызывают внешние агенты, являющиеся триггерами характерного иммунного ответа у генетически предрасположенных людей [8].

Внешние факторы

Роль инфекции в патогенезе саркоидоза рассматривается как постоянная антигенная стимуляция, приводящая к нарушению регуляции выработки цитокинов [9]. К инфекционным триггерам относят микобактерии туберкулеза (МБТ) [10], хламидии, боррелии, пропионовокислые бактерии, *Helicobacter pylori*, риккетсии. Бактерии с дефицитом клеточной стенки способны инфицировать фагоциты иммунной системы и тем самым способствовать гранулематозной реакции при саркоидозе. В пользу бактериального патогенеза саркоидоза свидетельствует не только способность некоторых антибиотиков переводить заболевание в ремиссию, но и развитие реакции Яриша–Герксгеймера, вызванной выбросом эндотоксинов убитых микробов [11]. Рассматривается также роль вирусов герпеса, Эпштейна–Барр, аденовирусов и других латентных вирусов. Как ятрогенную причину саркоидоза рассматривают применение интерферона альфа при вирусном гепатите С. Отмена этого препарата приводит к спонтанному разрешению саркоидоза [12]. В экспериментах *in vitro* было показано, что фактор образования саркоидных гранул инактивируется при автоклавировании или облучении, но проходит через ультрафильтры, что характерно для вирусов или L-форм бактерий [13]. Описаны случаи передачи саркоидоза от донора к реципиенту при пересадке различных органов и стволовых клеток [14].

Генетические факторы

Вероятность возникновения саркоидоза и тяжесть его течения связывают с такими генами, как гены гистосовместимости HLA, гены, ответственные за выработку ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ФНО- α , гены рецепторов к витамину D и др. В Швейцарии и Ирландии была показана связь восприимчивости к саркоидозу с классом II гаплотипа HLADR3, DQ2 [15].

Польские ученые доказали значимость полиморфизма гена ФНО- α . Аллель ФНО- α предохраняла от тяжелого течения саркоидоза, а аллель ФНО- β увеличивала риск развития саркоидоза [16].

АПФ — металлопептидаза с ключевой функцией в регуляции давления и объема крови. Повышение уровня АПФ в сыворотке крови является одним из маркеров активности саркоидоза. Ген АПФ1 в хромосоме 17 имеет полиморфизм включения и исключения (insertion/deletion, I/D) в интроне 16. Аллель D связана с повышенным содержанием АПФ сыворотки крови. Изучение I/D полиморфизма АПФ показало, что аллель D АПФ оказывает провоспалительное влияние [17].

В пользу наличия наследственных факторов саркоидоза свидетельствуют случаи семейного саркоидоза. Среди близких родственников больного саркоидозом риск заболевания заметно выше, чем в популяции в целом [18].

Патогенез

Патогенез клеточных и тканевых реакций при саркоидозе опосредован прежде всего CD4⁺-Т-хелперами и мононуклеарными фагоцитами. Эти клетки накапливаются в пораженной ткани, где организуются и образуют неказеифицирующую гранулему. Наиболее ранним проявлением саркоидоза является мононуклеарная инфильтрация органа-мишени, предшествующая формированию гранулемы. Другие клетки воспаления (например, тучные клетки и фибробласты) так же, как эпителиальные и эндотелиальные клетки, способствуют неспецифическому воспалительному ответу, приводящему к увеличению проницаемости ткани и миграции клеток. По неизвестной пока причине активированные макрофаги и лимфоциты скапливаются в том или ином органе и продуцируют повышенное количество ИЛ (-1, -2, -12) ФНО- α . Последний считают ключевым цитокином, участвующим в формировании гранулемы при саркоидозе. Кроме того, при нем доказана неконтролируемая выработка активированными альвеолярными макрофагами α_1 -гидроксилазы (в норме она вырабатывается в почках) с высокой аффинностью к 1,25-дигидроксикальциферолу, что приводит к эпизодам гиперкальциемии, которая может служить маркером активности процесса и иногда приводит к нефролитиазу. Опосредованную легочными альвеолярными макрофагами реакцию α_1 -гидроксилирования стимулирует интерферон гамма и угнетают ГК. Развитие гранулематозной реакции связывают также с нарушениями механизмов апоптоза (запрограммированной гибели) иммунокомпетентных клеток. В то же время избыток ИЛ-10 считают фактором, приводящим к спонтанной ремиссии альвеолита при саркоидозе. Интересно, что у больных саркоидозом бактерицидная активность БАЛ выше, чем у здоровых, за счет лизоцима, альфадефензинов и антилейкопротеазы [19]. Прогрессирование гранулематозного воспаления и увеличение фиброза способствуют ухудшению прогноза заболевания. Факторы, приводящие гранулему к фиброзу, пока мало изучены;

вероятно, это связано с локальным изменением продукции ИЛ-4 и ИЛ-5, увеличением экспрессии фактора роста, включая трансформирующий фактор роста- β , основной фактор роста фибробластов и инсулиноподобный фактор роста-1 [20].

Классификация и коды Международной классификации болезней 10-го пересмотра

По течению саркоидоз делят на острый, подострый и хронический. В соответствии с внутригрудными рентгенологическими изменениями его подразделяют на стадии [1].

- Стадия 0. Нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки.
- Стадия I. Внутригрудная лимфаденопатия. Паренхима легких не изменена.
- Стадия II. Лимфаденопатия корней легких и средостения. Патологические изменения паренхимы легких.
- Стадия III. Патология легочной паренхимы без лимфаденопатии.
- Стадия IV. Необратимый фиброз легких.

Отдельно описывают экстраторакальные проявления саркоидоза (поражение глаз, кожи, костей и т.д.).

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, саркоидоз относят к III классу (D50D89). Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм).

- D86 Саркоидоз.
 - D86.0 Саркоидоз легких.
 - D86.1 Саркоидоз лимфатических узлов.
 - D86.2 Саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов.
 - D86.3 Саркоидоз кожи.
 - D86.8 Саркоидоз других уточненных и комбинированных локализаций.
 - Иридоциклит при саркоидозе +(H22.1*).
 - Множественные параличи черепных нервов при саркоидозе +(G53.2*).
 - Саркоидная(ый):
 - ◊ артропатия +(M14.8*);
 - ◊ миокардит +(I41.8*);
 - ◊ миозит +(M63.3*).
 - D86.9 Саркоидоз неуточненный.

Клинические проявления и диагностика

Клинические проявления саркоидоза варьируют от случайно выявленного по изменениям на рентгенограмме состояния до хронической прогрессирующей дисфункции органов, фатальных церебральных и кардиоваскулярных поражений. Саркоидоз является диагнозом исключения, требующим гистологического подтверждения.

Анамнез и физикальное обследование

При сборе анамнеза следует установить наличие признаков артрита (с поражением голеностопных суставов, мелких суставов рук и ног), узловой эритемы, снижение зрения, сроки прохождения последнего планового лучевого исследования грудной клетки. При осмотре выявляют узловатую эритему, саркоидоз кожи в виде пурпурных плотных бляшек. Проявление на лице «ознобленной волчанки» часто сочетается с поражением костей и хроническим прогрессирующим поражением легких.

При остром течении (чаще — I–II стадии) характерен синдром Лефгрена (до 30%): лихорадка, двусторонняя внутригрудная лимфаденопатия, полиартралгия и узловатая эритема. Синдром Лефгрена в 80% случаев предполагает спонтанную ремиссию без терапии ГК. Значительно реже встречается синдром Хеерфордта–Вальденстрема: лихорадка, увеличение околушных лимфатических узлов, передний увеит и паралич лицевого нерва (паралич Белла — признак доброкачественного течения саркоидоза).

При хроническом течении (чаще — II–IV лучевые стадии) проявления болезни переменны. Для саркоидоза характерны слабость, повышенная утомляемость (до 90%), непродуктивный кашель, дискомфорт и боль в грудной клетке, боль в суставах, снижение зрения, одышка смешанного или инспираторного характера, сердцебиение.

Физикальное обследование: легочные проявления скудные и нетипичные (жесткое дыхание, сухие хрипы), расширение перкуторно определяемых границ средостения; увеличение размеров печени, селезенки. Могут выявляться паралич лицевого нерва, периферические нейропатии. Поражение сердца проявляется аритмиями, возникающими без предшествующей патологии сердечно-сосудистой системы. Описаны случаи остановки сердца при саркоидозе, ставшей причиной внезапной смерти [21, 22].

Лабораторные и инструментальные исследования

В клиническом анализе крови могут иметь место лейкопения, лимфопения, повышение скорости оседания эритроцитов. Биохимические исследования крови выявляют гипергаммаглобулинемию, гиперкальциурию, гиперкальциемию; определяется повышение концентрации АПФ в сыворотке крови и БАЛ. Соотношение лимфоцитов CD4⁺/CD8⁺ в лаважной жидкости более чем 3,5 является признаком, характерным для саркоидоза, чувствительность которого составляет 53%, а специфичность — 94%. При выявлении и каждом обострении обязательно не менее 3 раз исследуют мокроту или БАЛ на МБТ.

Проба Квейма–Зильцбаха представляет собой внутрикожное введение пастеризованной суспензии селезенки или лимфатического узла, пора-

женных саркоидозом. Биопсия папулы, образующейся в месте введения через 4–6 нед у больного саркоидозом, выявляет характерные гранулемы. Стандартный антиген Квейма отсутствует, что является одной из причин того, что проба не нашла широкого практического применения.

Рентгенография органов грудной клетки обязательна на этапе выявления. КТВР на этапе первичного и динамического обследования проводится для выявления основных лучевых синдромов: внутригрудной лимфаденопатии, симптома «матового стекла», легочной диссеминации, локальных теней, фиброза и булл, уплотнения плевры. Рентгенография кистей рук направлена на поиск костных кистозных образований. Ультразвуковое исследование и КТ органов брюшной полости выявляет гепато- и/или спленомегалию.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) необходима при саркоидозе ЦНС, печени, сердца для выявления фокусов и гранулем.

Исследование ФВД на ранних стадиях позволяет обнаружить снижение максимальных объемных скоростей на уровне 50 и 75% ЖЕЛ, позднее — снижение ЖЕЛ, общей емкости легких и DL_{CO}. Нарушения ритма и проводимости, выявляемые на электрокардиограмме (ЭКГ), являются признаками поражения сердца и неблагоприятного прогноза. При первичном обследовании показан мониторинг ЭКГ по Холтеру.

При бронхоскопии выявляются синдромы сдавления бронхов, расширение карины. Трансбронхиальная видеоторакоскопическая биопсия легкого или внутригрудных лимфатических узлов, биопсия кожи, печени, периферических лимфатических узлов выявляют характерные дискретные, компактные, неказеифицированные гранулемы, состоящие из высокодифференцированных одноядерных фагоцитов — эпителиоидных клеток, многоядерных гигантских клеток и лимфоцитов. Гигантские клетки могут содержать цитоплазматические включения, такие как астероидные тельца и тельца Шауманна. Центральная часть гранулемы состоит преимущественно из CD4-лимфоцитов, тогда как CD8-лимфоциты представлены в периферической зоне [23].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика саркоидоза основана на исключении других заболеваний, перечень которых определяется преимущественной локализацией процесса. При внутригрудной лимфаденопатии исключают туберкулез, лимфомы и другие опухоли легких и средостения. При синдроме легочной диссеминации исключают туберкулез, опухолевые диссеминации, профессиональные заболевания, альвеолиты, поражения легких при СЗСТ. При суставном синдроме исключают ревматоидный артрит и другие болезни системы соединительной ткани, а также более редкие

симптомокомплексы, сходные с саркоидозом, такие как синдром Блау, семейное мультисистемное гранулематозное воспаление и синдром Пертеса—Юнглинга, хронический доброкачественный гранулематоз. Сходство с системным саркоидозом имеет болезнь Эрдхайма—Честера — редкий мультисистемный гистиоцитарный синдром неизвестной этиологии, поражающий обычно взрослых: гистиоцитарная инфильтрация вызывает боль в костях, ксантелазму и ксантому, экзофтальм, несахарный диабет, интерстициальные изменения в легких. При развитии изолированного паралича лицевого нерва саркоидоз необходимо отличать от синдрома Мелькерссона—Розенталя — редкой патологии, характеризующейся триадой из припухания лица и губ, рецидивирующего паралича лицевого нерва и «складчатого» языка. При поражении глаз дифференциальную диагностику проводят прежде всего с туберкулезными иридоциклитом и увеитом. Дифференциальной диагностики требует также спленомегалия. При поражении ЦНС дифференциальный диагноз проводится с опухолевыми поражениями и туберкулемами головного мозга, которые имеют сходство с «саркоидомами» — скоплениями гранул, образующими фокусы на КТ и МРТ. Саркоидоз включен в перечень дифференциально-диагностических заболеваний при синдроме внезапной смерти (саркоидоз сердца), при метрорагиях (саркоидоз матки), при семиномах (саркоидоз яичка и придатков), при галакторее неясного генеза (саркоидоз гипофиза) [24–26].

Саркоидоз органов дыхания

Поражение легких и внутригрудных лимфатических узлов при саркоидозе встречается наиболее часто — в 90% случаев. Симптомы и объективные данные неспецифичны: кашель (чаще сухой), укорочение дыхания, чувство дискомфорта, заложенности и боль в груди. Аускультативно могут определяться жесткое дыхание, сухие хрипы. Возможно полное отсутствие жалоб и физикально выявляемых изменений. ФВД часто бывает нормальной даже при выраженных изменениях в легких на рентгенограммах. Проба с бронхолитиками, как правило, отрицательная. Только при формировании распространенного пневмофиброза возникают рестриктивный синдром и снижение ДСЛ. В отдельных случаях ограничение воздушного потока может быть следствием эндобронхиального поражения, приводящего к локальному стенозу. Динамика нарушений газообмена при саркоидозе является хорошим индикатором эффективности лечения [27, 28].

Классическое описание изменений при саркоидозе на рентгенограммах органов грудной клетки по стадиям было сделано Скаддингем [37]. В настоящее время все чаще прибегают к более совершенному методу получения изображения — КТВР

[30]. Рентгенологические стадии саркоидоза (от 0 до IV) не отражают хронологической последовательности развития заболевания, но коррелируют с вероятностью того или иного исхода.

Стадия 0 характеризуется отсутствием изменений на рентгенограммах органов грудной клетки, встречается в 5–10% случаев, однако при проведении КТВР у половины пациентов обнаруживают изменения легочной ткани. Кроме того, у 20–30% пациентов со стадией 0 саркоидоза встречаются нарушения ФВД, а у некоторых при биопсии легких выявляют характерные гранулемы. Тем не менее на этой стадии мала вероятность прогрессирования болезни.

Стадия I характеризуется двусторонним увеличением лимфатических узлов корней легких и средостения. Классически они расположены в корнях, паратрахеально и в аортопульмональном окне (рис. 15.33, 15.34). Хотя на рентгенограммах в легких изменений нет, у этих пациентов в 55% случаев при биопсии легких обнаруживают саркоидные гранулемы. КТВР при этой стадии позволяет обнаружить лимфаденопатию и в менее типичных местах, таких как переднее и заднее средостение или подмышечная область, а также кальцинацию лимфатических узлов [31]. Стадия I нередко ограничивается только рентгенологическими проявлениями, спонтанная регрессия возможна в 55–90% случаев [1].

При стадии II на рентгенограммах наряду с двусторонней лимфаденопатией в корнях легких и/или средостении выявляют изменения паренхимы легких, которые могут быть очаговыми (узловыми), ретикулярными (сетчатыми) или по



Рис. 15.33. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки пациента с саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов (стадия I)

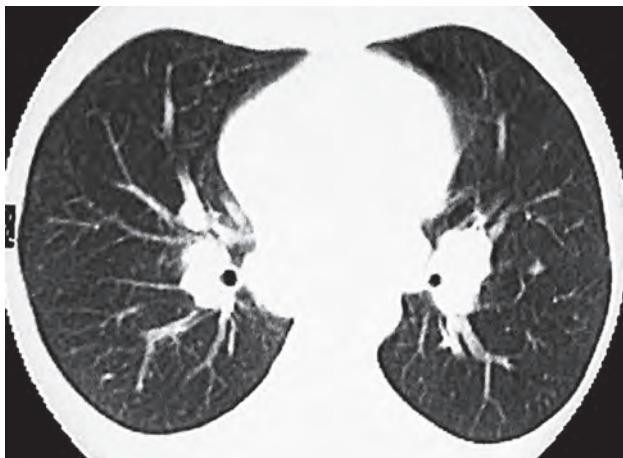


Рис. 15.34. Фрагмент компьютерной томографии органов грудной клетки того же пациента (наблюдение автора)

типу «матового стекла». Изменения располагаются чаще в средних и верхних легочных зонах (рис. 15.35). КТВР при стадии II выявляет очаги размером 2–10 мм с перилимфатическим распределением около корней, вдоль бронхосудистых ветвей и субплеврально (рис. 15.36). Возможно слияние очагов. Спонтанная регрессия возможна у 40–70% пациентов с этой стадией [1].

При стадии III имеют место те же изменения в паренхиме, но отсутствует внутригрудная лимфаденопатия (рис. 15.37) [31]. Лишь 10–20% пациентов с этой стадией имеют шанс на спонтанную регрессию.

При IV стадии рентгенография выявляет фиброзные изменения. В средних и верхних зонах легких развиваются «сотовые» изменения. Нередко объем верхних долей уменьшается в связи с их фиброзированием, происходит втягивание корней, формирование периферических булл и кистозных изменений (рис. 15.38, 15.39). При IV стадии саркоидоза обструкция дыхательных путей может быть следствием смещения и искривления бронхов в результате грубых рубцовых изменений. Спонтанная регрессия изменений при этой стадии невозможна.

Эндобронхиальное поражение является другим характерным проявлением легочного саркоидоза. Оно может быть подтверждено эндобронхиальной биопсией. Возможно развитие бронхостеноза, проявляющегося упорным кашлем, локальными хрипами и нарушением газообмена [32].

При саркоидозе возможно поражение плевры, включая плевральный выпот, утолщение плевры (рис. 15.40), образование узлов в ее листках, развитие пневмоторакса и хилоторакса. В большинстве случаев поражение одностороннее, чаще справа. Мужчины и женщины страдают с равной частотой. Выпот обычно небольшой, в большинстве случаев это лимфоцитарный экссудат. Он может рассасываться спонтанно или под влиянием ГК-терапии. Очаги в плевре и субплевраль-



Рис. 15.35. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки пациента с саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких (стадия II)

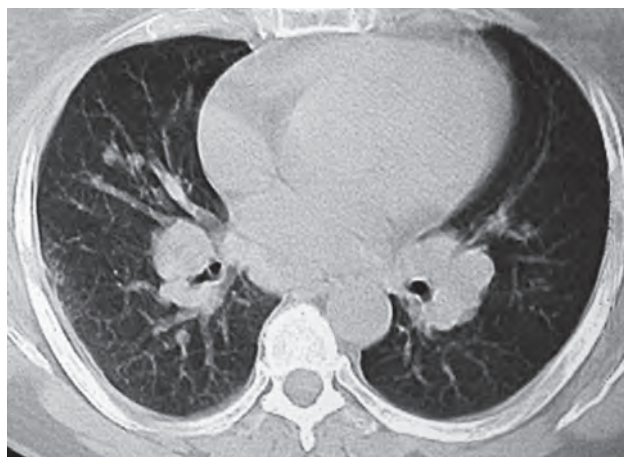


Рис. 15.36. Фрагмент компьютерной томографии органов грудной клетки пациентки с саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких (стадия II)

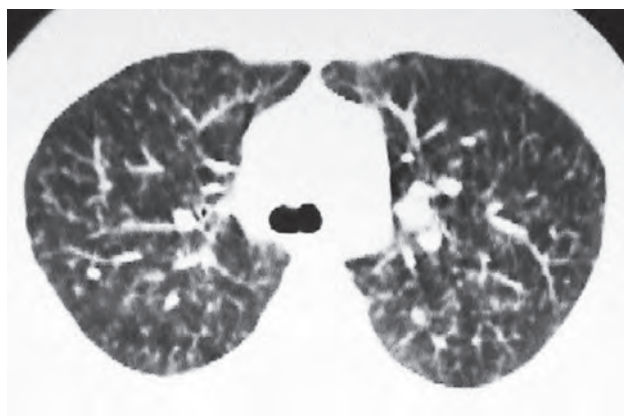


Рис. 15.37. Фрагмент компьютерной томографии органов грудной клетки пациентки с саркоидозом легких (стадия III)

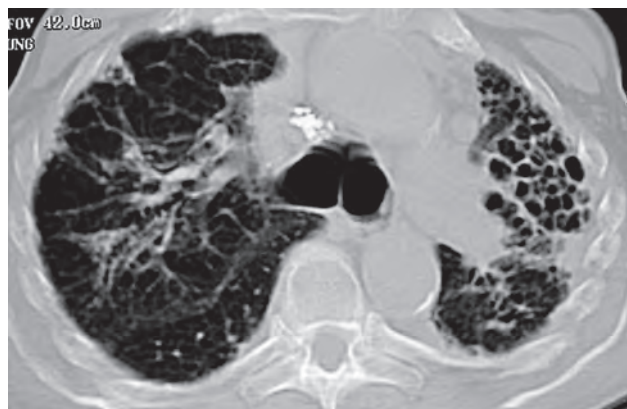


Рис. 15.38. Фрагмент компьютерной томографии органов грудной клетки пациентки с саркоидозом IV стадии (картина «сотового легкого»)

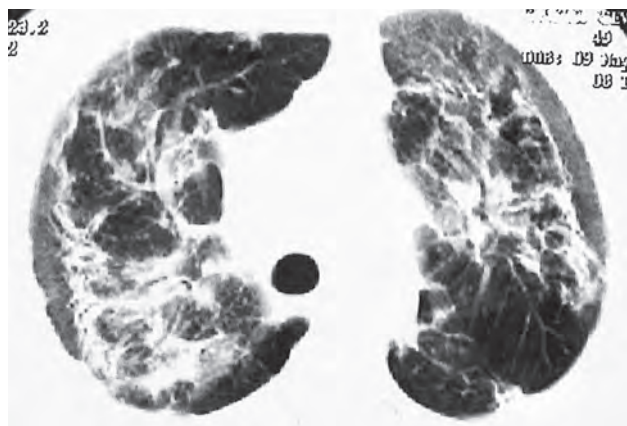


Рис. 15.39. Фрагмент компьютерной томографии органов грудной клетки пациентки с саркоидозом IV стадии (преобладают фиброзные изменения в легких)

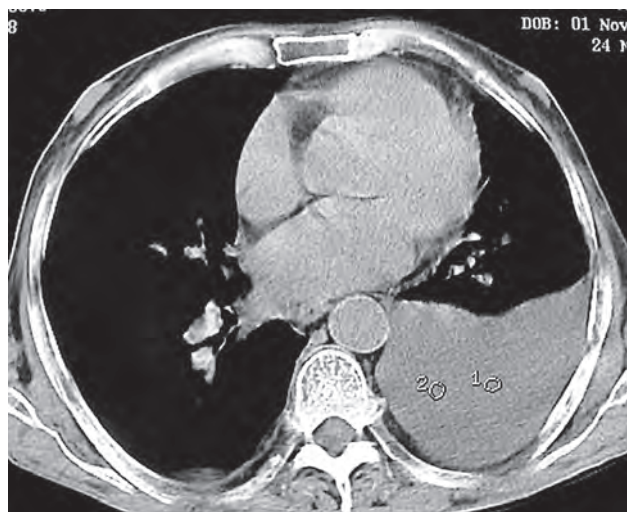


Рис. 15.40. Фрагмент компьютерной томографии органов грудной клетки пациента с левосторонним экссудативным плевритом при саркоидозе

ные буллы выявляют при КТВР. При развитии пневмоторакса целесообразность применения ГК неоднозначна. Хилоторакс был описан в единичных случаях и являлся следствием обструкции грудного протока [33].

Внелегочный саркоидоз

Саркоидоз способен поражать все органы и системы. Учитывая респираторную направленность данного издания, мы ограничились кратким описанием основных внелегочных проявлений саркоидоза (табл. 15.12).

Лечение

Цель лечения — предупреждение и устранение состояний, угрожающих здоровью и жизни пациентов в зависимости от преобладающей локализации саркоидоза. Этиотропная терапия не разработана.

Показания к госпитализации: проведение инвазивной диагностики (биопсии) при первичном обследовании; тяжелые нарушения ФВД, недостаточность органов и систем II степени тяжести и выше; подбор лечения при его неэффективности в амбулаторных условиях. Оптимальным для госпитализации пациентов с саркоидозом является многопрофильный неинфекционный стационар, дающий возможность для проведения инвазивной диагностики.

Немедикаментозное лечение (режим, диета)

Рекомендуется исключить стрессы, гиперинсоляцию, контакт с источниками инфекции (особенно туберкулеза). Разгрузочная диетотерапия (лечебное голодание) применяется в России при I и II рентгенологических стадиях саркоидоза органов дыхания; отмечены ее иммунокорригирующее влияние, стимуляция коры надпочечников, антиоксидантный эффект. В отдельных случаях у пациентов с высокой активностью саркоидоза и зависимостью возможно сочетание разгрузочной диетотерапии с приемом ГК [25].

Медикаментозное лечение

Во всех случаях основной тактикой врача является сопоставление необходимости назначения лечения с тяжестью последствий от применения терапии. Показано пациентам с поражением глаз, сердца, нервной системы, недостаточностью органов и систем II степени тяжести и выше, в частности с прогрессирующей дыхательной недостаточностью. В остальных случаях после установления диагноза рекомендуется наблюдение в амбулаторных условиях с рентгенологическим и функциональным контролем каждые 3–6 мес и консультацией специалистов соответственно локализации поражения. В период наблюдения применяются внутрь витамин E (200–400 мг/сут), при болевом и суставном синдроме — нестероидные

Таблица 15.12. Основные внелегочные проявления саркоидоза [1, 34]

Локализация	Частота, %	Проявления
Печень	50–80	Гранулемы в биоптате обнаруживают часто, но пальпируемые изменения и нарушения функции находят менее чем у 20% пациентов
Глаза	20–50	Увеит (передний и задний), снижение зрения. Узлы в конъюнктиве, увеличение слезных желез
Селезенка	10–40	Спленомегалия
Суставы, кости	25–39	Артралгия, острый и хронический артрит. Кистозные образования в костях (рис. 15.41)
Периферические лимфатические узлы	33	Наиболее часто пальпируются шейные (чаще заднего треугольника, чем переднего), аксиллярные, эпитрохлеарные и паховые лимфатические узлы. Увеличенные узлы дискретны, подвижны, безболезненны, без изъязвлений и дренирующихся карманов
Кожа: узловатая эритема	6–30	Глубокий васкулит кожи, наиболее частый клинико-патологический вариант панникулита (рис. 15.42). В биоптате нет гранулемы
Кожа: другие поражения	25	Макулопапулярные изменения, подкожные узлы, <i>lupus pernio</i> , гипо- или гиперпигментация, келоид (рис. 15.43, 15.44)
Кровь	4–20	Поражения костного мозга
ЛОР-органы	1–15	Поражается нос, реже — носовые кости и околоносовые пазухи: хронический насморк с затруднением дыхания, сухой ринит с корками. Саркоидоз носоглотки напоминает аденоиды. Саркоидоз небных миндалин обычно выявляется после тонзилэктомии как гистологическая находка. Саркоидоз гортани обычно проявляется диффузной инфильтрацией наружного кольца, полипо- или опухолевидными инфильтратами, приводящими к стенозу, иногда требующему трахеостомии. Поражение среднего уха, тугоухость, глухота, вестибулярные расстройства
Нервная система	10	Менингеальная инфильтрация и воспаление, энцефалопатия. Односторонний паралич лицевого нерва. Нейропатия мелких волокон
Почки	До 10	Нефролитиаз и его последствия, редко — интерстициальный нефрит
Эндокринные железы	5–8	Несахарный диабет, гиперпролактинемия. Гипотиреозидизм, гипогонадизм, гипoadrenalизм и нарушения роста
Околоушная слюнная железа	6	Односторонний или двусторонний паротит, проявляющийся опуханием и болезненностью желез
Сердце	5	От доброкачественной аритмии или сердечных блокад разной степени до внезапной смерти
Мужские половые органы	<1	Плотные эластичные образования в эпидидимисе. Редкие случаи поражения простаты и полового члена
Женские половые органы	<1	Метроррагии. Бесплодие

противовоспалительные препараты (лучше пролонгированного действия).

Синдром Лефгрена не является прямым показанием для начала терапии ГК, поскольку часто ассоциирует со спонтанной регрессией саркоидоза. При явном прогрессировании и появлении внелегочных поражений начинают лечение ГК.

ГК применяют в дозе 0,5–1,0 мг/кг или 20–40 мг/сут внутрь в течение 2–3 мес, затем дозу снижают до поддерживающей — 5–15 мг/сут и продолжают лечение еще 9 мес (общий курс 12 мес). В случаях сохранения гиперкальциемии и гиперкальциурии, обезображивающих поражений кожи, саркоидоза глаз, сердца, нервной системы лечение продлевается на большие сроки. При рецидивах саркоидоза, особенно вероятных через 3–4 мес после отмены ГК, возобновляют

лечение по тем же схемам или проводят комбинированную терапию с метотрексатом. Пульс-терапия метилпреднизолоном по 1000 мг/сут внутривенно в течение 3 дней (через день) применяют в исключительных случаях, когда другие варианты лечения не дали результата.

Более высокие дозы системных ГК применяются только при тяжелом полиорганном поражении: глаз, сердца, нервной системы, верхних дыхательных путей. На время лечения ГК рекомендуют питание с повышенным содержанием белков и калия, ограничение приема жидкости, поваренной соли, острых блюд. С целью защиты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) рекомендуется прием ингибиторов протонной помпы. Доказательная база положительного влияния терапии ГК продолжительностью более 2 лет на

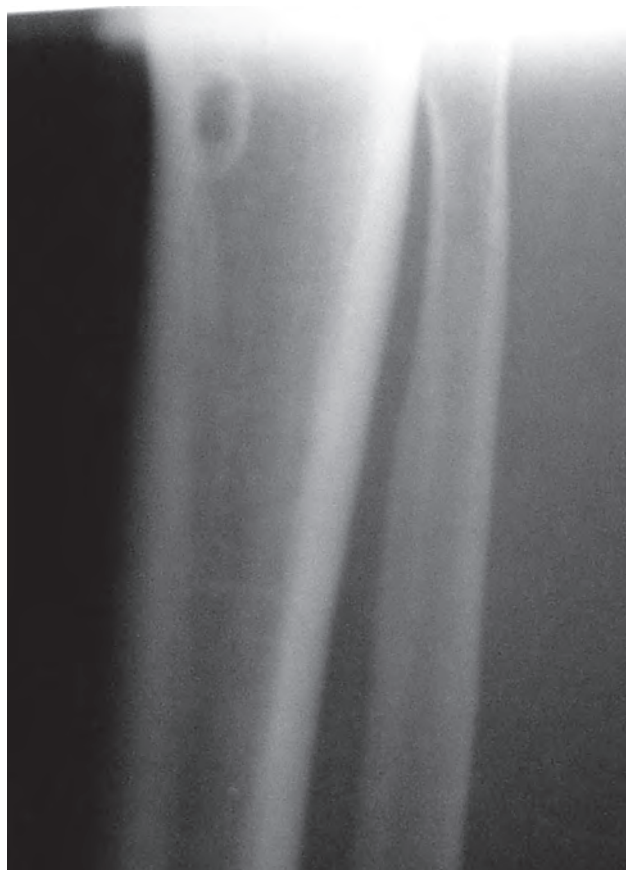


Рис. 15.41. Рентгенограмма берцовых костей пациентки с саркоидозом I стадии. Кистозное образование в большой берцовой кости (наблюдение автора)

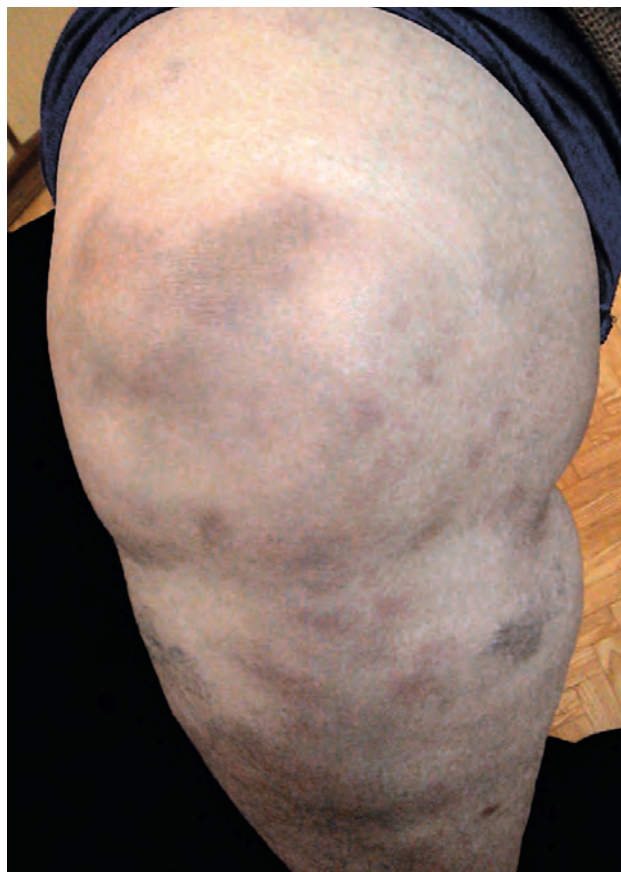


Рис. 15.42. Узловатая эритема на нижней конечности у пациентки с синдромом Лефгрена



Рис. 15.43. Саркоидные элементы на коже предплечья, виден рубец в месте взятия биопсии



Рис. 15.44. Саркоидоз кожи лица у той же пациентки

дальнейшее течение болезни отсутствует. Наряду с высокой эффективностью системных ГК они не предупреждают последующих рецидивов болезни [35].

Роль ингаляционных ГК при саркоидозе требует уточнения. Имеется опыт назначения беклометазона (Беклометазона дипропионата*), будесонида и флутиказона (Флутиказона пропионата*) как для стартовой терапии, так и на этапе отмены системных ГК пациентам с непереносимостью системных ГК, а также при выраженном кашлевом синдроме. Тем не менее доказательная база целесообразности применения ингаляционных ГК при саркоидозе недостаточна [35].

Другие топические формы ГК применяют при саркоидозе гортани; мази и кремы — при саркоидозе кожи; при саркоидозе глаз наряду с системными ГК — в виде глазных капель и инъекций.

Противомаларийные препараты — 4-аминохинолоны — хлорохин и гидроксихлорохин — не рассматриваются при стартовой терапии саркоидоза органов дыхания. Они могут быть назначены при выраженной гиперкальциемии, при нейросаркоидозе, при хроническом саркоидозе кожи и костей (самостоятельно и в сочетании с ГК). Хлорохин назначают по 0,25 г 2–3 раза в день в течение 2–6 мес в качестве монотерапии — при снижении дозы и отмене ГК. Гидроксихлорохин применяют в дозе 200 мг через день в течение 9 мес.

Метотрексат — антагонист фолиевой кислоты, обладающий противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами, — рекомендован при хроническом течении саркоидоза легких и кожи, при рецидивах и неудачах при применении системных ГК или противопоказаниях к их применению. Разработаны мультинациональные рекомендации по применению метотрексата при саркоидозе, в которых указана стартовая доза 2,5–15 мг 1 раз в неделю внутрь на срок от 6 мес до 2 лет. Нет доказательств того, что более высокие дозы или повышение доз более эффективно при саркоидозе. Подкожное введение тех же доз рекомендовано в случаях непереносимости или неадекватного ответа. Через 24 ч после применения метотрексата назначают 5 мг фолиевой кислоты внутрь. Применение метотрексата требует слежения за активностью ферментов печени, количеством лейкоцитов и лимфоцитов, уровнем креатинина [36].

Циклоспорин — иммунодепрессант, тормозящий реакции клеточного и гуморального иммунитета, контролируемые Т-лимфоцитами. Препарат предупреждает активирование лимфоцитов, ингибируя выделение лимфокинов. Его положительный эффект проявляется, когда нет альвеолита, обусловленного CD4-лимфоцитами. Применяют при рефрактерности к системным ГК.

Азатиоприн — цитостатик и иммунодепрессант, блокирует клеточное деление в результа-

те конкуренции с естественными пуриновыми основаниями ДНК и рибонуклеиновой кислоты (РНК). Препарат назначают внутрь в суточной дозе 2–3 мг/кг, но не более 150 мг, он может быть использован отдельно или одновременно с ГК. Курс лечения может составлять до 6 мес и повторяться после перерыва на 3–4 мес. При саркоидозе, рефрактерном к ГК, назначают также циклофосфамид, колхицин.

Нестероидные противовоспалительные препараты целесообразны в лечении острых артритов и миалгии при синдроме Лефгрена только как симптоматическая терапия, их роль при прогрессирующем легочном саркоидозе не доказана.

Влияние на образование и выброс ФНО- α является одним из альтернативных методов лечения саркоидоза, поскольку ФНО- α играет значительную роль в образовании гранулем и прогрессировании саркоидоза. Применяют пентоксифиллин в качестве средства лечения активного саркоидоза легких вместе с ГК и самостоятельно, дозировка — от 300 до 1200 мг в день внутрь в течение не менее 6 мес. Лечение сопровождается высокой частотой (до 30%) нежелательных явлений: тошнотой, головокружением, снижением аппетита, которые не опасны для жизни, но являются причинами прекращения терапии [41].

Талидомид и моноклональные антитела против ФНО- α при саркоидозе находятся в стадии интенсивного изучения. Показана их клиническая эффективность, но есть риск реактивации ранее перенесенного туберкулеза.

Экстракорпоральные методы лечения

Плазмаферез рекомендован больным с ГК-зависимостью, плохой переносимостью ГК, сопутствующими заболеваниями (СД, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.), при рецидивирующем течении. За процедуру удаляют 500–1200 мл плазмы, замещаемой эквивалентным объемом изотонического раствора натрия хлорида. Процедуры повторяют 3–5 раз с интервалами 5–8 дней.

Кроме плазмафереза, в лечении пациентов с саркоидозом используют лимфоцитаферез с экстракорпоральной модификацией лимфоцитов, суть которой заключается в выделении из крови лейкоконцентрата, содержащего $1-2,5 \times 10^9$ лимфоцитов, и дальнейшей его инкубации с 30–60 мг преднизолона (из расчета 30 мг преднизолона на $1-1,5$ млрд лимфоцитов) в течение 2 ч при температуре 37 °С. Цель метода — создание в малом объеме лейкоконцентрата очень высокой концентрации преднизолона и за счет этого наиболее полное насыщение рецепторов лимфоцитов ГК. Лимфоцитаферез с экстракорпоральной модификацией лимфоцитов обычно совмещают с плазмаферезом. Курс лечения состоит из 2–3 процедур с интервалами по 7 дней [38].

Применение антибактериальных средств

В последние годы начато изучение эффективности сочетания миноциклина и азитромицина с антагонистом рецепторов ангиотензина II олма-сартаном медоксомилом при саркоидозе легких. Авторы из США противопоставляют это лечение применению ГК [39]. Отмечены случаи эффективного применения комбинации миноциклина и кларитромицина [40].

Обучение пациентов

Важно обеспечить пациента объективной информацией о саркоидозе: что это не туберкулез, он не заразен; это не опухоль (созвучность с «саркомой» настораживает пациентов); лечение направлено на следствие, а не причину. В некоторых случаях нужна помощь психотерапевта. Неверное представление о собственном заболевании, пребывание в противотуберкулезных стационарах приводят к снижению качества жизни больных до уровня пациентов онкологического профиля [41].

Ведение пациентов

Наблюдение больного саркоидозом осуществляют врач общей практики, пульмонолог или сотрудник саркоидозного центра. Обеспечивается изоляция от инфекционных болезней (в период лечения ГК и иммунодепрессантами — строгая изоляция). Впервые выявленные больные с активными формами саркоидоза любой локализации в течение 1-го года посещают врача каждые 3 мес, во 2-й год наблюдения — каждые 6 мес. Длительность наблюдения при благоприятном течении — 2 года; при обострениях и рецидивах: 1-й год — каждые 3 мес, во 2-й год — каждые 6 мес; при рецидивирующем течении — 3 года и более. Лица с клинически излеченным неактивным саркоидозом: 1-й год наблюдения — раз в 6 мес, 2-й — раз в год. Рентгено- и томограммы делают при выявлении саркоидоза, затем — через 1 мес после начала лечения, через 3, 6, 12 мес — в течение 1-го года наблюдения; в течение 2-го и 3-го годов — раз в 6 мес (при отсутствии обострений). Снимать с учета больных не рекомендуется из-за волнообразного течения саркоидоза.

Прогноз

Прогноз благоприятный при остром начале саркоидоза в молодом возрасте, наличии синдрома Лефгрена вероятность спонтанной регрессии — до 90%. При бессимптомном течении саркоидоза I–II стадий прогноз благоприятный, вероятность спонтанной регрессии — до 70%.

При внутригрудном саркоидозе II–III стадий с симптомами ДН, особенно при выявлении заболевания в возрасте старше 40 лет, прогноз неблагоприятный, вероятность спонтанной регрессии — не более 30%.

При саркоидозе IV стадии формируется «сотовое легкое», вероятность спонтанной регрессии отсутствует. При поражении сердца постоянно существует угроза внезапной смерти вследствие поражения проводящей системы сердца.

Применение ГК облегчает состояние больного, приводит к длительной или краткосрочной ремиссии, но не влияет на 10-летний прогноз течения заболевания и может сопровождаться серьезными побочными реакциями. К факторам ухудшения прогноза относят длительное пребывание в противотуберкулезных стационарах [34].

Наиболее вероятными факторами риска реактивации саркоидоза считают возраст старше 40 лет, генерализованное полиорганное поражение, неадекватное лечение, гипотиреоз [42].

Список литературы

См. @⁺

15.5. Эозинофильные заболевания легких

Э.Х. Анаев

Эозинофильные заболевания легких, или легочные эозинофилии, включают разнообразные состояния, характеризующиеся затемнениями на рентгенограмме или компьютерной томограмме легких, связанными с эозинофилией ткани легкого и/или периферической крови. Диагноз эозинофильного заболевания легких ставится при наличии одного из следующих критериев:

- 1) инфильтраты в легких и эозинофилия периферической крови;
- 2) эозинофилия ткани легкого, подтвержденная при открытой биопсии или бронхобиопсии;
- 3) повышение числа эозинофилов в жидкости БАЛ [1, 2].

Воспалительный инфильтрат в легких содержит макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы и эозинофилы, однако важным маркером для диагностики и лечения является эозинофилия.

Биология эозинофилов

При светооптическом исследовании диаметр эозинофилов составляет 12–17 мкм. Они обычно несколько крупнее, чем нейтрофилы. В отличие от ядер зрелых полиморфноядерных лейкоцитов, которые имеют около четырех долек, ядра эозинофилов, как правило, состоят из двух долек, связанных между собой нитью. Основным своеобразием их цитоплазмы является наличие двух типов специфических гранул (больших и малых), которые имеют красный или оранжевый цвет [3, 4]. Даже в плохо окрашенных мазках их можно отличить от гранул нейтрофилов, так как они более многочисленны и отчетливо крупнее.

Большие гранулы содержат основные протеины, уникальные для эозинофилов. К ним относятся большой основной и эозинофильный катионный протеины, эозинофильная пероксидаза и эозинофильный нейротоксин [5]. Малые гранулы содержат ферменты арилсульфатазу В и кислую фосфатазу, также обнаруживаемые в азурофильных гранулах нейтрофилов [6]. Лизофосфолипаза В (кристаллы Шарко–Лейдена) — фермент мембран эозинофилов, не играет важной роли в патогенезе болезней и не имеет диагностической ценности.

Эозинофилы обладают многими функциями других циркулирующих фагоцитов — полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов. Хотя эозинофилы способны к фагоцитозу, они уничтожают находящиеся внутри них бактерии менее эффективно, чем нейтрофилы. Прямых доказательств того, что эозинофилы убивают паразитов *in vivo*, нет, но они токсичны для гельминтов *in vitro*, и гельминтозы часто сопровождаются эозинофилией [5].

Эозинофилы могут модулировать реакции гиперчувствительности немедленного типа, инактивируя медиаторы, высвобождаемые тучными клетками (гистамин, лейкотриены, лизофосфолипиды и гепарин). Большой основной и эозинофильный катионный протеины токсичны для некоторых паразитов и клеток млекопитающих. Эозинофильный нейротоксин способен серьезно повреждать миелиновые нервные волокна. Большой основной и эозинофильный катионный протеины связывают гепарин и нейтрализуют его противосвертывающую активность. Эозинофильная пероксидаза в присутствии пероксида водорода и галогенов генерирует окислительные радикалы [4].

Длительная эозинофилия иногда приводит к повреждению тканей, механизмы которого пока не ясны. Степень повреждения связана с эозинофильной инфильтрацией тканей, продолжительностью эозинофилии и степенью активации эозинофилов [7]. Наибольшее повреждающее действие эозинофилов обнаружено при состояниях, подобных болезни Леффлера и идиопатическому гиперэозинофильному синдрому (ИГЭС) [8].

Эозинофилы — это неделящиеся гранулоциты, которые, как и другие полиморфноядерные лейкоциты, непрерывно образуются в костном мозге из единой стволовой клетки [9–11]. Эозинофилопоэз и дифференцировку эозинофилов из клеток-предшественников регулируют факторы роста и колониестимулирующие факторы, секретируемые Т-хелперами и клетками соединительной ткани (эндотелиальными клетками и фибробластами). Они включают ИЛ-3, ИЛ-5, колониестимулирующий фактор гранулоцитов и моноцитов и факторы транскрипции, в том числе GATA-связывающий белок-1 (транскрипционный фактор глобина-1) [12–14]. Кроме того, ИЛ-5 и колониестимулиру-

ющий фактор гранулоцитов и моноцитов активируют эозинофилы, индуцируя их дегрануляцию, вакуолизацию, и переход из нормальной плотности в низкую [3, 15].

Продолжительность жизни эозинофилов составляет 10–12 дней. Покинув костный мозг, где они образуются и созревают в течение 3–4 дней, эозинофилы несколько часов циркулируют в крови (период их полужизни составляет 6–12 ч). Затем, подобно нейтрофилам, они покидают кровяное русло и уходят в периваскулярные ткани, главным образом в легкие, ЖКТ и кожу, где остаются в течение 10–14 дней. На каждый эозинофил периферической крови приходится примерно 200–300 эозинофилов в костном мозге и 100–200 в других тканях [16, 17].

Абсолютное число эозинофилов в периферической крови у здоровых людей варьирует. Суточные колебания числа эозинофилов находятся в обратной зависимости от уровня кортизола в плазме, причем максимум приходится на ночные часы, а минимум — на утренние [18].

Эозинофилы в нормальном мазке крови составляют от 1 до 5% от числа лейкоцитов. В абсолютных числах за норму принято от 120 до 350 эозинофилов в 1 мкл ($120–350 \times 10^9/\text{л}$) периферической крови. Уровень от 351 до 1500 эозинофилов/мкл рассматривается как легкая эозинофилия, а свыше 1500 клеток/мкл — гиперэозинофилия: умеренная (1500–5000) и выраженная (более 5000) [8, 12]. В жидкости БАЛ у здоровых людей содержится менее 1% эозинофилов. Эозинофилия от 5 до 25% рассматривается как умеренная, а более 25% — выраженная [2].

Пациентам с эозинофилией (легкой, умеренной) и гиперэозинофилией, которые имеют легочные или внелегочные проявления, показано лечение с целью нормализации или уменьшения числа эозинофилов, а также блокирования продукции ими различных медиаторов. Многочисленные препараты из разных групп [ГК, ингибиторы лейкотриенов, фосфодиэстеразы-4 типа и рецепторов хемокинов, кромоны, антигистаминные, циклоспорины, моноклональные антитела к ИЛ-5 (меполизумаб[®]) и ИЛ-13 (лебрикизумаб[®]), интерферон альфа] способны ингибировать продукцию эозинофилов или неблагоприятное действие их продуктов (рис. 15.45).

Эозинофилия выше 5000 клеток/мкл встречается редко. Причин легкой и умеренной эозинофилии известно много (табл. 15.13). Повышенное количество эозинофилов в периферической крови дерматологи часто обнаруживают у пациентов с кожной сыпью, а пульмонологи — в связи с легочными инфильтратами и аллергическими реакциями. Наиболее частой причиной эозинофилии у детей являются паразитарные инвазии, тогда как у взрослых — аллергические заболевания: в первую очередь болезни дыхательных путей и кожи, реакция на лекарственный препарат [8, 19].

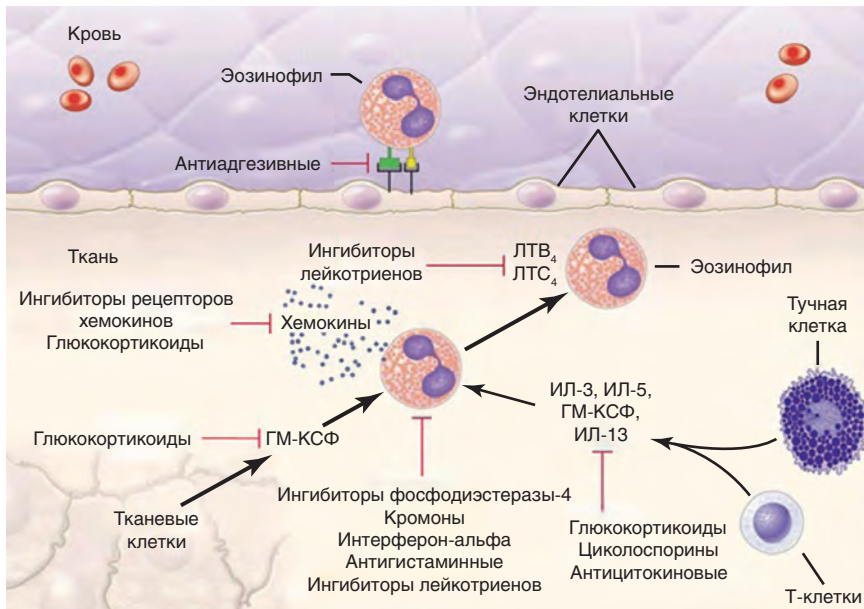


Рис. 15.45. Подходы к лекарственной терапии эозинофилий

Таблица 15.13. Состояния и болезни, связанные с легкой и умеренной эозинофилией, и основные их причины

Причины	Заболевания и состояния
Легочные	Аллергические (ринит, БА), простая эозинофильная пневмония, идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония (ИХЭП), идиопатическая острая эозинофильная пневмония (ИОЭП), тропическая легочная эозинофилия, аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) (синдром Чарджа–Стросса)
Кожные	Экзема, герпетиформный дерматит, пузырчатка, псориаз, эксфолиативный дерматит, отек Квинке, крапивница, синдром Gleich, эозинофильный фасцит (синдром Shulman), эозинофильный целлюлит (синдром Well's)
Инфекционные	Паразитарные: трихинеллез, миграция личинок нематод, стронгилоидоз, анкилостомоз, аскаридоз, трихоцефалез, пневмоцистоз, филяриоз, цистицеркоз, эхинококкоз. Бактериальные: бруцеллез, туляремия, болезнь кошачьих царапин, хламидийная пневмония, скарлатина. Грибковые: гистоплазмоз, бластомикоз, кокцидиоидомикоз, аспергиллез. Микобактериальные: туберкулез, лепра. Вирусные: гепатиты А, В и С; инфекционный мононуклеоз
Онкологические	Рак или саркома (легких, поджелудочной железы, толстого кишечника, шейки матки, яичников), лимфогранулематоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический миелолейкоз, неходжкинские лимфомы
Иммунологические	Врожденный дефицит иммуноглобулина А, синдром Вискотта–Олдрича, гипериммуноглобулинемия Е, реакция «трансплантат против хозяина», лекарственная непереносимость, осложнения лучевой терапии, состояние после спленэктомии
Эндокринные	Аддисонова болезнь, адреналэктомия, пангипопитуитаризм
Сердечно-сосудистые	Болезнь Леффлера, врожденные пороки сердца, синдром Дресслера
Желудочно-кишечные	Аллергия к белкам коровьего молока, воспалительные заболевания толстого кишечника, эозинофильный гастроэнтерит, цирроз печени
Коллагенозы, гранулематозы	Узелковый периартериит, ревматоидный артрит, СКВ, склеродермия, саркоидоз
Прочие	ИГЭС, семейная эозинофилия, перитонеальный диализ

Заболелания, сопровождаемые эозинофилией

В настоящее время общепринятой классификации эозинофильных заболеланий легких нет. В зависимости от причины возникновения эозинофильные заболелания легких подразделяются на три группы (табл. 15.14).

Таблица 15.14. Классификация эозинофильных заболеланий легких

Эозинофильные заболелания легких неизвестной природы
<i>Идиопатические эозинофильные пневмонии</i>
Простая эозинофильная пневмония (синдром Леффлера)
Идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония (ИХЭП)
Идиопатическая острая эозинофильная пневмония (ИОЭП)
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) (ранее синдром Чарджа–Стросса)
Идиопатический гиперэозинофильный синдром (ИГЭС)
Идиопатический гиперэозинофильный облитерирующий бронхиолит
Эозинофильные заболелания легких известной природы
<i>Эозинофильные пневмонии, вызванные паразитами</i>
Тропическая эозинофилия
Пневмония, вызванная аскаридами
<i>Эозинофильная пневмония при синдроме larva migrans</i>
<i>Инфекция Strongyloides stercoralis</i>
Эозинофильные пневмонии при других паразитарных инфекциях
<i>Эозинофильные пневмонии другой инфекционной природы</i>
Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) и связанные синдромы
АБЛА
<i>Другие аллергические бронхолегочные синдромы, связанные с грибами или дрожжевыми грибами</i>
Бронхоцентрический гранулематоз (БГ)
<i>Эозинофильные пневмонии, вызванные лекарственными препаратами, токсическими агентами и радиационно-индуцированные</i>
Лекарственные средства (типичная, атипичная или казуистическая эозинофильная пневмония)
Токсические реакции (синдром токсического масла, L-триптофан)
Эозинофильная пневмония, вызванная лучевой терапией грудной клетки
Другие заболелания легких, связанные с эозинофилией
Организующаяся пневмония
Бронхиальная астма
Эозинофильный бронхит
Идиопатические интерстициальные пневмонии
Гистиоцитоз
Трансплантация легких

Эозинофильные заболелания легких неизвестной природы

Эозинофильные пневмонии

Эозинофильные пневмонии включают ряд патологических состояний разной этиологии, для которых характерны эозинофильная инфильтрация легких и, как правило, эозинофилия периферической крови.

В 1952 г. W.H. Reeder и В.Е. Goodrich опубликовали несколько клинических случаев легочных инфильтратов с эозинофилией, включая ИХЭП и ЭГПА [20]. J.W. Crofton и соавт. [21] позже опубликовали 16 случаев легочной эозинофилии с обзором 450 случаев из литературы и предложили следующую классификацию:

- 1) простая легочная эозинофилия (синдром Леффлера), характеризующаяся легкими симптомами и преходящими инфильтратами;
- 2) пролонгированная легочная эозинофилия, характеризующаяся рентгенологическими изменениями более 1 мес;
- 3) тропическая эозинофилия;
- 4) легочная эозинофилия при бронхиальной астме;
- 5) узелковый полиартериит.

Авторы упомянули «континуум от простых и преходящих изменений при синдроме Леффлера до тяжелых и преимущественно фатальных манифестаций узелкового полиартериита». В 1951 г. J. Churg и L. Strauss [22] описали синдром аллергического гранулематоза, аллергического ангиита и узелкового полиартериита, а в 1969 г. С. Carrington и соавт. [23] описали синдром ИХЭП. Позже D.S. McCarthy и J. Pepys [24] опубликовали 27 случаев криптогенной легочной эозинофилии, причем 2 из них были с проявлениями системного васкулита.

Простая эозинофильная пневмония

Простая эозинофильная пневмония, или простая легочная эозинофилия (синдром Леффлера) впервые описана W. Löffler в 1932 г. Характерны летучие легочные инфильтраты, сопровождаемые небольшой лихорадкой, минимальными респираторными нарушениями, умеренной эозинофилией периферической крови и быстрым спонтанным разрешением [1, 25]. Основные причины простой эозинофильной пневмонии — лекарственные препараты и аскаридоз. В 1/3 случаев выявить причину не удается.

В гистологическом препарате находят отек и скопления эозинофилов в альвеолярной перегородке и интерстиции (рис. 15.46). Рентгенологические проявления простой эозинофильной пневмонии включают мигрирующие (летучие) легочные инфильтраты, которые могут быть несегментарными, одиночными или множественными, обычно — без четких границ, преимущественно в периферических отделах [1, 25]. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) выявляет

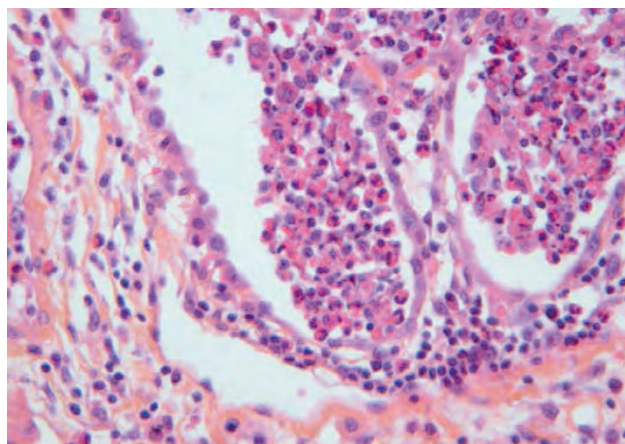


Рис. 15.46. Эозинофильная пневмония: скопления эозинофилов в альвеолярной перегородке и интерстиции

транзиторные и мигрирующие узелки с венчиком вокруг участков «матового стекла», преимущественно по периферии средних и нижних отделов легких (симптом венца) [26].

Дифференциальный диагноз летучих легочных инфильтратов включает легочное кровотечение, легочный васкулит, криптогенную пневмонию, повторную аспирацию, инфекционные заболевания (инвазивный легочный аспергиллез, микоз, кандидиаз), гранулематоз с полиангиитом, новообразования [27]. Прогноз благоприятен; как правило, не требуется назначение ГК, поскольку происходит спонтанное разрешение инфильтратов в течение месяца [28].

Преходящие легочные инфильтраты могут быть при других формах легочной эозинофилии, включая АБЛА, ЭГПА и ИГЭС.

Идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония

ИХЭП была впервые описана С. Carrington и соавт. [23] на основании подробного клинического анализа 9 больных. Позже другими авторами детально были описаны многочисленные случаи ИХЭП [29–33]. Преимущественно болеют женщины среднего возраста (жен:муж — 2:1) [29, 30], хотя она встречается и у молодых людей [34, 35], 6% пациентов — моложе 20 лет [29, 36]. У детей встречается крайне редко. Подавляющее большинство больных ИХЭП некурящие [29, 30, 32]. У 50–60% больных в анамнезе имеется атопия, аллергический ринит — в 12–24% случаев [30], лекарственная аллергия — в 10% случаев [29, 30], полипы носа — в 5% [29], крапивница — в 10% [30] и экзема — в 5% случаев. 2/3 больных ИХЭП страдают БА [27, 29, 30, 32, 33, 37, 38]. БА также может развиваться одновременно с ИХЭП (15% случаев) или после ИХЭП (в 13%) и требует длительного лечения пероральными ГК даже при отсутствии рецидива эозинофильной пневмонии [38].

Наиболее распространенными респираторными симптомами являются сухой кашель, одышка и боли в грудной клетке [29, 30]. В начале заболе-

вания состояние больных обычно нетяжелое, хотя описаны случаи прогрессирования болезни в течение нескольких месяцев с необходимостью проведения ИВЛ [39]. Кровохарканье бывает редко, до 10% случаев [29, 30]. Более чем у 1/3 пациентов выслушиваются сухие и влажные хрипы [29, 30]. У 20% пациентов имеются симптомы хронического ринита или синусита [30]. ИХЭП имеет черты системного заболевания. Наряду с сухим кашлем, одышкой и лихорадкой отмечаются астения, недомогание, анорексия, слабость, ночная потливость, потеря массы тела (у 10% больных — более 10 кг), анемия, гепатомегалия и диффузное увеличение лимфатических узлов.

Эозинофилия периферической крови у 88% больных превышает 6% и 1000 клеток/мкл (составляя в среднем 26% и 5500 клеток/мкл) [29, 30]; обнаруживается увеличение числа полиморфноядерных лейкоцитов и тромбоцитов крови, скорости оседания эритроцитов и повышение С-реактивного белка [29, 30, 32]. Подъем уровня общего иммуноглобулина Е (IgE) выявляется у 2/3 больных, из них в 15% случаев выше 1000 МЕ/мл [30]. У 1/3 пациентов повышено содержание циркулирующих иммунных комплексов. Иногда могут обнаруживаться антинуклеарные антитела [30]. Значительно повышена концентрация эозинофильного нейротоксина в моче, указывающая на дегрануляцию активированных эозинофилов [40]. Эозинофилия БАЛ превышает 25%. При биопсии легких обнаруживают скопления эозинофилов и лимфоцитов в альвеолах и интерстиции, интерстициальный фиброз без сопутствующего артериита.

При исследовании ФВД у половины больных ИХЭП выявляются обструктивные и рестриктивные нарушения [29, 30]. У 64% пациентов определяется гипоксемия ($PO_2 \leq 75$ мм рт.ст.) [30]. Нарушения ДСЛ (DL_{CO} и коэффициент DL_{CO}/VA — менее 80% от должного) выявляются у 27% больных. На фоне лечения показатели легочной функции нормализуются у большинства пациентов [29]. Однако у пациентов с первоначальной эозинофилией БАЛ обструктивные нарушения могут оставаться в течение длительного времени [41].

На рентгенограммах у всех больных видны одно-, двусторонние инфильтраты, располагающиеся в верхушках легких и по периферии, редко — плевральный выпот [23, 26, 29, 30, 42–44]. МСКТ грудной клетки демонстрирует гомогенные периферические участки инфильтративного уплотнения легочной ткани [27, 30, 43, 45–47] (рис. 15.47), хотя могут быть изменения, характерные для КОП. На фоне лечения ГК участки консолидации быстро уменьшаются в размерах и становятся менее интенсивными [43]. В отличие от ОП узелки с венчиком «матового стекла» вокруг, окруженные плотной консолидацией, встречаются крайне редко. В отличие от ИОЭП, при которой плевральный выпот имеется в боль-

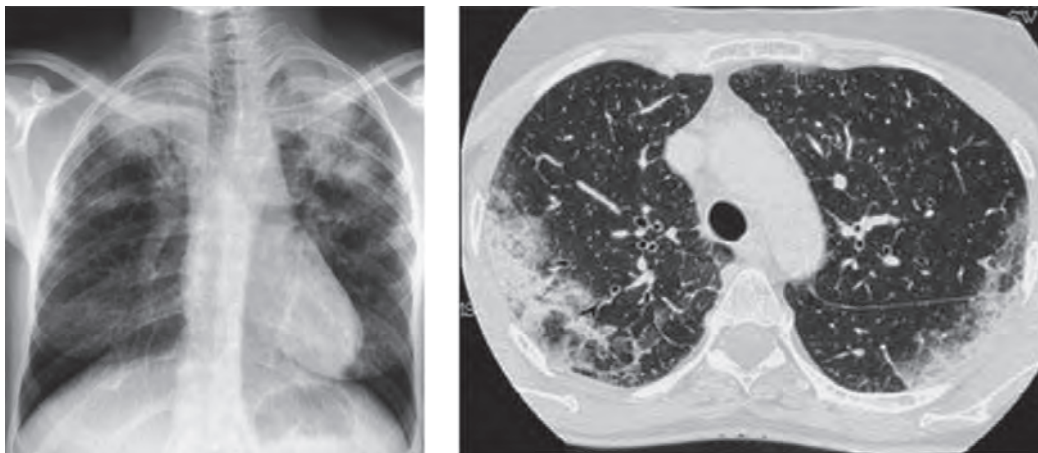


Рис. 15.47. Рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции и мультиспиральная компьютерная томограмма грудной клетки пациента с идиопатической хронической эозинофильной пневмонией: двусторонние симметричные периферические затемнения (рентгенограмма); двусторонние симметричные субплевральные участки инфильтративного уплотнения легочной ткани (мультиспиральная компьютерная томограмма)

шинстве случаев, небольшие плевральные выпоты выявляют только в 10% случаев, а увеличение лимфатических узлов средостения — в 17% [30].

Хотя ИХЭП не относится к системным заболеваниям, у 30% пациентов встречаются изолированные и нетяжелые внелегочные проявления: артралгии, пурпура, изменения сегмента *ST* и зубца *T* на ЭКГ, перикардит, повышение активности печеночных ферментов, эозинофильные поражения при биопсии печени, множественный мононеврит, эозинофильный энтерит, васкулит [23, 30, 48]. Это требует проведения дифференциальной диагностики с ЭГПА и ИГЭС [49, 50]. При ИХЭП отсутствуют типичные для ЭГПА и ИГЭС тяжелые внелегочные проявления [48]. Дифференциальный диагноз также следует проводить с КОП, синдромом Леффлера и лекарственно-индуцированной пневмопатией. В БАЛ при ИХЭП повышено содержание эозинофилов, а при криптогенной пневмонии — лимфоцитов [51, 52].

Лечение ГК приводит к быстрому улучшению состояния больных в течение 48 ч и максимально в течение 2 нед у 80% больных [29, 30]. Известны случаи спонтанного разрешения ИХЭП [29, 30]. Летальные исходы при этом заболевании встречаются чрезвычайно редко. Затемнения в легких при рентгенографии грудной клетки исчезают в течение 1 нед у 69% пациентов, получающих ГК в начальной дозе 1 мг/кг/сут [30]. После отмены ГК инфильтраты могут рецидивировать. Поэтому рекомендуется лечение преднизолоном не менее 6 мес [2, 53]. Оптимальная доза ГК не установлена, обычные дозы варьируют от 20 до 60 мг/сут. Рекомендуется начинать с дозы преднизолона 0,5 мг/кг/сут, медленно снижая дозу в течение 6–12 мес на основании клинического состояния больного и динамики эозинофилии крови. Рецидивы могут возникнуть при уменьшении

дозы преднизолона ниже 10–15 мг/сут или после отмены лечения [29]. При рецидиве ИХЭП пациенты хорошо отвечают на возобновление лечения ГК, в этих случаях достаточно назначить преднизолон в дозе 20 мг/сут [30].

Большинство пациентов нуждаются в длительной терапии ГК. По некоторым данным, в среднем за 6 лет наблюдения ГК были отменены только у 31% пациентов [30].

Респираторные симптомы могут быть связаны с БА или рецидивом ИХЭП. У пациентов с БА рецидивы ИХЭП бывают реже: возможно, из-за продолжения лечения ингаляционными ГК после отмены преднизолона [30, 38]. Таким образом, ингаляционные ГК могут помочь в снижении дозы преднизолона, хотя они не подходят для монотерапии [54]. Длительное лечение ГК может привести к остеопорозу. Для предотвращения рецидива ИХЭП при отмене преднизолона был предложен омализумаб [55, 56]. Однако в последнее время появились данные о развитии ЭГПА у пациентов, получающих омализумаб [57, 58]. Меполизумаб (моноклональные антитела против ИЛ-5) еще не был оценен у больных ИХЭП.

Идиопатическая острая эозинофильная пневмония

ИОЭП впервые описана J.N. Allen и соавт. в 1989 г. [61]. Характерны следующие диагностические критерии: острое начало с фебрильной лихорадкой (менее 1 мес), двусторонние диффузные альвеолярные или альвеолярно-интерстициальные инфильтраты на рентгенограмме легких, гипоксемия ($p_aO_2 < 60$ мм рт.ст., и/или $p_aO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт.ст., и/или $SpO_2 < 90\%$), эозинофилия БАЛ более 25% (или эозинофильная пневмония при открытой легочной биопсии); напротив, отсутствие эозинофилии периферической крови, отсутствие данных о наличии паразитарной, грибковой и другой инфекции, хороший ответ на лечение ГК и отсутствие рецидива спустя 3 мес после их от-

мены [33, 59–65]. Фебрильная лихорадка и двусторонние легочные инфильтраты обнаруживаются у всех пациентов, больным диагностируют инфекционную пневмонию и начинают лечение антибиотиками [61].

Средний возраст больных составляет около 30 лет [61, 64], хотя ИОЭП может развиваться у пациентов в возрасте до 20 лет и у пожилых людей [64]. В отличие от ИХЭП, большинство больных — мужчины [66].

В большинстве случаев причина возникновения ИОЭП остается неизвестной, она не связана с БА [28, 33]. Известные причины включают лекарственные аллергические реакции (на сертралин, вакцину БЦЖ, миноциклин, йодконтрастные вещества, инъекцию прогестерона и ингаляцию кокаина), гемотрансфузии, инвазию паразитов в легкие, а также массивную ингаляцию пыли, в том числе строительной, заплесневелого сена, продуктов горения [61, 64, 67].

ИОЭП часто заболевают курящие пациенты, особенно с небольшим стажем курения и в большом количестве [2, 68–73]. Имеются данные о причинной роли пассивного курения [74]. Повышенный уровень бета-1,3-D-глюкана (основного компонента стенки клеток большинства грибов, а также одного из компонентов сигаретного дыма) был обнаружен в жидкости БАЛ у пациентов с ИОЭП [73]. ИОЭП может развиваться остро у ранее здоровых лиц, проявляется кашлем, одышкой, лихорадкой и болью в грудной клетке. Она также может развиваться подостро в течение нескольких недель [60]. У большинства пациентов диагностируется ОДН [66]. Описаны жалобы со стороны органов брюшной полости и миалгии [61]. При физикальном осмотре обнаруживаются тахипноэ и тахикардия, влажные (реже — сухие) хрипы при аускультации легких.

На рентгенограмме легких наблюдаются смешанные альвеолярные и интерстициальные затемнения двусторонней локализации [61–64], а также (в отличие от ИХЭП) плевральный выпот и линии Керли типа В [61]. При МСКТ органов грудной клетки у большинства пациентов выявляются двусторонние участки «матового стекла», утолщение междольковых перегородок [51, 65], у 2/3 больных — плеврит, чаще двусторонний [26, 61, 62, 64, 75].

Несмотря на выраженную эозинофилию БАЛ, содержание эозинофилов в периферической крови нормальное (до 300 клеток/мкл) или умеренно повышенное вследствие лечения [33, 61, 64], что затрудняет постановку диагноза. Эозинофилия также обнаруживается в плевральной жидкости [61, 71, 76] и мокроте [33]. Уровень общего IgE в сыворотке повышен у части пациентов [76, 77]. Содержание TARC/CCL17 и KL6 в сыворотке, а также уровень NO в выдыхаемом воздухе часто повышены у больных ИОЭП по сравнению с другими причинами острого повреждения легких или

пневмониями инфекционного генеза. Однако эти биомаркеры не специфичны для ИОЭП [78, 79].

Учитывая отсутствие начальной эозинофилии периферической крови, анализ БАЛ является ключевым методом диагностики ИОЭП. Среднее содержание эозинофилов в БАЛ варьирует от 37% [61] до 54% [64]; содержание лимфоцитов и нейтрофилов умеренно повышено. После выздоровления эозинофилия БАЛ может сохраняться в течение нескольких недель [80]. Считается, что эозинофилия БАЛ более 25% исключает необходимость проведения диагностической биопсии легких, прежде всего у пациентов без иммунодефицита.

В острой фазе заболевания выявляют нарушения легочной функции по рестриктивному типу с нормальным значением ОФВ₁/ЖЕЛ, снижение ДСЛ [77]. Альвеолярно-артериальный градиент кислорода повышен [61]. После лечения у большинства пациентов показатели легочной функции нормализуются, у некоторых больных сохраняются рестриктивные нарушения [61, 81, 82].

После выполнения БАЛ необходимости в проведении биопсии легких нет. Основные гистологические находки — острое диффузное альвеолярное повреждение, связанное с эозинофилией интерстиция и альвеол, инфильтрация бронхиол эозинофилами, интерстициальный отек [53, 60, 61, 83].

Дифференциальный диагноз следует проводить с отеком легких, ОРДС, ОсИП, атипичной бактериальной и вирусной пневмонией [27, 53]. Диагноз основан на анализе БАЛ. В отличие от ИХЭП, при которой содержание лимфоцитов и нейтрофилов в БАЛ нормальное, выраженная эозинофилия (более 25%) при ИОЭП сопровождается повышением числа лимфоцитов (около 20%) и нейтрофилов (около 15%). При ОРДС в БАЛ доминируют нейтрофилы. В отличие от ОРДС ИОЭП не сопровождается мультиорганным недостаточностью и имеет более благоприятный прогноз [2].

Лечение проводят ГК; в отличие от ИХЭП, не бывает рецидивов после их отмены [64]. Было показано улучшение состояния больных, не получавших ГК [64, 78], а следовательно, улучшение состояния больного на фоне лечения ГК не может считаться диагностическим критерием ИОЭП. Однако при постановке диагноза ИОЭП лечение обычно начинается с внутривенного введения метилпреднизолона с переходом на пероральный прием в течение 2–4 нед [61]. Пациенты отвечают на ГК в течение 3 дней [66] и могут быть быстро отлучены от ИВЛ и кислородотерапии. Рентгенограмма легких нормализуется в течение недели у 85% пациентов, но слабовыраженные затемнения легких и плеврит сохраняются на МСКТ грудной клетки в течение 2 нед [66]. Недавно проведенное исследование у 137 пациентов дало предположение, что достаточно 2-недельного курса лечения с начальной дозы преднизолона 30 мг/сут (или метилпреднизолон 60 мг внутривенно каждые 6 ч у пациентов с дыхательной

недостаточностью) [66]. Клиническое и рентгенологическое восстановление происходит быстрее и без рецидива после отмены ГК, в отличие от ИХЭП, при которой рецидивы частые. Хотя ИОЭП клинически часто представляется как острое легочное повреждение или ОРДС, его прогноз гораздо лучше. Ключевой метод диагностики — эозинофилия БАЛ. Выявление причины возникновения ИОЭП обязательно, необходим поиск инфекционных агентов в БАЛ [84–86]. Также следует исключить лекарственную эозинофильную пневмонию. К основным условиям предотвращения рецидивов заболевания относятся выявление факторов окружающей среды и прекращение курения.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

Впервые случаи ЭГПА были описаны A.R. Lamb в 1914 г. [87]. J. Churg и L. Strauss в 1951 г. [22] описали синдром эозинофильного гранулематоза на основании трех патоморфологических критериев: эозинофильной тканевой инфильтрации, некротизирующего васкулита и внесосудистых гранулем в различных органах (наиболее часто — в легких, коже, ЖКТ, сердце и периферической нервной системе) [7, 88]. Диагноз ставился при наличии четырех или более критериев из нижеследующих: тяжелая БА, эозинофилия крови более 10%, нейропатия, мигрирующие или летучие инфильтраты в легких, патология околоносовых пазух и внесосудистые эозинофильные гранулемы [27].

Согласно решению международного консенсуса 1992 г., синдром Чарджа–Стросса был отнесен к системным васкулитам, поражающим сосуды мелкого калибра [89]. В 2012 г. номенклатура системных васкулитов была пересмотрена, синдром Чарджа–Стросса был заменен на термин «эозинофильный гранулематоз с полиангиитом» и стал относиться к группе ANCA-ассоциированных васкулитов [90]. ЭГПА характеризуется некротическим гранулематозным воспалением, преимущественно поражающим дыхательные пути, и некротизирующим васкулитом, в основном мелких и средних сосудов, связанным с БА и эозинофилией. В патологический процесс могут быть вовлечены только верхние или нижние дыхательные пути [90]. ANCA-антитела обнаруживают лишь у 40% больных ЭГПА [91].

Этиология ЭГПА до сих пор неизвестна, однако наличие БА, эозинофилии и повышение уровня общего IgE сыворотки (в некоторых случаях) указывают на аллергическую и иммунную природу заболевания [92]. Имеются публикации, указывающие на связь между синдромом Чарджа–Стросса и приемом антагонистов рецепторов лейкотриенов при лечении БА [93, 94]. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой. БА часто предшествует васкулиту.

Клинические характеристики ЭГПА были четко определены [92, 95, 96]. Это редкое системное

заболевание. Чаще болеют взрослые люди моложе 65 лет, страдающие тяжелой стероидозависимой БА [92, 95, 97]. У большинства пациентов с ЭГПА имеются хронический ринит и рецидивирующие синуситы [98, 99]. Часто развитию внелегочных проявлений предшествуют астения, потеря веса, лихорадка, артралгии и миалгии.

Поражение сердца часто протекает бессимптомно и может привести к сердечной недостаточности и дилатационной кардиомиопатии в результате эозинофильного миокардита и, реже, коронарного артериита [100–102]. Неврологические проявления включают мононевриты, асимметричные полинейропатии с внезапным появлением слабости, болезненных ощущений и потерей чувствительности, обычно в нижних конечностях. Поражение черепно-мозговых нервов и ЦНС встречается редко.

Со стороны ЖКТ в 31% случаев встречается боль в животе, редко — диарея, холецистит, язвенный колит, желудочно-кишечное кровотечение. У половины больных отмечаются поражения кожи в виде пальпируемой пурпуры конечностей, подкожных узелков (особенно в голове и конечностях), эритематозной сыпи и крапивницы. Поражения почек наблюдаются у 1/4 больных и, в отличие от других ANCA-ассоциированных васкулитов, протекают в легкой форме [103].

Число эозинофилов в периферической крови увеличено от 5000 до 20 000 клеток/мкл (более 10%), часто повышен уровень IgE сыворотки [104]. Эозинофилия БАЛ часто выше 60%. Уровень эозинофилии крови и концентрации лейкотриена E₄ в моче — чувствительные биомаркеры активности болезни. Нарушения легочной функции носят obstructивный характер [27].

На рентгенограмме легких обычно появляются двусторонние участки уплотнения легочной ткани. МСКТ грудной клетки выявляет субплевральную консолидацию, имеющую лобулярное распространение, центрилобулярные узелки, уплотнение стенок бронхов и междольковых перегородок (рис. 15.48). Также могут иметь место указания на гиперинфляцию, медиастинальную или внутригрудную лимфаденопатию, наличие выпота в плевральных полостях или перикарде. Необходимо проводить дифференциальный диагноз с ИХЭП, другими формами ANCA-ассоциированных васкулитов, легочных ангиитов и гранулематозов [52, 105, 106].

Лечение проводят высокими дозами ГК, начиная с пульс-терапии преднизолоном в течение 1–3 дней, затем больного переводят на пероральный прием преднизолона 30–80 мг/сут в течение длительного времени. При резистентности к ГК показано назначение азатиоприна, циклофосфамида [52, 107]. Имеются публикации об эффективности терапии иммуноглобулином человека, омализумабом, меполизумабом[®], моноклональными антителами к ФНО-α (инфликсимаб), анти-

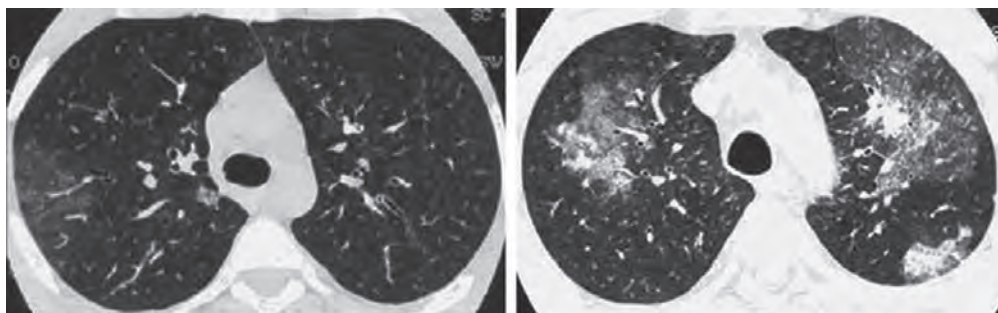


Рис. 15.48. Мультиспиральные компьютерные томограммы грудной клетки пациентов с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом: участок уплотнения легочной ткани по типу «матовое стекло» в субплевральных отделах верхней доли правого легкого (слева); двусторонние участки инфильтративного уплотнения легочной ткани, расположенные в центральных отделах и субплеврально, окруженные зонами «матового стекла» (справа)

CD-20 (ритуксимаб). Однако лечение сопряжено с тяжелыми побочными эффектами [88, 108].

Идиопатический гиперэозинофильный синдром

Определение «идиопатический гиперэозинофильный синдром» предложено Chusid и соавт. в 1975 г. [109]. Для этого синдрома характерны 3 особенности: 1) стойкая эозинофилия периферической крови более 1500 клеток/мкл в течение не менее 6 мес; 2) отсутствие данных за паразитарные, аллергические и другие известные причины эозинофилии; 3) предполагаемые признаки и симптомы поражения органов, в том числе гепатоспленомегалия, органические шумы в сердце, застойная сердечная недостаточность, патология ЦНС, легочный фиброз, лихорадка, потеря веса или анемия [8, 105, 110]. В опубликованное Chusid и соавт. исследование 14 случаев ИГЭС [109] были включены 2 пациента с длительной доброкачественной гиперэозинофилией, 3 — с эозинофильным лейкозом, 1 — с возможным ЭГПА. Позже опубликованные случаи ИГЭС также оказались неоднородными, у пациентов с типичной картиной хронического заболевания появились осложнения со стороны сердца. В настоящее время диагноз ИГЭС ставится при гиперэозинофилии крови более 1500 клеток/мкл и отсутствии другой причины эозинофилии.

Как показали проведенные исследования, в отличие от гиперэозинофилии, которая, как правило, носит реактивный неклональный характер (как при паразитарных заболеваниях), к ИГЭС может привести клональная пролиферация лимфоцитов, продуцирующих эозинофилопоэтические хемокины (лимфоцитарный вариант гиперэозинофильного синдрома), или клональная пролиферация клеточного ростка эозинофилов (миелопролиферативный вариант гиперэозинофильного синдрома или хронический эозинофильный лейкоз) [111–115]. Термин идиопатический целесообразно использовать в случаях, не относящихся к указанным вариантам гиперэозинофильного синдрома [116]. Лимфоцитарный вариант гиперэозинофильного синдрома регистрируется у 30% пациентов,

является результатом продукции хемокинов, особенно ИЛ-5. Миелопролиферативный вариант гиперэозинофильного синдрома (или хронический эозинофильный лейкоз) составляет от 20 до 30% случаев, развивается в результате активации тирозинкиназой рекомбинантного белка, образующегося при комбинации генов *FIP1L1-PDGFR* [117, 118]. Диагноз подтверждается при исследовании хромосомной перестройки и расшифровке рекомбинантного гена *FIP1L1-PDGFR*, которые должны систематически выполняться у пациентов с гиперэозинофильным синдромом. Обнаружение перестройки гена *FIP1L1-PDGFR* достаточно для диагностики миелопролиферативного варианта гиперэозинофильного синдрома [119].

Преимущественно болеют мужчины в возрасте 20–50 лет (соотношение муж:жен — 9:1) [120]. У 12% пациентов эозинофилия крови обнаруживается случайно [121]. Содержание эозинофилов в редких случаях может превышать 50 000 клеток/мкл и 70% лейкоцитов крови [27, 122]. Чаше всего характерно поражение кожи (сыпь), сердца (эндокардитический фиброэластоз, рестриктивная кардиомиопатия), головного мозга (судороги) и печени (гепатит). Поражение легких встречается у 40% больных ИГЭС и связано с сердечной недостаточностью, приводящей к отеку легких. Также были описаны тромбоэмболическая болезнь, полинейропатия, патология ЖКТ, почек и суставов [105].

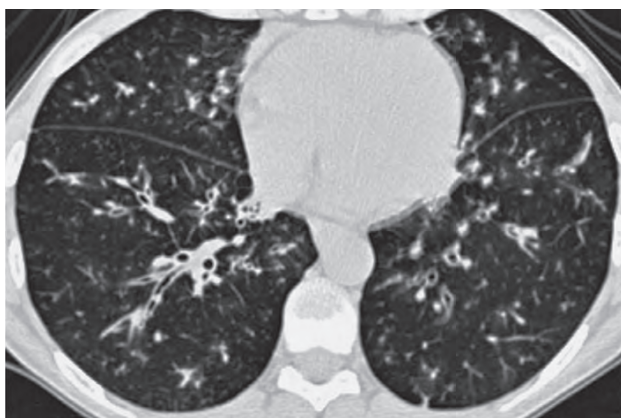
Основные симптомы: слабость и усталость (26%), кашель (24%) и одышка (16%) [121]. У 1/4 пациентов имеются симптомы БА [123]. Сердечно-сосудистая патология имеется у 58% пациентов [120] и является одной из основных причин заболеваемости и смертности. Сердечные проявления включают одышку, застойную сердечную недостаточность, митральную регургитацию и кардиомегалию [121, 124]. Для ИГЭС характерен эндокардиальный фиброз [121, 125], который предшествует начальной стадии острого некротического тромботического процесса [120]. Эхокардиография демонстрирует классические особенности ИГЭС, включающие пристеноч-

ный тромб, облитерацию верхушек желудочков и вовлечение задней створки митрального клапана [126]. Другие осложнения ИГЭС включают неврологические (тромбоэмболия, дисфункция ЦНС и периферические невропатии) и кожные проявления (эритематозные зудящие папулы и узелки, крапивница и отек Квинке) [120, 127].

Рентгенологические изменения при ИГЭС встречаются примерно у 40% больных [109, 121] и включают плевральный выпот, легочные эмболии, локальные или диффузные интерстициальные, или альвеолярные недолевые затемнения, более выраженные при тяжелой сердечной недостаточности. Плевральный выпот встречается в 50% случаев [105]. МСКТ грудной клетки демонстрирует узелки с венчиком вокруг локальных или диффузных участков «матового стекла» преимущественно в периферических отделах [27, 123, 128].

У больных ИГЭС эозинофилия БАЛ может превышать 70% [129]. Однако чаще умеренная эозинофилия БАЛ сочетается с выраженной эозинофилией периферической крови [130, 131]. Концентрация триптазы тучных клеток в сыворотке крови повышена, в костном мозге могут быть обнаружены диспластические тучные клетки, у некоторых пациентов встречаются малые критерии системного мастоцитоза [132]. Гистологическое исследование демонстрирует выраженную эозинофильную инфильтрацию органов, в том числе легких, с деструкцией архитектоники и участками некрозов [27].

При лечении пациентов с миелопролиферативным вариантом гиперэозинофильного синдрома препаратом первой линии является иматиниб, особенно при выявлении рекомбинантного белка FIP1L1-PDGFR α [118, 133]. После отмены иматиниба не бывает рецидивов заболевания. У некоторых пациентов прием иматиниба в низкой дозе необходим для поддержания длительной ремиссии [134]. ГК рекомендованы при лимфоцитарном варианте гиперэозинофильного синдрома (с ответом только у половины больных) и на этапе мультиорганного поражения [124, 135]. При отсутствии лечения быстро развивается рестриктивная сердечная недостаточность.



Другие методы лечения включают химиотерапевтические препараты (гидроксимочевина[®], винкристин, этопозид), циклоспорин [120, 122, 135], интерферон альфа [28, 136–140], сочетание интерферона альфа с гидроксимочевинной[®] при лечении миелопролиферативного варианта [141, 142], меполизумаб[®] [110, 143, 144]. Прогноз при ИГЭС заметно улучшился. В первых публикациях 3-летняя выживаемость составляла 12% [109]. Позже 10-летняя выживаемость составила 70% [121], а 5-летняя выживаемость — 80% [124]. Это свидетельствует о том, что прогресс в области молекулярной биологии может обеспечить лучший прогноз у пациентов с ранее не поддающимся лечению заболеванием.

Идиопатический гиперэозинофильный облитерирующий бронхиолит

Гиперэозинофильный облитерирующий бронхиолит как самостоятельное заболевание был описан недавно Cordier и соавт. [145]. Ранее единичные случаи эозинофильного бронхиолита были представлены японскими авторами [146, 147]. Гиперэозинофильный облитерирующий бронхиолит включает следующие критерии:

- 1) эозинофилия крови более 1000 клеток/мкл и/или эозинофилия БАЛ более 25%;
- 2) персистирующая бронхиальная обструкция, несмотря на высокие дозы ингаляционных бронходилататоров и ГК;
- 3) эозинофильный бронхиолит при биопсии легких и/или прямые признаки бронхиолита при МСКТ органов грудной клетки: центролобулярные узелки (вследствие перибронхиальных утолщений) и мелкие разветвленные затемнения (рис. 15.49).

Содержание эозинофилов в периферической крови было повышено в среднем до 2700 клеток/мкл, а эозинофилия БАЛ в среднем составила 63%. Обструкция дыхательных путей часто тяжелая, но обратимая при терапии пероральными ГК во всех случаях. Клинические и функциональные проявления часто рецидивируют при снижении дозы преднизолона менее 15 мг/сут. Это предполагает, что недиагностированный и/или вялотекущий ги-

Рис. 15.49. Мультиспиральная компьютерная томограмма грудной клетки пациента с идиопатическим гиперэозинофильным бронхиолитом: центролобулярные узелки (нодулярные структуры) преимущественно в субплевральных отделах обоих легких, локально приобретающие вид Y-образных структур (симптом «дерево в почках»), расширенные бронхи 4–5-й генерации, стенки бронхов утолщены, в некоторых бронхах определяются признаки бронхиального секрета (центральные бронхоэктазы с бронхиальным содержимым)

перезонофильный облитерирующий бронхиолит может быть причиной необратимой обструкции при хронических эозинофильных заболеваниях легких. В отдельных случаях идиопатический гиперэозинофильный облитерирующий бронхиолит может возникнуть у больных БА, АБЛА, ЭГПА или может быть вызван лекарственными препаратами, особенно миноциклином [145].

Эозинофильные заболевания легких известной природы

Эозинофильные пневмонии, вызванные паразитами

Эозинофилию способна вызывать почти любая паразитарная инвазия тканей, исключение составляют протозойные и неинвазивные метазойные возбудители [8, 148]. Эозинофильные пневмонии, связанные с инвазией паразита, относят к наиболее распространенной форме эозинофильной пневмонии в мире. Паразитарные эозинофильные пневмонии в основном возникают у людей после заражения гельминтами (большие многоклеточные червеобразные гельминты) и, особенно, нематодами (круглые черви).

Высокую эозинофилию периферической крови, часто с легочными инфильтратами, чаще всего вызывают следующие паразиты: *Strongyloides stercoralis*, *Schistosoma* spp., *Dirofilaria immitis*, *Para-*

gonimus westermani (рис. 15.50), *Ancylostoma duodenale*, *Ascaris lumbricoides*, *Clonorchis sinensis*, *Cysticercus cellulosae*, *Echinococcus* spp., *Opisthorchiasis* spp., *Toxoplasma gondii*, *Trichinella spiralis* и другие [148, 149].

Тропическая легочная эозинофилия вызывается филяриями (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*) в тропических и субтропических областях прибрежных районов Азии, Африки, южной и западной части Тихого океана [150, 151], а также микрофиляриями, которых обычно в крови не находят. Наблюдается персистирующая гиперэозинофилия крови (более 2000 клеток/мкл, в редких случаях — до 60 000 клеток/мкл) и БАЛ (в среднем — 54%) с одновременным повышением уровня эозинофильного нейротоксина в жидкости БАЛ, подъемом уровня общего IgE сыворотки до 4200 МЕ/мл, высоким титром антифиляридных IgG-антител [152–154], которые коррелируют с активностью заболевания [155]. При МСКТ легких в большинстве случаев выявляются мелкие диффузные ретикулярно-узловатые изменения преимущественно в нижних отделах легких [156], персистирующие участки затемнения неправильной формы в базальных отделах легких. Исследование ФВД выявляет нарушения легочной вентиляции по рестриктивному типу, у части больных — обратимые обструктивные изменения

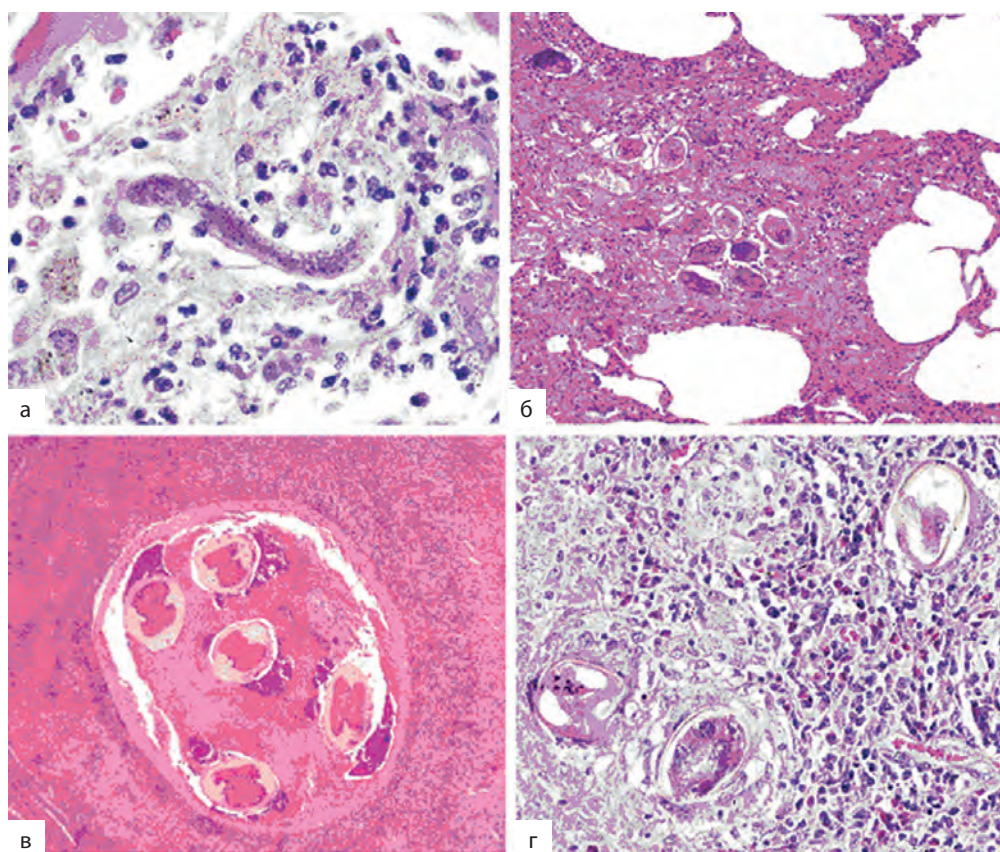


Рис. 15.50. Паразиты в легких: а — филяриевидная личинка *Strongyloides stercoralis* в альвеолярном пространстве с сопутствующим воспалением; б — яйца *Schistosoma* в паренхиме легкого; в — узелок *Dirofilaria*, остатки гельминта в тромбированном сосуде; г — *Paragonimus westermani* с желтоватыми яйцами в эозинофильном экссудате

и гипоксемию [157, 158]. Диагностические критерии тропической легочной эозинофилии включают сильный кашель преимущественно в ночные часы, пребывание больного в эндемичных районах, повышение эозинофилов в периферической крови более 3300 клеток/мкл и положительный клинический ответ на лечение диэтилкарбамазином [159]. Диэтилкарбамазин является единственным эффективным средством при лечении тропической легочной эозинофилии, по показаниям дополнительно назначаются ГК.

Затемнение легких с эозинофилией (синдром Леффлера) может развиваться во время миграции личинок паразита через легкие. *Ascaris lumbricoides* является наиболее распространенной формой гельминтоза у человека в тропических и субтропических областях, особенно у детей. Болезнь передается через пищу или загрязненную воду. Легочные симптомы появляются в период миграции личинок в легкие. Как правило, они слабо выражены, отмечаются небольшой кашель, хрипы, преходящие легочные инфильтраты и эозинофилия крови. В ряде случаев бывают транзиторная лихорадка, кожный зуд и высыпания. Эозинофилия крови может достигать 22 000 клеток/мкл [160]. Симптомы спонтанно проходят в течение нескольких дней, в то время как эозинофилия крови может сохраняться в течение нескольких недель. Диагноз основывается на обнаружении личинок в мокроте или желудочных смывах, а также гельминтов или их яиц в кале спустя 3 мес после появления легочных симптомов. Для лечения кишечного аскаридоза используется мебендазол по 100 мг 2 раза в день в течение 3 дней или альбендазол 400 мг однократно [161].

Наиболее частая причина гиперэозинофилии при гельминтозах — *Larva migrans* синдром (ларвальный личиночный гельминтоз, или синдром блуждающей личинки) или токсокароз, вызываемый инвазией личинок нематод *Toxocara canis*, являющейся обычным кишечным паразитом собак, во внутренние органы человека с последующей длительной их миграцией по организму [162, 163]. Токсокарозом чаще болеют дети, большинство случаев болезни протекают бессимптомно и остаются недиагностированными. Типичными клиническими признаками являются лихорадка и легочные симптомы (кашель, одышка, хрипы в легких) у 80% больных, реже — судороги, гепатоспленомегалия, генерализованная лимфаденопатия, кожная сыпь и (редко) псевдоопухоль глаза. Описаны случаи возникновения у взрослых тяжелой ИОЭП, потребовавшие введения больших доз ГК и проведения ИВЛ [164–166]. Лабораторные признаки болезни: анемия, лейкоцитоз более 100 000 клеток/мкл, 80–90% которых составляют эозинофилы, гипергаммаглобулинемия и гипоальбуминемия, эозинофилия БАЛ [167]. Рентгенологические изменения вариабельны, зависят от типа паразитарной инвазии,

у половины больных с легочными симптомами определяются участки затемнения легочной ткани [27, 168]. Диагностика токсокароза сложная, обнаружение следовых антител в сыворотке не имеет диагностического значения, а IgM-антитела могут быть обнаружены лишь в остром периоде заболевания [167]. В большинстве случаев прогноз благоприятный, выздоровление происходит самопроизвольно через 6–18 мес. Лечение обычно симптоматическое, использование противогельминтных препаратов обсуждается. ГК назначают при тяжелых легочных проявлениях.

Strongyloides stercoralis является широко распространенной в тропиках и субтропиках кишечной нематодой, может привести к серьезной эндогенной инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом. Инфицирование человека происходит через кожу при контакте с грязной почвой. Эозинофилия обнаруживается у недавно инфицированных пациентов, но часто отсутствует при развитии заболевания [169]. Инфекция *Strongyloides stercoralis* может сохраняться в течение многих лет и привести к тяжелому диссеминированному стронгилоидозу, особенно при иммуносупрессии. Синдром Леффлера развивается при миграции личинок через легкие после острой инфекции. Эозинофилия периферической крови, связанная с пневмонией, бронхоспазмом или бронхитом, болями в животе или диареей, предполагает стронгилоидоз у пациентов, живущих или побывавших в эндемичных районах. Около 20% госпитализированных пациентов со стронгилоидозом имеют сопутствующие хронические заболевания легких [170]. Пациенты с ХОБЛ или БА, получающие ГК, и больные с ослабленным иммунитетом имеют высокий риск синдрома гиперинфекции. Кашель, хрипы и одышка связаны с двусторонними затемнениями легочной ткани. Радитовидная личинка может быть обнаружена в БАЛ, бронхиальных смывах [171, 172] или мокроте [173]. Диагностика стронгилоидоза основывается на обнаружении личинок в кале или в мокроте и БАЛ. При диагностике и скрининге используется иммунодиагностический метод ELISA. Из-за риска развития синдрома гиперинфекции, который сохраняется в течение многих лет, всем инфицированным пациентам назначается ивермектин 200 мкг/сут в течение 2 дней и повторно через 2 нед.

Эозинофильные пневмонии при других паразитарных инфекциях

Анкилостомоз (возбудитель *Ancylostoma brasiliense*) относится к кожному гельминтозу и проявляется дерматитом («ползучая сыпь»). При этом в 50% случаев может наблюдаться простая легочная эозинофилия. Легочные симптомы проявляются через 7 дней после развития дерматита. Другие возможные причины синдрома Леффлера у людей — нематоды *Ancylostoma duodenale* и *Necator americanus*.

При остром начале шистосомоза, вызываемого *Schistosoma haematobium* или *S. mansoni*, у пациентов обнаруживают транзиторные многочисленные небольшие узелки при МСКТ легких и эозинофилию [174]. При хроническом течении шистосомоза эмболизация яйцеклеток в мелкие артерии легких приводит к формированию гранулем, окклюзии и ремоделированию легочных артерий, в дальнейшем — к ЛГ, опосредованной порто-ЛГ [175, 176]. Гранулемы включают лимфоциты, эозинофилы и гигантские клетки. После лечения может обнаруживаться эозинофильный пневмонит (также называемый паразитарная пневмония или реакционный Леффлер-подобный пневмонит) [177]: это может быть вызвано выделением антигенов паразита в процессе лечения.

Филярийный паразит собаки *Dirofilaria immitis* (*Paragonimus*) после укуса зараженными личинками, москитами может превратиться в легких человека во взрослого гельминта. Изменения на МСКТ грудной клетки могут проявляться как эозинофильные легочные затемнения. Другие паразиты, вызывающие редкие легочные проявления с эозинофилией, включают *Paragonimus westermani*, *Trichomonas tenax*, *Capillaria aerophila* и *Clonorchis sinensis*.

Эозинофильные пневмонии другой инфекционной природы

Легочная эозинофилия была описана при инфицировании грибами *Coccidioides immitis*, *Bipolaris australiensis*, *Aspergillus niger* и *Bipolaris spicifera*. Эозинофилия БАЛ обнаруживается при пневмоните, вызванном *Pneumocystis jiroveci* у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). Бактериальная или вирусная инфекция легких (например, туберкулез, бруцеллез, респираторно-синцитиальный вирус, грипп) редко бывает причиной эозинофильной пневмонии.

Аллергический бронхолегочный аспергиллез и связанные синдромы

Аллергический бронхолегочный аспергиллез

АБЛА отличается от других легочных заболеваний тем, что грибок *Aspergillus* вызывает инвазивный легочный аспергиллез у пациентов с ослабленным иммунитетом, а аспергиллома развивается в предсуществующей полости легкого или у больных БА, связанной с *Aspergillus fumigatus* [178, 179]. АБЛА характеризуется БА, эозинофилией и вторичными бронхоэктазами, образующимися вследствие сложных аллергических и иммунных реакций на колонизацию дыхательных путей *Aspergillus* у восприимчивых хозяев, которые не в состоянии очистить дыхательный эпителий от спор грибов.

АБЛА развивается у 1–2% взрослых пациентов с БА и 7–10% больных муковисцидозом [180–182]. АБЛА может быть связан с аллергическим аспергиллезным синуситом [183, 184], который рассматривается в качестве эквивалента синусита при АБЛА [185–189], и данный синдром называется синобронхиальный аллергический аспергил-

лез. Последнее время участились случаи АБЛА у пациентов с ХОБЛ [190, 191]. Однако случаи АБЛА у больных ХОБЛ чрезвычайно редки, несмотря на нарушение мукоцилиарного клиренса при этом заболевании.

Классические диагностические критерии АБЛА включают бронхиальную астму, затемнения в легких (в анамнезе), проксимальные бронхоэктазы, повышенный уровень IgE в сыворотке крови и гиперчувствительность к *A. fumigatus* (аллергическая реакция немедленного типа на прик-тест с антигеном *Aspergillus*), преципитирующие антитела на *A. fumigatus* и повышенный уровень специфических IgE на *A. fumigatus* [180, 192, 193]. К другим критериям АБЛА относят отхождение слизистых пробок, наличие аспергилл в мокроте и позднюю аллергическую реакцию на внутрикожное введение антигена аспергилл [192]. У пациентов с АБЛА типичные проксимальные бронхоэктазы могут отсутствовать [194]. Недавно пересмотренные критерии предлагают учитывать наиболее важные компоненты (табл. 15.15) [195].

Таблица 15.15. Новые предложенные диагностические критерии аллергического бронхолегочного аспергиллеза

Параметр	Критерии
Предшествующие болезни	БА. Муковисцидоз
Обязательные критерии (оба должны присутствовать)	Положительный кожный прик-тест к <i>Aspergillus</i> 1-го типа (кожная гиперчувствительность немедленного типа к антигену <i>Aspergillus</i>) или повышение уровня IgE к <i>Aspergillus fumigatus</i> . Повышение уровня общего IgE (более 1000 МЕ/мл)
Другие критерии (не менее 2 из 3)	Присутствие в сыворотке преципитирующих или IgG-антител к <i>Aspergillus fumigatus</i> . Затемнения на рентгенограмме легких, характерные для АБЛА. Эозинофилия крови более 500 клеток/мкл у пациентов, не получающих ГК (возможно, в анамнезе)

Тяжелая форма БА относится к факторам риска АБЛА. У пациентов с отсутствием специфических IgE к *Aspergillus fumigatus* вряд ли имеется АБЛА [195]. Выделяют 5 различных форм АБЛА: острая, ремиссии, рецидивирующие обострения, ГК-зависимая БА и терминальная (фибротическая) стадия. Однако недавно предложено, что легочные затемнения или эозинофилия периферической крови могут присутствовать только в острой фазе или при рецидивирующих обострениях заболевания [195].

МСКТ грудной клетки выявляет бронхоэктазы с наличием или без скопления секрета в расширенных бронхах, расположенные преимущественно в центральных и верхних отделах легких

[196]. Основной характеристикой АБЛА является повреждение крупных бронхов, со слизистыми пробками, содержащими аспергиллы и обтурирующими дыхательные пути, с последующим ателектазом и повреждением бронхиальной стенки. Проксимальные бронхоэктазы (в медиальной части легких от корня к грудной стенке) преобладают в верхних долях и хорошо визуализируются при МСКТ грудной клетки [197–200]. Однако проксимальные бронхоэктазы не образуются в начале болезни, а являются осложнением АБЛА и не могут быть использованы в качестве раннего диагностического критерия [195]. Также часто определяются закупорка вязкой слизью, мозаичная аттенуация, центрлобулярные узелки, затемнения по типу «дерево в почках». У больных БА наличие бронхоэктазов в трех и более долях с центрлобулярными узелками и слизистыми пробками на МСКТ с высокой вероятностью свидетельствует об АБЛА (рис. 15.51) [201]. МСКТ-картина позволяет диагностировать АБЛА у 84% больных эозинофильным заболеванием легких [202]. По МСКТ-паттерну выделяют следующие варианты АБЛА: без бронхоэктазов, с бронхоэктазами, со сгустками слизи и плевропневмофиброзом [195].

Начальная стадия АБЛА характеризуется переходящими затемнениями в легких вследствие эозинофильной пневмонии или закупоркой слизью с вытекающими отсюда ателектазами сегмента или доли легкого. У больных отмечается лихорадка. Эозинофилия крови, как правило, выше 1000 клеток/мкл; одновременно с появлением переходящих инфильтратов, выявляемых при рентгено-

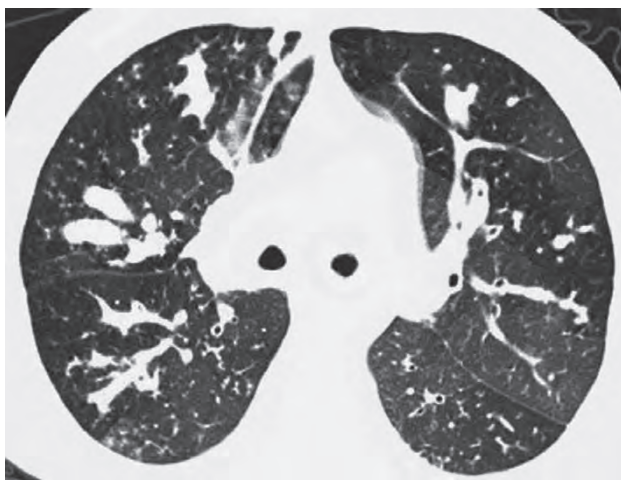


Рис. 15.51. Мультиспиральная компьютерная томограмма пациента с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом: центральные бронхоэктазы с признаками большого количества бронхального содержимого (бронхальный секрет), двусторонние участки уплотнения легочной ткани по типу «псевдоматовое стекло», которые сочетаются с зонами обычной или пониженной плотности (симптом мозаичной перфузии). Вышеописанный паттерн характерен для сочетания поражения крупных (бронхоэктазы) и мелких дыхательных путей (симптом мозаичной перфузии — косвенный признак поражения мелких бронхов)

графии легких, эозинофилия становится больше 2000 клеток/мкл. Мокрота содержит эозинофилы и кристаллы Шарко–Лейдена. Уровень общего IgE и специфических IgE-антител к *Aspergillus fumigatus* бывает очень высоким [203]. Повышено содержание хемокина TARC (thymus and activation regulated chemokine) в сыворотке крови, что может быть использовано в качестве маркера для диагностики и мониторинга течения АБЛА [204, 205]. Также для АБЛА характерны рестриктивные и обструктивные нарушения легочной вентиляции.

Существующие методы лечения АБЛА имеют низкий уровень доказательства. В дополнение к общепринятому лечению тяжелой БА (высокие дозы ингаляционных ГК и бронходилататоры длительного действия) лечение АБЛА основывается на назначении ГК в период обострения. ГК на длительное время назначаются пациентам с частыми обострениями и при наличии признаков прогрессирующего поражения легких. Лечение эпизодов затемнения легких может предотвратить прогрессирование АБЛА и развитие фиброза легких [206]. Ингаляционные ГК могут снизить необходимость назначения пероральных ГК. Одновременный прием итраконазола с ГК позволяет снизить дозу последних [207, 208]. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое 16-недельное лечение итраконазолом стероидозависимых больных АБЛА привело к улучшению иммунологических и физиологических показателей, позволило снизить дозу ГК, но не оказало значимого влияния на затемнения в легких [209]. Другие рандомизированные исследования продемонстрировали, что итраконазол уменьшает содержание эозинофилов и эозинофильного катионного белка в мокроте, уровень IgE сыворотки, а также концентрацию сывороточных IgG к *A. fumigatus*. В группе пациентов, получавших итраконазол, частота обострений болезни была значимо ниже, чем в группе пациентов, получавших плацебо [210]. Другие неконтролируемые исследования показали эффективность итраконазола у больных АБЛА и муковисцидозом [211]. На основании этих данных применение итраконазола может быть эффективным примерно в 60% случаев АБЛА у больных БА [208, 212]. Продолжительность лечения итраконазолом не стандартизована; тем не менее препарат назначается на период не менее 4–6 мес. Итраконазол взаимодействует со многими лекарственными средствами и может усугублять надпочечниковую недостаточность [213, 214]. Для уменьшения лекарственного взаимодействия предпочтительнее сочетание перорального преднизолона и ингаляционных ГК (беклометазона или циклесонида), чем метилпреднизолона с будесонидом или флутиказоном [212]. Успех лечения и благоприятный прогноз оцениваются по падению уровня общего IgE сыворотки [1, 2]. Клиническое и рентгенологическое улучшение со снижением уровня общего IgE в сыворотке крови на 25% и более свидетель-

ствует об удовлетворительном ответе на терапию [195]. Лечение омализумабом может быть полезно в некоторых случаях [215–217], приводит к уменьшению эпизодов обострения и снижению дозы ГК [218, 219]. Пульс-терапия ГК используется также для лечения обострений АБЛА. Эффективность новых препаратов — вориконазола и позаконазола — при лечении АБЛА продемонстрирована лишь в единичных случаях, особенно при муковисцидозе; не доказана их эффективность по сравнению с итраконазолом [220–222]. Небулайзерная терапия липосомальным амфотерицином В приводила к устойчивому улучшению состояния больных АБЛА [223, 224].

Другие аллергические бронхолегочные синдромы, связанные с грибами или дрожжевыми грибами

Аналогичные синдромы аллергического бронхолегочного заболевания могут быть вызваны другими грибами или дрожжевыми грибами [225]. Эти состояния встречаются гораздо реже, чем АБЛА. Диагностика их затруднена в связи с необходимостью выявления сенсibilизации к конкретным грибам. Поражения легких другими грибами (*Candida albicans*, *Curvularia lunata*, *Dreschlera hawaiiensis*, *Helminosporium* spp., *Stemphyllium lanuginosum*) редко сочетаются с эозинофильными легочными инфильтратами [149].

Бронхоцентрический гранулематоз

Бронхоцентрический гранулематоз впервые описан А. Liebow в 1973 г. [226]. Это редкое заболевание характеризуется некротизирующим гранулематозным воспалением эпителия бронхов и бронхиол с хроническими воспалительными изменениями в паренхиме прилежащего легкого [227]. Гранулематозный воспалительный процесс приводит к деструкции слизистой и стенок бронхиол. С помощью окраски метенамином-серебром у некоторых пациентов обнаруживают гифы грибов. Плотный воспалительный инфильтрат в большинстве случаев присутствует в перибронхиальной ткани. У больных БА с бронхоцентрическим гранулематозом эози-

нофилы составляют основную долю инфильтрата. Другие возможные изменения включают сосудистое воспаление и закупорку слизи [227, 228].

Около половины больных с бронхоцентрическим гранулематозом составляют больные БА, у которых отмечаются лихорадка и кашель. Эозинофилия периферической крови встречается часто, как правило, — более 1000 клеток/мкл. Также обнаруживаются эозинофилия легочной ткани, мицелии грибов в биоптатах легкого и положительные культуры *Aspergillus* в мокроте [227, 228]. Рентгенологические манифестации бронхоцентрического гранулематоза неоднородны. Имеются два доминирующих паттерна: узловые или опухолеподобные изменения и локальные участки уплотнения легочной ткани, преимущественно односторонние, располагаются в верхних отделах легких [229, 230] (рис. 15.52). МСКТ легких также выявляет неспецифические признаки: объемное образование или консолидацию, затрагивающую вторичную легочную дольку с ателектазом. Поэтому необходима гистологическая верификация диагноза [230]. У этих больных может иметь место гистологический компонент АБЛА.

У половины пациентов в очагах повреждения легкого обнаруживают нейтрофилы, но не эозинофилы; они не страдают БА; и причина бронхоцентрического гранулематоза неизвестна [27]. В некоторых случаях находят инфекционную причину.

Терапия ГК эффективна у большинства пациентов с бронхоцентрическим гранулематозом, однако до назначения лечения необходимо исключить инвазивные формы микобактериальной и грибковой инфекций [1]. Пациенты, получавшие ГК, имеют хороший прогноз, однако рецидивы часты [227].

Лекарственные реакции, токсические агенты и радиационно-индуцированная эозинофильная пневмония

Лекарственная эозинофилия

Прием любого из более 80 лекарственных препаратов может привести к развитию легочной эозинофилии, особенно ИОЭП. Основные группы

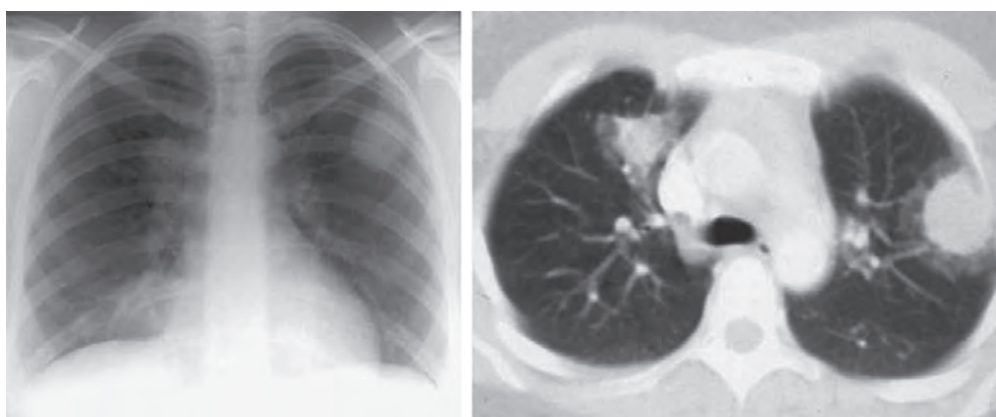


Рис. 15.52. Рентгенограмма грудной клетки: округлая тень в проекции верхней доли левого легкого и участок уплотнения в парамедиастинальных отделах справа. Мультиспиральная компьютерная томограмма грудной клетки: два участка уплотнения легочной ткани в верхних долях обоих легких, окруженные зонами «матового стекла» (симптом венца)

Таблица 15.16. Лекарственные средства, которые могут вызывать легочную эозинофилию

Группа	Препараты
Антибиотики	Пенициллины, тетрациклины, цефалоспорины, эритромицин, ванкомицин, миноциклин, даптомицин
Антимикробные	Нитрофурантоин, фуразолидон, сульфадиметоксин, сульфадоксин, сульфасалазин, ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]
Противогрибковые	Амфотерицин В, флуцитозин, калия йодид
Противовирусные	Ацикловир, интерферон альфа, абакавир, эфавиренз, невирапин
Противотуберкулезные	Аминосалициловая кислота, рифампицин, изониазид, стрептомицин, капреомицин, этамбутол
Нестероидные противовоспалительные препараты	Ацетилсалициловая кислота, диклофенак, ибупрофен, напроксен, нимесулид, индометацин, фенилбутазон, ацетаминофен, мефенаминовая кислота
Антипротозойные	Пентамидин, пириметамин, хлорохин
Противосудорожные	Барбитураты, карбамазепин, фенитоин
Антидепрессанты	Имипрамин, сертралин, амитриптилин, дезипрамин, метилфенидат [®] , тримипрамин, бупропион, номифензин, флуоксетин, венлафаксин
Нейролептики	Хлорпромазин
Противоопухолевые	Метотрексат, азатиоприн, прокарбазин, тамоксифен, нилутамид, бусульфан, блеомицин, хлорамбуцил, камптотецин [®] , иматиниб, бикалутамид, паклитаксел, гемцитабин
Сахароснижающие	Хлорпропамид, толазамид, глибенкламид
Препараты других групп	Амиодарон, мексилетин, пропранолол, симвастатин, ингибиторы АПФ (каптоприл, фозиноприл), тиазиды, клофибрат, дапсон, пеницилламин, инфликсимаб, такролимус, буцилламин [®] , пропилтиоурацил, прогестерон, морфин, кодеин, героин [®] , аллопуринол, месаламин [®] , триптофан [®] , колхицин, фенолфталеин, бензбромарон, ифенпродил [®] , фенфлурамин, изотретиноин, кокаин, беклометазон (Беклометазона дипропионат [®]), хромоглициевая кислота

лекарственных средств, которые могут вызывать легочные инфильтраты (так называемые лекарственно-индуцированные пневмонии) с эозинофилией крови и/или альвеол, приведены в табл. 15.16. Наиболее часто эозинофилию вызывают антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, противомикробные и противоопухолевые средства, цитостатики, антидепрессанты и психотропные средства [1, 231, 232].

Лекарственно-индуцированными эозинофильными заболеваниями легких страдают 3 группы пациентов:

- 1) больные с хроническим заболеванием, принимающие тот или иной препарат в течение нескольких месяцев (или лет), у которых постепенно развивается одышка, нарастает кашель и отмечается незначительное повышение температуры тела;
- 2) бессимптомные пациенты, у которых случайно при рутинной рентгенографии органов грудной клетки выявлены изменения легочного интерстиция;
- 3) больные, у которых развилась ИОЭП, иногда требующая проведения ИВЛ.

Могут иметь место ассоциированные ятрогенные внелегочные проявления, особенно кожная сыпь, лихорадка или тошнота. К тяжелым проявлениям относят случаи лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) — DRESS-синдромом [233, 234].

Эозинофильная лекарственная реакция может протекать бессимптомно и быть единственным проявлением гиперчувствительности к препарату или сочетаться с разнообразными синдромами: пневмонитом, обструктивным бронхитом, легочным фиброзом, интерстициальным нефритом, артритом, лихорадкой, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, кожными высыпаниями и синдромом Стивенса—Джонсона [235, 236].

Диагноз лекарственных эозинофильных пневмоний основывается на клинико-анамнестических данных, эозинофилии крови и рентгенологических признаках. МСКТ легких выявляет неспецифические признаки: периферические участки инфильтративного уплотнения легочной ткани, симптом «матового стекла» [237]. Гистологически лекарственно-индуцированная пневмония проявляется скоплениями эозинофилов и макрофагов в просвете альвеол, а в редких случаях — лимфоцитов и плазматических клеток в альвеолярных перегородках и прилегающем интерстиции [27, 235].

У большинства больных через 7–10 дней после прекращения приема препарата число эозинофилов нормализуется. При тяжелой или рецидивирующей реакции назначаются ГК коротким курсом [8, 27, 236].

Токсические реакции

За последние 40 лет зарегистрированы 2 вспышки эозинофилий, вызванных токсическими агентами. Синдром эозинофилии-миалгии описан впервые в 1989 г. у пациентов (штат Нью-Мексика,

США), длительно принимавших в больших дозах L-триптофан[®] в качестве седативного средства. Наряду с генерализованной миалгией, отеками, кожными высыпаниями, парестезиями и эозинофилией периферической крови более 1000 клеток/мкл у больных отмечалось поражение интерстиция легких, проявляющееся непродуктивным кашлем, одышкой и болями в грудной клетке [238]. При рентгенологическом исследовании обнаруживали двусторонние легочные инфильтраты, иногда плевральный выпот. Лечение ГК приводило к быстрому купированию клинических проявлений синдрома эозинофилии-миалгии и нормализации числа эозинофилов [239–241].

В 1981 г. в Испании была зарегистрирована вспышка так называемого синдрома токсического масла. Источником эпидемии явилось употребление в пищу денатурированного растительного масла, которое было маркировано как оливковое [242]. Заболело около 20 тыс. человек, смертность составила более 1,5%. На ранней стадии заболевание проявлялось лихорадкой, кашлем, кожной сыпью, миалгией и эозинофилией до 20000 клеток/мкл; на более поздней стадии — отеками конечностей, склеродермоподобными изменениями кожи, полинейропатией, мышечной слабостью и сгибательными контрактурами [243, 244].

Лучевая терапия

Хроническая эозинофильная пневмония может развиваться после лучевой терапии рака молочной железы [244, 245]. Она обнаруживается у женщин, имеющих в анамнезе бронхиальную астму или аллергию, в среднем через 3,5 мес после завершения лучевой терапии. Описан случай болезни спустя 6 лет после завершения лучевой терапии [246]. Основными симптомами являются одышка и кашель, затемнения в легких бывают односторонними или двусторонними и, возможно, мигрирующими. У всех пациентов имеется эозинофилия крови более 1000 клеток/мкл и/или эозинофилия БАЛ более 40%. Состояние больных быстро улучшается при приеме пероральных ГК, у некоторых пациентов после лечения наступает рецидив. Этот синдром похож на ОП, возникающую после лучевой терапии молочной железы [247]. Эозинофильная пневмония развивается после лучевой терапии преимущественно у больных с ранее существовавшим Th2-лимфоцитарным ответом [245, 248, 249], вместе с другими неизвестными дополнительными факторами.

Другие заболевания легких, связанные с эозинофилией

Эозинофилия крови и/или БАЛ была описана у пациентов с патологией легких, у которых эозинофильная пневмония не является основным заболеванием.

Организирующаяся пневмония

ОП характеризуется наличием инфильтрата из воспалительных клеток, фибробластов и соедини-

тельной ткани в просвете дистальных дыхательных путей. Причины ОП могут быть различные, например, инфекция или лекарственная реакция, или криптогенная. Типичные клинические и рентгенологические проявления (неоднородные альвеолярные затемнения) при ОП могут имитировать ИХЭП [250]. Кроме того, могут быть случаи патологического перекреста ОП и ИХЭП, с очагами ОП при ИХЭП и эозинофилами при ОП. В некоторых случаях ОП может возникать вследствие нелеченной ИХЭП [250]. Эозинофилия БАЛ может встречаться у менее 20% больных КОП.

Бронхиальная астма

Эозинофилы играют важную роль в патогенезе БА [251]. Эозинофил — ключевая клетка в развитии воспалительного процесса при бронхиальной астме [4, 5, 252, 253]. Эозинофильные гранулы являются источниками большого количества провоспалительных и токсических продуктов, которые приводят к деструкции и десквамации эпителиальных клеток бронхов, повышают проницаемость сосудов, вызывают дегрануляцию тучных клеток и базофилов [5, 6]. Эозинофильное воспаление подслизистого слоя и эпителия дыхательных путей у пациентов с БА коррелирует с тяжестью заболевания [254].

Содержание эозинофилов в крови у больных БА варьирует и редко превышает 500–1000 клеток/мкл. Сравнение различных фенотипов БА показывает, что количество эозинофилов при атопической форме выше, чем при неатопической, и еще выше у больных с аспириновой БА [13, 17, 255]. У пациентов без симптомов, особенно получающих базисную терапию ГК, количество эозинофилов часто нормальное [252]. У больных с тяжелым обострением БА отмечалась эозинопения, связанная с миграцией эозинофилов в респираторный тракт, что сопряжено с ухудшением функции легких и параллельным повышением концентрации эозинофильного катионного протеина в сыворотке [256, 257]. Исследования биоптатов, взятых из бронхов больных БА во время приступа или вскоре после него, также показали значительную эозинофилию [6, 12].

В жидкости БАЛ больных БА содержание эозинофилов умеренно повышено (обычно менее 5%), повышение содержания эозинофилов в альвеолярных образцах менее выражено, чем в бронхах [258]. Хотя для эозинофильных пневмоний характерна инфильтрация бронхов эозинофилами, при бронхиальной астме это наблюдается не всегда. В последнее время особое внимание уделяется эозинофильному фенотипу БА, поскольку эозинофильное воспаление дыхательных путей (нередко с незначительным повышением или нормальным содержанием эозинофилов в периферической крови) является маркером ГК-зависимой болезни, сопряжено с высоким риском обострений и может быть мишенью для специфических ингибиторов,

включая гуманизированные моноклональные анти-ИЛ-5 антитела (меполизумаб[®] и реслизумаб) и моноклональные антитела к рецептору ИЛ-5 (бенрализумаб) [259]. Кроме того, у некоторых больных БА имеется гиперэозинофилия крови (более 1500 клеток/мкл) или эозинофилия БАЛ (более 25%, иногда более 40%), и это состояние называется гиперэозинофильная бронхиальная астма [260, 261]. Гиперэозинофильная БА, как правило, протекает тяжело, часто требуется назначение высоких доз ингаляционных или даже пероральных ГК. При этой форме болезни могут развиваться ЭГПА, АБЛА или ИХЭП.

Эозинофильный бронхит

Эозинофильный бронхит (без БА) с высоким содержанием эозинофилов (около 40%) в мокроте является причиной хронического кашля, отвечающего на лечение ГК [262]. При этом легочная функция нормальная, бронхиальная гиперреактивность отсутствует [263, 264]. Он не сопровождается эозинофильной пневмонией. Эозинофилия мокроты при эозинофильном бронхите гораздо выше, чем при бронхиальной астме [264]. У некоторых пациентов с эозинофильным бронхитом был обнаружен рекомбинантный ген *FIP1L1-PDGFR α* [265]. Лечение основано на назначении ингаляционных ГК [262, 266]. Показана эффективность лечения антагонистом эотаксина тканевого рецептора CCR3, рецептора эотаксина и других хемокинов [267]. Эозинофильный бронхит отличается от БА, хотя в некоторых случаях со временем может привести к необратимой обструкции дыхательных путей без БА или к истинной бронхиальной астме [268, 269].

Идиопатические интерстициальные пневмонии

Умеренно повышенный уровень эозинофилов обнаруживается в БАЛ при интерстициальных идиопатических пневмониях (ИЛФ, НИП, КОП, ДИП). Эозинофилия БАЛ — плохой прогностический признак [270–272]. Очаговая эозинофильная пневмония была описана в случаях ОИП [273], и локальное обнаружение незначительного числа эозинофилов является характерной особенностью НИП [274].

Гистиоцитоз

Лангергансоклеточный гистиоцитоз (ЛКГ) легких (эозинофильная гранулема или легочный гистиоцитоз X) развивается в результате пролиферации клеток Лангерганса. Патологические очаги в легких представлены узелками звездчатой формы, чаще бронхиолоцентрическими, которые состоят из клеток Лангерганса, эозинофилов, плазматических клеток и лимфоцитов. Эозинофилы обычно присутствуют в начальной (активной) стадии заболевания и способствуют образованию «эозинофильной гранулемы». Примерно в 25% случаев они располагаются по периферии очагов поражения. При хронической стадии заболевания эозинофилы встречаются редко или отсутствуют.

Трансплантация легких

Эозинофильный альвеолит в легких реципиента указывает на острое отторжение (тканевая эозинофилия является критерием отторжения органа после трансплантации почек, сердца, печени и поджелудочной железы). Эозинофилия БАЛ (2% и более) связана с плохим исходом трансплантации легких [275]. Однако эозинофильная реакция в легких реципиента также может быть результатом инфекционных агентов, например аспергилл, синегнойной палочки или вируса Коксаки [276].

Заболевания легких с редкой эозинофилией

Эозинофилия крови и тканевая эозинофилия могут быть при саркоидозе, но обычно слабо выражены [277]. У двух пациентов с саркоидозом описана посттрансплантационная легочная эозинофилия, после разрешения которой развился синдром облитерирующего бронхиолита [278]. Эозинофильная пневмония была описана у больного с раком желудка, продуцирующим колоние-стимулирующий фактор гранулоцитов и моноцитов и ИЛ-5 [279]. У четверти больных с лимфогранулематозом обнаруживается гиперэозинофилия, которая, возможно, связана с повышением уровня ИЛ-5. У большинства больных также повышен уровень IgE [280]. Выраженной эозинофилией могут сопровождаться некоторые формы аденокарциномы легких. Вероятнее всего, механизм возникновения эозинофилии связан с секрецией злокачественными клетками патологических эозинофильных хемотаксических факторов [8].

Заключение

Эозинофильные заболевания легких могут проявляться различной степенью тяжести: от хронического или преходящего затемнения легочной ткани с умеренными симптомами до тяжелой ИОЭП, напоминающей ОРДС.

Клинико-лабораторные данные и рентгенологическая картина различных эозинофильных заболеваний легких существенно не различаются, что затрудняет понимание природы этих расстройств. Для верификации диагноза необходимо учитывать следующие особенности: наличие БА, уровень эозинофилии крови и БАЛ, концентрацию общего IgE, внелегочные проявления, а также данные МСКТ грудной клетки и гистологического исследования легочной ткани (табл. 15.17).

Эозинофилия крови выше 1500 клеток/мкл оказывает ощутимую помощь при постановке диагноза. Тем не менее эозинофилия крови может отсутствовать в ранней стадии ИОЭП и у пациентов, принимающих ГК. Эозинофилия БАЛ (более 25%) может рассматриваться в качестве главного критерия при диагностике эозинофильной пневмонии.

При наличии внелегочных проявлений следует исключать такие системные эозинофильные

Таблица 15.17. Клинико-лабораторные, патологические и рентгенологические признаки эозинофильных заболеваний легких

Нозологическая форма	Бронхиальная астма	Начальная эозинофилия периферической крови	Эозинофилия БАЛ, %	Повышение уровня IgE	Внелегочные проявления	Патологические изменения	МСКТ-данные
Простая эозинофильная пневмония	Нет	Да	>20	Да	Нет	Инфильтрация альвеолярных перегородок и интерстиция эозинофилами	Узелки с венчиком «матового стекла» вокруг, мигрирующие и транзиторные
ИХЭП	Да (50%)	Да	>25	Да (около 67%)	Нет	Инфильтрация альвеол и интерстиция эозинофилами, интерстициальный фиброз	Гомогенная периферическая консолидация (без участков «матового стекла»)
ИОЭП	Нет	Нет	>25	Редко	Нет	Диффузное альвеолярное повреждение с наличием эозинофилов в альвеолах и интерстиции	Двусторонние участки «матового стекла», утолщение междольковых перегородок
ЭГПА	Да (100%)	Да	>30	Да	Да	Некротический васкулит, внесосудистые гранулемы, эозинофильная пневмония	Субплевральная консолидация с лобулярным распространением, центролобулярные узелки
ИГЭС	Нет	Да	Высокая (до 73%)	Да (50%)	Да	Эозинофильная инфильтрация с деструкцией	Узелки с венчиком «матового стекла» вокруг
Паразитарные инвазии	Нет	Да	<20	Да	Нет	Вариабельно в зависимости от типа паразитарной инвазии	Вариабельно в зависимости от типа паразитарной инвазии
АБЛА	Да (100%)	Да	<20	Да	Нет	Бронхоцентрическая гранулема с эозинофилами, мицелиями грибов	Бронхоэктазы с наличием или без бронхиального секрета, преимущественно в центральных и верхних отделах
Бронхоцентрический гранулематоз	Да (около 33%)	Да	<20	Редко	Нет	Гранулематозное воспаление эпителия бронхов и бронхиол	Неспецифические признаки: консолидация, затрагивающая вторичную легочную дольку с ателектазом
Лекарственная эозинофилия	Нет	Да	<20	Да	Нет	Инфильтрация альвеол эозинофилами и макрофагами	Неспецифические признаки: периферическая консолидация с венчиком «матового стекла» вокруг

болезни как ЭГПА или ИГЭС, в то время как obstructивные нарушения легочной функции могут быть при гиперэозинофильной бронхиальной астме, АБЛА, ИХЭП, ЭГПА и гиперэозинофильном облитерирующем бронхолите.

ГК остаются краеугольным камнем симптоматического лечения эозинофильных заболеваний легких, как правило, с быстрым ответом, но при снижении дозы или прекращении лечения ГК возможны рецидивы болезней. Циклофосфамид необходим пациентам с ЭГПА и неблагоприятными прогностическими факторами. Иматиниб оказался эффективным в лечении миелопролиферативного варианта гиперэозинофильного синдрома.

Список литературы

См. [2]

15.6. Лимфангиолейомиоматоз

М.А. Макарова

Введение

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) — редкое прогрессирующее системное заболевание, характеризующееся распространением в легких аномальных гладкомышечных клеток (ЛАМ-клеток), которые вызывают разрушение и кистозную дегенерацию легочной ткани, а также внелегочные поражения (инфильтрация ЛАМ-клетками грудных и абдоминальных лимфатических узлов, лимфатических узлов малого таза, в результате образуются лимфангиолейомиомы, а также происходит развитие хилоторакса, асцита, ангиомиолипомы и др.) [1, 2]. Часто ангиомиолипомами поражаются почки, в меньшей степени установлено поражение селезенки и печени [3, 4].

Первое сообщение о ЛАМ было сделано в 1918 г. [5] у пациента с туберозным склерозом (ТС) и двусторонними пневмотораксами, далее — в 1937 г. [6] выявлен ЛАМ у пациентки без ТС. В 1950–1960-е гг. появлялись одиночные или серии случаев ЛАМ, которые способствовали появлению множества разнообразных терминов болезни: «лимфангиома», «лимфангиомиома», «лейомиоматоз», «лимфангиоперицитоз», «внутригрудная ангиоматозная гиперплазия». Активное изучение ЛАМ началось с конца 1970-х гг. [7–15], с 1990-х гг. совместные работы пульмонологов, генетиков, биологов и пациентских организаций привели к заметному прогрессу в изучении заболевания [16] и развитию целенаправленной терапии ЛАМ.

Эпидемиология

лимфангиолейомиоматоза

Различают спорадический ЛАМ и ЛАМ, возникший на фоне ТС, так называемый ЛАМ, ассоциированный с ТС.

ТС — аутосомно-доминантное генетически гетерогенное заболевание, характеризующееся неврологическими симптомами, такими как аутизм и умственная отсталость, судороги, и вовлечением кожи, сердца и почек.

В большинстве случаев преобладает спорадический ЛАМ (85–90%). Распространенность составляет приблизительно 1–5 случаев на 1 млн населения. Спорадическим ЛАМ преимущественно страдают женщины детородного возраста, средний возраст начала заболевания — 34 года [9, 10, 15, 17].

Хотя диагноз ЛАМ был зарегистрирован у пациентов в возрасте 12 лет [18, 19], однако случаи ЛАМ до менархе редки. В литературе описаны случаи заболевания у женщин в период менопаузы и на 9-м десятилетии жизни. Нередко, однако, эти женщины получали эстрогены [9, 10, 15, 17, 20–23].

В недавних исследованиях было сообщено, что ЛАМ, ассоциированный с ТС, встречается у около 10% мужчин и 30% женщин [24–26].

Есть данные, подтверждающие, что развитие кистозного перерождения легких у женщин зависит от возраста, предполагается, что у 80% женщин с ТС к 40 годам развивается ЛАМ [27]. Имеются единичные случаи ассоциированного ЛАМ с ТС у мужчин и детей [28–30].

Тщательного эпидемиологического анализа распространения ЛАМ в зависимости от этнической и расовой принадлежности не проводилось. Большинство эпидемиологических данных о пациентах с ЛАМ представлены из США, Японии, Азии [10–13, 15].

Harknett и соавт. определили, что диагноз ЛАМ был установлен у 3,4–7,8 на 1 млн женщин в семи различных странах [31]. Авторы, вероятнее всего, не разделяли пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ТС. Если экстраполировать этот диапазон распространенности на 3,4 млрд женщин, то количество прогнозируемого ЛАМ составляет от 11 600 до 26 500 случаев.

При скрининговом обследовании легких у пациентов с ТС выявляется разная степень выраженности кистозных изменений, однако клинически значимые проявления отмечены у 5% до 10% всех пациентов с ЛАМ, ассоциированным с ТС [32].

Таким образом, об истинной распространенности ЛАМ остается только догадываться. Однако, известно, что ассоциированный ЛАМ с ТС имеет более мягкое течение, хотя будет диагностироваться в 10 раз чаще, чем спорадический ЛАМ, который, в свою очередь, чаще имеет клинически значимые проявления, что и служит поводом для обращения за медицинской помощью. Хотя, возможно, что сопутствующие другие заболевания при ТС могут маскировать легочные проявления.

Передача спорадического ЛАМ от матери к дочери не описана, что, вероятнее всего, связано с отсутствием наследственных мутаций в генах *TSC* (Tuberous Sclerosis Consortium).

ЛАМ не связан с курением, так как большинство женщин не курят [10, 13, 15].

Патогенез лимфангиолейомиоматоза

Большой прогресс в понимании генетической и молекулярной основ ТС и ЛАМ начался с конца 1990-х гг. В основе ЛАМ лежат мутации в генах *TSC* [33]. Кистозные изменения в легких при спорадическом ЛАМ и ассоциированном ЛАМ с ТС неотличимы [34, 35]. Однако теория о том, что оба вида ЛАМ генетически связаны, сформулирована относительно недавно [36]. Долгое время очень смущал тот факт, что болезнь ненаследственная, такая как спорадический ЛАМ, может иметь общие генетические основы с наследственным заболеванием с ТС.

Развитие ТС определяется двумя генами, локализованными в участке 34 длинного плеча 9-й хромосомы (ТС 1-го типа — *TSC1*, кодирует белок гамартин) и в участке 13 короткого плеча 16-й хромосомы (ТС 2-го типа — *TSC2*, кодирует белок туберин) [37].

При ТС мутации в генах *TSC* обнаруживаются в эмбриональной линии, а у пациентов со спорадическим ЛАМ не выявляются. У пациентов со спорадическим ЛАМ мутации в генах *TSC* найдены в легких и почках [38].

Smolarek и соавт. показали [39], что в первую очередь в патогенезе спорадического ЛАМ

происходит потеря гетерозиготности гена *TSC2* в ангиомиолипомах почек и лимфатических узлах. Carsillo и соавт. показали наличие *TSC2* мутаций в легочной и почечной ткани у пациентов со спорадическим ЛАМ [36]. В тканях, взятых из нормальных участков легких и почек у таких пациентов, не выявляют мутаций в *TSC* [38].

Эти данные показывают, что соматические мутации в любом аллели *TSC2* (чаще) или *TSC1* аллели после зачатия вызывают спорадический ЛАМ и могут привести к дефекту или дефициту туберина и гамартина [40, 41]. Белок гамартин участвует в реорганизации цитоскелета, а туберин — в пролиферации клеток путем подавления клеточного цикла. В целом, белки, кодируемые генами *TSC1* и *TSC2*, регулируют клеточный рост и дифференцировку клеток, передачу сигналов к ядру, а также непосредственно влияют на транскрипцию, миграцию, выживание или деление клеток.

Отсутствие или дисфункция туберина или гамартина в конечном итоге может привести к активации (фосфорилированию) двух белков S6 и eIF4E, которые вовлечены в регуляцию трансляции белка, а также фермента серин-треонинкиназы, которая называется мишенью рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin). Результатами этой активации являются стимуляция синтеза белка, нерегулируемая пролиферация и миграция клеток [42, 43, 44] (рис. 15.53).

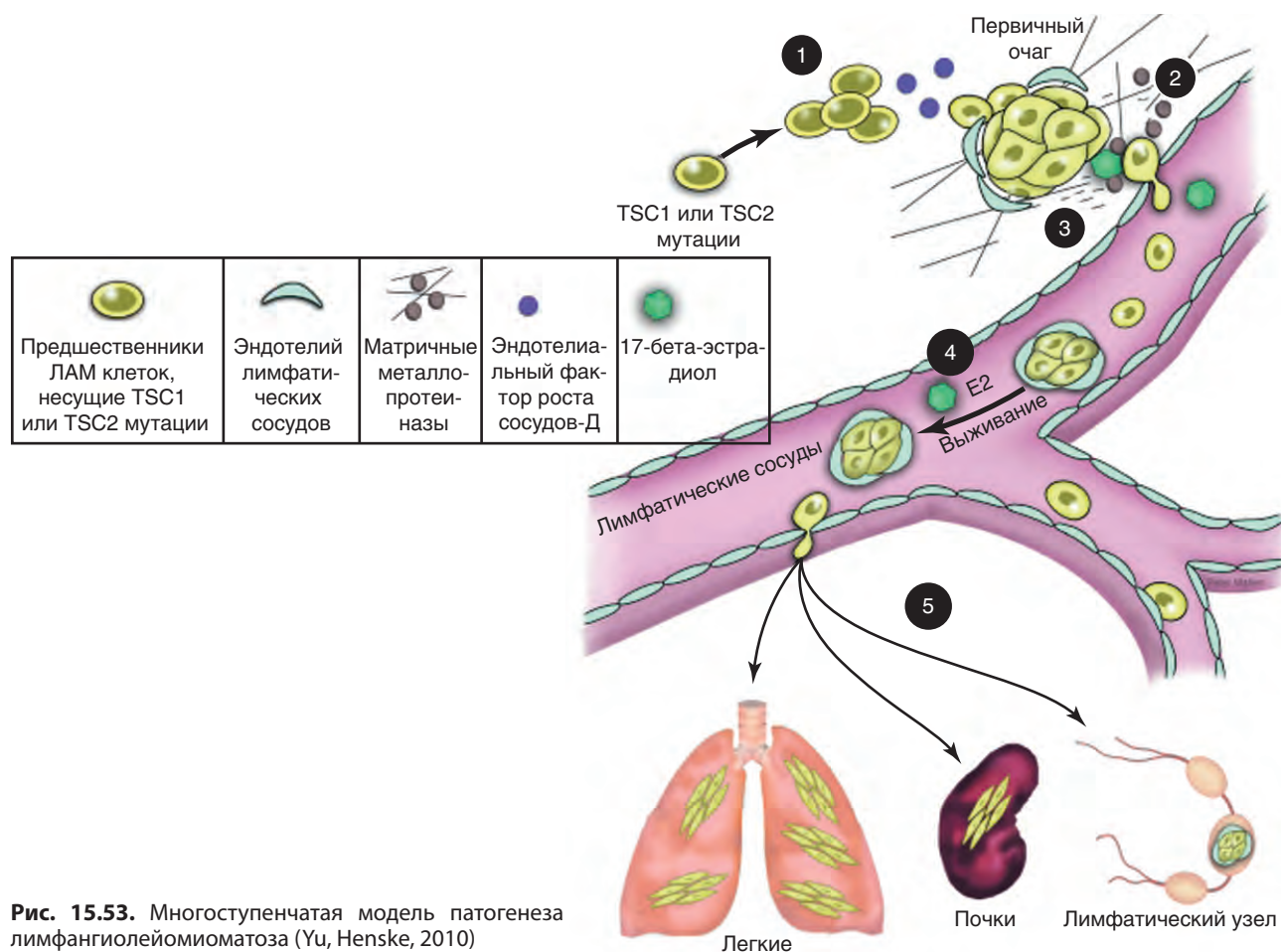


Рис. 15.53. Многоступенчатая модель патогенеза лимфангиолейомиоматоза (Yu, Henske, 2010)

Генетические доказательства показывают, что ЛАМ является метастатическим новообразованием. Несмотря на то, что ЛАМ-клетки — доброкачественные клетки, однако они представляют собой клональную, опухолевую пролиферацию гладких мышечных клеток [36, 39, 45–47]. Они могут метастазировать по кровеносным или лимфатическим сосудам подобно раковым клеткам. Метастатическая теория подтверждается при появлении ЛАМ-клеток в донорском легком у пациентов, перенесших трансплантацию легких [48–51].

Этиология лимфангиолейомиоматоза

В настоящее время происхождение ЛАМ-клеток остается неясным. Они представлены двумя видами клеток: похожие на миофибробласты веретенообразные либо эпителиоидные клетки. ЛАМ-клетки располагаются группами вокруг кист, вдоль бронхиол, кровеносных и лимфатических сосудов, образуя узлы разной величины, которые сдавливают лимфатические и кровеносные сосуды и бронхи.

Поражение лимфатических сосудов, вероятно, является причиной развития хилоторакса или откашливания лимфы. Вовлечение кровеносных сосудов может вызывать микрокровоотечения, а поражение дыхательных путей приводит к бронхиальной обструкции, формированию воздушных «ловушек» и затем кист. Появлению кист способствует и разрушение архитектоники легочной ткани матриксными металлопротеиназами и катепсином К, которые продуцируются ЛАМ-клетками [1, 52, 42, 43, 45].

ЛАМ-клетки также экспрессируют рецепторы к эстрогену и прогестерону, что объясняет нередкое ухудшение течения заболевания во время беременности и, наоборот, уменьшение скорости его прогрессирования после наступления менопаузы. Это позволяет считать, что гормоны оказывают влияние на пролиферацию ЛАМ-клеток, хотя окончательно роль эстрогенов в патогенезе ЛАМ остается неясной [42]. Эстрогены могут способствовать миграции, инфильтрации, распространению ЛАМ-клеток или секреции деструктивных протеаз [53, 54]. В экспериментальных исследованиях было показано, что эстрогены способствуют метастазированию ЛАМ-клеток в легочную ткань и повышают выживание TSC2-дефицитных клеток у мышей [55].

Есть сообщения о случаях обострения ЛАМ при приеме противозачаточных таблеток [56] или во время беременности [57–61]. Однако влияние беременности или экзогенного эстрогена на течение ЛАМ изучено недостаточно.

Клиническая картина лимфангиолейомиоматоза

В течение многих лет заболевание может носить бессимптомный характер. Часто диагноз ЛАМ устанавливают через 5–6 лет после появле-

ния первых симптомов, что, скорее всего, связано с редкостью болезни и неспецифичностью симптомов ЛАМ [9, 12, 15, 62].

Вместо ЛАМ в качестве первоначальных диагнозов фигурируют следующие: БА, эмфизема легких, хронический бронхит, ХОБЛ, саркоидоз, диффузный панбронхиолит (в Азии), ИИП, включая ИЛФ.

В клинической картине ЛАМ преобладают респираторные жалобы [63, 64].

Одышка встречается примерно у 87% всех больных. Этот симптом нередко выступает как клиническое начало заболевания и носит медленный, но неуклонно прогрессирующий характер [65–67].

Примерно у 82% пациентов ЛАМ первым проявлением болезни становится спонтанный пневмоторакс. Частота рецидива пневмоторакса составляет около 75% после первого эпизода. Часто пациенты до постановки диагноза ЛАМ уже имеют 2 пневмоторакса [67, 68].

Двусторонний пневмоторакс, развитие пневмоторакса во время беременности или рецидивирующий пневмоторакс у молодой некурящей женщины может свидетельствовать о наличии ЛАМ с высокой вероятностью [1, 2].

Нередко клиническим дебютом ЛАМ выступает хилоторакс — скопление хилезной жидкости в плевральной полости с одной или обеих сторон. Хилоторакс при ЛАМ может протекать почти бессимптомно, но может приводить к появлению и/или усилению одышки. Хилезная жидкость представляет собой молочно-белую или мутную жидкость, может содержать примесь крови, но супернатант после центрифугирования всегда остается мутным. Характерно для хилоторакса обнаружение хиломикрон, повышенное содержание триглицеридов при нормальном уровне холестерина и отсутствии кристаллов холестерина. Нередко хилезная жидкость непрерывно накапливается, часто требуются неоднократные торакоцентезы.

Другие признаки и симптомы ЛАМ могут присутствовать вначале или развиваться по мере прогрессирования болезни. К ним относятся кашель, кровохарканье, боль в грудной клетке, усталость, внеторакальные хилезные проявления (хилезный асцит, хилоперикардит, хилорея, хилурия, лимфатическая метрорея) [69].

К внелегочным проявлениям ЛАМ также относятся ангиомиолипомы почек, абдоминальная лимфаденопатия и лимфангиолейомиомы.

Ангиомиолипомы — доброкачественные образования (гамартомы) размерами от 1 до 20 см и более, состоящие из жира, гладких мышц и аномальных кровеносных сосудов (рис. 15.54). Они могут возникнуть практически в любом месте грудной клетки и живота, но наиболее часто встречаются в почках. В ангиомиолипомах имеются клетки с нормальным генотипом и клетки с мутациями в гене *TSC* [70]. У пациентов со sporadическим ЛАМ почечные ангиомиолипомы встречаются от



Рис. 15.54. Ангиомиолипома левой почки

29% до 33% случаев по сравнению с ТС и ассоциированным ЛАМ с ТС, при которых до 93% пациентов имеют ангиомиолипому [40, 71]. При ТС ангиомиолипому крупные, множественные, чаще бывают двусторонними и более предрасположены к кровотечениям, в отличие от ангиомиолипом при спорадическом ЛАМ. При последнем они чаще односторонние, одиночные [72].

Появление ангиомиолипом может на много лет опережать поражение легких при ЛАМ. Ангиомиолипому нередко существуют бессимптомно, но многочисленные ангиомиолипому крупных размеров могут быть причиной гематурии и болей в пояснице, могут стать источником кровотечения в брюшную полость, привести к почечной недостаточности [42].

Иногда у пациентов со спорадическим ЛАМ могут выявляться единичные кисты, а при ассоциированном ЛАМ с ТС возможно развитие поликистоза почек [73].

Ангиомиолипому имеют плотность жировой ткани, однако при наличии мелких ангиомиолипом трудно судить об их плотности, поэтому они требуют дифференциальной диагностики с почечно-клеточным раком [42].

Хилезный асцит обусловлен сдавлением лимфатических сосудов и обычно сопровождается хилотораксом [42].

Лимфангиолейомиомы — крупные кистозные опухолевидные образования, состоящие из лимфатической ткани, расположены чаще в брюшной полости, забрюшинном пространстве, полости таза и выявляются у 10% больных ЛАМ при жалобах на тошноту, ощущение распирания в животе, периферические отеки, дизурию [42]. Лимфангиолейомиомы могут провоцировать асцит, имитировать опухоли в животе (рак яичников, брюшной саркомы, лимфомы) [6, 74].

Увеличение забрюшинных, реже внутритазовых, лимфоузлов обычно — бессимптомное, выявляют при ультразвуковом исследовании или КТ брюшной полости у 30% больных [42, 72].

Диагностические критерии лимфангиолейомиоматоза

В 2010 г. группой экспертов по инициативе ERS подготовлено руководство по диагностике и лечению ЛАМ [3].

Приведенные диагностические критерии ЛАМ основываются на результатах ряда исследований и мнении экспертов. Данные критерии применимы только для женщин. Диагноз ЛАМ у мужчин, ассоциированный с ТС, и тем более спорадический ЛАМ крайне редки. У мужчин диагноз может быть установлен только на основании сочетания характерной или сходной с ЛАМ картины изменений в легких на КТВР и свойственной ЛАМ патологической картины в биоптате легкого.

Выделяют определенный, вероятный или возможный ЛАМ.

• Определенный ЛАМ:

- 1) характерная или сходная с ЛАМ картина изменений в легких на КТВР и свойственная ЛАМ патологическая картина в биоптате легкого

или

- 2) характерная картина изменений в легких на КТВР в сочетании с одним из следующих признаков:

- ✧ ангиомиолипома в почках;
- ✧ хилезный выпот в плевральной или брюшной полости;
- ✧ лимфангиолейомиома;
- ✧ поражение ЛАМ лимфатических узлов;
- ✧ ТС.

• Вероятный ЛАМ:

- 1) характерная картина изменений в легких на КТВР и типичное клиническое течение болезни

или

- 2) сходная с ЛАМ картина изменений в легких на КТВР в сочетании с одним из следующих признаков: ангиомиолипомой в почках, хилезным выпотом в плевральной или брюшной полости

• Возможный ЛАМ:

- характерная или сходная с ЛАМ картина изменений в легких на КТВР.

Лучевая диагностика лимфангиолейомиоматоза

На начальных стадиях заболевания при обычной рентгенографии легких в отсутствие пневмоторакса или плеврального выпота патологические изменения, как правило, не выявляются. На более поздних стадиях обнаруживаются ретикулонодулярные изменения и кисты (буллы) [15, 42].

Наиболее предпочтительно для выявления ЛАМ проведение КТВР [3]. Характерными признаками ЛАМ являются четко очерченные округлые тонкостенные кисты, расположенные симметрично, равномерно в обоих легких [12, 15]. Размеры кист могут варьировать от 1 до 45 мм в диаметре, ко-



Рис. 15.55. Компьютерная томограмма органов грудной клетки при лимфангиолейомиоматозе

личество — от единичных кист до почти полного замещения ими легочной паренхимы, толщина стенки кист может колебаться от почти невидимой до 2 мм, реже — до 4 мм [10, 75] (рис. 15.55).

Как правило, количество кист значительно меньше при ассоциированном ЛАМ с ТС, чем при спорадическом ЛАМ. Возможно, это связано со скрининговым обследованием легких у пациентов, страдающих ТС [76].

Известно, что эксперты-радиологи по данным КТ органов грудной клетки могут определить ЛАМ в 72% случаев среди КТ других кистозных заболеваний легких [77]. При отсутствии информации о внелегочных проявлениях в период постановки диагноза ЛАМ рекомендуется выполнить КТ брюшной полости для активного выявления ангиомиолипом и поражения лимфоузлов брюшной полости [3].

Поражения ЦНС, такие как корковые или субэпендимальные бугорки и астроцитомы, распространены у пациентов с ТС, в том числе с ассоциированным ЛАМ с ТС, но обычно отсутствуют у больных со спорадическим ЛАМ.

Функция внешнего дыхания

Пациенты с ЛАМ могут иметь нормальные показатели ФВД, однако часто выявляются изменения по обструктивному типу, а также снижение ДСЛ (DL_{CO}).

Анализ 5-летнего исследования ФВД у пациентов с ЛАМ в США выявил обструктивные изменения у 57% пациентов и нормальные результаты у 34% обследуемых. Приблизительно у 25% пациентов с обструктивными изменениями была выявлена обратимая бронхообструкция после пробы с бронхолитиком [78]. Однако наиболее часто выявлялось снижение DL_{CO} у 82 до 97% пациентов [9, 10, 12, 15].

Снижение DL_{CO} выявляется у большей части пациентов, чем падение $OФВ_1$, и служит более чувствительным индикатором заболевания на ранней стадии.

$OФВ_1$ и DL_{CO} при ЛАМ коррелируют с КТ-картиной и гистологическими изменениями в легких, изменяясь по мере прогрессирования заболевания.

Темпы снижения $OФВ_1$ и DL_{CO} широко вариabельны у отдельных пациентов и не могут быть использованы для прогнозирования клинического течения заболевания. Не определена оптимальная частота функциональных исследований. В большинстве случаев ФВД повторяют каждые 3–6 мес. У пациентов со стабильным течением болезни интервал между исследованиями может быть увеличен до 1 года.

Рекомендации (ERS, 2010):

- 1) спирометрию, бронходилатационный тест и определение DL_{CO} следует выполнять в ходе первоначального обследования у пациентов с ЛАМ, включая ассоциированный ЛАМ с ТС (уровень доказательств В);
- 2) исследование $OФВ_1$ и DL_{CO} следует повторять для оценки прогрессирования заболевания и результатов лечения (уровень доказательств В);
- 3) исследование функции дыхания следует повторять каждые 3–6 мес у пациентов с прогрессированием ЛАМ и каждые 6–12 мес при стабильном течении на протяжении 1 года наблюдения (уровень доказательств С).

Морфологическая диагностика лимфангиолейомиоматоза

Макроскопически легкие при ЛАМ увеличены и характеризуются диффузными кистозными изменениями [8, 79].

ЛАМ характеризуется двумя типами изменений: кистами и множественной узелковой пролиферацией незрелых гладкомышечных клеток и периваскулярно расположенных эпителиоидных клеток. Оба типа изменений сочетаются в различном соотношении и на ранней стадии заболевания могут быть малозаметными. При обнаружении типичной пролиферации незрелых гладкомышечных и эпителиоидных клеток вне нормальных мышечных структур, сочетающейся с формированием кист, вместе с характерными симптомами и картиной КТВР для установления диагноза обычно бывает достаточно рутинной окраски препаратов гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимические исследования на α -актин гладких мышц, десмин и НМВ45 (поскольку ЛАМ-клетки экспрессируют гликопротеин gp100 — маркер клеток меланомы) дают ценную дополнительную информацию, особенно важную при работе с материалом, полученным при трансбронхиальной биопсии. В редких случаях реакция на НМВ45 может быть отрицательной, но наличие характерных гистологических признаков дает основание установить диагноз ЛАМ. В подобных случаях корреляция с клиническими проявлениями и картиной КТВР повышает достоверность диагноза. Примерно в половине случаев иммуногистохимические методы позволяют выявить рецепторы к эстрогенам и/или прогестерону [3, 9, 75].

Дополнительные маркеры лимфангиолейомиоматоза

Последние исследования сосредоточены на поиске биомаркеров для диагностики ЛАМ. Особый интерес представляет определение в сыворотке крови факторов роста эндотелия сосудов VEGF типов С (VEGF-C) и D (VEGF-D) [42].

В нескольких исследованиях было отмечено, что VEGF-D повышен у пациентов с ЛАМ по сравнению со здоровыми людьми или с пациентами с другими кистозными поражениями легочной ткани [43]. Уровень в сыворотке VEGF-D, по крайней мере, более 800 пг/мл у пациентов с характерными кистозными изменениями на КТВР позволяет установить диагноз ЛАМ с чувствительностью и специфичностью 60 и 100%, соответственно [80]. В связи с чем в будущем эти данные в сочетании с типичной картиной ЛАМ по данным КТВР могут помочь для неинвазивной диагностики ЛАМ [10].

Биопсийное исследование легких

Диагноз ЛАМ наиболее достоверен при наличии морфологического подтверждения и иммуногистохимического окрашивания НМВ-45 (особенно для дифференциации ЛАМ от других причин пролиферации гладкомышечных клеток в легких, включая ИЛФ, доброкачественную метастазирующую лейомиому и лейомиосаркому).

Получение биопсийного материала трансбронхиально посредством бронхоскопии с соответствующим иммуногистохимическим окрашиванием в некоторых случаях представляет собой альтернативу хирургической биопсии [81].

При трансбронхиальной биопсии диагноз ЛАМ устанавливается более чем в 60% случаев, но вопрос о безопасности бронхоскопии для пациентов с ЛАМ остается открытым [82–85].

Однако «золотым стандартом» для постановки диагноза ЛАМ является видеоторакоскопическая биопсия легких. Необходимость в выполнении хирургической биопсии может сократиться до 15–20% при проведении определения в сыворотке крови VEGF-D, проведения МРТ, КТ-диагностики брюшной полости, трансбронхиальной биопсии с получением данных, характерных для ЛАМ [82–85].

Генетическая диагностика лимфангиолейомиоматоза

Генетическая диагностика при ЛАМ неинформативна и потому не показана. В клинических рекомендациях ERS больным с ТС рекомендуется проведение генетического тестирования и медико-генетического консультирования. В связи с этим у пациентов с симптомами ЛАМ необходим тщательный сбор семейного анамнеза, направленный на выявление признаков ТС, а клиническое исследование должно охватывать кожные покровы,

сетчатку глаз и нервную систему; причем, к обследованию таких больных следует привлекать специалистов, знакомых с проявлениями ТС. При ЛАМ и двусторонних ангиомиолипомах, а также при сомнениях в диагнозе следует направлять больных к клиническому генетику для полного обследования [3].

Дифференциальный диагноз лимфангиолейомиоматоза

ЛАМ необходимо дифференцировать с другими кистозными заболеваниями легких. При наличии курения в первую очередь важно исключить эмфизему легких и ЛКГ (гистиоцитоз Х). Для гистиоцитоза характерны толстостенные кисты неправильной формы, расположенные преимущественно в верхних и средних отделах легких, нередко в сочетании с мелкоочаговыми изменениями. При буллезной эмфиземе воздушные полости не имеют видимых стенок [77].

В дифференциально-диагностический поиск следует включать и другие кистозные заболевания легких, которые также могут имитировать ЛАМ: синдром Шегрена [87], болезнь Кастлемана, амилоидоз, фолликулярный бронхолит, лимфоцитарную интерстициальную пневмонию, рецидивирующий респираторный папилломатоз, пневмоцистную пневмонию (ПЦП), гиперчувствительный пневмонит [88], болезнь легких цепей иммуноглобулинов, синдром гипер-IgE-емии [89], синдром Берта–Хогга–Дюбе (генетическое аутосомно-доминантное заболевание с поражением кожи, легочными кистами и различными опухолями почек), бронхолегочную дисплазию [86, 90].

В последнее время отмечено, что единичные тонкостенные кисты можно обнаружить у некоторых пациентов с бронхообструктивными заболеваниями, например БА [31, 75, 91, 92].

Кистозное повреждение легких может быть при доброкачественной метастазирующей лейомиоме [93].

При злокачественных опухолях гладкой мускулатуры, таких как саркома матки [94], лейомиосаркома, а также опухолях яичников, в легких также могут обнаруживаться метастатические кисты [75, 95].

Ведение пациентов с лимфангиолейомиоматозом и лечебные мероприятия

Пациентов с ЛАМ необходимо мотивировать к поддержанию нормальной массы тела и отказу от курения. Диагноз редкого заболевания и его последствия часто вызывают у пациентов ощущение изоляции. Объединение пациентов в группы помогает решить многие вопросы.

Информирование о риске пневмоторакса

Всех пациенток с ЛАМ (как со спорадическим, так и при ТС), даже с отсутствием симптомов, следует предупреждать о возможности возникновения пневмоторакса и о необходимости срочно обратиться за медицинской помощью при появлении его признаков (уровень доказательств А).

Рекомендации относительно беременности

В настоящее время имеются данные, что беременность при ЛАМ создает повышенный риск развития пневмоторакса, хилоторакса, кровотечения из ангиомиолипом, а также может ускорять падение функции легких [15, 57–61, 67]. Всех пациенток, включая тех, у кого симптомы отсутствуют или выражены минимально, необходимо информировать об этих повышенных рисках (уровень доказательств — экспертное мнение/В).

Отказ от приема эстрогенов

Эстрогенсодержащие препараты могут иметь неблагоприятные эффекты [56]. Пациентам с ЛАМ следует избегать приема эстрогенов, включая комбинированные оральные контрацептивы и заместительную гормонотерапию (уровень доказательств С).

Информирование об авиаперелетах

Пациенткам с минимально выраженными симптомами спорадического или ассоциированного ЛАМ с ТС воздушные перелеты не противопоказаны. Им следует воздерживаться от перелетов до оценки специалистом вновь появившихся респираторных симптомов (уровень доказательств С). Пациенткам с выраженным ЛАМ следует определить необходимость кислородной поддержки во время перелета и посоветовать воздерживаться от перелетов до оценки специалистом вновь появившихся респираторных симптомов (уровень доказательств С). Пациенткам с наличием пневмоторакса или перенесшим его в течение предыдущего месяца авиаперелеты противопоказаны (уровень доказательств В).

Легочная реабилитация

Специальные исследования о роли легочной реабилитации при ЛАМ не проводились. Тем не менее можно экстраполировать на эту патологию результаты, полученные при других заболеваниях легких. Легочную реабилитацию можно рекомендовать пациентам с одышкой (уровень доказательств — экспертное мнение/В).

Вакцинация против гриппа и пневмококка

Эффект профилактической вакцинации при ЛАМ не изучался. Тем не менее ее можно рекомендовать пациентам со сниженной функцией легких. Пациентам с ЛАМ следует предлагать вакцинацию против гриппа и пневмококка (уровень доказательств — экспертное мнение/В).

Оценка и лечение остеопороза

У значительной части пациентов с ЛАМ снижена минеральная плотность костной ткани. Учитывая быстрое падение минеральной плотности костной ткани после трансплантации легких, пациентам с ЛАМ, которым может потребоваться трансплантация легких, рекомендуется раннее назначение агрессивной терапии по поводу остеопороза любой локализации.

У больных ЛАМ, особенно в период менопаузы и постменопаузы, следует периодически исследовать минеральную плотность костной ткани (уровень доказательств В); в случаях выявления остеопороза его следует лечить по существующим стандартам (уровень доказательств В).

Медикаментозная терапия

В настоящее время нет эффективного лечения ЛАМ [65].

Антиэстрогенная терапия, которая широко применялась при лечении ЛАМ в течение последних десятилетий, оказалась в большинстве случаев неэффективной и остается недоказанным методом лечения [14–16, 96].

Двустороннее удаление яичников также не продемонстрировало замедление темпов снижения функции легких при ЛАМ [9, 10, 15].

Гормональная терапия: прогестерон

Несмотря на широкое использование прогестерона при ЛАМ, рандомизированные плацебо-контролируемые исследования такого лечения не проводились. Применение прогестерона у пациентов с быстро прогрессирующим заболеванием, как правило, было неэффективным или даже приводило к ухудшению, и только в одном наблюдении незначительно замедлилось падение DL_{CO} .

Рекомендации (ERS 2010):

- 1) прогестерон (внутри или внутримышечно) не следует рутинно применять у пациентов с ЛАМ (уровень доказательств I);
- 2) в случаях быстрого ухудшения функции легких или симптомов может быть назначена пробная терапия прогестероном внутримышечно (уровень доказательств С);
- 3) лечение прогестероном следует продолжать 12 мес, каждые 3 мес исследуя функцию легких. Если выраженность симптомов и темпы падения функции легких в течение года не уменьшаются, лечение следует прекратить (уровень доказательств — экспертное мнение/С).

Ингаляционные бронхолитики

По стандартным объективным критериям, ответ на ингаляционные бронхолитики наблюдается у четверти пациентов с ЛАМ, а у еще большего числа больных может отмечаться клиническое улучшение. У пациентов, отвечающих на бронхолитики, обычно имеются нарушения проходимости бронхов и выше темпы падения O_{FV_1} . У неко-

торых пациентов с ЛАМ имеются воспалительные изменения в бронхах, но эффект ингаляционных ГК при ЛАМ не изучался.

Таким образом, пациентам с бронхиальной обструкцией показано пробное назначение бронхолитиков, и в случае наступления эффекта их применение следует продолжить (уровень доказательств В).

Ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих

Наиболее перспективными в консервативной терапии ЛАМ являются ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR — mammalian target of rapamycin).

В 2008 г. Bissler и коллеги провели открытое нерандомизированное клиническое исследование CAST (Cincinnati Angiomyolipoma Sirolimus Trial), в котором изучали влияние терапии сиролимусом на ангиомиолипому. В исследовании приняло участие 25 больных с ангиомиолипомами, среди которых 6 пациентов — со спорадическим ЛАМ, 12 — с ассоциированным ЛАМ с ТС и 7 — только с ТС. Больные получали сиролимус в течение 12 мес, однако наблюдение за ними продолжалось еще 12 мес после окончания терапии.

За 12 мес лечения средний объем ангиомиолипом уменьшился до $53,2 \pm 26,6\%$ от исходного ($p < 0,001$); ОФВ₁ повысился на 118 ± 330 мл ($p = 0,06$), ФЖЕЛ — на 390 ± 570 мл ($p < 0,001$), остаточный объем легких уменьшился на 439 ± 493 мл ($p = 0,02$) по сравнению с исходными значениями. Однако через год после завершения лечения сиролимусом эти показатели вновь ухудшились: средний объем ангиомиолипом составил $85,9 \pm 28,5\%$ от первоначального, ОФВ₁ превышал исходное значение всего на 62 ± 411 мл, ФЖЕЛ — на 346 ± 712 мл, остаточный объем легких был на 333 ± 570 мл ниже исходного. У некоторых больных развились побочные эффекты в виде язв ротовой полости, гиперхолестеринемии, тахикардии, диареи, пиелонефрита, респираторных инфекций, потребовавшие преждевременного прекращения лечения [97].

В 2011 г. McCormack и коллеги выполнили рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование MILES (The Multicenter International LAM Efficacy of Sirolimus) с участием 89 больных с ЛАМ, из которых 46 получали сиролимус и 43 — плацебо. Длительность терапии сиролимусом составляла 12 мес.

На фоне лечения скорость снижения ОФВ₁ составила 1 ± 2 мл в месяц по сравнению с 12 ± 2 мл в группе плацебо ($p < 0,001$) с абсолютной разницей между группами 153 мл (или 11%) от исходного среднего значения ОФВ₁ (рис. 15.56). В группе пациентов, принимавших сиролимус, также улучшились ФЖЕЛ, функциональная остаточная емкость и качество жизни по сравнению с показателями группы плацебо, однако не получено статистической достоверности различий между группами

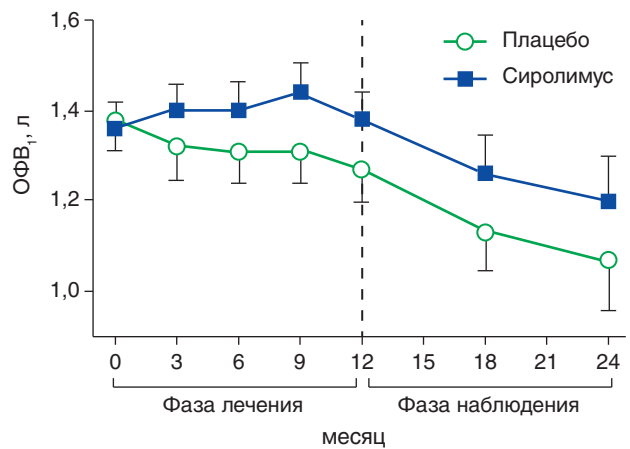


Рис. 15.56. Динамика объема форсированного выдоха за первую секунду в исследовании MILES (McCormack и соавт., 2011)

в динамике пройденного расстояния в тесте с 6-минутной ходьбой и DL_{CO}.

В обеих группах исходно в сыворотке крови был повышен более чем в 5 раз (по сравнению со здоровыми) VEGF-D. На протяжении наблюдения уровень VEGF-D в сыворотке крови оставался стабильным в группе плацебо, но в группе получающих сиролимус уровень VEGF-D снизился от исходного уровня. После отмены сиролимуса уровень VEGF-D вновь стал увеличиваться.

Частота побочных эффектов достоверно не различалась между группами сиролимуса и плацебо, хотя на фоне активного лечения они встречались чаще (стоматит, диарея, тошнота, гиперхолестеринемия, кожная сыпь, отеки нижних конечностей) [98, 99].

В совокупности приведенные данные свидетельствуют о том, что лечение сиролимусом стабилизирует функцию легких и улучшает качество жизни пациентов с ЛАМ. Однако прекращение терапии не приводит к длительной ремиссии, а болезнь продолжает прогрессировать.

По результатам, полученным в исследованиях CAST, MILES и других, можно сделать вывод, что сиролимус снижает проникновение ЛАМ-клеток или подавляет пролиферацию в органах, но не индуцирует апоптоз ЛАМ-клеток. В связи с чем вполне возможно, что терапия ингибиторами mTOR должна проводиться непрерывно для предотвращения прогрессирования заболевания [100].

На сегодняшний день оптимальная доза ингибиторов mTOR в лечении ЛАМ неясна. В приведенных исследованиях CAST, MILES концентрация сиролимуса в сыворотке крови поддерживалась от 5 до 15 нг/мл. Однако результаты ретроспективных исследований показали влияние на клиническое течение ЛАМ как низкой концентрации (менее 5 нг/мл), так и обычной (5–15 нг/мл) дозы сиролимуса [101].

Так, в ретроспективном обсервационном анализе 15 пациентов с ЛАМ, принимавших сироли-

мус более 6 мес, уровень концентрации препарата в крови был менее 5 нг/мл. По результатам исследования у 9 пациентов без хилоторакса улучшились годовые уровни ФЖЕЛ и ОФВ₁ (101,0±190,0 мл/год ($p=0,046$) и 115,4±127,8 мл/год ($p=0,015$), соответственно). Остальные 7 пациентов имели хилоторакс в начале лечения сиролимусом, который полностью разрешился у 6 пациентов в течение 1–5 мес лечения. Таким образом, получено четкое свидетельство улучшения или стабилизации легочной функции и исчезновения хилезных проявлений при лечении низкими дозами сиролимуса. Авторы делают выводы, что уровень концентрации сиролимуса в крови менее 5 нг/мл является достаточным с точки зрения эффективности, стоимости и безопасности терапии [101].

Большинство исследований касаются сиролимуса, однако в настоящее время набирают темпы клинические исследования эффективности эверолимуса — представителя II поколения ингибиторов mTOR — у больных ЛАМ [102].

Оба лекарственных средства (сиролимус и эверолимус) являются макролидными производными со сходной химической структурой: эверолимус отличается от сиролимуса наличием в 40-м положении стабильной 2-гидроксиэтиловой цепи. Оба препарата ингибируют клеточную пролиферацию за счет блокирования перехода клеточного цикла из G1-фазы в S-фазу. Этот процесс осуществляется за счет связывания эверолимуса (сиролимуса) с FK506-связывающим протеином-12. Комплекс эверолимус–FK506-связывающий протеином-12 ингибирует протеинкиназу mTOR, что приводит к остановке клеточного цикла в фазе G1.

Однако, несмотря на сходство химической структуры и механизма действия, между этими двумя препаратами имеются существенные фармакокинетические различия [103–106]. Эверолимус обладает в сравнении с сиролимусом более высокой полярностью, несколько большей биодоступностью при пероральном приеме, меньше связывается с белками плазмы крови. Особенно важно, что период полувыведения эверолимуса значительно короче, чем у сиролимуса (28 ч по сравнению с 62 ч), а равновесное состояние достигается быстрее — через 4 дня от начала приема.

В связи с небольшим объемом доказательной базы препараты-ингибиторы mTOR пока не вошли в рутинную клиническую практику. Однако имеющиеся немногочисленные исследования, посвященные терапии ЛАМ, свидетельствуют об эффективности лечения ингибиторами mTOR: данная терапия приводила к уменьшению объема ангиомиолипом, лимфангиолейомиом, улучшению или стабилизации функции легких, уменьшению или прекращению хилезного выпота, улучшению качества жизни.

С учетом практической пользы от лечения ингибиторами mTOR, несмотря на отсутствие научного обоснования его применения, возможно

назначение препаратов отдельным пациентам: больным с нарушением функции легких, быстрым снижением ОФВ₁ или DL_{CO}, лимфатическими осложнениями.

В период лечения ингибиторами mTOR необходимо внимательно следить за переносимостью препарата и каждые 3 мес контролировать показатели ФВД. Лечение ингибиторами mTOR должно проводиться только в специализированных медицинских учреждениях, в которых занимаются лечением и наблюдением больных ЛАМ [3].

Кислородотерапия

Артериальная гипоксемия часто встречается у больных с ЛАМ, особенно по мере прогрессирования болезни. Исследование газового состава артериальной крови может быть выполнено при первоначальном обследовании больных ЛАМ для получения исходных данных и у пациентов с тяжелым заболеванием, в частности перед направлением на трансплантацию легких (уровень доказательств — экспертное мнение/А).

На основе экстраполяции данных по ХОБЛ, использование кислорода может продлить жизнь пациентов ЛАМ с гипоксемией:

- $p_aO_2 \leq 55$ мм рт.ст. и $S_aO_2 \leq 88\%$;
- p_aO_2 55–59 мм рт.ст. и S_aO_2 89% при наличии ЛГ, отеков, полицитемии ($Ht > 55\%$).

Лечение хилоторакса

Метод лечения хилоторакса выбирают с учетом объема выпота, клинических проявлений и сопутствующих заболеваний. Для уменьшения выработки хилезной жидкости пациентам назначают безжировую диету (возможно, с добавлением среднецепочечных триглицеридов) или безжировое парентеральное питание. В случаях малого объема выпота показано наблюдение или торакоцентез.

Рекомендации (ERS 2010):

- 1) пациентам с хилотораксом назначают безжировую диету с добавлением среднецепочечных триглицеридов (уровень доказательств — экспертное мнение/С);
- 2) выбор вмешательства для лечения манифестного хилоторакса проводят индивидуально с учетом объема выпота, склонности к рецидиву, состояния пациента и возможности трансплантации легких в будущем (уровень доказательств — экспертное мнение/В).

Лечение пневмоторакса

Пневмоторакс, возникающий у большинства пациентов, служит причиной длительных госпитализаций и часто рецидивирует. При консервативном лечении рецидивы пневмоторакса развиваются чаще, чем после плевродеза. Трансплантация легких у пациентов, ранее подвергавшихся торакальным операциям, связана с техническими сложностями и более высоким риском кровотечения во время операции.

Рекомендации (ERS 2010) (уровень доказательств C):

- 1) лечение пневмоторакса при ЛАМ должно проводиться совместными усилиями пульмонолога и торакального хирурга;
- 2) при первом пневмотораксе можно провести химический плевродез. Пациентам, не отвечающим на начатое лечение, включая плевродез, показано хирургическое вмешательство с учетом их клинического состояния;
- 3) пациентам с повторным пневмотораксом показано хирургическое вмешательство с учетом их клинического состояния;
- 4) трансплантацию легких у пациентов, перенесших плевродез или плеврэктомию, во избежание плеврогенных осложнений нужно производить в центрах, имеющих опыт работы с ЛАМ;
- 5) ранее перенесенные плевродез или плеврэктомию у пациентов с ЛАМ не являются противопоказанием для трансплантации легких.

Трансплантация легких

В настоящее время однозначных рекомендаций относительно трансплантации легких не существует, что связано с малым количеством наблюдений и значительной вариабельностью ухудшения легочной функции.

По поводу ЛАМ проводят 1,1% всех трансплантаций. ЛАМ является более благоприятным заболеванием по сравнению с другими показаниями для трансплантации легких. В недавнем исследовании выживаемость пациентов после трансплантации легких по поводу ЛАМ составила 86% через 1 год, 76% — через 3 года и 65% — через 5 лет [108–111]. В качестве основных показаний для трансплантации легких рассматривают ДН, требующую назначения кислородотерапии, гиперкапнию, ЛГ [107].

При ЛАМ выполняют пересадку одного или обоих (чаще) легких. После двусторонней трансплантации легких значительно улучшается функция легких и менее выражены осложнения ЛАМ. Тем не менее выживаемость пациентов после обоих типов операций одинакова. Выбор одно- или двусторонней трансплантации легких при ЛАМ определяется факторами хирургической техники и доступностью донорских органов (уровень доказательств В).

Развитие ЛАМ в пересаженном легком после одно- или двусторонней трансплантации легких происходит редко и обычно клинически не проявляется. Рецидив ЛАМ выявляют либо при аутопсии, либо в результате биопсии легкого, выполненной по поводу другого заболевания. Рецидив ЛАМ не влияет на выживаемость после трансплантации легких.

В заключение отметим, что в настоящее время нет радикального лечения для ЛАМ, но продолжающееся изучение генетических и молекулярных механизмов, вовлеченных в патогенез заболева-

ния, может привести к появлению целенаправленной терапии.

Прогноз и течение лимфангиолейомиоматоза

Темпы и факторы прогрессирования болезни в каждом конкретном случае предсказать сложно. Среднегодовой темп снижения $ОФВ_1$ и DL_{CO} в одном исследовании был 75 ± 9 мл и $0,69 \pm 0,07$ мл/мин/мм рт.ст., соответственно [112]. В другой серии исследований снижение $ОФВ_1$ было значительно выше — от 100 до 120 мл/год [15, 113, 114].

В исследовании MILES у пациентов в группе плацебо снижение $ОФВ_1$ составило 134 мл/год. Есть доказательства в этих исследованиях, что темпы снижения $ОФВ_1$ коррелируют с начальным DL_{CO} , с менопаузой и лечением прогестероном. Действительно, в группе плацебо темпы снижения $ОФВ_1$ у пациентов в пременопаузе были в 5 раз выше, чем у больных в постменопаузе (200 мл/год против 40 мл/год, соответственно) [115].

Оценка выживаемости, по разным данным, сильно варьирует. Отмечена тенденция последних лет к увеличению выживаемости, что может быть связано с доступностью КТ-диагностики и раннего выявления кистозной дегенерации легочной ткани.

Клиническое течение ЛАМ неодинаково, но, как правило, медленно прогрессирующее, с 10-летней выживаемостью приблизительно от 80 до 90% и медианой выживаемости после появления симптомов, приближающейся к 30 годам [9, 10, 14, 15, 24, 26, 117, 118].

Список литературы

См. 

15.7. Альвеолярный протеиноз

М.М. Илькович

Альвеолярный протеиноз (синонимы: альвеолярный липопротеиноз, альвеолярный фосфолипидоз, легочный альвеолярный фосфолипидоз) — редкое заболевание, характеризующееся накоплением в альвеолах белков и липидов сурфактанта, нарушением газообмена и прогрессированием ДН. Болезнь впервые описана S.H. Rosen и соавт. в 1958 г. [2].

Эпидемиология

АП относится к редким (орфанным) заболеваниям и встречается с частотой от 1 до 4 случаев на 1 млн взрослых, преимущественно — у лиц среднего возраста (20–50 лет), причем у мужчин чаще, чем у женщин (3:1) [3]. Описаны случаи заболевания у детей и лиц пожилого возраста.

Этиология, факторы риска

Выделяют первичную, вторичную или врожденную формы АП. В 90% случаев заболевание является первичным, или идиопатическим. Этиология его неизвестна. Вторичный АП развивается вследствие ряда причин: гематологические злокачественные заболевания, иммунодефицитные состояния, хронические инфекции. При этих состояниях нарушается функция альвеолярных макрофагов, что ведет к избыточному накоплению сурфактанта в альвеолах [4]. Врожденная форма обусловлена мутациями генов, кодирующих структуру белков сурфактанта В и С, гена *ABCA1*-транспортера, а также рецептора гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) [4].

Курение, по-видимому, является фактором риска развития АП. Так, курильщики, в том числе бывшие, составляют от 56 до 79% всех пациентов с этим заболеванием [1, 5]. Можно предположить, что большая распространенность АП среди лиц мужского пола в значительной степени может быть объяснена большей распространенностью курения среди мужчин [6]. Воздействие таких веществ, как углеводороды, кадмий, титан, асбест, алюминий, имеет место приблизительно у половины больных АП.

Патогенез

Прогресс в понимании патогенеза АП произошел в 1994 г., когда было доказано, что у мышей, нокаутных по гену ГМ-КСФ или его рецептору (у таких животных в результате прицельного разрушения определенного гена не синтезируется соответствующий белковый продукт), нарушен гомеостаз сурфактанта и в легких выявляются изменения, сходные с проявлениями АП [7]. Более того, было доказано, что применение экзогенного ГМ-КСФ у этих животных приводит к нормализации катаболизма сурфактанта и значительно снижает выраженность патологических изменений в легких. Таким образом, было подтверждено, что именно ГМ-КСФ обеспечивает процесс клиренса (реутилизации) сурфактанта.

Сурфактант играет важнейшую роль в снижении поверхностного натяжения в альвеолах, предотвращая спадение альвеол и трансудацию капиллярной жидкости в альвеолярное пространство. Около 90% сурфактанта составляют липиды (преимущественно — фосфолипиды), 10% — белки, менее 1% — углеводы. Четыре вида белков сурфактанта — SP-A, SP-B, SP-C и SP-D — вносят вклад в его структурные и поверхностно активные свойства, участвуют в опсонизации микробных патогенов и стимулируют защитные функции альвеолярных макрофагов. Липиды и белки сурфактанта синтезируются, накапливаются и секретируются в альвеолы альвеолоцитами II типа;

утилизируются ими же, а также альвеолярными макрофагами. Ключевую роль в этом процессе играет ГМ-КСФ — полипептидный цитокин с молекулярным весом 23 кД, продуцируемый В-лимфоцитами. Он является основным фактором роста и дифференцировки гемопоэтических клеток (гранулоцитов, макрофагов, эозинофилов), взаимодействуя с рецепторами на их поверхности. Рецепторы для ГМ-КСФ имеются также на клеточной стенке альвеолоцитов II типа. Действуя опосредованно через транскрипционный фактор PU.1, ГМ-КСФ обеспечивает процесс катаболизма сурфактанта альвеолярными макрофагами.

У новорожденных с признаками врожденного АП обычно выявляются определенные генетические причины избыточного накопления сурфактанта в легких: чаще всего это мутации генов, кодирующих структуру белков сурфактанта (SP-B, SP-C), либо ГМ-КСФ или его рецептора (ГМ-КСФ/ИЛ-3/ИЛ-5) [6]. Однако у взрослых больных АП убедительных доказательств связи развития заболевания с подобными мутациями не получено: структура гена ГМ-КСФ, его рецептора ГМ-КСФ и уровень мРНК ГМ-КСФ не изменены, ответ альвеолярных макрофагов на действие ГМ-КСФ также не нарушен. В 1999 г. японские исследователи Nakata и соавт. [8] обнаружили в сыворотке крови, а также в жидкости БАЛ больных АП антитела (IgG) против ГМ-КСФ, отсутствующие как у доноров, так и у больных другими заболеваниями легких. Это в большинстве случаев объясняет механизм нарушения ГМ-КСФ-зависимого клиренса сурфактанта при АП. Таким образом, есть основания полагать, что идиопатический АП является аутоиммунным заболеванием и связан с подавлением функции ГМ-КСФ аутоантителами, вследствие чего нарушается клиренс сурфактанта и происходит избыточное его накопление в альвеолах. Накопление сурфактанта, в свою очередь, ингибирует функцию альвеолярных макрофагов, что в дальнейшем еще более подавляет его клиренс.

Патологическая анатомия

На поверхности легких определяются серовато-белые плотные бугорки в виде зерен. Альвеолярные пространства и респираторные бронхиолы заполнены гранулярным ацидофильным содержимым. Альвеолярные перегородки обычно не изменены. Признаков воспаления или фиброза не обнаруживается, однако отмечается гиперплазия альвеолоцитов II типа. Материал, содержащийся в альвеолах, включает сурфактантоподобное вещество. Это фосфолипиды, которые дают яркий пурпурный цвет при окрашивании реактивом Шиффа (PAS-реакция) и не окрашиваются Alcian blue (рис. 15.57) [1]. Близлежащие участки легочной ткани поражаются неравномерно: часть альвеол может быть заполнена белково-липидным материалом, а в соседних участках

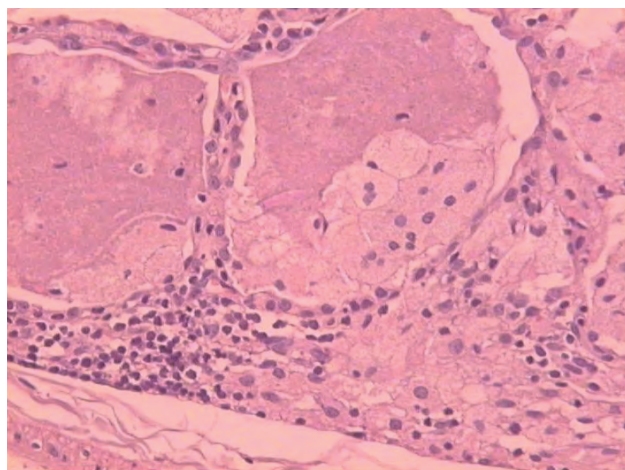


Рис. 15.57. Гистологический препарат легкого при альвеолярном протеинозе. Структура альвеол не нарушена. Аморфное ацидофильное содержимое в альвеолярных пространствах. Окраска реактивом Шиффа

могут обнаруживаться лишь мелкие вкрапления белкового вещества; встречаются и абсолютно интактные (непораженные) участки.

Клиническая картина

В течение длительного времени заболевание протекает бессимптомно и нередко выявляется случайно при профилактическом флюорографическом исследовании. Ведущим клиническим признаком болезни является медленно прогрессирующая одышка, которая может сопровождаться сухим или со скудной мокротой кашлем, субфебрильной температурой, болями в груди, похуданием, быстрой утомляемостью, изредка — кровохарканьем. При прогрессировании ДН отмечается цианоз. Периоды обострения болезни, сопровождающиеся ухудшением общего самочувствия и лихорадкой, следует рассматривать, вероятно, как присоединение суперинфекции, а не как обострение основного заболевания [1].

Течение болезни, как правило, хроническое, однако описаны и острые формы [10]. По мере прогрессирования хронической формы АП усиливается цианоз, формируются «пальцы Гиппократата». Похудание — непостоянный симптом. Из осложнений следует отметить присоединение бактериальной или грибковой суперинфекции, развитие ЛГ и формирование в терминальной стадии легочного сердца. Туберкулез осложняет течение АП в 3–5% случаев.

Диагностика

Патогномоничные клинические признаки при АП отсутствуют, вследствие чего срок между началом заболевания и установлением диагноза нередко составляет несколько лет [1].

При физикальном обследовании больных определяется укорочение перкуторного тона преимущественно над нижними легочными полями. Аускультация выявляет ослабленное везикулярное дыхание, иногда — нежные крепитирующие хрипы.

Лабораторные исследования

Данные общих лабораторных исследований (клинический анализ крови, показатели иммунного и биохимического статуса) неспецифичны. Содержание в сыворотке крови SP-A, SP-B, SP-D, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, фактора Krebs von den Lungen 6, муциноподобного протеина может повышаться и коррелировать со степенью тяжести заболевания, однако эти признаки неспецифичны и встречаются и при других заболеваниях легких [3]. Степень гипоксемии также зависит от тяжести заболевания. Однако жидкость БАЛ микроскопически и даже внешне имеет характерные особенности при АП. Это маслянистая, непрозрачная, молочно-белая, иногда желтоватая жидкость, которая образует белый осадок при отстаивании. В жидкости БАЛ обнаруживается значительное количество PAS-положительных, эозинофильных бесклеточных телец и альвеолярных макрофагов, содержащих гранулярный эозинофильный материал в фаголизосомах или цитоплазме. У пациентов с идиопатическим АП в сыворотке крови и жидкости БАЛ выявляются антитела к ГМ-КСФ. Обнаружение их с помощью иммуноферментного анализа ELISA является патогномоничным для АП [11]. Кроме того, повышено содержание белков сурфактанта SP-A, SP-D, что выявляется при помощи иммуногистохимических методов. При электронной микроскопии выявляются альвеолярные макрофаги, заполненные фаголизосомами, комплексными включениями, ламеллярными тельцами, каплями холестерина липидов [9]. Концентрические ламеллярные тельца, содержащие фосфолипиды, тубулярный миелин и миелиновые структуры в альвеолярных пространствах и в жидкости БАЛ, являются патогномоничными для АП. Обнаружение антител к ГМ-КСФ в сыворотке крови и/или жидкости БАЛ в большинстве случаев позволяет установить правильный диагноз, не прибегая к более инвазивным методам диагностики. Чувствительность и специфичность этого метода приближаются к 100% [11].

Лучевая диагностика

На рентгенограммах у больных АП определяются мелкоочаговые затемнения, имеющие тенденцию к слиянию (рис. 15.58). Изменения чаще двусторонние, симметричные, преимущественная их локализация — средние и нижние легочные поля. Асимметричные или односторонние изменения встречаются в 15–20%. КТВР помогает детализировать выявленные изменения. Утолщенные междольковые перегородки при АП



Рис. 15.58. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больного с альвеолярным протеинозом. Двусторонние мелкоочаговые затемнения, имеющие тенденцию к сливанию, локализованные преимущественно в средних легочных полях (архив кафедры пульмонологии ФПО ПСПбГМУ)

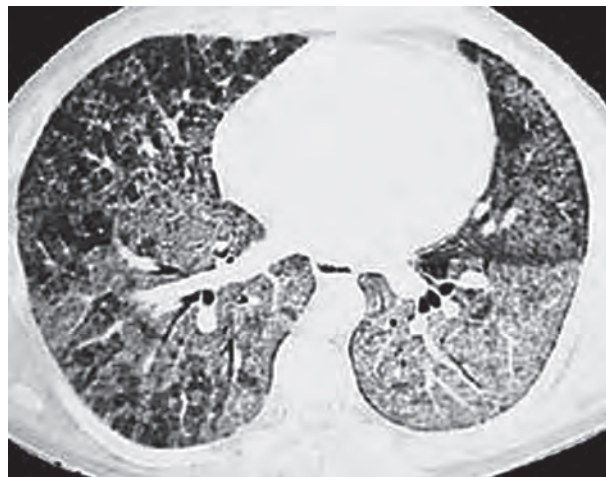


Рис. 15.59. Фрагмент компьютерной томографии больного альвеолярным протеинозом. Участки «матового стекла», ограниченные от неизмененных участков, — симптом «географической карты». Утолщение межlobуловых перегородок — симптом «булыжной мостовой»

имеют полигональную форму, что дало симптому название «булыжная мостовая», или сразу *raging* (рис. 15.59). Участки «матового стекла» обычно ограничены от неизмененных областей, поэтому изменения называют «географическими». Симптомы «географической карты» и «булыжной мостовой» очень характерны для АП. Нередко корреляция между клиническими и рентгенологическими данными отсутствует: выраженные рентгенологические изменения могут сопровождаться лишь скудной клинической симптоматикой. В далеко зашедших стадиях заболевания могут выявляться распространенные фиброзные изменения [1].

Показатели функции внешнего дыхания

Показатели ФВД могут оставаться в пределах нормы в течение длительного времени, но по мере прогрессирования болезни выявляется тенденция к формированию рестриктивного синдрома: снижается ДСЛ, усиливается гипоксемия.

Фибробронхоскопия

Фибробронхоскопия не выявляет никаких признаков, характерных для АП, однако исследование лаважной жидкости часто помогает поставить правильный диагноз. В жидкости БАЛ патогномоничны многократное (в 10–100 раз) увеличение содержания белка, выявление бесклеточной глобулярной субстанции, имеющей положительную PAS-реакцию, а также наличие антител против ГМ-КСФ. При исследовании биоптата легочной ткани в альвеолах также выявляется материал, дающий пурпурный или лилово-красный цвет при окраске его реактивом Шиффа. При электронной микроскопии патогномоничным для АП является обнаружение в альвеолах и альвеолярных макро-

фагах сурфактанта в виде пластинчатых (ламеллярных) телец, однако этот метод исследования в настоящее время редко используется для подтверждения диагноза АП.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику следует проводить в первую очередь со вторичным протеинозом, являющимся осложнением других заболеваний. Помимо наличия основного (гематологического, онкологического) заболевания, вторичный АП отличается от первичного гранулярным (очаговым) окрашиванием содержащегося в альвеолах PAS-положительного вещества, в то время как для первичного протеиноза характерно равномерное окрашивание.

АП следует дифференцировать с саркоидозом, диссеминированным туберкулезом легких, нередко проявляющимся субклинически, а также с ПЦП. Изучение рентгенологического архива и выявление лимфаденопатии средостения на начальных этапах болезни позволяет исключить АП, для которого увеличение лимфатических узлов средостения не характерно. Проведение целого ряда исследований (микробиологических, серологических, эндоскопических, цитологических, лучевых) в большинстве случаев позволяет исключить или подтвердить специфическую природу заболевания. Трудности диагностики нередко являются причиной ошибочной лечебной тактики. Нередки случаи, когда выявляемые при профилактическом флюорографическом исследовании мелкоочаговые (мелкоточечные) затемнения (иногда сливающиеся и создающие картину инфильтрации) с обеих сторон расцениваются врачом как двусторонняя пневмония. И это несмотря на отсутствие каких-либо жалоб, хотя бы отдаленно напомина-

ющих пневмонию, нормальные показатели клинического анализа крови, нормальную температуру тела. Нередко после длительного безуспешного применения антибиотиков диагноз пересматривается в пользу специфического процесса, что влечет за собой назначение длительной противотуберкулезной химиотерапии. В ряду ошибочных диагнозов можно отметить также идиопатический фиброзирующий альвеолит, причем этот диагноз зачастую ставится лицам со случайно выявленными изменениями в легких, не жалующимся на одышку, и влечет за собой необоснованное назначение системных кортикостероидов. Несомненно, длительное ошибочное лечение негативно отражается на состоянии пациентов: часто отмечаются нежелательные явления от необоснованной лекарственной терапии (гепатотоксичность, синдром Кушинга и др.), усиливается выраженность изменений в легких при контрольных лучевых исследованиях, прогрессирует ДН.

Формулировка диагноза

АП, хроническое (острое) течение. ДН (степень). ЛГ (степень). Легочное сердце (течение, компенсация).

Лечение

До недавнего времени единственным эффективным методом лечения больных протеинозом был лечебный тотальный БАЛ, применяемый с 1965 г. В настоящее время этот метод лечения также широко распространен и является общепринятым, однако разрабатываются и апробируются новые варианты медикаментозной терапии (см. далее). Процедура тотального БАЛ проводится под общим обезболиванием. Одно легкое вентилируется кислородной смесью через



Рис. 15.60. Осадок в жидкости, полученной при проведении лечебного бронхоальвеолярного лаваж у больного альвеолярным протеинозом (архив кафедры пульмонологии ФПО ПСПбГМУ)

двухпросветную трубку, а второе легкое (доля, сегменты) промывается теплым (температуры тела) стерильным изотоническим раствором натрия хлорида. Возможно добавление к раствору ацетилцистеина. Общий объем жидкости зависит от объема промываемого участка (сегмент, доля, легкое) и составляет от 1 до 10 л и более. В результате эффективно проведенного тотального БАЛ получают мутную жидкость с образованием после отстаивания осадка беловатого цвета (рис. 15.60). Лечебный тотальный БАЛ — процедура высокоэффективная. Клиническое, функциональное и рентгенологическое улучшение отмечается у 75–95% больных [1, 9] (рис. 15.61). Как показывает опыт, процедура тотального БАЛ в достаточной мере безопасна. Возможные осложнения: пневмоторакс, отек легких, бронхоспазм, утяжеление ДН, аспирационная пневмония. Дать конкретные рекомендации о частоте тотального БАЛ трудно, так как у некоторых пациентов после первой процедуры отмечается длительное улучшение и даже выздоровление, у других больных белково-липидное вещество накапливается вновь, однако с разной скоростью. Длительная ремиссия после однократного лечебного тотального БАЛ, по данным литературы, отмечается в 20–50% случаев.

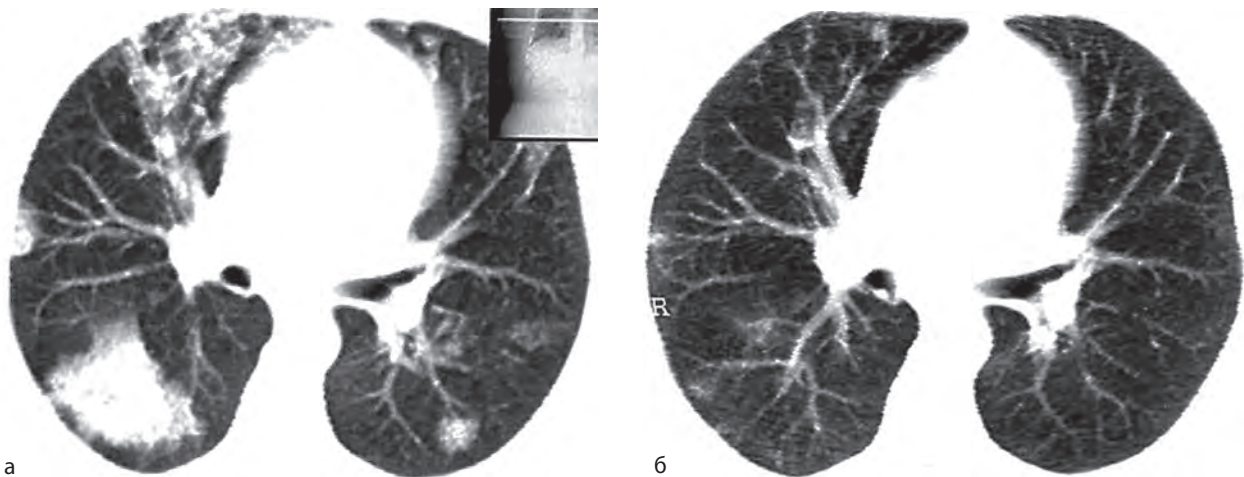


Рис. 15.61. Динамика изменений в легких пациента с альвеолярным протеинозом в результате лечебного тотального бронхоальвеолярного лаваж правого легкого. Фрагменты компьютерной томографии: а — до процедуры; б — после (архив кафедры пульмонологии ФПО ПСПбГМУ)

В случаях выраженной ДН, противопоказаний к проведению вмешательства под общим наркозом, вместо процедуры лечебного тотального БАЛ может выполняться процедура санационной бронхоскопии с проведением сегментарного БАЛ. При ее проведении также применяется теплый изотонический раствор натрия хлорида с добавлением ацетилцистеина. Эффективность процедуры достаточно высока по данным контрольных лучевых исследований. Аналогичная процедура сегментарного БАЛ выполняется и в случаях, когда изменения в легких локальны. Процедура сегментарного лаважа при необходимости может повторяться 1 раз в 2–4 дня на протяжении 7–10 дней.

В последнее десятилетие активно разрабатываются новые, менее инвазивные подходы к терапии этого заболевания. В частности в лечении аутоиммунного (идиопатического) АП проходит клинические исследования рекомбинантный ГМ-КСФ. Предварительные результаты его подкожного и ингаляционного применения можно считать обнадеживающими: препарат применялся у 94 больных АП с положительным эффектом в 58,6% случаев. Однако отмена препарата с большой вероятностью (29,7%) приводит к рецидиву заболевания [12].

Имеется ограниченный опыт применения ритуксимаба — препарата, содержащего синтетические моноклональные антитела к CD20 антигену В-лимфоцитов. Его применение в дозе 1000 мг 1 раз в 14 дней у 10 больных АП привело к улучшению клинико-функциональных показателей в 7 из 9 случаев при удовлетворительной переносимости терапии [13]. Кроме того, поскольку основным патогенетическим механизмом развития заболевания считают выработку аутоантител против ГМ-КСФ, надежды возлагают также на экстракорпоральные методы лечения. Проведение до 10 сеансов мембранного плазмафереза может улучшить состояние пациента, снизить титр аутоантител против ГМ-КСФ, увеличить промежуток времени до проведения следующего тотального БАЛ [14]. Кроме того, имеются отдельные сообщения об успешном применении амброксола при АП [15]. Этот препарат применялся у пациентов старческого возраста, когда другие методы лечения были противопоказаны из-за возможных побочных эффектов. Амброксол применялся в суточной дозе 45 мг на протяжении длительного периода времени (более года) и приводил к улучшению состояния и положительной динамике изменений по данным лучевых исследований.

Лечение врожденных форм АП поддерживающее, хотя имеются отдельные сообщения об успешной трансплантации легких [3]. Терапия вторичного АП подразумевает лечение основного заболевания. В этих случаях целесообразность выполнения лечебного тотального БАЛ представляется сомнительной.

Прогноз

Прогноз при АП, как правило, благоприятный: течение болезни доброкачественное, очень медленно прогрессирующее. Спонтанная ремиссия наблюдается в 10–30% случаев. Шансы на спонтанную ремиссию повышаются у пациентов с недавно возникшими изменениями в легких (до двух лет), при условии быстрого установления правильного диагноза и отказе от курения. Анализ отдаленных результатов лечения 343 больных АП показал, что 5-летняя выживаемость составила около 75% [3]; по нашим данным, она составила 100% [1]. Летальные исходы обусловлены, прежде всего, прогрессированием ДН. В 20% случаев пациенты погибают вследствие бактериальной или грибковой суперинфекции. Прогноз ухудшают поздняя диагностика, а также длительное безуспешное лечение больных антибактериальными препаратами, кортикостероидами, физиотерапевтическими процедурами.

Список литературы

См. 

15.8. Поражение легких при гистиоцитозе из клеток Лангерганса

И.Э. Степанян

Определение

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса, или ЛКГ, определяют как редкое заболевание, обусловленное пролиферацией клеток Лангерганса — антигенпрезентирующих дендритических клеток системы мононуклеаров, проявляющееся образованием характерных гранулем в одном или нескольких органах.

Гистиоцитозы объединяют разнообразные патологические процессы — от единичных доброкачественных гранулем до генерализованных фатальных, которые в классификации 1997 г. Международного общества гистиоцитозов представлены 3 группами:

- I — ЛКГ;
- II — нелангергансклеточные моноцитарно-макрофагальные гистиоцитозы (болезнь Эрдгейма—Честера, болезнь Розаи—Дорфмана и др.);
- III — злокачественные гистиоцитозы [1].

Поражение легких чаще всего встречается у пациентов с ЛКГ. ЛКГ — единственный из гистиоцитозов, при котором возможно изолированное поражение легких.

История

Заболевание, характеризующееся локальным образованием гранулем из клеток Лангерганса в костях, было описано в 1913 г. Н.И. Таратыновым и S. Farber в 1941 г. В 1921 г. A. Hand, объединив наблюдения A. Schuller, H.A. Christian и свои собственные, описал заболевание, которое проявлялось гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, очаговыми поражениями костей, а также полиурией и экзофтальмом. В 1924 г. E. Letterer привел наблюдение фатального заболевания у ребенка, которое проявлялось лихорадкой, двусторонним средним отитом, гепатоспленомегалией и генерализованной лимфаденопатией. В 1933 г. A. Siwe описал заболевание, которое у 16-месячной девочки проявлялось лихорадкой, гепатоспленомегалией, нейтрофилией периферической крови и деструктивным поражением малой берцовой кости.

Термин «гистиоцитоз» впервые применили в 1944 г. M. Lichtenstein и H.L. Jaffe. Они же в 1953 г. предложили объединить различные по проявлениям и течению болезни Hand–Schuller–Christian, Letterer–Siwe и эозинофильную гранулему под общим названием «гистиоцитоз X» [2]. Основой для объединения названных болезней явилась общность клеточного состава гранулем, в которых выявляли клетки Лангерганса.

C. Nezelof, описавший гранулы Бирбека (тельца X), встречающиеся, как в клетках из гранулем у пациентов с ЛКГ, так и в эпидермальных гистиоцитах, считал, что в основе развития ЛКГ лежит пролиферация дендроцитов эпидермиса [3]. Дискуссия между сторонниками иммунореактивной природы ЛКГ, с одной стороны, и опухолевой, с другой, продолжалась с 1970-х гг. до 2010 г., когда результатами генетических исследований было доказано, что при ЛКГ имеет место пролиферация не эпидермальных гистиоцитов, но CD1a⁺/CD207⁺ дендритических клеток миелоидного происхождения [4]. Выявление у многих пациентов с ЛКГ соматических мутаций в генах *BRAF* (*V600E*) или *MAP2K1*, собственных новообразованиям, дало основание расценивать ЛКГ как миелопролиферативное заболевание [5]. В 2008 г. ЛКГ был включен в классификацию опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей [6].

Эпидемиология

ЛКГ — редкое заболевание, показатель заболеваемости составляет от 4 до 8 случаев на 1 млн среди детей и 1–2 на 1 млн среди взрослых [7, 8]. Реальные показатели заболеваемости ЛКГ определить затруднительно, поскольку правильный диагноз ставится далеко не во всех случаях.

Среди пациентов с ЛКГ легких преобладают взрослые в возрасте 20–40 лет. У детей с мультиорганным ЛКГ поражение легких встречается примерно в 25% случаев [9]. До недавнего времени

считалось, что ЛКГ болеют преимущественно молодые мужчины, однако в публикациях последних лет было показано, что частота встречаемости заболевания не зависит от гендерной принадлежности [10, 11].

Этиология

Этиология ЛКГ не установлена. У взрослых пациентов ЛКГ принято относить к интерстициальным болезням легких, ассоциированным с курением, — *smoking-related diseases*. Известно, что более 90% пациентов с подтвержденным диагнозом ЛКГ являются активными или пассивными курильщиками [12]. Тем не менее развитие ЛКГ у лиц, не подвергавшихся воздействию табачного дыма, и редкость заболевания в противовес широкому распространению курения позволяют считать курение не причиной, но одним из факторов, способствующих развитию ЛКГ у лиц с определенной генетической предрасположенностью.

Патогенез

Согласно современным взглядам, ЛКГ развивается в результате нарушения дифференцировки стволовых CD34⁺ клеток костного мозга — предшественников дендритических клеток. В CD1a⁺/CD207⁺-клетках Лангерганса, присутствующих в гранулемах при ЛКГ, выявляются мутации, свойственные опухолевым клеткам. Мутация *V600E* в гене протеинкиназы *BRAF*, регулирующей дифференцировку и миграцию клеток, встречается в 48,5% биоптатов тканей от пациентов с ЛКГ [13, 14]. В отсутствие мутации *V600E* в *BRAF* у 50% больных ЛКГ выявлена другая соматическая мутация в гене *MAPK* (митогенактивируемой протеинкиназы) [15]. Активация внеклеточной сигнал-регулируемой киназы в критических стадиях дифференцировки клеток костного мозга признана ведущим механизмом развития ЛКГ, что дает основание рассматривать его как миелоидную неоплазию [16, 17].

Противники теории опухолевой природы ЛКГ выдвигают предположение об иммунореактивной природе пролиферации клеток костного мозга [18]. Аргументом в пользу данной гипотезы считают экспрессию клетками гранулем при ЛКГ ИЛ-17, являющегося ключевым при ряде аутоиммунных заболеваний [19].

В конце XX в. ЛКГ легких у взрослых был отнесен к так называемым заболеваниям, обусловленным курением, — *smoking-related diseases*. Изучены клеточные и молекулярные механизмы активации макрофагов компонентами табачного дыма. Воспаление усугубляется Т-клеточной дисрегуляцией и выработкой воспалительных цитокинов, что в итоге приводит к развитию кистозной трансформации и фиброзу легких [20, 21]. Убедительным аргументом в пользу связи ЛКГ с

курением являются статистические данные о том, что среди больных с ЛКГ более 90% курильщиков [12]. Было замечено, что ЛКГ легких развивался у подростков вскоре после того, как они начинали курить [22]. У детей с ЛКГ легкие поражаются значительно реже, чем у взрослых [21]. Многократно показано, что отказ от курения способствует благоприятному течению ЛКГ, а у части пациентов приводит к обратному развитию патологических изменений не только в легких, но и в костях [23, 24].

Тем не менее, после того как стала известна роль онкогенных мутаций в генезе ЛКГ, курение вряд ли можно рассматривать как непосредственную причину ЛКГ, хотя оно, безусловно, способствует значительному усугублению повреждения легких. Наиболее вероятным можно считать предположение, что вредоносное воздействие курения реализуется пролиферацией клеток Лангерганса у лиц с редкой генетически обусловленной предрасположенностью к подобной пролиферации.

В то же время известные многочисленные случаи регрессии ЛКГ — спонтанной или после отказа от курения — не могут найти объяснения с точки зрения опухолевой концепции ЛКГ.

Морфология

В пораженных органах при ЛКГ обнаруживаются гранулемы, содержащие клетки Лангерганса размерами 12–15 мкм с эозинофильной цитоплазмой, ядрами неправильной формы и четкими ядрышками, а также эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, гистиоциты в различных соотношениях (рис. 15.62) [25].

Имунофенотип ЛКГ определяется экспрессией CD1a, CD207 (лангерина) и протеина S100.

При электронной микроскопии в цитоплазме клеток Лангерганса обнаруживают гранулы Бирбека (тельца X) — продолговатые структуры, по

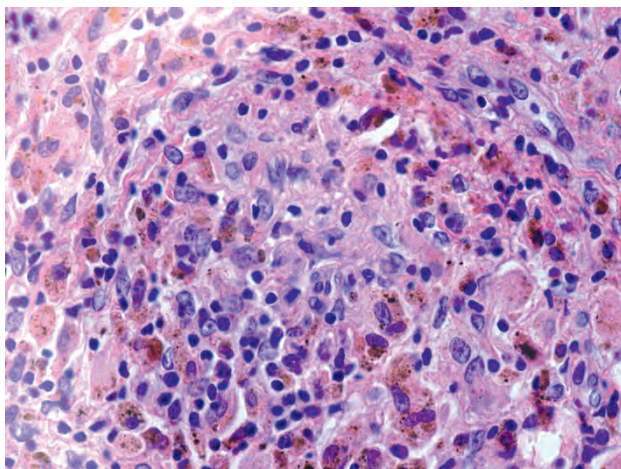


Рис. 15.62. Клетки Лангерганса в гранулеме, материал биопсии легкого пациента с лангергансоподобным гистиоцитозом. Окраска гематоксилином-эозином, $\times 400$

форме напоминающие фрагмент застежки «молнии», размерами от 200 до 400 нм (рис. 15.63).

Гистиоцитарные гранулемы и кисты при ЛКГ у взрослых могут образовываться в легких, плоских костях, костном мозге, лимфатических узлах, коже, мягких тканях, печени, селезенке, задней доле гипофиза.

Костный мозг, печень и селезенка при ЛКГ считаются органами риска, так как их поражение сопряжено с высоким риском фатального исхода заболевания. Легкие также относят к органам риска при мультисистемном варианте заболевания, но не в случаях их изолированного поражения [26, 27].

Морфологические изменения в легких при ЛКГ характеризуются определенной стадийностью. На ранней стадии гранулемоподобные скопления крупных гистиоцитов и эозинофилов обнаруживаются периваскулярно и перибронхиолярно. Просветы бронхиол резко сужены, в окружающей легочной ткани формируются кистозные полости. Гранулематозные изменения встречаются также в мелких ветвях легочной артерии. Поздняя стадия ЛКГ характеризуется формированием интерстициального фиброза и обструктивной эмфиземы, иногда с образованием гигантских кист.

Клиническая картина

ЛКГ легких может начинаться бессимптомно либо проявляться неспецифическими симптомами: общими, респираторными и внелегочными. Общие симптомы: недомогание, потливость, лихорадка или субфебрилитет, похудание, — наблюдаются примерно у 20% пациентов. Респираторные симптомы — малопродуктивный кашель, одышка, боль в грудной клетке — могут быть выражены в разной степени. Внелегочные проявления ЛКГ встречаются у 10–15% больных с ЛКГ легких. Они обусловлены поражениями гипофиза, плоских ко-

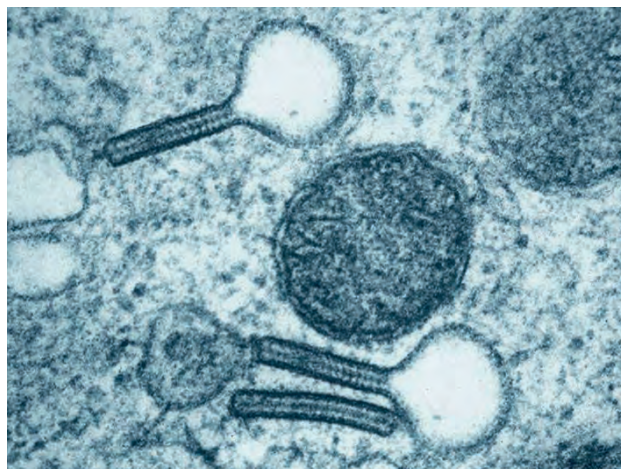


Рис. 15.63. Гранулы Бирбека (тельца X) в клетке Лангерганса. Электронная микроскопия

стей, кожи, мягких тканей, периферических лимфатических узлов и других органов и проявляются симптомами несахарного диабета (полиурией и полидипсией), патологическими переломами, выпадением зубов, высыпаниями на коже, периферической лимфаденопатией, болями различной локализации, гепато-спленомегалией [28]. У 1/4 больных заболевание до момента выявления протекает бессимптомно [21, 29].

Вовлечение органов риска определяют по модифицированным критериям Lahey [26]:

- костный мозг: анемия и/или лейкопения и/или тромбоцитопения;
- печень: выступает >3 см из-под реберной дуги, имеются признаки дисфункции;
- селезенка: выступает >2 см из-под реберной дуги;
- легкие: характерные изменения на КТВР, гистопатологические признаки ЛКГ.

Наиболее характерные для ЛКГ легких осложнения: спонтанный пневмоторакс, который развивается как в дебюте, так и на поздней стадии заболевания у 15–20% пациентов, и ЛГ, которая является следствием поражения артериального русла [21, 30].

Диагностика

ЛКГ легких может быть выявлен при проведении плановой или целевой рентгенографии органов грудной клетки, в случаях развития спонтанного пневмоторакса или при обследовании по поводу стойко сохраняющихся респираторных симптомов. Рентгенография органов грудной клетки обычно выявляет мелкоочаговую диссеминацию и/или усиление легочного рисунка, преимущественно в верхних и средних отделах легких. В легких также могут быть видны разнокалиберные полости.

Диагноз ЛКГ устанавливают на основании характерных изменений в легких на КТВР органов грудной клетки, наличия внелегочных проявлений заболевания — дефектов плоских костей, несахарного диабета, высыпаний на коже. Диагноз требует подтверждения путем хирургической биопсии легкого с последующими гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями биоптата. В случаях отсутствия сомнений в диагнозе морфологическая верификация необязательна [31].

Важнейшая роль в установлении диагноза ЛКГ легких принадлежит КТВР органов грудной клетки. Главными КТ-признаками ЛКГ являются:

- множественные мелкие очаги (узелки) диаметром 1–5 мм;
- разнокалиберные тонко- и толстостенные кисты;
- преимущественное распределение патологических изменений в верхних и средних отделах легких;
- отсутствие изменений в области кардиодиафрагмальных углов;

- умеренные ретикулярные изменения вокруг очагов и кист в виде утолщения внутривидельных перегородок, линейных участков фиброза наблюдаются у половины пациентов в развернутой стадии ЛКГ, но не являются специфическими критериями рентгенологического диагноза [32–34].

Картина изменений в легких на КТ органов грудной клетки характеризуется определенной стадийностью. На ранних стадиях ЛКГ в легких выявляются мелкоочаговая диссеминация и множественные мелкие кисты (рис. 15.64, а–в). Интерстициальные очаги размерами до 5 мм, гомогенные часто с неправильными, но четкими контурами локализуются центрилобулярно или перибронхиоларно. Они встречаются у 80–90% пациентов с ЛКГ и в течение полугода с начала заболевания могут быть единственным его признаком на КТ органов грудной клетки [32]. В процессе развития болезни очаги могут увеличиваться, в центре их появляются фокусы просветления, которые являются зонами дилатированных бронхиол и отражают начало формирования кист. Диссеминация постепенно сменяется диффузной кистозной трансформацией легких. По мере прогрессирования заболевания количество очагов уменьшается, на их месте образуются сначала толстостенные мелкие (диаметром около 3 мм при толщине стенок более 2 мм), а затем и тонкостенные, более крупные кисты (диаметром до 10 мм при толщине стенок менее 2 мм) (рис. 15.65). Кисты постепенно увеличиваются и могут достигать размеров 1–2 сегментов легкого (рис. 15.66). Эволюция очагов в толстостенные, а затем тонкостенные кисты с последующей распространенной кистозной дегенерацией ткани легких довольно закономерна и описана многими авторами [34, 35].

Для выявления внелегочных поражений при ЛКГ проводят рентгенографию плоских костей (черепа (рис. 15.67), нижней челюсти, таза, ребер), при наличии признаков несахарного диабета — рентгенографию области турецкого седла или МРТ головного мозга.

Диагноз ЛКГ можно с высокой вероятностью предполагать в случаях выявления на КТ органов грудной клетки у молодых курящих людей распространенных кистозных изменений в легких. Вероятность диагноза ЛКГ возрастает в случаях наличия у пациентов внелегочных проявлений — кист и гранулем в плоских костях, несахарного диабета, эритематозных высыпаний на коже.

В биоптатах пораженных органов выявляют гранулемы из клеток Лангерганса, макрофагов, гистиоцитов, нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов (рис. 15.68). Характерными для ЛКГ являются положительные иммуногистохимические реакции на протеин S100, CD1a (рис. 15.69), CD207 (лангерин) и выявление телец Бирбека в клетках Лангерганса при электронной микроско-

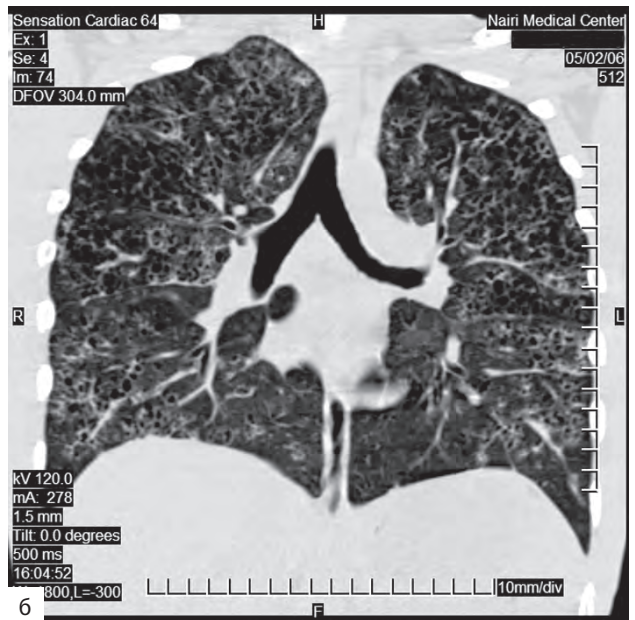
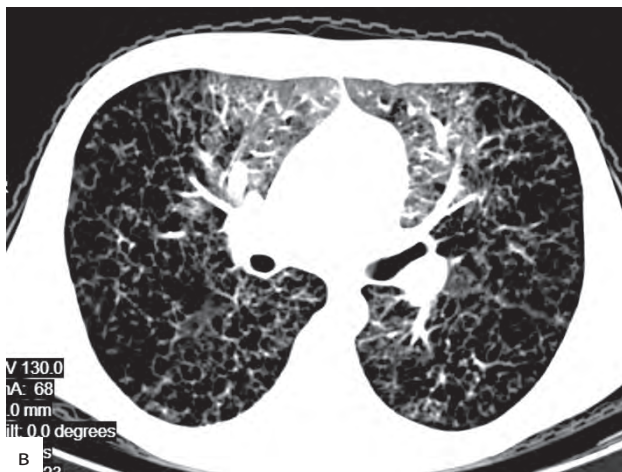
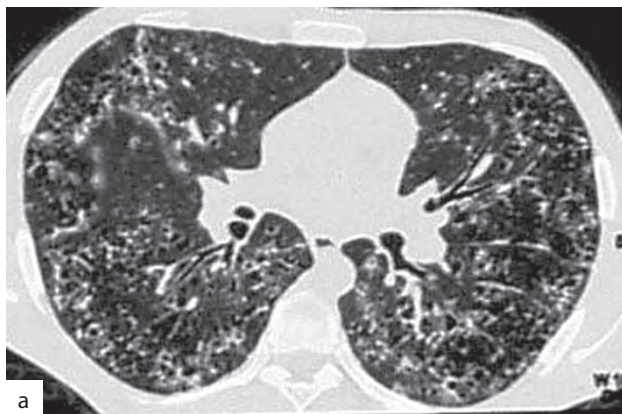


Рис. 15.64. Динамика формирования изменений в легких у пациента с ЛКГ на компьютерных томограммах: а — фрагмент компьютерной томографии органов грудной клетки пациента на ранней стадии лангергансоклеточного гистиоцитоза: очаговая диссеминация и начальный этап формирования кист; б — фронтальная реконструкция компьютерной томограммы органов грудной клетки того же пациента; в — фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки того же пациента спустя 12 лет после 10-летнего интенсивного курения

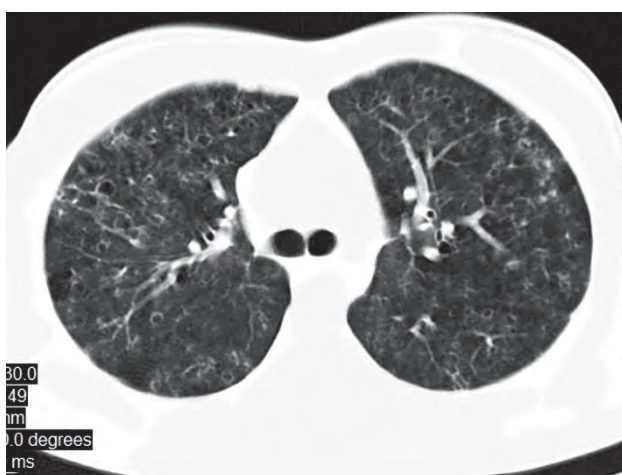


Рис. 15.65. Фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки пациента с лангергансоклеточным гистиоцитозом на стадии сформированных кист



Рис. 15.66. Фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки пациента на поздней стадии лангергансоклеточного гистиоцитоза: диффузная кистозная дегенерация легких



Рис. 15.67. Множественные дефекты в височной кости на рентгенограмме черепа в боковой проекции у пациента с лангергансоклеточным гистиоцитозом легких и костей

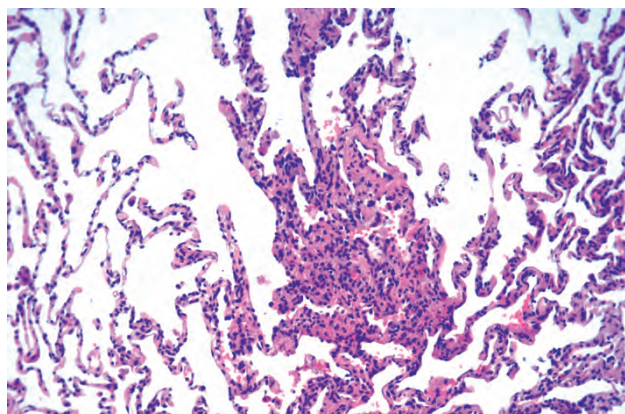


Рис. 15.68. Гранулема в ткани легкого при лангергансоклеточном гистиоцитозе — материал ВАТС-биопсии. Окраска гематоксилином-эозином, $\times 100$

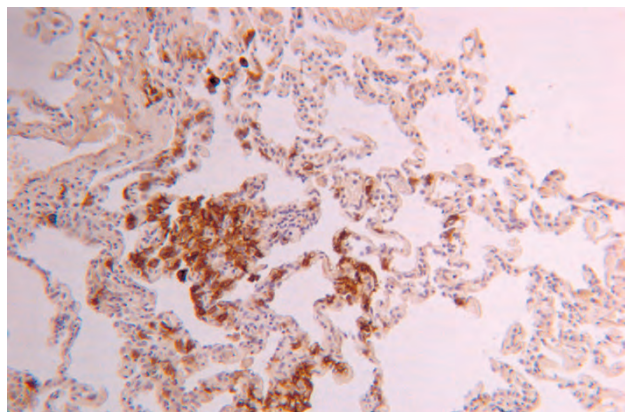


Рис. 15.69. Препарат ткани легкого пациента с лангергансоклеточным гистиоцитозом, иммуногистохимическая окраска на CD1a (из архива Черняева А.Л., Самсоновой М.В., НИИ пульмонологии ФМБА РФ)

пии. Исследования биоптатов легких, полученных при бронхоскопии, и БАЛ менее информативны по сравнению с материалом хирургической биопсии.

Характерными для ЛКГ легких функциональными изменениями являются рестриктивные расстройства вентиляции, часто сочетающиеся с нарушениями проходимости бронхов, диапазон выраженности которых широко варьирует. Бронхообструктивные нарушения у половины пациентов имеют тенденцию к прогрессированию, причем более быстрому, чем при ХОБЛ. Их развитие связывают не столько с бронхитом курильщика, сколько с вовлечением в основной патологический процесс мелких бронхов [36]. У 60–90% пациентов нарушена ДСЛ (DL_{CO}) [37].

На поздних стадиях поражения легких присоединяется гипоксемическая ДН.

Поражение сосудов легких у пациентов с ЛКГ приводит к тяжелой ЛГ, которая не всегда коррелирует со степенью нарушений ФВД и часто имеет прогрессирующее течение, что определяет прогноз заболевания. Пациенты с тяжелым течением ЛКГ, помимо патологии артерий, предрасположены и к окклюзиям легочных вен [38].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ЛКГ легких проводят с другими заболеваниями, проявляющимися диссеминацией и кистозной или псевдокистозной трансформацией легочной ткани: в первую очередь, с ЛАМ; а также с ИЛФ, НИП и ЛИП (как идиопатическими, так и при заболеваниях соединительной ткани, СПИД), хроническим гиперсенситивным пневмонитом, саркоидозом, центрлобулярной эмфиземой.

Дифференциальной диагностике перечисленных заболеваний значительно помогают тщательное изучение анамнеза и поиск характерных внелегочных поражений. Планирование биопсии легкого должно проходить с участием специалистов по лучевой диагностике, патологов и торакальных хирургов для выбора оптимального участка легкого, чтобы результат биопсии оказался информативным. Дообследование и верификацию диагноза у пациентов с подозрением на любые редкие заболевания предпочтительно проводить в центрах, где накоплен опыт работы в подобных ситуациях [39, 40].

Важное значение для дифференциальной диагностики ЛКГ имеет анализ изменений в легких на КТВР органов грудной клетки. В дебюте ЛКГ на стадии преобладания очаговых изменений приходится дифференцировать его от саркоидоза, диссеминированного туберкулеза легких, силикоза и других пневмокониозов, лимфогенных метастазов в легкие.

Для ЛКГ характерны интерстициальные очаги внутридольковой локализации, которые имеют

четкие контуры и большую плотность, чем ацинозные. Ацинозные очаги, возникающие вследствие заполнения альвеол клетками и экссудатом, при интерстициальных пневмониях, в том числе вирусных и пневмоцистных, ЭАА, бронхолите, васкулитах характеризуются размытостью контуров и меньшей, чем у периферических сосудов, плотностью.

Внутридольковое расположение очагов, характерное для ЛКГ, может наблюдаться при заболеваниях, сопровождающихся поражением ациноса и интерстиция: инфекционных (в том числе у ВИЧ-инфицированных), идиопатических и вторичных интерстициальных пневмониях, ЭАА, бронхолитах; однако перечисленные болезни проявляются центрилобулярными ацинозными очагами с нечеткими контурами и малой плотностью, в то время как для ЛКГ такая картина нетипична. Внутридольковые интерстициальные очаги высокой плотности с четкими контурами часто наблюдаются при саркоидозе, но характеризуются перилимфатическим распределением и, как правило, сочетаются с внутригрудной лимфаденопатией, не характерными для ЛКГ.

Перилимфатическое распределение очагов предполагает их расположение перибронховаскулярно, вокруг междольковых перегородок, вдоль висцеральной плевры и типично для саркоидоза, пневмокониозов, лимфогенных метастазов, но не для ЛКГ.

Случайное распределение обычно ассоциируется с диффузными гематогенно-диссеминированными процессами (острый диссеминированный и милиарный туберкулез легких, гематогенные метастазы) [41]. Обычно подобные изменения локализуются во всех отделах легких, не оставляя свободными кардио-диафрагмальные углы, как это наблюдается при ЛКГ.

Симптом «дерева в почках» отражает наличие заполненных экссудатом расширенных бронхолов и свойственен бронхолитам. В большинстве случаев этот феномен свидетельствует об эндо-бронхиальном распространении инфекционного процесса, в том числе при туберкулезе легких, нетуберкулезных микобактериозах, грибковых инвазиях, бронхоэктазах и др. Присутствие «дерева в почках» — один из признаков, свидетельствующих против диагноза ЛКГ.

Внутригрудная лимфаденопатия — важный признак, который обычно встречается при саркоидозе, пневмокониозах, лимфогенных метастазах, диссеминированном туберкулезе легких, но не входит в число диагностических признаков ЛКГ.

Появление кист является характерным КТ-признаком ЛКГ. Этап формирования толсто-стенных кист из гранулематозных очагов может напоминать КТ-картину гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера), ПЦП, септические или кистозные метастазы, диссеминированный туберкулез с распадом или микобактериоз, а

также инвазивный микоз. На финальной стадии кистозного легкого ЛКГ приходится дифференцировать от ЛАМ, ЛИП и буллезной эмфиземы. Особенностью сотово-кистозной дегенерации легких при ЛКГ является расположение кист в толще нормальной легочной паренхимы. При ИЛФ, НИП и интерстициальном поражении легких (ИПЛ), ассоциированных с СЗСТ, в отличие от ЛКГ, кистозные и сотовые изменения локализуются субплеврально в кортикобазальных отделах легких и окружены выраженными ретикулярными изменениями. Образование кист может наблюдаться при ЛИП, однако для названного заболевания характерны единичные тонкостенные кисты, расположенные в базальных отделах, в сочетании с распространенными участками «матового стекла» в легких [32, 34, 42, 43].

В редких случаях возникает необходимость дифференциальной диагностики с другими гистиоцитозами из клеток Лангерганса и нелангергансо-клеточными гистиоцитозами, которые встречаются, в основном, у детей.

Для болезни Эрджейма—Честера — редкой формы диссеминированного нелангергансо-клеточного гистиоцитоза с вовлечением многих органов — характерны симметричный остеосклероз, поражения глазниц, гипоталамуса и задней доли гипофиза, кожи, сердца, описаны отдельные случаи диффузных интерстициальных процессов в легких. Поражение легких у взрослых, чаще женщин 25–70 лет, проявляется на КТ органов грудной клетки диффузными интерстициальными инфильтратами, утолщением висцеральной плевры и междольковых перегородок, сетчатой деформацией легочного рисунка преимущественно в верхних отделах легких. В биоптатах легких выявляют инфильтраты из пенистых гистиоцитов, лимфоцитов и клеток Тучона, расположенные перилимфатически в висцеральной плевре, междольковых перегородках и бронхосудистых пучках. Гистиоциты дают положительную окраску на CD68 и CD163, но не на CD1a и S-100 [44–45].

Болезнь Розай—Дорфмана, известная так же как синусовый гистиоцитоз, — доброкачественное заболевание неустановленной этиологии — характеризуется массивной лимфаденопатией. Описаны единичные случаи развития опухолевидных фокусных образований в легких в рамках генерализованного процесса. В биоптатах выявляют положительную иммуногистохимическую окраску гистиоцитов на протеин S-100 и CD68, но не на CD1a и лангерин [46, 47].

Мультицентрический ретикулогистиоцитоз — редкий нелангергансо-клеточный гистиоцитоз, проявляющийся узелковыми образованиями на коже и деструктивным артритом. Диагноз подтверждают обнаружением в биоптатах кожи специфических онкоцитарных гистиоцитов и многоядерных гигантских клеток с эозинофильной пенистой

цитоплазмой. Описаны единичные случаи выявления узловых образований в легких у пациентов с генерализованным заболеванием [48, 49].

Ювенильная ксантогранулема представляет собой доброкачественный нелангергансокеточный гранулематоз, в основе которого лежит пролиферация кожных дендроцитов. Гистологически изменения при ювенильной ксантогранулеме представлены скоплениями гистиоцитов, лишенных гранул Бирбека, и специфичными гигантскими многоядерными клетками Тугона, в которых ядра расположены в виде кольца по периферии и окружают гомогенную эозинофильную цитоплазму в центре клетки. У взрослых ювенильная ксантогранулема встречается редко и обычно проявляется солитарными кожными образованиями. Поражение легких имеет место в 1/6 случаев и проявляется двусторонними множественными мелко- или крупноузловыми изменениями, распространенными интерстициальными изменениями либо плотными круглыми изолированными опухолевидными образованиями однородной структуры без кальцинации и регионарной лимфаденопатии. Диагноз ювенильной ксантогранулемы подтверждают гистологическим исследованием биоптатов пораженных органов, в которых обнаруживают четко очерченные узелки, образованные скоплениями гистиоцитов. В 85% случаев в них присутствуют типичные для ювенильной ксантогранулемы клетки Тугона. Гистиоциты и гигантские клетки при ювенильной ксантогранулеме имеют макрофагальные маркеры CD68, но не CD1a, и лишены протеина S-100 [50].

Лечение

Отсутствие доказательной базы в силу редкости заболевания, значительная вариабельность его течения и вовлечения различных органов при ЛКГ затрудняют создание единых рекомендаций по лечению. Попытка выработки согласительных рекомендаций по общему плану лечения взрослых пациентов с ЛКГ была предпринята в 2013 г. группой экспертов под эгидой Euro-Histio-Net [51]. В названных рекомендациях подчеркнуто, что лечение ЛКГ у взрослых пациентов принципиально отличается от лечения детей. Подход к лечению определяется распространенностью поражения (вовлечение одной или нескольких систем организма) и вовлечением в процесс органов риска, создающим угрозу жизни пациентов, наличием признаков активности и характером течения заболевания [52].

План лечения для пациентов с изолированным легочным ЛКГ намного скромнее, чем для больных с мультиорганными поражениями. Безусловным шагом после установления диагноза ЛКГ легких должен стать отказ пациентов от курения [23]. Наблюдение без медикаментозного

лечения может быть продолжено в случаях мало- или бессимптомного течения изолированного ЛКГ легких, отсутствия падения функции легких на протяжении 3–6 мес.

Решение о назначении фармакотерапии принимают в зависимости от тяжести клинических проявлений, признаков полиорганного поражения и прогрессирования заболевания. Предикторы неблагоприятного течения ЛКГ (за исключением ЛГ) до настоящего времени не определены [31].

Наличие выраженных симптомов обосновывает назначение системных ГК в начальной дозе 0,5–1 мг/кг в день на 1 мес с последующим длительным постепенным уменьшением дозы [53].

В случаях мультисистемного поражения без вовлечения органов риска показано лечение комбинацией винбластина и преднизолона не менее года. Названная комбинация признана эффективной и относительно малотоксичной и считается стандартной стартовой терапией мультисистемного ЛКГ. Вовлечение органов риска при мультисистемном прогрессирующем ЛКГ дает основание для назначения химиотерапии. Принятие решения о начале лечения требует тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы и возможных неблагоприятных последствий приема препаратов.

Сообщают об эффективности различных схем лечения: комбинацией меркаптопурина, винбластина и преднизолона в течение года, препаратами 2-хлордеоксиаденозина, кладрибином, цитарабином, клофарабином, ингибиторами тирозинкиназы [52, 54–59]. Пациенты с мультисистемным ЛКГ и вовлечением органов риска, которые не отвечают на терапию в течение 6 нед, имеют плохой прогноз и нуждаются в ранней интенсификации лечения [60].

Предварительные результаты исследования, проведенного Обществом гистиоцитоза, свидетельствуют, что при мультисистемном заболевании лечение на протяжении 12 мес в большей степени снижает риск рецидива, чем 6-месячный курс [54].

Помимо оценки выраженности и течения ЛКГ, следует помнить о возможных осложнениях. Развитие спонтанного пневмоторакса требует дренирования плевральной полости и, возможно, торакоскопии. Присоединение респираторной инфекции создает потребность проведения антибактериальной терапии. При нарушении бронхиальной проходимости назначают бронходилататоры. Гипоксемическая ДН является основанием для длительной оксигенотерапии. Тяжелая ЛАГ при ЛКГ требует назначения постоянной оксигенотерапии и ингибиторов эндотелина-1 или фосфодиэстеразы-5 [61, 62]. Пациенты с распространенной прогрессирующей кистозной трансформацией легких и выраженной дыхательной недостаточностью являются кандидатами на трансплантацию легких.

Течение и прогноз

Течение ЛКГ трудно предсказуемо. У взрослых пациентов с изолированным поражением легких заболевание может протекать относительно благоприятно. Описаны случаи длительной стабилизации и спонтанной регрессии ЛКГ. Основными причинами смерти при ЛКГ являются ДН, ЛГ и опухолевые заболевания (гемобластозы, лимфомы, рак легкого). Маркерами неблагоприятного прогноза у взрослых пациентов с ЛКГ легких являются ЛГ, рецидивирующий спонтанный пневмоторакс, длительный прием кортикостероидов, однако они в большей степени отражают тяжесть существующих клинических проявлений, чем служат ранними предикторами. 6-летнее наблюдение за 45 пациентами с ЛКГ показало, что 27% из них умерли или нуждались в трансплантации легких [63]. Средняя продолжительность жизни после установления диагноза, по итогам наблюдения за 102 пациентами, составила 13 лет, и у трети из них сформировалась ДН [28].

У пациентов с генерализованным ЛКГ, который обычно наблюдается у детей, прогноз менее благоприятен в возрасте младше 2 лет и при поражении органов риска. Тем не менее при проведении адекватного лечения 5-летнего выживаемость достигает 94,4–98,4% у пациентов без вовлечения органов риска и 77% в случаях их вовлечения. В целом, за последние годы с появлением эффективных методов лечения прогноз, даже при генерализованном ЛКГ, заметно улучшился [64–67].

Список литературы

См. 

15.9. Лекарственные повреждения легких при медикаментозной терапии

Т.Н. Молостова

Если препарат лишен побочных эффектов, следует задуматься, есть ли у него какие-либо эффекты вообще.

Б.Е. Вотчал

Введение

Лекарственные повреждения легких при медикаментозной терапии или использовании средств медицинского применения являются неблагоприятными побочными явлениями применяемых веществ.

Ни один лекарственный препарат, даже самый безобидный на первый взгляд, не может обеспечить отсутствие побочных эффектов. Основатель клинической фармакологии Б.Е. Вотчал указы-

вал на необходимость учитывать не только основное терапевтическое действие лекарства, но и его побочные действия, развитие которых зависит от индивидуальной чувствительности больных и ряда других факторов. Индивидуальные различия в действии на организм человека лекарственных препаратов свидетельствуют о невозможности полностью предвидеть и исключить нежелательные эффекты лекарств [1].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), неблагоприятная побочная реакция — это любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, возникающая при использовании лекарственного препарата в рекомендуемых дозах с целью профилактики, лечения и диагностики [8]. В зависимости от степени тяжести развившейся реакции продолжение приема лекарственного препарата может быть опасным и требует профилактики, специфического лечения, изменения режима дозирования или отмены препарата.

Проблема безопасности лекарственной терапии в век бурно развивающейся фармацевтической индустрии стоит очень остро. Количество лекарственных препаратов, способных вызывать токсические повреждения легких, неуклонно возрастает. Так, в 1972 г. было зарегистрировано 19 лекарственных препаратов, лечение которыми осложнилось поражением легких [24], к 2009 г. их количество увеличилось до 350 [12]. К настоящему моменту на сайте лекарственно-индуцированных респираторных заболеваний <http://www.pneumotox.com/> (The Drug-Induced Respiratory Disease Website) зафиксировано более 1200 лекарственных препаратов, обладающих пневмотоксичностью, и описаны характер и частота поражения легких [10]. По данным Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration) менее 5% от всех лекарственных повреждений легких и в целом менее 1% серьезных и неожиданных нежелательных явлений официально сообщаются в США [9].

Многие лекарственные повреждения не воспроизводимы у животных и поэтому не могут быть изучены в эксперименте. Токсические повреждения легких развиваются у небольшого процента больных на препараты, хорошо переносимые большинством пациентов. Более того, если бы лекарственный препарат, назначаемый в терапевтических дозах, вызвал неблагоприятную побочную реакцию у большого количества пациентов, получавших его, такой препарат был бы изъят с фармацевтического рынка [12].

Частота медикаментозного повреждения легких у стационарных больных составляет около 10% [21]. Лекарственные поражения легких занимают 3-е место в структуре неблагоприятных побочных реакций, уступая лишь кожным и гастроинтестинальным реакциям [17].

Восприимчивость легких к медикаментозным повреждениям

Легкие представляют собой уникальный орган, который выполняет не только газообменную функцию, но и ряд важнейших для жизнеобеспечения нереспираторных функций: защита организма от факторов внешней среды, поддержание гомеостаза, метаболическая, иммунная функции и др. В интерстициальной ткани легких происходят синтез и метаболизм биологически активных веществ, влияющих на тонус гладких мышц сосудов и бронхов, регулирующих давление в легочной артерии, проницаемость сосудисто-тканевого барьера и текучесть крови, обеспечивающих поверхностное натяжение стенок альвеол, создающее оптимальное соотношение между вентиляцией и перфузией, а также осуществляющих защиту организма от попадания патогенных микроорганизмов, различных видов пыли и других аэрополлютантов, способных оказать повреждающее действие на эпителий дыхательных путей. Основными биологически активными веществами являются простагландины. Легкие способны не только извлекать их из сосудистого русла и метаболизировать в клетках сосудистого эндотелия, но и синтезировать простагландины достаточно быстро и в больших количествах. Так, при острых повреждающих воздействиях, таких как анафилактическая, острая гипоксия, эмболизация, в оттекающей от легких крови резко возрастает содержание простагландинов [3]. Эндотелий легочных сосудов выполняет роль биологического фильтра для образующихся в тканях и органах биологически активных веществ и, одновременно синтезируя простациклин и ангиотензин II, играет исключительно важную роль в обеспечении оптимального состояния системной гемодинамики и в сохранении жидкого состояния крови.

Легкие осуществляют метаболизм ксенобиотиков при участии таких ферментных систем, как гидролазная, протеазная, антипротеазная, оксидантная и др. [3]. Альвеолоциты II типа и клетки Клара содержат различные микросомальные ферменты, которые участвуют в метаболизме лекарственных препаратов. Дисбаланс ферментативной реакции в процессе биотрансформации лекарственного вещества приводит к высвобождению токсичных метаболитов, которые вызывают выработку биологически активных веществ, способствующих повреждению ткани легких [13].

Богатое кровоснабжение легких, многообразие нереспираторных функций, метаболическая и иммунная активность легких, а также индивидуальная чувствительность пациентов создают предпосылки для повреждающего действия лекарств.

Механизмы развития нежелательных побочных эффектов

Клинические фармакологи выделяют четыре основных механизма развития нежелательных побочных эффектов лекарственных препаратов [4].

1. *Прямое токсическое действие* препарата, повреждающее клетки и ткани организма, имеющее дозозависимый характер. Токсические эффекты не всегда связаны с использованием высоких доз препаратов и зависят от внутренних факторов — индивидуальной чувствительности, обусловленной метаболизмом (генетически детерминированы), функциональным состоянием печени и почек.
2. *Фармакокинетический механизм*, при котором изменяются абсорбция, распределение, метаболизм и элиминация лекарственного препарата.
3. *Фармакодинамический механизм* реализуется через рецепторы или мишени, расположенные в различных органах и системах.
4. *Лекарственное взаимодействие* может приводить к развитию нежелательных эффектов как по фармакокинетическому, так и по фармакодинамическому механизмам.

Важную роль в формировании нежелательных побочных эффектов играют фармакогенетические механизмы. Относительно мало известно о фармакокинетических свойствах лекарственных средств у отдельных пациентов. В то же время индивидуальная фармакокинетика лекарственного препарата в значительной степени определяет его эффективность и вероятность развития побочных действий. Различные наследуемые изменения в генах (аллельные варианты) могут приводить к нарушениям фармакокинетики и/или фармакодинамики лекарственного препарата. В результате изменения фармакологического ответа могут развиваться нежелательные побочные эффекты [4].

Лекарственные повреждения легких развиваются по следующим механизмам [11].

1. Механизм окислительного повреждения клеток.
2. Прямое цитотоксическое действие (может усугубляться окислителями).
3. Внутриклеточное отложение фосфолипидов.
4. Иммунные реакции.

В патогенезе лекарственно-индуцированных повреждений легких особое место отводится свободнорадикальному поражению из-за высокого кислородного потенциала легких. Свободные радикалы напрямую с преодолением антиоксидантной защиты или опосредованно через привлечение провоспалительных цитокинов участвуют в повреждении легочных структур и прогрессировании пневмосклероза [7, 29]. Развитие фосфолипидоза легких лежит в основе пневмотоксичности амиодарона [31]. Примером иммуноопосредован-

ного повреждения является медикаментозно-индуцированная СКВ [26, 30, 32].

Факторы риска развития медикаментозного повреждения легких

- Фармакологические свойства лекарственного препарата (активное и вспомогательные вещества).
- Индивидуальная восприимчивость пациентов, обусловленная генетически детерминированной метаболической способностью или иммуноопосредованной гиперчувствительностью.
- Возраст пациентов. Дети и пожилые люди составляют особую категорию, где требуется внимательное отношение к дозированию препаратов. Незрелая или нарушенная способность инактивировать свободные радикалы и снижение функции почек может объяснять эти особенности у данных возрастных категорий. У пожилых пациентов с возрастом снижается количество β -адренорецепторов и их чувствительность к β -адреноблокаторам и β_2 -адреномиметикам.
- Функциональное состояние органов и систем, участвующих в биотрансформации лекарственного препарата. На степень абсорбции влияют моторика ЖКТ, абсорбционная способность слизистой оболочки ЖКТ и метаболизм при первичном прохождении препарата через печень. Распределение лекарственного препарата в тканях и органах зависит от скорости регионального кровотока, плазменных и тканевых белков, связывающих часть препарата. Связь с белками может изменяться при хронической почечной недостаточности (конкурирование эндогенных продуктов обмена с лекарственным препаратом за связь с альбумином), при печеночной недостаточности (конкурирование билирубина за альбуминовую связь), при исходной гипопроотеинемии. Элиминация лекарственного препарата или его метаболитов зависит от состояния органов выделения. Замедление метаболизма приводит к кумуляции лекарственного препарата, повышению риска развития токсических эффектов.
- Тяжесть основного заболевания, по поводу которого назначается лекарственный препарат или комбинация препаратов, и наличие сопутствующих заболеваний, особенно аутоиммунного характера.
- Хронические заболевания легких.
- Образ жизни: интенсивная физическая нагрузка увеличивает скорость выведения лекарственных препаратов, а вегетарианское питание замедляет биотрансформацию лекарств.
- Курение способствует ускорению метаболизма некоторых препаратов [4]. Компоненты та-

бачного дыма потенцируют лекарственно-индуцированные повреждения легких за счет усиления выработки свободных радикалов и активации интерстициальных макрофагов [2], а также в результате изменения структуры α -1-антитрипсина и нарушения способности ингибировать нейтрофильную эластазу [7].

- Лучевая терапия может вызвать радиационный пневмонит, способствовать развитию или усугублению лекарственного повреждения легких [19]. Риск пневмотоксичности рентгенотерапии обусловлен синергидным образованием реактивных форм кислорода, которые преодолевают антиоксидантную защиту легких [7].

Диагностика

На сегодняшний день нет четко установленных критериев медикаментозного повреждения легких, и связь с конкретным препаратом чаще всего вероятная. Один и тот же лекарственный препарат может вызвать различные формы повреждения легких, как и одинаковые по характеру повреждения легких могут быть вызваны разными препаратами. Наиболее важной частью диагностической оценки лекарственного повреждения легких является тщательно собранный анамнез. Пациента следует опросить обо всех принимаемых препаратах, в том числе выписываемых без рецепта, витаминах, пищевых добавках, растительных препаратах и чаях, офтальмологических растворах и кремах для местного применения. Необходимо получить информацию о дозах, продолжительности лечения, а также периоде с первого применения препарата до появления симптомов.

Клинические проявления и большинство диагностических данных неспецифические. Изменения могут быть различной степени тяжести — от малосимптомных летучих инфильтратов до жизнеугрожающих состояний по типу тяжелого ОРДС [2]. Наиболее значимым в установлении диагноза медикаментозного повреждения легких является исчезновение симптомов после прекращения приема препарата. Устранение побочных реакций может занять продолжительное время, особенно препаратов с длительным периодом полувыведения. Окончательным подтверждением лекарственного повреждения легких мог бы быть положительный тест повторного назначения. Однако данное исследование не рекомендуется у пациентов с риском развития серьезных и угрожающих жизни побочных реакций. Повторное назначение «виновного» препарата может привести к усугублению поражения легких и летальному исходу.

Нет ни одного диагностического теста, который может окончательно подтвердить диагноз медикаментозного повреждения легких. Диагностика основывается на исключении других причин легочной патологии. С диагностической целью используются обзорная рентгенография грудной клетки и КТ с

высоким разрешением; функциональные легочные тесты, включая определение ДСЛ; БАЛ: обнаружение плазматических и тучных клеток, эозинофилов свидетельствует о токсическом лекарственном поражении легких (см. рис. 15.85). Биопсия легочной ткани помогает исключить другие причины поражения легких. У пациентов, принимавших амиодарон, трансбронхиальное гистопатологическое исследование и цитологические анализы подтверждают точный диагноз лекарственного поражения легких (см. рис. 15.86) [13].

Различные проявления лекарственного повреждения легких необходимо дифференцировать от других клинических проявлений, в том числе от инфекции и лихорадки у пациентов с ослабленным иммунитетом, диффузных рентгенологических изменений, которые могут быть похожи на легочные реакции, индуцированные химио-

терапией. Необходима тщательная оценка клинической ситуации для установления диагноза и определения тактики ведения пациента.

В диагностике помогают предшествующие сообщения о лекарственно-индуцированном поражении легких. Более 400 состояний и синдромов лекарственного повреждения легких, возникших на фоне медикаментозной терапии каких-либо заболеваний, зарегистрированы на сайте <http://www.pneumotox.com/>. Они систематизированы в 20 групп, в каждой группе имеются подгруппы в зависимости от формы поражения легких (табл. 15.18). Приводятся частота случаев повреждения легких, связанных с конкретным лекарственным препаратом, и ссылки на их описание в литературе. Поиск можно осуществлять как по лекарственным препаратам, так и по характеру повреждения легких.

Таблица 15.18. Клинические проявления медикаментозного повреждения легких

Группа	Характер поражения легких
I	Interstitial/parenchymal lung disease — интерстициальные/паренхиматозные болезни легких (острый и подострый пневмонит; эозинофильная пневмония — легочные инфильтраты и эозинофилия; ОП; легочный фиброз; субклинические паренхиматозные тени и др.)
II	Pulmonary edema — ARDS — отек легких — ОРДС (некардиогенный отек легких; ОРДС; ОРДС и гемолитико-уремический синдром; гипоксемия, артериальная десатурация и др.)
III	Pulmonary hemorrhage — легочное кровотечение (диффузное альвеолярное кровотечение; пневморенальный синдром; кровохарканье; гематома и др.)
IV	Airway involvement — поражение дыхательных путей (бронхоспазм, хрипы, астма; кашель; облитерирующий бронхиолит; некроз дыхательных путей и др.)
V	Pleural and/or pericardial involvement — плевры и/или перикарда вовлечение (плевральный, перикардальный выпот; гемоторакс; пневмоторакс; хилоторакс; острый плеврит; полисерозит; утолщение плевры и др.)
VI	Pulmonary vasculopathy — легочная васкулопатия (легочный эмболизм; ЛАГ; васкулит или капиллярит и др.)
VII	Mediastinal changes/involvement — средостения изменения/вовлечение (лимфоаденопатия; липоматоз; медиастинит; гематома и др.)
VIII	Central/large airway involvement — центральных/крупных дыхательных путей поражение (ангиоотек; гематома; обструкция верхних дыхательных путей и др.)
IX	Neuromuscular/CNS involvement — Disordered breathing during sleep — нейромышечные/ЦНС поражения — нарушения дыхания во сне (паралич диафрагмы; респираторная дискинезия; гиповентиляция; миастения и др.)
X	Systemic reactions, syndromes or conditions — системные реакции, синдромы или состояния (эозинофильный гиперчувствительный синдром; антифосфолипидный синдром; волчаночный синдром; анафилаксия и др.)
XI	Miscellaneous — разное
XII	Cardiovascular involvement/toxicity — сердечно-сосудистые поражения/токсичность
XIII	Neoplastic conditions — опухолевые состояния (рак легкого; лимфопролиферативные заболевания; мезотелиома и др.)
XIV	Hemoglobinopathies — Abnormal Hb states (acquired) — гемоглобинопатии — абнормальные состояния Hb (приобретенные)
XV	Pathology — патология
XVI	Imaging — имидж-диагностика
XVII	Infections — инфекции
XVIII	Distinctive patterns: 'Eye-catchers' — особые формы: «Нечто, бросающееся в глаза»
XIX	Cytology, biochemistry of BAL or pleural fluid — цитология, биохимия БАЛ или плевральной жидкости
XX	Pediatric drug-induced & iatrogenic respiratory disease — педиатрические лекарственно-индуцированные и ятрогенные заболевания органов дыхания

Лечение

Определяющим фактором в лечении лекарственно-индуцированных заболеваний легких является отмена препарата. Большинство легочных реакций обратимы после прекращения поступления препарата в организм. Не всегда это возможно, если препарат используется по жизненным показаниям. В таких случаях рекомендуется лечение минимально возможной дозой и добавление кортикостероидов [17]. Использование кортикостероидов бывает полезным при большинстве лекарственных повреждений легких. Однако нет универсальных рекомендаций по дозам и длительности их использования. Это может быть пульс-терапия высокими дозами или длительный прием низких доз кортикостероидов. Все зависит от конкретной клинической ситуации, выраженности симптомов и тяжести состояния пациента.

В ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России проводились 2 исследования по изучению клинической эффективности ацетилцистеина у больных ОРДС на ранних стадиях и влияния длительной терапии ацетилцистеином на динамику клинических и функциональных изменений у больных, перенесших острое повреждение легких/ОРДС, вызванный вирусом гриппа А/Н1N1. В первом исследовании 37 больных ОРДС (основная причина ОРДС — пневмония, в том числе вызванная вирусом гриппа А/Н1N1) на ранних стадиях получали ацетилцистеин в дозе 70 мг/кг массы тела в виде постоянной внутривенной инфузии в течение 10–12 ч в сутки 7 дней. Терапия ацетилцистеином приводила к быстрому и значительному улучшению показателей оксигенации, повышению сердечного индекса и ударного объема левого желудочка, к уменьшению числа случаев синдрома полиорганной недостаточности, но не оказывала влияния на летальность больных ОРДС [5]. Во втором исследовании клинико-функциональные параметры пациентов, принимавших ацетилцистеин в дозе 1800 мг/сут перорально в течение 3 мес, сравнивали с показателями больных, не получавших данной терапии. Терапия ацетилцистеином привела к более быстрому улучшению ДСЛ (DL_{CO}) через 3 мес и приросту дистанции в 6-минутном шаговом тесте [6].

Вероятно, использование ацетилцистеина в высоких дозах было бы полезно и при ОРДС вследствие лекарственного повреждения легких. Однако клинических исследований, подтверждающих данное предположение, нет.

В исследовании на животных показано, что будесонид смягчает повреждение легких, вызванное большим объемом вентилиации, вероятно, за счет влияния на проницаемость эпителия, уменьшения отека, подавления местного и системного воспаления, а также снижения апоптоза [14].

Для минимизации медикаментозных повреждений легких и связанных с ними летальных ис-

ходов важно знать наиболее общие группы лекарственных препаратов (табл. 15.19), которые могут вызвать повреждения легких, и помнить о возможных побочных эффектах препаратов на дыхательную систему [12, 22–28].

Химиотерапевтические препараты

- Антибиотики.
- Алкилирующие препараты.
- Антиметаболиты.
- Подофиллотоксины.
- Винбластин.
- Полностью транс-ретиноевая кислота[®].
- Иринотекан и топотекан.
- Таргетная терапия.

Химиотерапевтические препараты широко используются в онкологии для лечения солидных новообразований и гематологических злокачественных заболеваний. Помимо этого, все чаще используются их иммуносупрессивные свойства для лечения различных воспалительных заболеваний.

Задачей врача является определение связи химиотерапевтического препарата с теми изменениями, которые происходят в легких, как правило, на основе диагностики исключения, и принятие решения о продолжении или прекращении лечения препаратом, который потенциально может спасти жизнь пациенту.

В случае использования комбинированных режимов химиотерапии довольно сложно определить виновный лекарственный препарат. Легочные реакции стали серьезной проблемой, особенно при использовании схем лечения, содержащих блеомицин, метотрексат, циклофосфамид и множество новых препаратов [18, 20].

Считается, что у 10–20% пациентов, перенесших химиотерапию, развиваются респираторные симптомы, непосредственно связанные с лечением [28, 34]. Особое внимание следует уделить профилактике оппортунистических инфекций.

Клиническая картина побочных эффектов химиотерапевтических препаратов

Общими симптомами являются непродуктивный кашель, одышка, лихорадка (присутствует не всегда и, как правило, без озноба). Симптомы могут появляться остро — во время или после введения препарата в случае реакции гиперчувствительности, могут развиваться постепенно — от нескольких недель до нескольких лет после первого применения химиопрепарата, а также могут проявляться спустя годы после прекращения приема химиопрепарата, возможна их реактивация после легкой терапии [12, 17, 43]. При *аускультации легких* часто выслушиваются хрипы, которые являются неспецифическим признаком.

Рентгенограмма грудной клетки в случаях химиотерапевтического повреждения легких мо-

Таблица 15.19. Основные группы лекарственных препаратов и средств медицинского применения, вызывающие повреждение легких

Группа	Препараты
Химиотерапевтические препараты:	
<i>цитотоксические</i>	Азатиоприн Блеомицин Бусульфан Винбластин Зиностатин [Ⓛ] Интерлейкин-2 человека рекомбинантный Мелфалан Митомицин С* Нитрозомочевины препараты (кармустин, ломустин и др.) Прокарбазин Хлорамбуцил Циклофосфамид Этопозид
<i>нецитотоксические</i>	Блеомицин* Цитозин-арабинозид ^{Ⓛ*} Гемцитабин* Метотрексат* Прокарбазин*
Антибиотики	Амфотерицин В* Нитрофурантоин Сульфасалазин
Противовоспалительные средства	Ацетилсалициловая кислота* Соли золота Интерфероны Антагонисты лейкотриенов Метотрексат Нестероидные противовоспалительные препараты Пеницилламин*
Анальгетики	Плацидил ^{Ⓛ*} Пропоксифен ^{Ⓛ*} Салицилаты*
Внутривенные препараты	Препараты крови* Препараты для склеротерапии*
Ингалянты	Масло Кислород*
Сердечно-сосудистые препараты	Амиодарон* Ингибиторы АПФ Антикоагулянты β-адреноблокаторы* Дипиридамол Флекаинид [Ⓛ] Протамина сульфат (Протамин*)* Токаинид [Ⓛ]
Запрещенные вещества	Героин ^{Ⓛ*} Метадон ^{Ⓛ*} Метилфенидат [Ⓛ] Кокаин
Препараты разных групп	Супрессоры аппетита Бромокриптин Дантролен Гидрохлортиазид (Гидрохлортиазид*)* Метисергид [Ⓛ] Токолитики* Трициклические антидепрессанты* L-триптофан [Ⓛ] Рентгеноконтрастные средства Тальк
Лучевая терапия	

* Как правило, вызывают острую или подострую ДН.

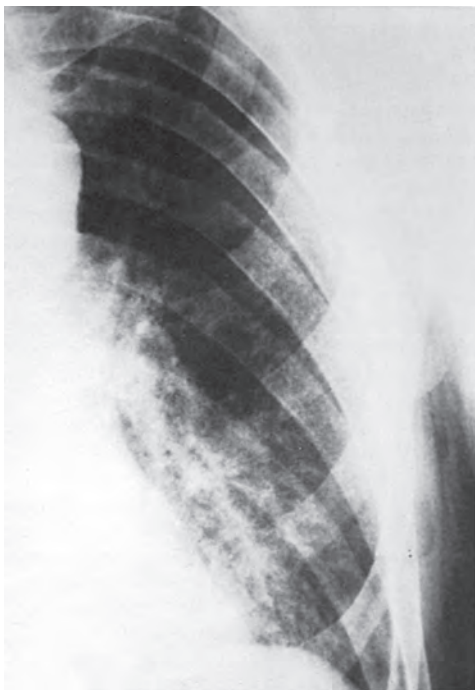


Рис. 15.70. Картина цитотоксического медикаментозного альвеолярно-интерстициального повреждения легкого [12]

жет быть без изменений в течение длительного времени, прежде чем появятся типичные изменения легочного рисунка в виде диффузного интерстициально-инфильтративного процесса. Рентгенологическая картина имеет диффузный смешанный альвеолярно-интерстициальный характер, который является признаком ранних эффектов химиотерапевтических препаратов (рис. 15.70). В некоторых случаях может появляться плевральный выпот.

Функциональные исследования легких выявляют снижение ДСЛ (DL_{CO}) по сравнению с исследованием до начала лечения. Диффузия монооксида углерода может снижаться на дни или недели раньше того, как уменьшатся легочные объемы, появятся симптомы и рентгенологические изменения [34]. В нескольких проспективных исследованиях ДСЛ использовалась для раннего выявления начала легочных реакций и своевременного прекращения введения химиотерапевтических препаратов для того, чтобы минимизировать прогрессирование лекарственного повреждения легких [35].

БАЛ наибольшую информативность представляет для исключения инфекционного процесса. Его результаты для оценки ранних повреждений легких от химиотерапевтических препаратов достаточно вариабельны [12].

Антибиотики и их производные

Блеомицин

Блеомицин представляет собой антибактериальное химиотерапевтическое средство. Он был выделен в 1966 г. из *Streptomyces verticillus*. Его спо-

собность оказывать негативное влияние на легкие была выявлена достаточно быстро и с тех пор является одним из основных факторов, ограничивающих его применение в клинической практике. Частота пневмотоксического действия блеомицина колеблется от 0 до 46% [12]. Исследование легочной функции и рентгенография грудной клетки показывают, что у 20% пациентов, получавших блеомицин, развивается токсическое поражение легких, и до 3% из них умирают от легочных осложнений [34, 36].

Основными механизмами антинеопластического действия блеомицина являются прямое цитотоксическое действие, предотвращение ангиогенеза опухоли, стимуляция продукции различных цитокинов и образование свободных радикалов в результате формирования комплекса между двухвалентным железом и кислородом [37, 40]. Последний эффект объясняет увеличение токсичности блеомицина при вдыхании воздуха с высоким содержанием кислорода, что происходит во время анестезии и в послеоперационном периоде [41, 42]. Чувствительность к повышенному содержанию кислорода в воздухе может сохраняться месяцы и годы после прекращения приема препарата.

Одним из наиболее значимых факторов развития блеомицин-индуцированного поражения легких является кумулятивная токсичность. Пневмотоксичность значительно возрастает при получении суммарной дозы более 450 единиц, а при получении суммарной дозы более 550 единиц была отмечена 10-процентная смертность. В то же время при наличии факторов риска и доза 50 единиц блеомицина может быть достаточной для развития легочных осложнений.

Большое значение имеет способ введения блеомицина: быстрое внутривенное вливание чаще приводит к легочным осложнениям, чем медленная инфузия и внутримышечные инъекции.

Блеомицин метаболизируется ферментом блеомицин-гидролазой преимущественно в почках. При почечной недостаточности нарушается метаболизм препарата и повышается токсичность. Блеомицин-гидролаза присутствует в большинстве тканей, за исключением легких и кожи. Отсутствие детоксицирующего фермента в коже объясняет изменения, подобные склеродермии, которые иногда наблюдаются при лечении блеомицином [37].

Лучевая терапия сама по себе является распространенной причиной легочных осложнений и, помимо этого, способствует образованию свободных радикалов, токсичных как для опухолевых клеток, так и для окружающих тканей. Одновременное применение блеомицина и лучевой терапии может проявить синергизм в отношении побочных действий. Лечение блеомицином может также реактивировать радиационное поражение легких, возникшее ранее во время лучевой терапии [43].

Токсичность блеомицина может увеличиваться при совместном применении нескольких химиотерапевтических препаратов.

Для мониторинга побочных действий и раннего выявления токсического повреждения легких во время лечения блеомицином целесообразно использовать функциональные тесты и КТ грудной клетки. Прогрессивное падение DL_{CO} свидетельствует о необходимости прекращения лечения блеомицином [44]. Изменения ЖЕЛ и капиллярного кровотока также являются предикторами пневмотоксичности блеомицина [45]. Высокая чувствительность КТ позволяет установить токсическое повреждение легких блеомицином на ранней стадии. В одном исследовании из 100 пациентов, получавших блеомицин, изменения на КТ грудной клетки были у 38%, в то время как изменения на рентгенограммах — только у 15% [46]. В клинической практике рекомендуется проведение КТ только при наличии специфических симптомов.

Были описаны и другие, более редкие, формы блеомицин-индуцированного повреждения легких: пневмоторакс; пневмомедиастинум; гиперчувствительный пневмонит, характеризующиеся лихорадкой и эозинофилией в периферической

крови или БАЛ [34, 35]; узловые поражения легких (рис. 15.71, а), имитирующие метастазирование опухоли, для дифференциальной диагностики которых необходимо проведение биопсии [47]. Несмотря на то что пневмотоксичность блеомицина проявляется диффузным альвеолярным повреждением (рис. 15.71, б), узловые образования дают гистологическую картину ОП (рис. 15.71, в) [26].

При подозрении на развитие токсического повреждения легких отмена блеомицина оправдана, рекомендуется назначение кортикостероидов. Целесообразно избегать высоких концентраций кислорода во вдыхаемом воздухе и сопутствующей лучевой терапии, а также следует контролировать функцию почек в течение всего периода лечения. В одном исследовании было показано, что если пациент выживает после острого повреждения легких блеомицином, то с течением времени состояние легких может существенно улучшиться [48]. Однако если сформировался значительный фиброз, процесс может прогрессировать несмотря на введение кортикостероидов. Гистологически терминальная стадия блеомицин-индуцированного пневмонита напоминает картину ОИП [22].

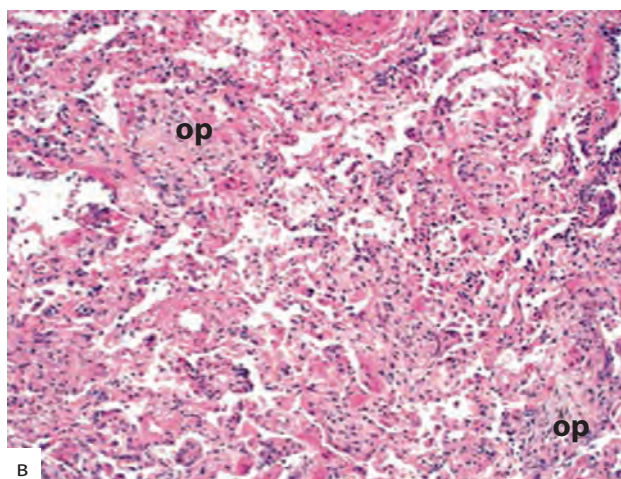
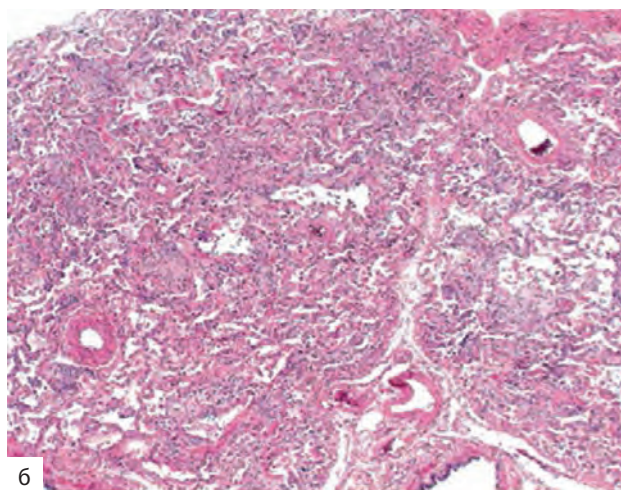
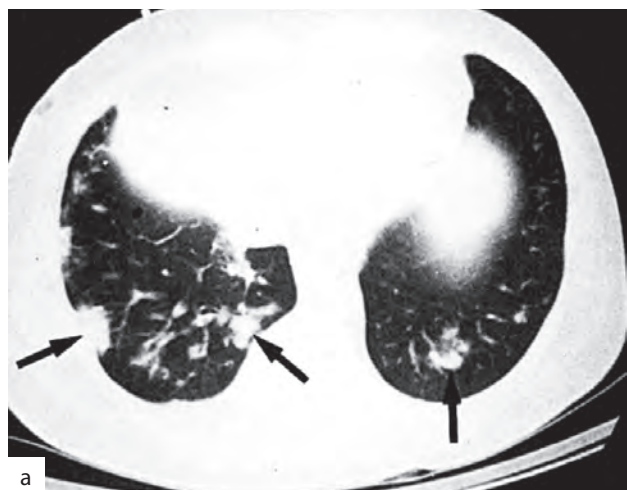


Рис. 15.71. Индуцированное блеомицином заболевание легких: а — компьютерная томограмма грудной клетки показывает узловой характер повреждения (стрелки); б — гистологическая картина диффузного альвеолярного повреждения; в — организующаяся пневмония (ор) [12]

Митомицин С

Митомицин С используется для лечения опухолей мочевого пузыря, рака легкого, рака прямой кишки, метастатического рака молочной железы, метастатических опухолей печени и злокачественных опухолей пищевода. Частота митомицин-индуцированного пневмонита составляет от 8 до 39% [49, 50]. Подобно блеомицину, имеется прямая зависимость между кумулятивной дозой митомицина и частотой легочных проявлений. Развитие фиброза легких маловероятно при использовании дозы менее 30 мг/м². Высокое содержание кислорода во вдыхаемом воздухе, лучевая терапия и одновременное применение других химиотерапевтических препаратов, таких как блеомицин, доксорубин или циклофосфамид, повышает пневмотоксичность.

Симптоматика, рентгенологическая картина и гистологические результаты митомицин-индуцированного пневмонита аналогичны блеомицину и алкилирующим препаратам. Отличие заключается в том, что DL_{CO} может не изменяться до появления клинических симптомов, что делает ее ненадежным предиктором токсического повреждения легких [50]. Кроме того, терапия кортикостероидами дает более существенный эффект, чем при других формах повреждения легких, связанных с химиотерапией.

Помимо митомицин-индуцированного пневмонита, имеются сообщения о развитии микроангиопатии, гемолитической анемии, некардиогенного отека легких, ЛГ, почечной недостаточности и легочной вено-окклюзионной болезни [51, 52]. У большинства пациентов побочные эффекты развились между 6-м и 12-м месяцами после начала химиотерапии. У половины пациентов развивался ОРДС с летальностью, достигающей 95% [52]. Смертность у пациентов с митомицин-индуцированным гемолитико-уремическим синдромом, у которых не развивается ОРДС, составляет 50% [51]. Микроангиопатические изменения с гиперплазией интимы артериол в легких и почках сопровождаются формированием капиллярных фибриновых тромбов. Лечение является поддерживающим, с использованием плазмозамещающих растворов, диализа и кортикостероидов.

Другие противоопухолевые антибиотики

Множество других химиотерапевтических антибиотиков способны вызывать респираторные осложнения, хотя комбинированные химиотерапевтические режимы затрудняют верификацию связи с каким-либо конкретным препаратом.

Доксорубин — антрациклиновый препарат, кумулятивный эффект которого проявляется кардиотоксичностью с возможным развитием кардиогенного отека легких (КОЛ). Редкие случаи интерстициальных пневмоний были описаны в комбинации с другими препаратами, как правило, с митомицином С. Инфузионные реакции с

одышкой могут наблюдаться у 5–10% пациентов, получавших пегилированный липосомальный доксорубин.

Эпирубин — аналогичный препарат с меньшим количеством побочных эффектов. Легочные осложнения редки, но могут появляться в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами.

Митоксантрон является ингибитором топоизомеразы II типа, используется в лечении рассеянного склероза, острого лимфолейкоза, острого миелоидного лейкоза, рака молочной железы, рака печени, лимфомы Ходжкина и рака предстательной железы. Были описаны редкие случаи подострого течения интерстициальных пневмоний [18].

Актиномицин D® может вызывать реактивацию предшествующего радиационного пневмонита [43].

Алкилирующие средства**Бусульфан**

Бусульфан с 1961 г. используется для лечения хронических миелопролиферативных заболеваний и обладает значительной легочной токсичностью, обнаруженной вскоре после начала его применения. Частота легочных осложнений составляет от 2,5 до 43% [53]. Повреждение легких может развиваться через 6 нед после начала терапии, но чаще всего респираторные симптомы появляются от 8 мес до 10 лет от начала терапии, в среднем — около 3,5 лет. Смертность чрезвычайно высока и достигает 80% [43]. Нет эффективной терапии и нет ясного понимания значения отмены препарата с добавлением или без кортикостероидов, хотя это и рекомендуется. Не обнаружено очевидных факторов, усугубляющих пневмотоксичность, за исключением сопутствующей терапии другими химиотерапевтическими препаратами или лучевой терапии. Возраст и кумулятивная доза не играют никакой важной роли [12].

Рентгенограмма имеет картину смешанного альвеолярно-интерстициального процесса в большей степени, чем при лечении другими химиопрепаратами. Вероятно, это связано с высокой степенью десквамации поврежденных эпителиальных клеток в альвеолярном пространстве и появлением атипичных альвеолоцитов II типа с заметно увеличенным плеоморфным ядром и выступающими ядрышками [16] (рис. 15.72).

У некоторых пациентов, получающих бусульфан, этот процесс настолько выражен, что протекает как легочный АП. Однако эта форма АП более резистентна к лечебному лаважу, чем идиопатический легочный АП.

Циклофосфамид

Циклофосфамид широко используется в комбинированной химиотерапии злокачественных гематологических заболеваний и солидных опухолей,

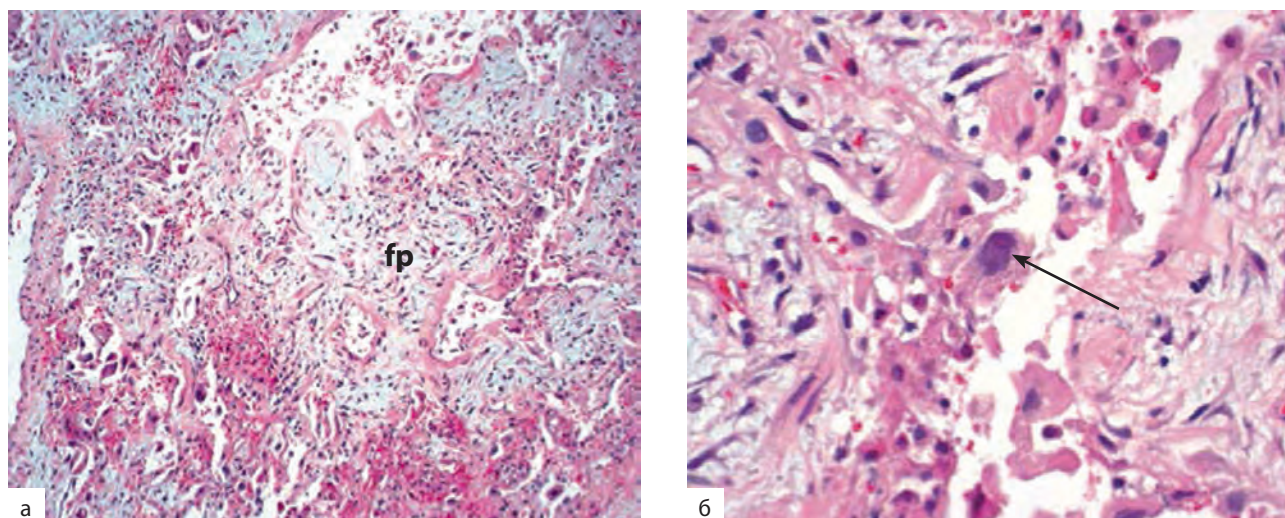


Рис. 15.72. Бусульфан-индуцированное диффузное альвеолярное повреждение: а — атипичные альвеолоциты II типа, интерстициальная организация с отеочной фибробластической пролиферацией (fp) и хорошо различимыми гиалиновыми мембранами; б — атипичные альвеолоциты II типа (стрелка) [12]

а также в лечении гранулематозного полиангиита. Пневмотоксичность циклофосамида оценивается около 1% [54]. Описаны две формы индуцированного циклофосамидом пневмонита: с ранним началом — 1–6 мес после первого применения препарата, реагирующим на отмену циклофосамида, и с поздним началом, который развивается после нескольких месяцев или даже лет терапии, приводит к прогрессирующему фиброзу легких и двустороннему утолщению плевры и имеет минимальную реакцию на отмену циклофосамида или введение кортикостероидов [22, 54]. Нет четкой зависимости между дозой циклофосамида и развитием повреждения легких. Провоцирующими факторами являются кислород, лучевая терапия и сопутствующее введение других химиопрепаратов, таких как блеомицин, кармустин с целью подготовки к трансплантации костного мозга.

Хлорамбуцил

Хлорамбуцил используется для лечения хронических лимфоцитарных заболеваний. Клинические проявления, рентгенографические и гистологические изменения хлорамбуцил-индуцированного пневмонита такие же, как и при применении других алкилирующих препаратов [28]. Суммарная доза, превышающая 2 г, значительно увеличивает риск токсического повреждения легких. Проявляется, как правило, от 6 мес до одного года или более после начала терапии. Мониторинг функции легких, в частности DL_{CO} , позволяет выявить изменения на ранних этапах и своевременно отменить препарат. Имеется мало данных об эффективности терапии кортикостероидами.

Мелфалан

Мелфалан применяется в лечении множественной миеломы. Зафиксировано относитель-

но немного хорошо документированных случаев легочной токсичности, связанной с мелфаланом [55]. Мелфалан-индуцированные пневмониты могут быть острыми или подострыми. Чаще всего пациенты жалуются на резкое появление одышки, кашля и лихорадки. Нет специфических предикторов развития побочных эффектов. В целом, частота легочных побочных эффектов от мелфалана низкая, в связи с чем этот препарат широко используется в долгосрочном лечении миеломы.

Ифосфамид

Ифосфамид структурно связан с циклофосамидом и используется при лечении опухолей легких, яичек и молочной железы. В литературе есть сообщение о подостром интерстициальном пневмоните, хотя остается неясной именно роль ифосфамида, так как он был использован в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами. Описан один случай со смертельным исходом от острого ифосфамид-индуцированного пневмонита и случай метгемоглобинемии (по-видимому, вторичной) в результате взаимодействия 4-тиоифосфамида, метаболита ифосфамида и глутатиона и как следствие окислительного стресса [56].

Другие алкилирующие средства

Прокاربазин, в основном, используется в лечении лимфомы Ходжкина и глиобластомы. Иногда на фоне лечения появляется выраженная эозинофилия как реакция гиперчувствительности. Интерстициальный пневмонит с развитием необратимого фиброза бывает редко [57].

Оксалиплатин применяется при лечении заболеваний гортани и приводит к развитию диффузного альвеолярного повреждения, часто в сочетании с 5-фторурацилом. Во время инфузии препарата в 1,3% случаев развивались тяже-

лые анафилактические реакции. Эозинофильная пневмония встречается редко [58, 59].

Темозоломид является алкилирующим препаратом II поколения и входит в стандарт лечения глиобластомы в качестве адъювантной терапии в сочетании с лучевой терапией, а также используется в лечении метастатической меланомы. Описано мало побочных эффектов со стороны дыхательных путей, в основном это фарингит, синусит, кашель, инфекции верхних дыхательных путей и одышка. В клинических исследованиях II фазы пневмонит развивался у 4,8% пациентов. Отмечен один случай ОП после прекращения лечения [60].

Хлорозотоцин[®] — алкилирующий препарат, используемый в лечении нейроэндокринных опухолей, был связан с несколькими случаями легкого пневмонита, которые разрешились после отмены препарата и введения кортикостероидов [61].

Антиметаболиты

Метотрексат

Метотрексат входит в комбинации для лечения злокачественных опухолей, а также широко используется для лечения псориаза и ревматоидного артрита. Он нарушает метаболизм фолиевой кислоты, вследствие чего повреждаются реплицирующиеся клетки, что и приводит к различным, хорошо описанным побочным эффектам, в том числе подавлению костного мозга, воспалению слизистых оболочек, алопеции и желудочно-кишечным расстройствам. Пневмотоксичность развивается у 10% пациентов и редко приводит к летальным исходам. Одышка, непродуктивный кашель и лихорадка обычно начинаются от нескольких дней до нескольких недель после начала терапии, в редких случаях спустя месяцы или годы [62].

Метотрексат-индуцированный пневмонит (рис. 15.73) обычно регрессирует с добавлением или без кортикостероидов. Эозинофилия наблю-

дается в половине случаев и расценивается как реакция гиперчувствительности [34]. Ее особенностью является то, что она не обязательно повторяется при последующих введениях [63]. Примерно у одной трети пациентов еженедельно формируются гранулемы, идентифицированные при биопсии легких, что является необычным побочным действием по сравнению с другими химиопрепаратами [26]. Иногда отмечается лимфаденопатия прикорневых лимфатических узлов, что может имитировать манифестацию саркоидоза.

В отличие от большинства других химиотерапевтических препаратов, метотрексат-индуцированный пневмонит не зависит от дозы и не сопровождается предшествующим снижением DL_{CO} . Было несколько сообщений о летальных исходах после интратекального введения метотрексата с последующим пероральным приемом. У ряда пациентов возможно развитие оппортунистических инфекций, связанных с дефицитом Т-клеток, в частности, ПЦП [64].

Азатиоприн и меркаптопурин

Азатиоприн метаболизируется в меркаптопурин, именно он обладает цитотоксической способностью [25]. Частота азатиоприн-индуцированных пневмонитов достаточно низкая, учитывая его широкое применение для лечения опухолевых и неопухолевых заболеваний [55]. Тем не менее должна быть настороженность в отношении возможности развития этого побочного действия.

Цитозин-арабинозид[®]

Цитозин-арабинозид[®] является цитотоксическим препаратом, используемым для индукции ремиссии при остром лейкозе и других гематологических злокачественных заболеваниях до трансплантации костного мозга. Его использование в интенсивных режимах химиотерапии сопровождалось развитием некардиогенного отека

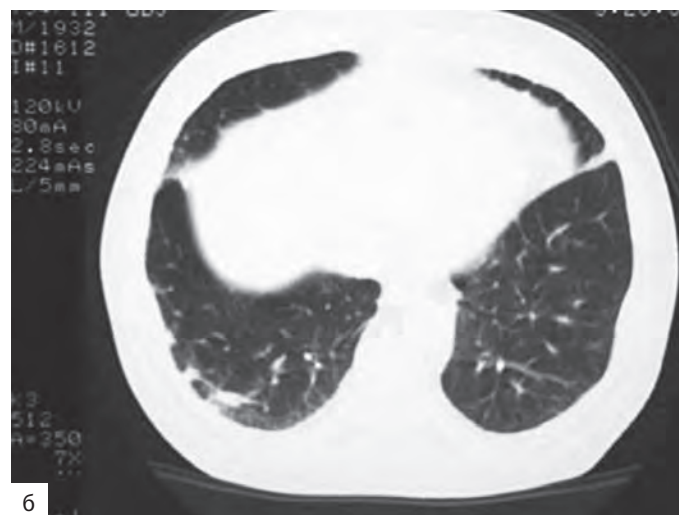


Рис. 15.73. Метотрексат-индуцированное заболевание легких у пациента с ревматоидным артритом: а — рентгенограмма грудной клетки; б — компьютерная томография грудной клетки [13]

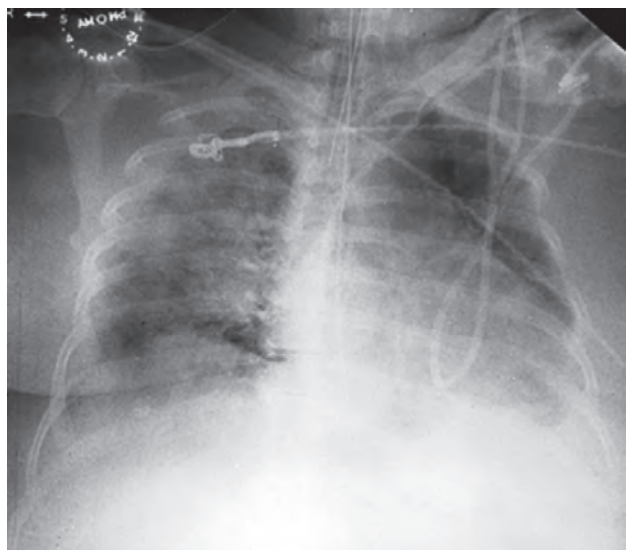


Рис. 15.74. Рентгенограмма 44-летней женщины. Острый некардиогенный отек легких, индуцированный цитозин-арабинозидом[®] [12]

легких с летальным исходом (рис. 15.74) [25]. Гистологическая картина ткани легких показывает существенное накопление внутри альвеол белкового материала без клеточной атипии и мононуклеарной инфильтрации, характерной для других цитотоксичных препаратов. В двух больших исследованиях показано, что у 13–28% пациентов развивался ОРДС во время введения препарата, и почти у половины появлялись симптомы в течение месяца после завершения лечения. Механизмы этой реакции неизвестны, но она сопряжена с высокой смертностью. Лечение в значительной степени поддерживающее, включающее механическую вентиляцию, поддержание водно-солевого баланса и профилактику инфекционных осложнений [145].

Гемцитабин

Гемцитабин по структуре и действию аналогичен цитозин-арабинозиду[®]. Он обладает высокой активностью в отношении немелкоклеточного рака легких, молочной железы, поджелудочной железы и яичников. Как правило, хорошо переносится. Наиболее распространенные побочные действия — супрессия костного мозга, тошнота, сыпь, повышение трансаминаз и отеки. Одышка развивается у 10% пациентов, а тяжелая одышка — у 5% [65–67]. Некардиогенный отек легких встречался в 0,1–7% случаев [68]. Есть 3 основные формы лекарственного повреждения легких, связанного с гемцитабином:

- 1) появление неспецифической одышки в течение нескольких часов или дней после начала лечения;
- 2) острая реакция гиперчувствительности с бронхоспазмом;

- 3) тяжелое поражение дыхательных путей с выраженной одышкой, которая может прогрессировать до угрожающей жизни ДН в течение нескольких часов после инфузии препарата (рис. 15.75).

В большинстве случаев легочные осложнения гемцитабина разрешались с прекращением его введения. В тяжелых случаях, помимо отмены гемцитабина, требовались добавление кортикостероидов, коррекция водно-солевого баланса и назначение диуретиков [65]. Также были описаны случаи диффузного альвеолярного кровоизлияния, легочные облитерирующие заболевания и тромботические микроангиопатии.

Флударабин

Флударабин широко используется в лечении хронических лимфопролиферативных заболеваний. Пневмотоксичность оценивается приблизительно в 8,6% в исследовании у 105 пациентов [69–71]. Одышка возникает в течение 3 дней после первого курса химиотерапии, хотя возможно и позднее начало легочных симптомов. Рентгенологически определяются интерстициальные или смешанные альвеолярно-интерстициальные изменения. Большинство пациентов реагируют на отмену препарата и добавление к терапии кортикостероидов [72].

Нитрозомочевина[®]

Соединения нитрозомочевины играют важную роль в лечении глиом и других опухолей ЦНС, а также используются в протоколах трансплантации костного мозга.

Пневмотоксичность колеблется от 1,5 до 20%, является дозозависимой и достигает 50% при получении суммарной дозы больше 1500 мг/м². Тем не менее возможно развитие легочных эффектов и при более низких дозах. Проявляется как острым повреждением легких, так и медленно развивающимся легочным фиброзом, преимущественно в верхних долях [73].

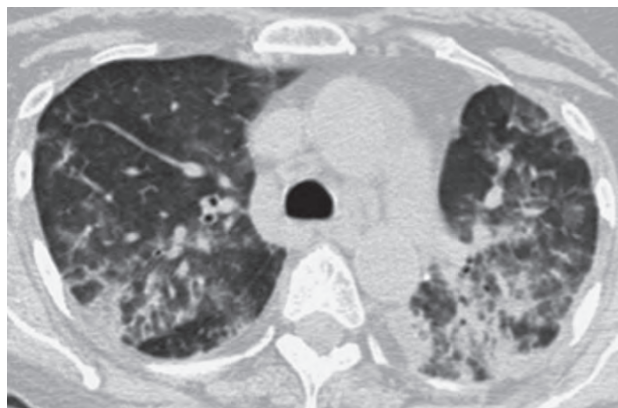


Рис. 15.75. Компьютерная томограмма гемцитабин-индуцированной смешанной альвеолярной и интерстициальной инфильтрации [12]

Продолжительность терапии до появления легочных побочных эффектов нитрозомочевины[®], как правило, составляет от 6 мес до 3 лет. Отмечен синергизм в отношении побочных действий при комбинации с циклофосфамидом, лучевой терапией и другими химиотерапевтическими препаратами. Терапия обычно состоит в отмене препарата и добавлении кортикостероидов, которые дают временный эффект [74].

Подофиллотоксины

Этопозид и тенипозид

Этопозид — ингибитор топоизомеразы II типа, широко используется в комбинированной химиотерапии немелкоклеточного и мелкоклеточного рака легкого. Несмотря на широкое использование, лишь несколько случаев этопозид-индуцированного пневмонита были зафиксированы [77]. Клинические проявления могут появиться вскоре после первого курса химиотерапии, хотя в большинстве случаев возникали после длительного лечения. Гистологическая картина характеризуется альвеолярным отеком, диффузным альвеолярным повреждением и атипией альвеолоцитов II типа. Терапия заключается в отмене препарата и назначении кортикостероидов, которые обеспечивают временное улучшение. Кроме того, этопозид может увеличивать уровни внутриклеточного метотрексата, и, таким образом, сочетание метотрексата и этопозидов проявляет синергизм в отношении побочных реакций.

Тенипозид вызывает реакции гиперчувствительности в 3,6–6,5% случаев. Пневмотоксичность может проявляться одышкой, бронхоспазмом и ЛГ [72].

Паклитаксел

Паклитаксел представляет собой сильнодействующий химиотерапевтический препарат, используемый при лечении рака легких, молочной железы и яичников. В литературе описаны хорошо задокументированные случаи пневмотоксичности паклитаксела, но неясна их частота. Респираторные симптомы — кашель, одышка, свистящее дыхание, стеснение в груди — появляются через несколько минут после введения препарата как проявления реакции гиперчувствительности I типа с образованием антител против паклитаксела [78]. На КТ грудной клетки (рис. 15.76) отмечаются интерстициальные и узловые изменения [79]. Проспективное исследование функции легких у 33 больных, получавших паклитаксел с карбоплатином (препарат с небольшим уровнем пневмотоксичности), показало изолированное снижение DL_{CO} без других клинических или рентгенологических признаков легочного повреждения [80]. В других исследованиях, проводимых у пациентов с карциномой легких, была отмечена значительная ранняя и поздняя легочная токсичность в 10 и 68% случаев, соответственно [81, 82].

Доцетаксел

Доцетаксел (Таксотер[®]) является высокоактивным химиопрепаратом для лечения рака молочной железы и немелкоклеточного рака легкого. Иногда встречаются реакции гиперчувствительности, которые хорошо поддаются кортикостероидам [83]. Комбинация доцетаксела и гемцитабина имеет большую вероятность вызывать тяжелое токсическое повреждение легких [84]. У некоторых пациентов могут развиваться синдром капиллярной утечки, периферические отеки, некардиогенный отек легких и/или плевральный выпот [85, 86]. Степень тяжести задержки жидкости может быть уменьшена путем профилактического лечения кортикостероидами [87].

Винбластин

Винбластин, алкалоид растения барвинок, является одним из старейших химиотерапевтических препаратов и все еще используется в широком разнообразии схем для лечения гематологических злокачественных новообразований и солидных опухолей. Традиционно считалось, что винбластин обладает низкой легочной токсичностью. Однако комбинация винбластина и митомицина C дает осложнения в виде бронхоспазма, интерстициального пневмонита и некардиогенного отека легких [88, 89].

Полностью транс-ретиноевая кислота[®]

Полностью транс-ретиноевая кислота[®] используется в лечении острой промиелоцитарной лейкемии, так как способствует дифференцировке миелоидных предшественников и стимулирует созревание клеток, что ведет к ремиссии. Также она уменьшает диссеминированное внутрисосудистое свертывание и геморрагические осложнения. Основной сложностью, ограничивающей ее использование, является развитие синдрома дифференциации (ранее назывался синдромом ретиноевой кислоты) у 25% пациентов, который может проявиться внезапно в промежутке между 2-м и 21-м днями лечения. Он состоит из диффузного отека, плевральных и перикардального выпотов, некардиогенного отека легких и может развиваться в генерализованный синдром капиллярной утечки (рис. 15.77). Как правило, это сопровождается гипотонией и острой почечной недостаточностью. Патогенез остается неясным; вероятно, это связано с массивным высвобождением цитокинов из новых зрелых миелоидных клеток и адгезии гранулоцитов в легочном эндотелии. В одном исследовании у 9 из 35 пациентов с промиелоцитарной лейкемией, получающих полностью транс-ретиноевую кислоту[®], развился ОРДС [90]. Внутривенная терапия кортикостероидами является эффективной, и профилактическое назначение пероральных кортикостероидов позволяет снизить до 10% осложнений.

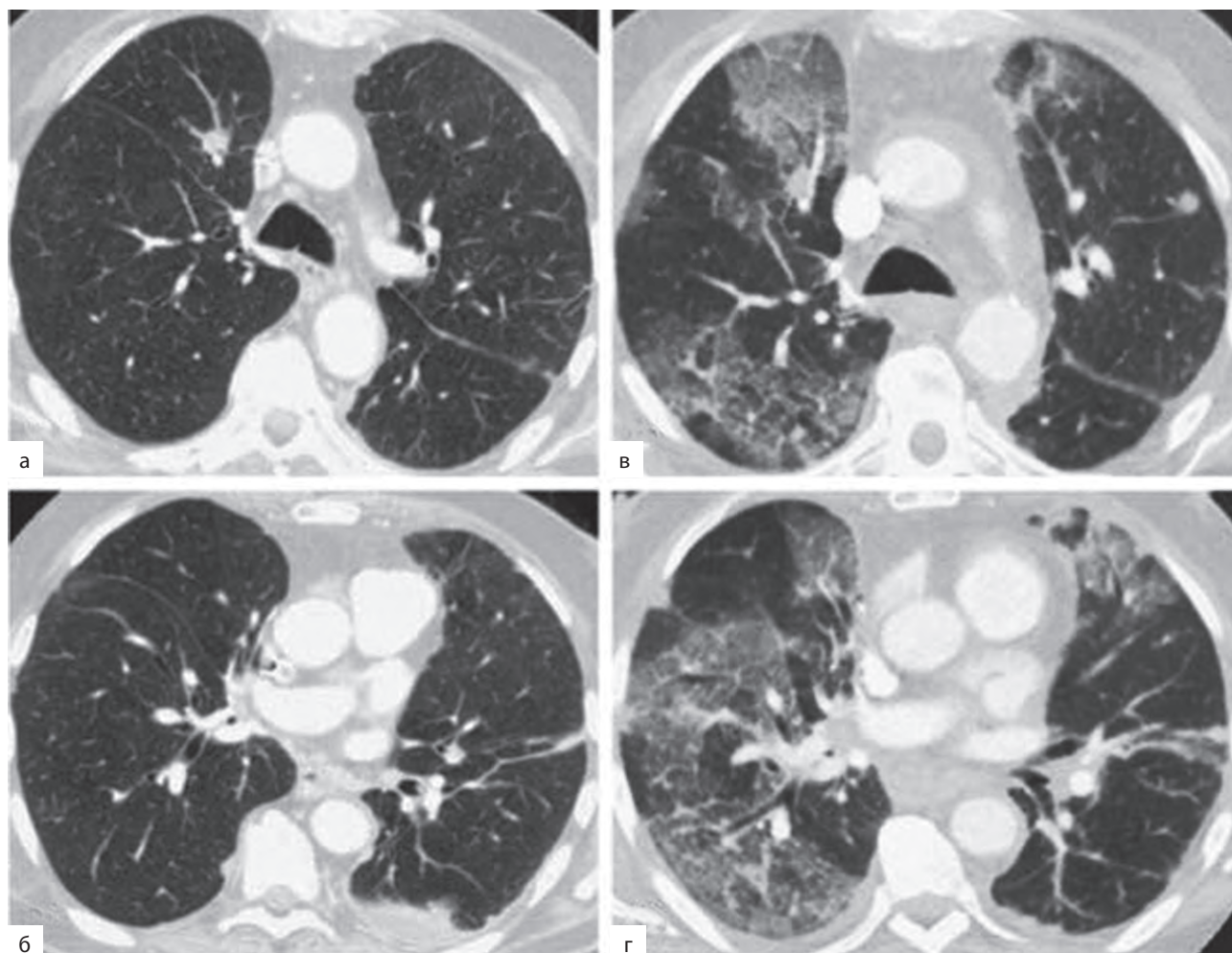


Рис. 15.76. Паклитаксел-индуцированное повреждение легких: а и б — компьютерные томограммы грудной клетки пациента с немелкоклеточным раком легкого до начала терапии паклитакселом; в и г — через 2 нед после начала терапии паклитакселом, показывает интервал развития мультифокальных изменений по типу «матового стекла» [12]

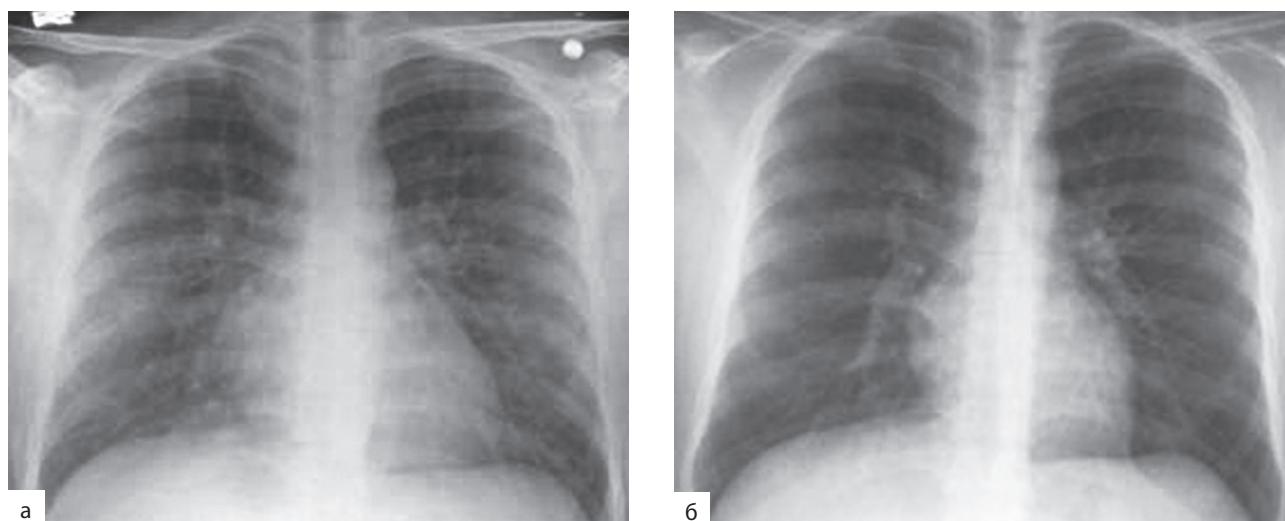


Рис. 15.77. Синдром ретиновой кислоты: а — рентгенограмма выполнена вскоре после начала терапии, когда у пациента развились почечная недостаточность и периферические отеки. Определяются мультифокальные двусторонние тени, согласующиеся с острым повреждением легких и синдромом капиллярной утечки; б — рентгенограмма грудной клетки после отмены терапии и кортикостероидной терапии показывает разрешение процесса [12]

Смертность, связанная с полностью транс-ретиноевая кислота[®]-индуцированной легочной токсичностью, оценивается около 9%. Гистологическое исследование выявляет интерстициальную инфильтрацию миелоидными клетками. При прогрессировании легочный синдром включает наличие миелоидных и бластных клеток в БАЛ, узловых изменений на рентгенограмме, легочный лейкостаз, некардиогенный отек легких, ОРДС, синдром Свита (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз) и диффузные альвеолярные геморагии [91].

Иринотекан и топотекан

Иринотекан — полусинтетический камптотецин[®], используется для лечения распространенного колоректального рака самостоятельно либо в комбинации с 5-фторурацилом, а также в некоторых клинических исследованиях лечения рака легкого. Исследования иринотекана в Японии зафиксировали 1,8% случаев пневмонита [92–94]. Клиническими особенностями в этих исследованиях были одышка, лихорадка и ретикулонодулярные легочные затемнения. Кортикостероиды у большинства пациентов эффективны, но у некоторых пациентов развилась фатальная ДН. Последующие исследования в США выявили кашель и одышку у 20% пациентов [95]. Многие из этих пациентов имели внутригрудные злокачественные опухоли. Лучевая терапия и существовавшие ранее болезни легких могут увеличить риск иринотекан-индуцированного интерстициального пневмонита.

Топотекан — аналогичный препарат и редко вызывает легочные осложнения, в том числе диффузное альвеолярное повреждение и облитерирующий бронхиолит.

Таргетная терапия

Моноклональные антитела

Развитие понимания патогенеза злокачественных процессов позволило определить специфические антигены опухолей, что привело к разработке таргетных иммунотерапевтических препаратов — специфических моноклональных антител.

Бевацизумаб

Бевацизумаб (Авастин[®]) представляет собой моноклональные антитела, нацеленные на фактор роста эндотелия сосудов и предназначенные для подавления неоангиогенеза опухоли. Используется в сочетании с традиционными химиотерапевтическими препаратами при лечении метастатического рака толстой кишки, почечно-клеточного рака, рака молочной железы, саркомы, рака яичников, глиобластомы, плоскоклеточного и немелкоклеточного рака легкого. Может давать геморрагические осложнения, включая фатальные легочные кровотечения, предположительно, в результате массивного некроза опухоли и преимущественно у пациентов с плоскоклеточным раком легкого. В то

же время бевацизумаб увеличивает частоту тромбоемболических осложнений в 2 раза. Это может объясняться вторичным повреждением эндотелия сосудистой стенки с активацией коагуляционного каскада. Были описаны случаи тромботической микроангиопатии с гипертензией и острой почечной недостаточностью, случаи застойной сердечной недостаточности, а также формирования трахеопищеводных и бронхопищеводных фистул при лечении рака легкого [96–99].

Цетуксимаб и панитумумаб

Цетуксимаб и панитумумаб — два препарата моноклональных антител, направленных против рецепторов эпидермального фактора роста, которые все чаще используют при лечении многих опухолей. Оба характеризуются низкой легочной токсичностью. ИЗЛ и легочный фиброз развивались у небольшого числа пациентов, а инфузионные реакции с бронхоспазмом и осиплостью голоса — в 23% случаев. Показано назначение кортикостероидов и отмена препарата [100, 101].

Трастузумаб и трастузумаб эмтанзин

Трастузумаб селективно связывается с белком рецептора-2 эпидермального фактора роста человека и используется в адъювантной терапии метастатического рака молочной железы. Как и в случае с другими моноклональными антителами, инфузионные реакции могут развиваться в 15% случаев и проявляться ангионевротическим отеком, лихорадкой и бронхоспазмом. Острая или подострая интерстициальная пневмония отмечена в 0,5% случаев, смертность составляет 0,1% [102].

Трастузумаб эмтанзин является конъюгатом антитела и лекарственного вещества, которое содержит трастузумаб и цитотоксический микротубулярный ингибитор. Он также используется при раке молочной железы и может вызывать острый пневмонит. Частота его достаточно низкая — от 0,8 до 1,2%, но может быть жизнеугрожающее течение, требующее отмены препарата [103].

Ритуксимаб

Ритуксимаб представляет собой синтетические (генно-инженерные) химерные моноклональные антитела мыши/человека, обладающие специфичностью к CD20-антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов. Утвержден в 1997 г. для лечения неходжкинской лимфомы. Постоянно открывающиеся новые свойства ритуксимаба привели к росту его использования в различных клинических ситуациях — от аутоиммунных воспалительных заболеваний до лимфопролиферативных заболеваний после трансплантации.

Наиболее распространенными побочными эффектами ритуксимаба являются инфузионные реакции более чем у 50% пациентов, проявляющиеся лихорадкой, ознобом, одышкой, гипотензией, ринитом, крапивницей, зудом и ощущением набухания горла и языка. Замедление или прекращение инфузии ритуксимаба и добавление

кортикостероидов может уменьшить эти симптомы. Имеются сообщения о летальных исходах в течение 24 ч после инфузии ритуксимаба в связи с развитием комплекса инфузионных реакций, включающего гипоксию, инфильтрацию легких, ОРДС, инфаркт миокарда, фибрилляцию желудочков или кардиогенный шок. Примерно 80% фатальных инфузионных реакций наблюдались в течение первой инфузии. Другие случаи легочных осложнений ритуксимаба бывают довольно редко. Описаны единичные случаи диффузного альвеолярного кровотечения и ДИП [104].

Ингибиторы тирозинкиназы

Гефитиниб

Гефитиниб (Иресса*) является селективным ингибитором тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста, экспрессия которых наблюдается во многих солидных опухолях; тормозит рост различных линий опухолевых клеток человека, метастазирование и ангиогенез, а также ускоряет апоптоз опухолевых клеток, повышает противоопухолевую активность химиотерапевтических препаратов, лучевой и гормональной терапии. Используется у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого.

ОсИП отмечалась у 1% пациентов, при этом смертность приближалась к 30% [105, 106]. Наиболее распространенными симптомами, которые появлялись через 24–42 дня, были одышка с кашлем или без и лихорадка [105]. На КТ регистрировались диффузные нарушения прозрачности по типу «матового стекла» [107]. При гистологическом исследовании выявлялись диффузное альвеолярное повреждение, интерстициальное воспаление с фиброзом или без, а также ОП [106, 108–110]. Некоторые пациенты реагируют на отмену препарата и назначение кортикостероидов, а у других развивается прогрессирующая ДН.

Эрлотиниб

Эрлотиниб (Тарцева*) — другой мощный ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста человека, широко используется для лечения аденокарциномы легких. Эрлотиниб имеет низкую легочную токсичность [111–113]. Она проявляется ОП или диффузным альвеолярным повреждением [113]. Симптомы появляются, в среднем, через 47 дней и похожи на большинство индуцированных лекарствами повреждений легких — одышка, кашель и лихорадка [111]. Лечение — поддерживающее, с отменой препарата. Значение кортикостероидов остается неясным.

Иматиниб

Иматиниб (Гливек) используется в лечении хронического миелолейкоза и желудочно-кишечных опухолей [114]. Общими осложнениями являются периферические, периорбитальные отеки и отек легких в результате задержки жидкости [115–117]. Имели место случаи легочной инфильтрации

с эозинофилией и ОсИП [114, 118–121]. Одышка, кашель и лихорадка в среднем развиваются через 49 дней [122]. Рентгенологические исследования показали изменения по типу «матового стекла» или узловые образования. В БАЛ присутствуют лимфоциты, макрофаги и эозинофилы [121, 123, 124]. Биопсия легких выявляла интерстициальное воспаление и фиброз, альвеолит и легочный АП [119, 123, 124]. Лечение заключается в отмене препарата и назначении кортикостероидов. Повторное введение препарата не всегда вызывает рецидив повреждения легких, но существует определенный риск, и целесообразно рассмотреть возможность назначения альтернативного препарата [123, 125].

Дазатиниб и бозутиниб

Являются ингибиторами тирозинкиназы и используются для лечения хронического миелолейкоза и острого лимфобластного лейкоза с положительной филадельфийской хромосомой. Дазатиниб дает такие побочные действия как плевральный выпот, ЛГ и паренхиматозные повреждения легких.

Плевральный выпот, в основном лимфоцитарный и экссудативный, был зарегистрирован у 10–35% пациентов [126–130]. Сопутствующие заболевания легких и более высокая начальная суточная доза являются факторами риска для развития плеврального выпота [128]. Лечение включает кортикостероиды, диуретики, плевростентез и отмену дазатиниба [126, 128, 131, 132].

ЛАГ считается редким осложнением и появляется после 8–48 мес лечения [133–137]. Симптомами являются тахипноэ, одышка при физической нагрузке, усталость и периферические отеки [133–137]. В этом случае терапию дазатинибом прекращают и повторно препарат не назначают [133–137].

Пневмонит — другое редкое осложнение дазатиниба. В одном исследовании пневмонит развился у 40 (23%) пациентов [138]. Паренхиматозные изменения в легких разрешились или частично разрешились у 9 пациентов. Повторное назначение дазатиниба у пациентов с паренхиматозными нарушениями может быть использовано [138].

Наиболее распространенным осложнением бозутиниба является плеврит [139].

Сунитиниб и сорафениб

Сунитиниб и сорафениб — небольшие молекулы ингибиторов тирозинкиназы, которые ингибируют рецепторы различных тирозинкиназ (более 80), участвующих в процессах роста опухолей, патологического ангиогенеза и образования метастазов; мощные ингибиторы рецепторов тромбоцитарного фактора роста (α и β), рецепторов фактора роста сосудистого эндотелия (1, 2 и 3), рецепторов фактора стволовых клеток, рецепторов *Fms*-подобной тирозинкиназы-3, рецепторов колониестимулирующего фактора 1R и рецепторов нейротрофического глиального фактора.

Сунитиниб используется для ингибирования ангиогенеза в лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей и почечно-клеточного рака. Сунитиниб редко дает одышку, кашель и легочную эмболию [140].

Сорафениб используется для ингибирования ангиогенеза в почечно-клеточной карциноме и неоперабельной гепатоцеллюлярной карциноме. Легочная токсичность проявляется диффузными изменениями, одышкой, кашлем и лихорадкой [141]. Хотя она встречается достаточно редко, но может быть фатальной у некоторых пациентов, поэтому препарат должен быть немедленно отменен при появлении легочных симптомов [141].

Иммуномодулирующие препараты

Интерфероны

Интерфероны применяются для лечения самых разнообразных злокачественных, инфекционных и воспалительных заболеваний. Их использование сопровождалось различными легочными реакциями. *Интерферон альфа* вызывал тяжелый бронхоспазм у пациентов с существовавшей ранее БА [142]. Описаны неказеозные гранулемы в легких, лимфатических узлах, печени и коже и гранулематозные реакции по типу саркоидоза, регрессировавшие после снижения дозы или отмены интерферона с добавлением или без кортикостероидов (рис. 15.78) [143]. Интерферон-индуцированные ИЗЛ проявлялись одышкой, кашлем, двусторонними изменениями на рентгенограмме, CD8-преобладающим лимфоцитарным ответом в БАЛ и соевым интерстициальным рисунком на гистологии [144]. В некоторых случаях на фоне терапии интерфероном развивалась ОП [145]. Большинство

пациентов отреагировали на отмену интерферона и назначение кортикостероидов. *Интерферон гамма* был использован в лечении идиопатического легочного фиброза. В одном исследовании у четырех пациентов с поздним ИЛФ развилась острая гипоксемическая ДН. В трех случаях пациенты не ответили на кортикостероиды, и осложнение закончилось летальным исходом [146]. Применение интерферона гамма также связано с высокой частотой развития тяжелого радиационного пневмонита, когда он используется в комплексной терапии немелкоклеточного рака легких.

Аналоги рапамицина

Сиролимус изначально был разработан как противогрибковое средство, выделенное из *Streptomyces hygroscopicus*. Он обладает антипролиферативным и выраженным иммуносупрессивным свойством, используется для предотвращения отторжения трансплантата и в качестве лекарственного покрытия стентов. Изучается для лечения ЛАМ [147].

Несколько форм лекарственного повреждения легких были описаны для сиролимуса: подострое начало интерстициального пневмонита (который обычно проходит после прекращения терапии), ОП и диффузные альвеолярные кровоизлияния. Также сообщалось о редких случаях АП и гранулематоза. Как правило, эти легочные осложнения обратимы после прекращения терапии. У иммуносупрессированных пациентов могут развиваться различные оппортунистические инфекции [148].

Эверолимус — аналогичный иммунодепрессант, который используется в качестве иммуносупрессивной терапии после трансплантации органов и в лечении почечно-клеточного рака и нейро-

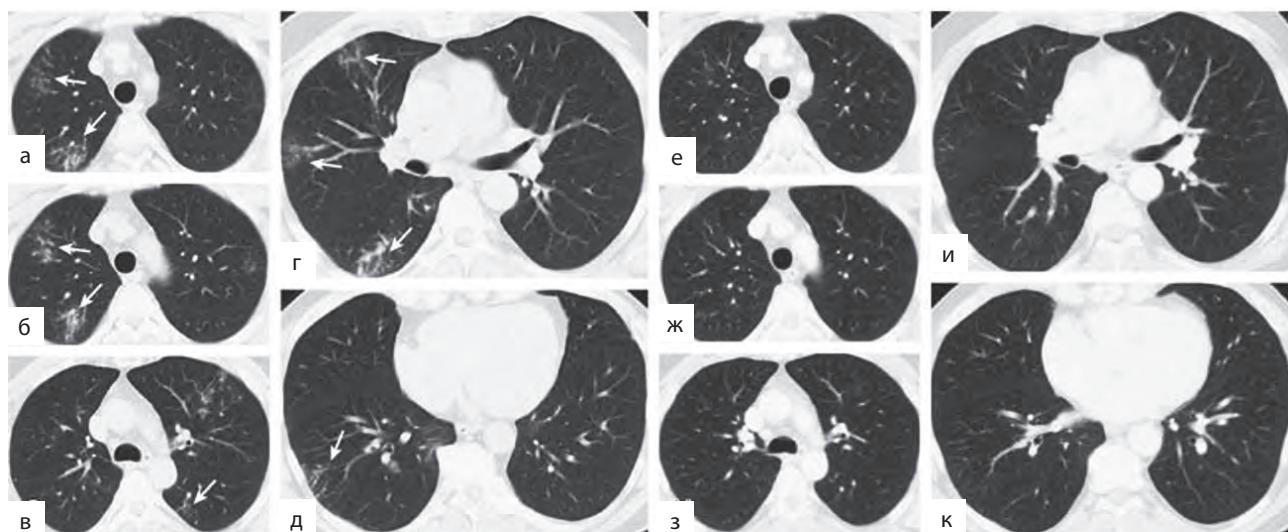


Рис. 15.78. Интерферон-индуцированная саркоидная реакция: а–д — компьютерные томограммы грудной клетки пациента с почечно-клеточным раком — мультифокальные, двусторонние, очаговые узелки (стрелки), расположенные вдоль сосудов и бронхов, характерные для саркоидоза. Инфекционной этиологии не было обнаружено; е–к — компьютерные томограммы грудной клетки после отмены интерферона альфа — разрешение мелких узелков [12]

эндокринных опухолей. Легочная токсичность проявляется в виде ОП и интерстициального пневмонита с подострым началом и различной степенью тяжести [149]. В БАЛ обнаруживается лимфоцитоз, иногда — повышение эозинофилов [150]. Трансбронхиальная биопсия у трех пациентов выявила интерстициальное лимфоцитарное воспаление [150]. Лечение в легких случаях не требуется, достаточно наблюдения, а в тяжелых случаях необходимы отмена препарата и назначение ГК, хотя их значение до конца не установлено [151, 152].

Темсиролимус активен в отношении различных солидных опухолей, рака эндометрия, рака молочной железы и нейроэндокринных опухолей. Одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов для лечения распространенной почечно-клеточной карциномы. В ретроспективном обзоре из 22 пациентов, получавших лечение темсиролимусом, 8 (36%) пациентов имели легочные осложнения. Респираторные симптомы были только у половины из них. Рентгенологические исследования показали две формы изменений — нарушение прозрачности по типу «матового стекла» и альвеолярную консолидацию. Пневмониты повторялись в случаях повторных введений препарата [153]. Рекомендуются отмена препарата [154, 155].

Антимикробные препараты

Нитрофурантоин

Острая реакция

Нитрофурантоиновый пневмонит является одним из наиболее общих лекарственно-индуцированных заболеваний легких [156–158]. Механизмы острой легочной реакции неизвестны, а встречается она с частотой от 0,018 до 0,18%, и, вероятно, этот показатель занижен [158]. Намного чаще встречается у женщин, возможно, в связи с тем, что женщины больше используют этот препарат.

Типичная реакция в виде лихорадки, одышки и кашля появляется от нескольких часов до нескольких дней после начала терапии. В крови обнаруживают лейкоцитоз, эозинофилию и повышение скорости оседания эритроцитов. На рентгенограмме выявляется альвеолярный или интерстициальный, но может быть и смешанный процесс. Плевральный выпот был у одной трети пациентов, чаще односторонний. Возможно развитие бронхоспазма [158]. Лечение заключается в отмене нитрофурантоина и симптоматической терапии. Роль кортикостероидов в ускорении разрешения неизвестна.

Хроническая реакция

Нет клинической связи между острой и хронической легочными реакциями на нитрофурантоин. Хронические реакции встречаются гораздо реже острых и чаще бывают у женщин. Для хронических

реакций не характерно наличие лихорадки и эозинофилии [157–159]. Одышка и кашель, как правило, появляются постепенно, от 6 мес до нескольких лет, после непрерывного или периодического использования нитрофурантоина.

Рентгенограмма показывает диффузный интерстициальный процесс [158, 159]. Функциональные тесты выявляют рестриктивные изменения. Бронхоспазм или обструкция дыхательных путей не свойственны хронической реакции. В БАЛ лимфоцитарная реакция. Гистологический анализ легочной ткани показывает наличие воспалительных клеток и фиброз. Клинически, рентгенологически и гистологически это состояние часто имитирует другие формы поражения легких, в том числе НИП (рис. 15.79).

В литературе существуют противоположные точки зрения по поводу назначения кортикостероидов. Одни авторы считают, что они почти всегда требуются. Другие предполагают, что изменения в легких разрешаются спонтанно после отмены препарата [159]. Общие рекомендации сводятся к наблюдению пациента от 2 до 4 мес после отмены нитрофурантоина с повторными исследованиями функции легких и рентгенографией. Если нет положительной динамики, назначаются кортикостероиды [160].

Сульфасалазин

Сульфасалазин является противомикробным препаратом, который используется в течение многих лет для лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [161]. Встречаются две формы лекарственного повреждения легких при лечении сульфасалазином: нарушение прозрачности легких с эозинофилией и ОП. После 1–8 мес непрерывной терапии у пациентов появляются кашель, одышка и (примерно в половине случаев)

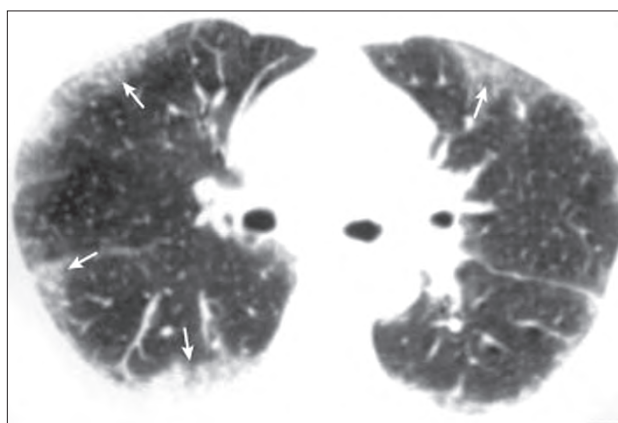


Рис. 15.79. Нитрофурантоин-индуцированный интерстициальный пневмонит. Компьютерная томограмма грудной клетки показывает двусторонние пятнистые субплевральные тени по типу «матового стекла» (стрелки), что соответствует картине неспецифической интерстициальной пневмонии [12]

лихорадка. Рентгенограмма показывает различные изменения в легких: с нарушения прозрачности в верхней доле до диффузного интерстициального процесса. Значительная эозинофилия крови отмечается у более половины пациентов. Разрешение процесса происходит в течение 1 нед – 6 мес после отмены препарата и, при необходимости, добавлении кортикостероидов. Сульфасалазин метаболизируется до аминосалициловой кислоты и сульфапиридина, оба метаболита являются причиной эозинофильной пневмонии.

Разные антимикробные препараты

Есть множество различных сообщений о побочных реакциях антимикробных препаратов. Но при существующем сегодня их широком использовании частота повреждающего легкого действия чрезвычайно мала. Как правило, оно проявляется эозинофильными инфильтратами (рис. 15.80). Полимиксин и аминогликозиды, при высокой концентрации в крови, приводят к слабости дыхательной мускулатуры [162]. Антибиотики могут достигать токсических концентраций в крови у пациентов, которым эти препараты вводятся в брюшную или плевральную полости, у лиц с по-

чечной недостаточностью или у пациентов, получающих их вместе с миорелаксантами во время общей анестезии (этот эффект обратим с физостигмином) [163].

Запрещенные вещества

Героин[®]

Героиновый отек легких является наиболее распространенным лекарственно-индуцированным заболеванием легких во всем мире [10]. Метаболитом героина[®] является диацетил-морфин, обладающий высокой липофильностью, благодаря чему он преодолевает гематоэнцефалический барьер значительно легче, чем морфин. Механизмы, обуславливающие героин[®]-индуцированный некардиогенный отек легких, включают прямое токсическое действие на альвеолярно-капиллярные мембраны, что приводит к увеличению проницаемости и трансудации жидкости в альвеолы, нейрогенный ответ на повреждение ЦНС, аллергическую реакцию, острое гипоксическое влияние на альвеолярно-капиллярные мембраны в сочетании со вторичной повышенной проницаемостью.

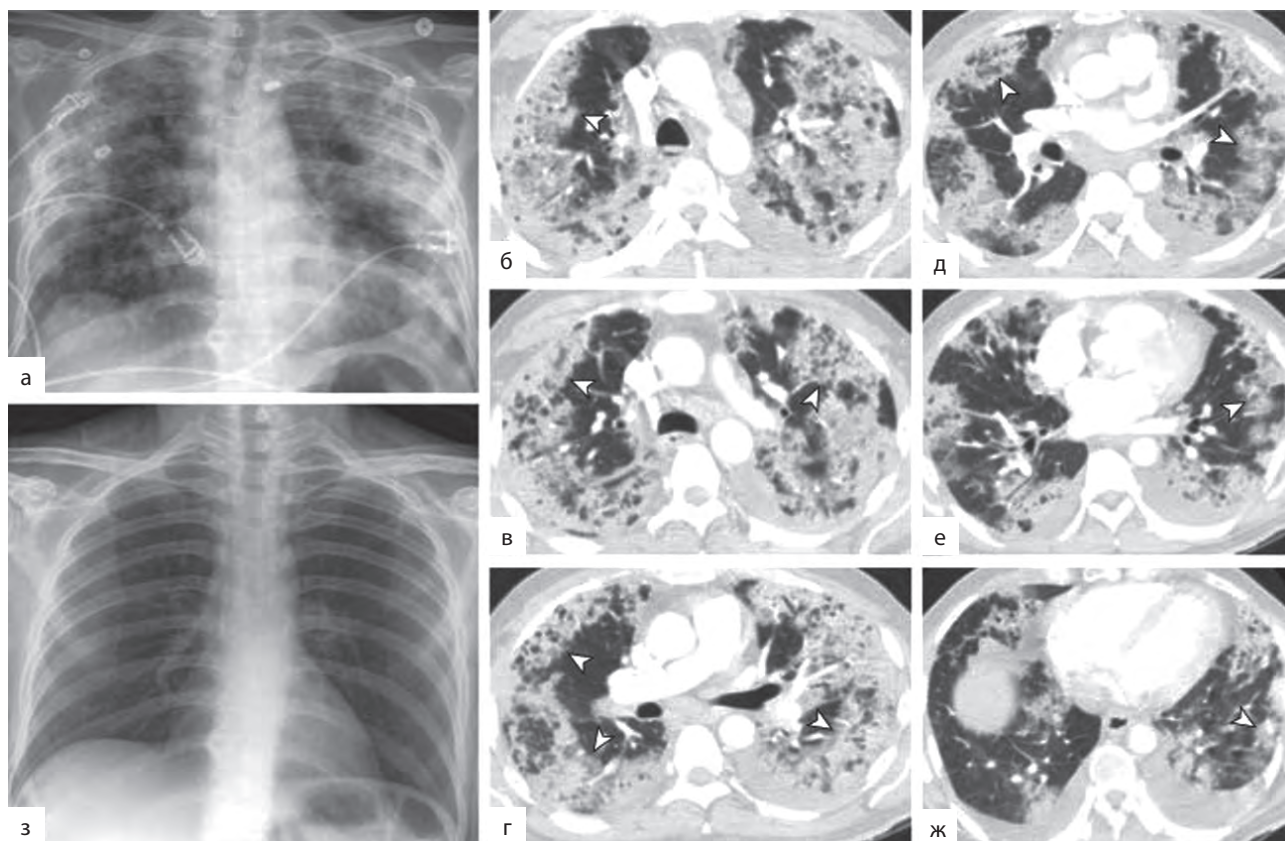


Рис. 15.80. Антибиотик-индуцированная эозинофильная пневмония: а — рентгенограмма грудной клетки пациента, принимавшего даптомицин, показывает двусторонние сливные инфильтраты по периферии легких; б–ж — компьютерные томограммы грудной клетки вскоре после рентгенограммы (а) показывают мультифокальные двусторонние, расположенные по периферии области нарушения прозрачности по типу «матового стекла» с консолидацией (стрелки); з — рентгенограмма после прекращения даптомицина показывает полное разрешение легочной патологии. Бронхоскопия выявила эозинофилию; кровотечения и признаков инфекции не обнаружено [12]

Героин[®] может вызвать отек легких уже при первом внутривенном введении. Считается, что действие героина[®] дозозависимое, однако точная доза неизвестна. У 40% наркоманов, госпитализированных по поводу передозировки наркотиков, развивается острый отек легких с тяжелой гипоксемией и гиперкапнией. Некардиогенный отек легких с самого начала похож на другие формы ОРДС. Как правило, давление заклинивания в легочных капиллярах — в пределах нормы. Симптомы одышки и сонливости начинают появляться в течение нескольких минут внутривенного введения, но могут быть отсроченными на несколько часов или даже дней. В результате гиповентиляции развивается гипоксемия и гиперкапния. Зрачки сужаются. Аускультация легких выявляет хрипы. Рентгенологические изменения характерны для некардиогенного отека легких.

Легочная функция у больных, перенесших отек легких, изменена. Даже после рентгенологического регресса отека и возвращения легочных объемов к норме сохраняется снижение DL_{CO} .

Повреждения легких могут развиваться при использовании героина[®] внутривенно, перорально, ингаляционно, вдыхании носом. Чаще всего ими являются подострый пневмонит, ОП, аспирационная пневмония, эозинофильная пневмония, диффузное альвеолярное кровотечение, бронхоспазм, фатальное удушье, пневмоторакс, гиповентиляция, ЛГ. Сообщалось о бронхоэктазах и некротических бронхитах у хронических наркоманов, но они скорее могут быть результатом частых аспираций желудочного содержимого, чем эффектами героина[®] [10].

Метилфенидат[®]

Метилфенидат[®] может иметь более серьезные неблагоприятные побочные эффекты при пероральной или внутривенной передозировке, чем героин[®] или любой другой наркотик. У пациентов могут быть боли в груди, затрудненное дыхание, кровохарканье, панлобулярная эмфизема, снижение легочной функции [164, 165].

Кокаин

Употребление кокаина остается серьезной проблемой во всем мире. Внутривенное и ингаляционное применение сопровождается большим количеством неблагоприятных эффектов со стороны легких помимо хорошо известных кардиальных эффектов — левожелудочковой недостаточности с застоем в малом круге кровообращения и с отеком легких. Основными формами повреждения легких кокаином являются: инфекции и аспирации, некардиогенный отек легких (рис. 15.81), эмболизация твердыми частицами, талькоз, диффузное альвеолярное повреждение с кровоизлиянием, внутриальвеолярная эозинофильная инфильтрация, тени в легких с полостями или без и ОП [166, 167].

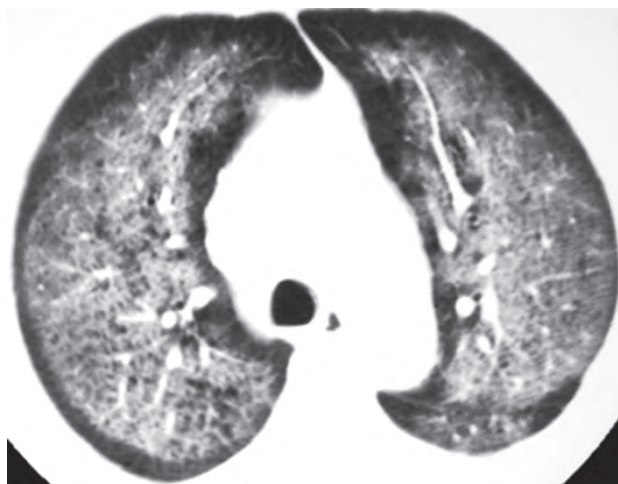


Рис. 15.81. Некардиогенный отек легких после ингаляции кокаина. Компьютерная томограмма грудной клетки пациента, у которого развились тяжелая одышка и кашель, показывает мультифокальные двусторонние области нарушения прозрачности по типу «матового стекла» с уменьшением к периферии [12]

Тальковый гранулематоз

Тальк (силикат магния), целлюлозу и другие вещества применяют в качестве наполнителей во многих таблетированных лекарствах. Наркоманы, которые используют пероральные препараты — *меперидин[®]*, *метадон[®]*, *метилфенидат[®]*, *амфетамин* и *трипеленнамин[®]* — часто раздавливают таблетки, смешивают их с различными растворами и вводят внутривенно. Это приводит к постепенному развитию гранулематозного интерстициального фиброза и гранулематозной окклюзии легочной артерии [166–168]. На аутопсии наркоманов, принимавших различные наркотики, тальковый гранулематоз обнаруживается с частотой от 15 до 80%.

Основными симптомами являются одышка и кашель, на более поздних стадиях развивается ЛАГ, может быть обморок после физической нагрузки, правосторонняя сердечная недостаточность и даже внезапная смерть. Рентгенография грудной клетки может быть нормальной у половины пациентов с доказанным тальковым гранулематозом, а может выявлять диффузные микронодулярные тени размером от 1 до 3 мм, которые имитируют альвеолярный микролитиаз или гиперчувствительный пневмонит. На КТ грудной клетки определяются зоны просветления (рис. 15.82). Легочные функциональные тесты выявляют сниженную диффузионную способность до появления каких-либо других отклонений.

Гистологическая картина легочной ткани выявляет гранулематозные изменения с многоядерными гигантскими клетками, мононуклеарные воспалительные клетки, лимфоциты и фиброз. Тальк обнаруживается двойным лучепреломлением кристаллов (с использованием поляризованного света) в пределах гранулемы (рис. 15.83). БАЛ

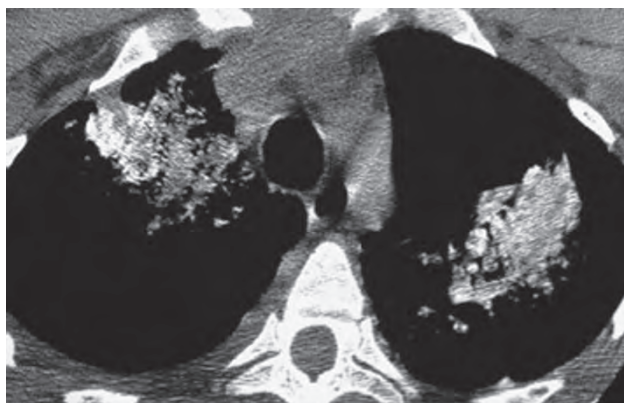
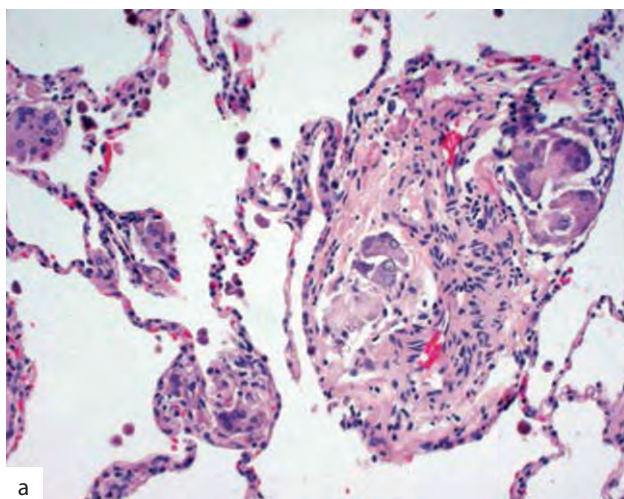
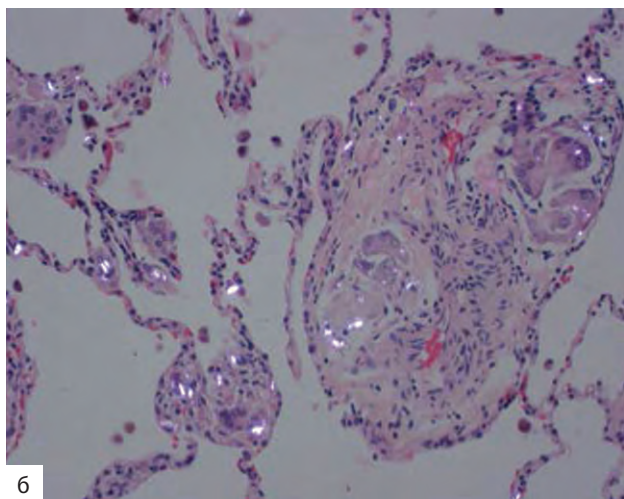


Рис. 15.82. Инъекционный талькоз. Компьютерная томограмма грудной клетки пациента (внутривенного наркомана), выполненная в мягкотканном режиме, показывает двусторонние массаподобные образования, соответствующие инъекционному тальковому гранулематозу [12]



а



б

Рис. 15.83. Периваскулярная интерстициальная гранулематозная реакция на частицы инородного тела при внутривенном введении наркотиков: а — микроскопия в нормальном свете; б — микроскопия в поляризованном свете [12]

показывает повышенный лимфоцитоз и иногда содержит внутриклеточный и свободный тальк. Терапия кортикостероидами малоэффективна.

Сердечно-сосудистые препараты

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Ингибиторы АПФ широко используются для лечения артериальной гипертензии и застойной сердечной недостаточности. Вскоре после начала их применения появились сообщения о непродуктивном кашле и реже — об ангионевротическом отеке. Сухой кашель развивается у 5–20% пациентов, принимающих каптоприл, эналаприл, лизиноприл или любой другой ингибитор АПФ. Механизм появления кашля связывают с торможением распада брадикинина и накоплением кининов, что, с одной стороны, приводит к сосудистому отеку гортани, а с другой — к бронхоспастическому отеку. Торможение распада брадикинина вызывает увеличение синтеза простагландинов, особенно простагландина E_2 , что в свою очередь может приводить к стимуляции афферентных С-волокон и возникновению мучительного сухого кашля.

Кашель обычно появляется в первые несколько недель после начала терапии, а у некоторых пациентов — и через несколько месяцев, протекает в легкой форме, но может быть очень раздражающим и привести к прекращению приема этих препаратов у половины пациентов. Кашель обычно прекращается в течение 4 дней после отмены препарата. Бронхоспазм, связанный с ингибиторами АПФ, бывает в редких случаях. Большинство пациентов могут быть переведены на лечение лекарственными препаратами других классов. Следует отметить, что селективные антагонисты рецепторов ангиотензина имеют гораздо более низкую частоту сухого кашля по сравнению с ингибиторами АПФ и могут представлять собой терапевтическую альтернативу для многих пациентов.

Ингибиторы АПФ вызывают ангионевротический отек гораздо реже, чем сухой кашель. Это осложнение возникает у 0,1–0,2% пациентов, как правило, в течение нескольких часов, в крайнем случае — через 1 нед после начала терапии и может быть опасным для жизни. Его развитие опосредовано брадикининами, но определенную роль могут играть аутоантитела и активация системы комплемента. Лечение поддерживающее и состоит из защиты дыхательных путей. Хотя часто применяются эпинефрин (Адреналин[®]), антигистаминные препараты и кортикостероиды, но их роль остается неясной. Ингибитор АПФ следует прекратить, и в будущем избегать использования любого препарата из этой группы.

Амиодарон

Амиодарон имеет значительное преимущество в купировании желудочковых и предсердных аритмий у пациентов, которые не реагируют на боль-

шинство других антиаритмических препаратов. Фармакологической особенностью амиодарона является высокая липофильность и способность к выраженной аккумуляции. Это йодсодержащий препарат, и метаболизм его осуществляется, в том числе, путем дейодирования (при дозе 300 мг выделяется примерно 9 мг элементарного йода). При продолжительном лечении концентрации йода могут достигать 60–80% концентраций амиодарона. Амиодарон накапливается в хорошо перфузируемых органах (печень, легкие, миокард, почки и селезенка) и депонируется в жировой ткани. С кумулятивной способностью связана большая вариабельность фармакокинетических параметров, и данные по периоду полувыведения ($T_{1/2}$) противоречивы. Выведение амиодарона после перорального приема осуществляется в 2 фазы: начальный период $T_{1/2}$ — 4–21 ч, во второй фазе $T_{1/2}$ — 25–110 дней. После продолжительного перорального приема средний $T_{1/2}$ — 40 дней, а по некоторым данным, его обнаруживают в крови в течение 6–12 мес. Это объясняет дозозависимость развития побочных действий и, в большинстве случаев, медленное начало и вялотекущее улучшение с возможными рецидивами после отмены препарата или возникновение симптомов после прекращения лечения амиодароном.

Применение амиодарона связано с рядом побочных эффектов, в том числе микроотложениями в роговице (почти в 100% случаев), микроотслойками сетчатки, оптической нейропатией, периферической нейропатией, нарушением функции печени, дисфункцией щитовидной железы (гипертиреоз или гипотиреоз), пигментацией кожи, фотосенсибилизацией и другими.

Наиболее серьезным побочным эффектом со стороны легких является интерстициальный пневмонит, называемый в литературе «амиодароновое легкое», который может иметь летальный исход. Помимо этого, со стороны дыхательной системы частыми осложнениями бывают острый или подострый пневмонит, эозинофильная пневмония, ОП, облитерирующий бронхиолит с пневмонией, в том числе с летальным исходом, плеврит, легочный фиброз; более редкими — бронхоспазм у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью (особенно у пациентов с БА), ОРДС, легочное кровотечение. Частота легочной токсичности амиодарона колеблется в широких пределах, средний показатель — от 4 до 6% [31, 169]. Большинство составляют мужчины, но это может быть связано с более широким его использованием у мужчин.

Механизм пневмотоксичности связан с накоплением в легочной ткани эндогенных фосфолипидов, метаболизм которых нарушается под влиянием амиодарона. Амиодарон связывает липиды лизосом альвеолярных макрофагов, что нарушает катаболизм фосфолипидов и приводит к их отложению в альвеолах.

Симптомами являются постепенно развивающаяся одышка, непродуктивный кашель, умеренная лихорадка без озноба. На боль в груди жалуются примерно 10% больных. При аускультации можно услышать влажные хрипы, но они могут быть связаны с отеком легких на фоне застойной сердечной недостаточности, имеющей место у многих больных. В качестве дифференциально-диагностического теста может использоваться мозговой натрийуретический пептид.

Лабораторные данные: количество лейкоцитов в норме или слегка повышено; как правило, нет эозинофилии, повышена скорость оседания эритроцитов, отсутствуют или в небольшом титре антиядерные антитела. На начальных этапах рентгенологические изменения едва различимы и могут быть асимметричными или даже ограниченными верхними долями. Легочные функциональные тесты выявляют снижение общей емкости легких и ДСЛ (DL_{CO}), приводящей к гипоксемии. Предрасполагающими факторами являются исходно сниженная функция легких или изменения на рентгенограмме до начала приема препарата.

Если продолжается прием амиодарона, развивается диффузный интерстициальный или альвеолярный процесс. Плевральный выпот бывает редко. У 20% пациентов амиодароновый пневмонит начинается остро, имитируя пневмонию (рис. 15.84).

Большинство пациентов, у которых развивался амиодароновый пневмонит, принимали препарат в дозе 400 мг/сут, по крайней мере месяц, а некоторые — в течение нескольких лет. Но были



Рис. 15.84. Пневмотоксичность амиодарона. Рентгенография грудной клетки пациента, перенесшего аортокоронарное шунтирование. Через 10 дней после операции развилась острая амиодарон-индуцированная интерстициальная пневмония с гистологической картиной диффузного альвеолярного повреждения. Механическая вентиляция была толчком к проявлению пневмотоксичности амиодарона [13]

сообщения о возникновении амиодаронового пневмонита у пациентов, принимавших маленькую дозу — 200 мг/сут. В то же время есть данные о том, что у пациентов, получавших 200 мг/сут в течение нескольких месяцев или даже лет, не развивался амиодароновый пневмонит, пока не потребовалось повышение дозы для лучшего контроля аритмии.

Как правило, системные побочные эффекты, такие как периферическая нейропатия и дисфункция печени, коррелируют с концентрацией амиодарона в сыворотке крови, но нет такой связи в случае с легочной токсичностью. Возможно, это объясняется не только большим содержанием фосфолипидов в легких (они составляют основу сурфактанта — 85%), но и тем, что синтез, секреция и реутилизация (рециклизация) сурфактанта осуществляются альвеолоцитами II типа, а в катаболизме важную роль играют альвеолярные макрофаги [15]. Нарушение этих процессов амиодароном ведет к развитию диффузного поражения легких.

Обычно амиодароновый пневмонит протекает как интерстициальный, альвеолярный или смешанный процесс, иногда имитирующий эозинофильную пневмонию, но могут быть и сливающиеся инфильтраты (рис. 15.85), представляющие собой ОП [170, 171]. КТ грудной клетки позволяет подтвердить диагноз, потому что амиодарон, будучи йодированным соединением, является рентгеноконтрастным и на КТ инфильтраты, ин-

дуцированные амиодароном, выглядят плотнее, чем окружающие мягкие ткани в стенке грудной клетки.

Первоначально считалось, что необходима гистологическая верификация амиодаронового пневмонита, хотя отмена препарата и добавление кортикостероидов давали положительную динамику, что подтверждало предполагаемый диагноз. БАЛ дает неоднозначные результаты [31]. Обнаружение пенистых макрофагов в промывной жидкости или на биопсии только подтверждает наличие препарата; их присутствие само по себе не обязательно означает проявление токсичности амиодарона, однако их отсутствие исключает диагноз. Хотя в последние годы не используется сцинтиграфия легких с Ga-67 (галлий-67), она весьма информативна в дифференциальной диагностике пневмонита и застойной сердечной недостаточности [33].

Диагноз амиодаронового пневмонита является диагнозом исключения. Если диагноз не был установлен, врач должен решить, следует ли прибегать к биопсии для исключения других заболеваний или отменить амиодарон (уменьшить дозу) и добавить кортикостероиды. Гистологическая картина обычно обнаруживает «пенистые» альвеолярные макрофаги, альвеолоциты II типа, содержащие пластинчатые включения сурфактанта и эпителиальные клетки, а также инфильтрацию различными воспалительными клетками (рис. 15.86). Гистопатологические формы амиодарон-инду-

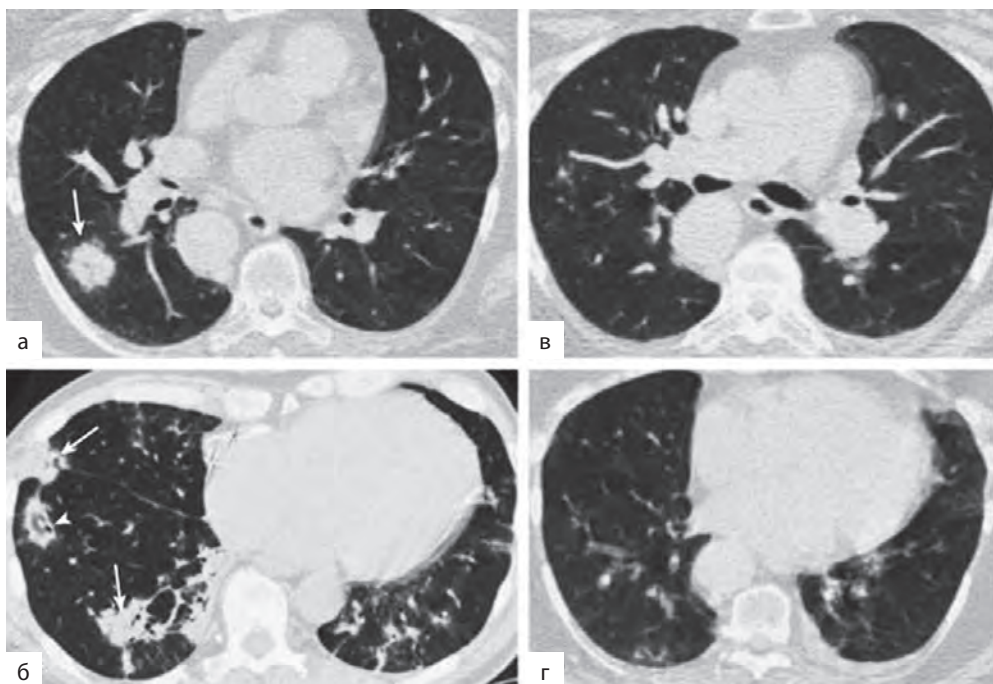


Рис. 15.85. Легочная токсичность амиодарона, картина узловой организуемой пневмонии: а, б — компьютерные томограммы грудной клетки показывают правильные узелки в легких (стрелки); один узелок имеет вид «матового стекла», окруженный уплотнением (б, наконечник стрелки), характерный для организуемой пневмонии; в и г — компьютерные томограммы грудной клетки выполнены после прекращения терапии амиодароном и лечения кортикостероидами, показывают почти полное разрешение узелков [12]

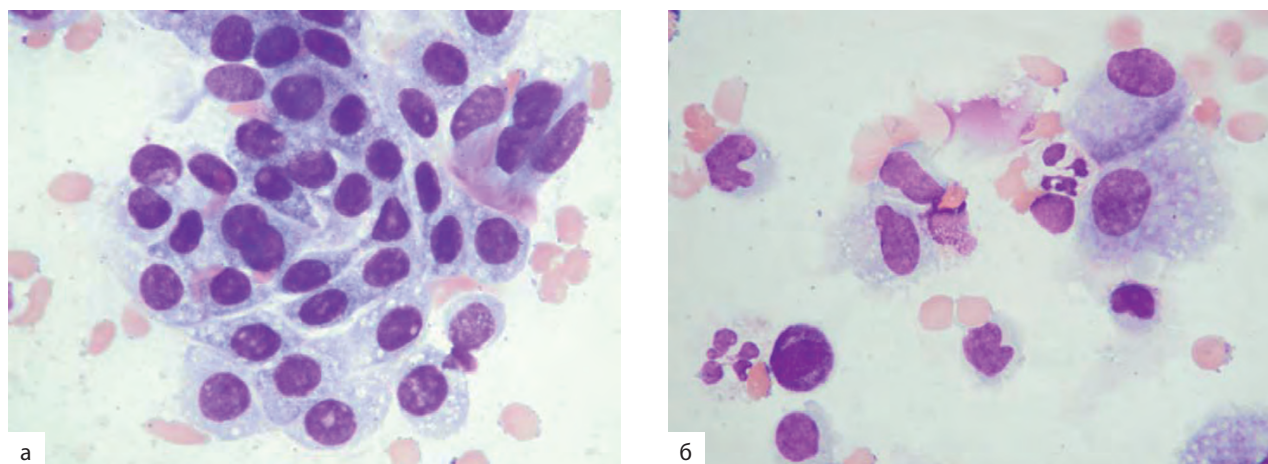


Рис. 15.86. Цитологическая картина пневмотоксичности амиодарона: а — цитологический отпечаток трансбронхиальной биопсии легкого: «пенистые» альвеолоциты II типа; б — бронхоальвеолярный лаваж: тучная клетка среди альвеолярных макрофагов, нейтрофилов и эритроцитов [13]

цированного повреждения легких различаются, наиболее распространенной является интерстициальная пневмония, у некоторых пациентов может проявляться ОП. Снижение скорости оседания эритроцитов может быть следующим после отмены или уменьшения дозы амиодарона признаком, подтверждающим диагноз.

Есть сообщения о том, что у пациентов, принимающих амиодарон, может развиваться послеоперационный ОРДС от 18 до 72 ч после операции, с высокой летальностью, достигающей 40–50% [173, 174]. Наркоз, механическая вентиляция и высокое содержание кислорода во вдыхаемом воздухе во время операции и в послеоперационном периоде способствуют этому осложнению. В одном популяционном исследовании с амиодароном связаны примерно 2,7% случаев острого повреждения легких [174]. Оно может развиваться через несколько дней после внутривенного введения препарата в высоких дозах.

Лечение заключается в отмене амиодарона и назначении кортикостероидов на длительный период — 2–6 мес, а возможно и дольше. Исходы могут быть разными. Высока смертность от легочного фиброза и ДН без назначения кортикостероидов, но могут быть летальные исходы, несмотря на лечение кортикостероидами. Большинство пациентов отвечают на отмену препарата и добавление кортикостероидов (см. рис. 15.85). Есть много случаев, когда больные продолжали принимать амиодарон, потому что это был единственный препарат, который контролировал аритмию, и одновременно получали кортикостероиды для подавления пневмонита [172].

Протамина сульфат (Протамин[®])

Протамина сульфат является антидотом гепарина и используется для устранения антикоагулянтного эффекта гепарина при его передозировке, перед операцией у больных, получающих

гепаринотерапию, после операции на сердце и кровеносных сосудах с использованием экстракорпорального кровообращения. Описаны случаи некардиогенного отека легких, развившегося от нескольких минут до 1–2 ч после введения протамина сульфата [175]. Частыми побочными эффектами являются системная гипотензия, анафилактические реакции и бронхоспазм, повышение давления в легочной артерии с нормальным давлением заклинивания. Половина пациентов, у которых развились анафилактические реакции и бронхоспазм, использовали в прошлом протамина сульфат или протамин-цинк-инсулин. Кожные тесты могут подтвердить аллергию. Терапия поддерживающая, рекомендуются повторная интубация, если пациент был экстубирован, вспомогательная вентиляция с высокой концентрацией кислорода, высокие дозы кортикостероидов и лечение гипотонии агонистом α -адренергических рецепторов.

Антагонисты β -адренергических рецепторов

Антагонисты β -адренергических рецепторов являются одними из самых часто назначаемых препаратов. β -адренорецепторы бывают двух типов: β_1 -рецепторы (преимущественно расположены в сердце) и β_2 -рецепторы (преимущественно расположены в бронхах). β -адреноблокаторы (β -блокаторы) являются конкурентными антагонистами [23].

Пропранолол был первым β -адреноблокатором. Очень быстро стало понятно, что он оказывает неблагоприятное действие на лиц с obstructивными заболеваниями легких, вызывая бронхоспазм. Исследования также показали, что пропранолол повышает сопротивление дыхательных путей у здоровых людей и у больных астмой в стадии ремиссии [176]. Таким образом, его следует избегать у всех пациентов с obstructивными заболеваниями легких, даже если они находятся в стадии ремиссии или протекают бессимптомно.

Следующие β -адреноблокаторы представлены в порядке убывания бронхопровокационного потенциала: *пропранолол, тимолол, надолол, метопролол, атенолол и лабеталол* [177].

Два свойства β -адреноблокаторов определяют их бронхопровокационный потенциал: кардиоселективность и внутренняя симпатомиметическая активность. Кардиоселективность является более важным критерием, так как при этом препарат в большей степени блокирует β_1 -рецепторы в сердце и мало влияет на β_2 -рецепторы, расположенные в стенках бронхов. Пропранолол, тимолол и надолол не являются кардиоселективными и имеют более высокий бронхопровокационный потенциал. Метопролол имеет некоторую кардиоселективность, а атенолол имеет значительную кардиоселективность, что делает его одним из препаратов выбора у пациентов с обструктивными заболеваниями дыхательных путей, нуждающихся в β -блокаторе. Другой важный механизм, снижающий бронхоконстрикторный эффект, — внутренняя симпатомиметическая активность (способность блокатора в некоторой степени стимулировать адренорецептор). *Пиндолол* имеет значительную внутреннюю симпатомиметическую активность и, соответственно, низкий бронхопровокационный потенциал. В качестве исключения из правил лабеталол уникален тем, что имеет низкий бронхопровокационный потенциал, несмотря на отсутствие кардиоселективности или внутренней симпатомиметической активности. Он является комбинированным α - и β -адреноблокатором и предполагается, что его α -адреноблокирующая способность обеспечивает ему бронхопротективные свойства.

Бисопролол является кардиоселективным β_1 -адреноблокатором без собственной симпатомиметической активности, обладает незначительным сродством к β_2 -адренорецепторам гладкой мускулатуры бронхов и сосудов и, в целом, не влияет на сопротивление дыхательных путей.

Таким образом, атенолол, метопролол, лабеталол и бисопролол являются препаратами, которые в случае необходимости могут быть использованы с относительной безопасностью у лиц с обструктивными заболеваниями легких. Тем не менее они всегда должны сочетаться с ингаляционными агонистами β_2 -адренергических рецепторов. Блокаторы кальциевых каналов могут быть хорошей альтернативой для β -блокаторов.

Такие же эффекты были описаны у больных астмой, принимающих глазные капли *тимолол* при глаукоме. Описано много неблагоприятных побочных реакций при местном применении глазных капель тимолол, в том числе ряд фатальных случаев астматического статуса [178]. Тимолол всасывается через конъюнктиву, отсутствует эффект первого прохождения через печень, что приводит к созданию концентрации в сыворотке даже больше, чем при пероральном приеме. Глазные кап-

ли другого β -адреноблокатора — *бетаксолола* — показали себя более безопасными у пациентов с заболеваниями дыхательных путей.

Есть отдельные сообщения о связанных с β -блокаторами интерстициальных пневмонитах [179]. *Пропафенон* является антиаритмическим препаратом, схожим по структуре с пропранололом, и может вызвать бронхоспазм [180].

Токаинид[®] и Флекаинид[®]

Токаинид[®] используется в лечении рефрактерных желудочковых аритмий. Зарегистрировано более 100 случаев острого интерстициального пневмонита, начинающегося от 3 нед до нескольких месяцев после начала терапии [181]. Реакция на отмену препарата хорошая, кортикостероиды достаточно эффективны.

Флекаинид[®] — другой антиаритмический препарат, с его применением связано развитие ОРДС и интерстициального лимфоцитарного пневмонита [55, 182].

Противовоспалительные препараты

Ацетилсалициловая кислота (Аспирин[®])

Противовоспалительные препараты являются одними из наиболее часто используемых лекарств, хотя у многих из них есть легочные побочные эффекты. Ацетилсалициловая кислота (Аспирин[®]) — наиболее широко используемый препарат в мире. Существует более 200 лекарственных препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту (Аспирин[®]). Считается, что около 5% астматиков гиперчувствительны к ацетилсалициловой кислоте (Аспирину[®]) и его пероральный прием может привести к фатальному бронхоспазму [183]. Следует избегать приема ацетилсалициловой кислоты (Аспирина[®]) и других нестероидных противовоспалительных препаратов пациентам, страдающим аспириновой триадой (астма, непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов, полипозный риносинусит). Эти побочные реакции не имеют дозозависимости, и даже очень маленькие дозы могут вызвать выраженную реакцию. Салицилаты в случае передозировки, когда уровень в сыворотке крови превышает 40 мг/дл, могут быть причиной некардиогенного отека легких.

Другие нестероидные противовоспалительные препараты

Большинство нестероидных противовоспалительных препаратов могут давать такие же побочные эффекты, как ацетилсалициловая кислота (Аспирин[®]), в том числе обострение астмы, гиперкалиемию, некардиогенный отек легких, лекарственно-индуцированную СКВ и легочные инфильтраты с эозинофилией. *Напроксен* чаще вызывает эозинофильные инфильтраты, чем другие препараты [184].

Пеницилламин

Пеницилламин используется для лечения болезни Вильсона—Коновалова, ревматоидного артрита, системной склеродермии (ССД) и цистинурии и может давать легочные осложнения: пеницилламин-индуцированная СКВ, проявляющаяся пневмонитом, альвеолитом и иногда плевритом; облитерирующий бронхиолит и синдром Гудпасчера с диффузным альвеолярным кровотечением [182]. В случае ранней диагностики соответствующая терапия с гемодиализом, плазмаферезом и иммуносупрессивными препаратами могут предотвратить летальный исход. Кортикостероиды мало эффективны, и состояние, как правило, прогрессирует.

Лефлуномид

Лефлуномид используется для лечения ревматоидного и псориатического артрита, имеет значительно улучшенный профиль безопасности. Это ингибитор синтеза пиримидинов, который главным образом оказывает иммуномодулирующее и значительное противовоспалительное действие. Его основным побочным эффектом является гепатотоксичность, и она может усугубляться при одновременном приеме с метотрексатом. Несколько форм поражения легких лефлуномидом, состоящих, в основном, из реакций гиперчувствительности, были обнаружены в постмаркетинговых наблюдательных исследованиях. Легочные осложнения были выявлены у 61 из 5053 пациентов, из них — 24 летальных исхода. Предшествующие заболевания легких, прием лефлуномида, курение и низкая масса тела были независимыми факторами риска. В меньшей степени имела значение нагрузочная доза [186]. Сообщалось об истинных гиперчувствительных пневмониях, проявляющихся симптомом «матового стекла» и плохо очерченными гранулемами [187]. Диффузное альвеолярное кровотечение и легочный АП встречаются редко. Колестирамин используется для выведения лефлуномида в случае развития серьезных побочных действий. Колестирамин, принятый внутрь, связывает лефлуномид и его метаболиты, удаляет их из организма и в значительной степени сокращает период полувыведения [188].

Биологические препараты

Эти препараты сделали настоящую революцию в лечении ряда хронических воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, ВЗК и псориаз. *Препараты против ФНО- α — инфликсимаб* (химерные моноклональные антитела к ФНО- α), *этанерцепт* (блокатор рецепторов ФНО- α) или *адалимумаб* (рекомбинантное моноклональное антитело к ФНО- α) — используются с различным успехом при этих заболеваниях, непосредственно вмешиваясь в начальное звено воспалительного

каскада. Неудивительно, что инфекции становятся основной проблемой при лечении этими препаратами. Туберкулез, в частности, может легко активироваться при нарушении Т-клеточного иммунитета. Кожные тесты на туберкулез являются обязательными перед началом лечения. Интересно, что другие оппортунистические инфекции, в том числе грибковые инфекции легких, хотя и описаны, но являются меньшей проблемой. Несколько форм поражения легких были описаны в связи с инфликсимабом, в том числе острые реакции гиперчувствительности с эозинофилией или без нее, НИП, обострения ревматоидного артрита, связанные с интерстициальной пневмонией и васкулитом [189]. В отношении двух других анти-ФНО- α препаратов — адалимумаба и этанерцепта — имеются единичные сообщения о развитии легочного фиброза [190, 191]. Этанерцепт также вызывал гранулематоз легких [192].

Антагонисты лейкотриенов

Мощные противоастматические препараты — *зафирлукаст*, *монтелукаст* и *пранлукаст*[®] — были причиной ЭГПА (синдрома Чарджа—Стросса) [193–195]. Описаны случаи легочных инфильтратов, кардиомиопатии и эозинофилии у пациентов, получавших зафирлукаст. В систематическом обзоре представлено 62 случая ЭГПА, возникшего после начала приема антагонистов лейкотриенов [195]. Эозинофильный гранулематоз появлялся от 6 до 18 мес после начала применения антагониста лейкотриенов. Положительная динамика наблюдалась после отмены антагониста лейкотриенов с увеличением или без объема терапии. В настоящее время остается неясным вопрос: являются ли антилейкотриеновые препараты триггерами этих реакций или они выявляют существующие эозинофильные инфильтраты [195]. В любом случае, регресс симптомов связан с прекращением антагониста лейкотриенов и возобновлением кортикостероидов.

Кортикостероиды

Хорошо известно, что кортикостероиды, назначаемые в иммуносупрессивных дозах, предрасполагают к развитию оппортунистических инфекций. Наиболее необычным побочным эффектом кортикостероидов является липоматоз средостения. Отложение жира в средостении приводит к его расширению, что имитирует лимфаденопатию или другие новообразования. Клинически эти пациенты имеют синдром Иценко—Кушинга. Рентгенограмма, как правило, трактуется как лимфаденопатия. КТ грудной клетки позволяет определить жировую ткань, отличающуюся по плотности от остальных структур средостения. Липоматоз средостения не требует отмены кортикостероидов, так как жир не нарушает жизненно важных структур [10].

Лекарственно-индуцированная системная красная волчанка

Известно более 50 лекарственных препаратов, применение которых так или иначе связано с развитием СКВ. Однако всего 5 из них вызывают лекарственно-индуцированную СКВ и приводят к появлению антинуклеарных антител: *гидралазин, прокаинамид, изониазид, фенитоин и пеницилламин*, и только у небольшого количества пациентов клинически развивается волчаночный синдром [12]. Считается, что пациенты, у которых вырабатываются антинуклеарные антитела, являются «медленными ацетиляторами», т.е. имеют более медленные темпы метаболизма этих препаратов. Симптомы почти всегда начинаются незаметно через много месяцев или даже лет после того, как пациент начал принимать препарат.

Общими симптомами являются полиартралгия, миалгия, лихорадка, плеврит и кожные проявления. Заболевание почек бывает редко, возможно, потому, что это медикаментозно-индуцированный вид СКВ, а не спонтанный ее тип. Антиядерные антитела положительные у всех пациентов с лекарственно-индуцированной СКВ. Тем не менее антитела к двухцепочечной ДНК отрицательные. Уровень комплемента может быть нормальным. Реакция Кумбса положительная примерно у одной трети пациентов. Увеличенная скорость оседания эритроцитов и гипергаммаглобулинемия — общие неспецифические результаты [32]. Основным отличием лекарственно-индуцированной СКВ является отсутствие типичных для спонтанной формы заболевания LE-клеток [2].

Рентгенологически лекарственно-индуцированная форма заболевания неотличима от спонтанной СКВ и включает в себя плевральный выпот у одной трети пациентов, инфильтраты и ателектазы в легких и кардиомегалию с выпотом в перикард. Глюкоза в плевральной жидкости — в норме или коррелирует с уровнем глюкозы в крови.

Симптомы обычно исчезают после отмены препарата. Иногда требуется добавление кортикостероидов для более быстрого разрешения симптомов. Если применение препарата не может быть прекращено по клиническим причинам, должны использоваться максимально низкие дозы вместе с кортикостероидами [32].

Ингаляционные средства

Масло

Вдыхание масла может быть причиной различных легочных заболеваний, начиная от бессимптомного одиночного узла до диссеминированного процесса с тяжелой дыхательной недостаточностью [196, 197]. Однако чаще всего болезнь протекает бессимптомно, и случайной находкой оказываются изменения на рентгенограмме, которые

имитируют более серьезный процесс, такой как бронхогенная карцинома. Пациенты редко осознают, что используя масляные капли в нос, масляные растворы для смазывания глаз и минеральное масло как медицинский препарат, они принимают лекарства, содержащие масла.

Существует три типа масел: минеральные масла, растительные масла и животные жиры. Минеральные масла являются наиболее часто ингалируемыми. Они ингибируют активность ресничек, нарушая тем самым мукоцилиарный клиренс. Масляные капельки поглощаются макрофагами, вновь выделяются при их гибели, не выводятся с мокротой, и, таким образом, цикл повторяется. Масло может вызывать фиброзные или гранулематозные реакции в легких. Растительные масла (например, оливковое или касторовое масло) не вызывают местную реакцию и могут быть выведены с мокротой. Животные жиры (например, молоко, сливочное масло) быстро гидролизуются до свободных жирных кислот, повреждающих легочную ткань с последующим формированием фиброза. Диагноз может быть поставлен при обнаружении масла в легочной ткани. В диагностике липоид-индуцированных инфильтратов используется КТ и МРТ. КТ-ангиография позволяет видеть легочные сосуды внутри области консолидации [196]. Лечение сводится к прекращению применения лекарств, содержащих масла; прогрессирование заболевания маловероятно.

Кислород

Воздействие высоких концентраций кислорода может способствовать развитию или усугублению ОРДС. Существуют две теории относительно механизма кислородо-индуцированных заболеваний легких. Во-первых, высокая концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе вызывает образование и высвобождение свободных радикалов. Эти короткоживущие молекулы разрушают липидные мембраны, дезактивируют внутриклеточные ферменты и повреждают ДНК [198]. Согласно другой теории, высокая концентрация кислорода вызывает непосредственное повреждение эндотелиальных клеток и альвеолоцитов I типа, что приводит к повышению проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны и трансудации жидкости в альвеолярное и интерстициальное пространства [199]. Исследования, проводимые на здоровых добровольцах, которые дышали 100% кислородом от 6 до 48 ч, показали, что в ряде случаев развивался трахеобронхит с симптомами саднения за грудной, чувством стеснения в груди и кашлем. Также было выявлено снижение ЖЕЛ и ДСЛ (DL_{CO}). Развитие толерантности к гипероксии связано с индивидуальной, генетически детерминированной способностью человека увеличивать выработку антиоксидантов.

Повреждающее действие кислорода происходит в две фазы: острую, или эксудативную и по-

дострую, или пролиферативную; хотя одна фаза может перекрываться другой. *Эксудативная* фаза начинается в промежутке между 48 и 72 ч в зависимости от доли кислорода во вдыхаемом воздухе и проявляется периваскулярным, интерстициальным и альвеолярным отеком, ателектазами, а также альвеолярным кровотечением. Эта фаза обратима.

Пролиферативная фаза развивается с 4-го по 7-й день и характеризуется прогрессирующей резорбцией эксудата и гиперплазией альвеолоцитов II типа. Она сопровождается отложением коллагена и эластина в интерстиции и повреждением гиалиновых мембран. Обычно это необратимая фаза. Клинически прогрессирующая гипоксемия требует большей фракции вдыхаемого кислорода и вспомогательной вентиляции, что усугубляет течение процесса. Рентгенологическая картина характеризуется неравномерным распределением альвеолярно-интерстициального рисунка и наличием неоднородных ателектазов.

Не существует клинических способов диагностики токсического действия кислорода. Биопсия легких может показать изменения повреждающего действия кислорода, но основная ее ценность заключается в том, чтобы исключить другие причины повреждения легких. Поддержание артериального PO_2 менее 80 мм рт.ст. или вдыхаемой доли кислорода от 0,40 до 0,50 сводит к минимуму вероятность повреждающего действия кислорода. Баротравма и вентилятор-индуцированные повреждения могут иметь схожую клиническую картину.

Различные препараты

Лейкостаз, индуцированный рентгеноконтрастным веществом

Агрегацию гранулоцитов, вызванную рентгеноконтрастным веществом и приводящую к некардиогенному отеку легких, часто расценивают как аллергическую реакцию. При этом отсутствуют такие признаки анафилаксии как крапивница, отек гортани или бронхоспазм. Необязательно наличие аллергической реакции на йод в анамнезе. Клинически одышка и признаки гипоксемии появляются от нескольких минут до часа после введения рентгеноконтрастного вещества. Гистологическое исследование легких, проведенное в течение нескольких часов после реакции, показывает агрегаты гранулоцитов, обтурирующие микроскопические легочные артериолы и капилляры. Лечение поддерживающее, возможно назначение высоких доз кортикостероидов, хотя они могут быть и неэффективными.

Отек легких, индуцированный токолитиками

Токолитики — это β -адреномиметики, расслабляющие матку и широко используемые для предупреждения преждевременных родов. Наиболее часто используемые препараты — тербуталин, альбутерол[®], фенотерол, ритодрин и др.

Описано много случаев, когда эти препараты вызвали отек легких у здоровых женщин. Частота варьирует от 0,5 до 5%. Предрасполагающими факторами являются применение кортикостероидов, многоплодная беременность, гипергидратация (особенно изотоническим раствором натрия хлорида) и анемия. Гемодилюция может быть диагностирована по снижению уровня гемоглобина, гематокрита и альбумина. β -адреномиметики стимулируют β -адренорецепторы и повышают пульс матери и сердечный выброс, а также вызывают периферическую вазодилатацию, которая может привести к снижению артериального давления. Токолитики могут применяться длительно во время беременности, незадолго до родов их прием прекращают и назначают кортикостероиды в целях ускорения созревания легких плода. С отменной токолитических препаратов дилатированные сосуды возвращаются к нормальному тону. Во время родов сокращения матки приводят к ауто-трансфузии. Увеличение венозного тонуса и увеличение объема крови может привести к отеку легких, как правило, в послеродовом периоде. Лечение проводят кислородом и диуретиками. В некоторых случаях целесообразно возобновление токолитиков для расширения периферических сосудов. Кортикостероиды усугубляют ситуацию за счет минералокортикоидного эффекта, который способствует задержке жидкости. Дифференциальный диагноз проводится между аспирацией желудочного содержимого, левожелудочковой сердечной недостаточностью, эмболией околоплодными водами и гипертрансфузией.

Гидрохлортиазид

Описано более 40 случаев острого начала диффузных изменений в легких, связанных с гидрохлортиазидом [200]. В 90% случаев они были зарегистрированы у женщин, которые принимали препарат не ежедневно, а периодически по поводу задержки жидкости. Неблагоприятные побочные реакции могут возникнуть сразу после применения первой дозы или в течение нескольких дней. Характерно быстрое начало одышки, которая уменьшается через 48–72 ч после отмены препарата. Может быть небольшая лихорадка. Эозинофилия и антиядерные антитела не были выявлены. На рентгенограмме определялись диффузные двусторонние альвеолярно-интерстициальные изменения.

Метисергид[®], бромокриптин и каберголин

Метисергид[®], бромокриптин и каберголин структурно похожи и вызывают аналогичные плевро-легочные реакции. Метисергид[®] в последнее время редко используется для лечения мигрени, так как существуют гораздо более эффективные препараты. Бромокриптин и каберголин применяются для лечения болезни Паркинсона. Они могут вызывать обратимые утолщение плевры и

плевральный выпот, развивающиеся постепенно, не сопровождающиеся болевым синдромом и исчезающие после отмены препарата [201].

Декстран

Низкомолекулярный декстран может вызвать некардиогенный отек легких. Он используется, главным образом, при гистероскопических операциях для повышения фертильности. Обычно в полость матки вводится 500 мл декстрана, и полость матки растягивается. Частота некардиогенного отека легких значительно увеличивается, если используется более 500 мл препарата или продолжительность процедуры составляет более 45 мин. При этом поверхность эндометрия чрезмерно раздражается. Помимо некардиогенного отека легких может развиваться коагулопатия [202].

Амфетаминергические препараты

В 1960-е гг. участились случаи ЛГ, связанные с применением мощных анорексигенных препаратов. Наиболее часто ее вызывали *дексфенфлурамин*, *фенфлурамин* и *фентерамин*[®] [203]. Также отмечалось поражение клапанов сердца при применении этих препаратов [204]. Одышка, шумы в сердце и сердечно-сосудистые симптомы сохранялись после прекращения применения этих препаратов. Изъяты с фармацевтического рынка они были только в 2004 г. [9]. Ретроспективное исследование 340 больных с ЛГ показало, что 29% из них использовали стимуляторы, в том числе *метамфетамин*[®], *амфетамин* и *кокаин*. Как правило, данную информацию достаточно сложно получить от самих пациентов.

Склеротерапия варикозно-расширенных вен пищевода

Склеротерапия варикозно-расширенных вен пищевода при помощи натрия морруата[®], натрия тетрадецилсульфата или олеата этаноламина[®] может привести к различным осложнениям. Обычно около 1 мл одного из этих веществ вводится внутрь или вокруг варикозных вен, в течение одной процедуры делается от 15 до 20 инъекций. В одном исследовании рентгенограмма грудной клетки выполнялась сразу же после процедуры. В 85% случаев были обнаружены те или иные изменения. Плевральный выпот был у 25–50% пациентов, расширение средостения — у 33%, ателектаз — у 12%, инфильтраты в легких — у 9% и ОРДС у менее 1% пациентов. После процедуры отмечались лихорадка, боль в груди и трудность при глотании, что редко имело серьезные последствия [205].

Фенитоин

Фенитоин обладает противоэпилептическим, противосудорожным, антиаритмическим и мио-

релаксирующим действием. В литературе имеются противоречивые данные по поводу того, вызывает ли фенитоин повреждение легких и увеличение лимфатических узлов средостения. Описаны два осложнения его применения: фенитоин-индуцированная СКВ и, в более редких случаях, гиперчувствительный пневмонит с преобладанием лимфоцитов в БАЛ или ткани легкого. С другой стороны, фенитоин является одним из наиболее часто используемых препаратов в течение весьма длительного периода времени, и нет достоверных данных о появлении серьезных болезней легких, связанных с его приемом [206, 207].

Дантролен

Дантролен является длительно действующим миорелаксантом, используемым в лечении больных со спастическими неврологическими расстройствами. Описаны несколько случаев плеврита и перикардита или их сочетания, связанных с применением этого препарата. У некоторых пациентов, принимавших дантролен, была отмечена эозинофилия в периферической крови [208].

Заключение

Клиницисты должны проявлять настороженность в отношении легочных симптомов и помнить, что необъяснимая болезнь легких может быть вызвана лекарствами. Уточнить, были ли случаи повреждения легких, связанные с конкретным лекарственным препаратом, можно на сайте: <http://www.pneumotox.com>.

Частота лекарственно-индуцированных повреждений легких может быть недооценена, потому что в подавляющем большинстве случаев диагноз ставится методом исключения и врачи не всегда сообщают о неблагоприятных побочных реакциях лекарственных препаратов. Сообщения врачей о случаях лекарственного повреждения легких помогут в накоплении информации и диагностике в дальнейшем. В случаях повреждений легких, индуцированных химиотерапевтическими препаратами, всегда следует проводить дифференциальную диагностику с диффузными заболеваниями легких. Рентгенологический скрининг и функциональные тесты, особенно мониторинговые ДСЛ, могут помочь в раннем выявлении поражения легких на фоне химиотерапии. Повторное назначение подозреваемого препарата может быть опасно и не рекомендуется. Большинство лекарственно-индуцированных легочных реакций обратимы после отмены препарата. При необходимости возможно использование кортикостероидов.

Список литературы

См. @⁺

Профессиональные и связанные с факторами окружающей среды заболевания легких

16.1. Профессиональная бронхиальная астма

О.С. Васильева

Введение

Профессиональная бронхиальная астма (ПБА) — важная проблема общества индустриально развитых стран. В последние годы отмечается повсеместный рост заболеваний ПБА, что составляет 15–20% всех зарегистрированных случаев БА взрослого населения [1–3].

Профессиональная астма (или «астма на рабочем месте») все больше привлекает к себе внимание в связи с тем, что каждый случай заболевания создает серьезные медико-социальные проблемы как для работника, так и для работодателя. В современном обществе рыночной экономики заболевший работник не желает иметь диагноз профессиональной астмы, так как это нередко приводит к прекращению карьерного роста и материальным затруднениям.

В связи с этим чрезвычайно важными являются раннее выявление предвестников БА и проведение профилактических мероприятий для предотвращения инвалидности и потери трудоспособности работника.

Несмотря на многолетнее изучение вопроса ПБА отечественными и зарубежными исследователями, диагностика заболевания остается сложной [4–6]. Во многом это связано с ежегодным увеличением биологически активных профессиональных агентов, способных вызвать аллергию и повреждение дыхательных путей. Механизм патогенного действия новых субстанций не всегда ясен, так как для его изучения требуется время. Кроме того, недостаточен контроль со стороны работодателя и органов санитарно-гигиенической службы за содержанием токсических и аллергоопасных веществ в зоне дыхания работников. В свою очередь, многообразие химических и биологических субстанций на рабочих местах привело к появлению разных фенотипов ПБА, ранее не известных.

По-видимому, этим объясняется множество дефиниций профессиональной астмы, которые были даны в разные периоды изучения вопроса.

Классическим можно назвать следующее определение: *профессиональная астма — это заболевание, характеризующееся гиперчувствительностью дыхательных путей и преходящим ограничением проходимости воздушного потока с развитием воспаления в ответ на экспозицию специфического агента (или в комбинации с другими факторами), присутствующего на рабочем месте в виде пыли, газов, аэрозолей или веществ токсико-аллергенного действия*. При этом подчеркнута, что заболевание не может быть вызвано другими причинными факторами вне рабочего места [7–10].

В 2012 г. эксперты ERS разработали клинические рекомендации (Guidelines for the management of work-related asthma), в которых представили классификацию и алгоритм диагностики различных фенотипов ПБА (рис. 16.1). В документе подчеркнута значимость дифференциальной диагностики клинических форм астмы с различными патофизиологическими механизмами, а также своевременное проведение медико-социальной реабилитации больных.

В Рекомендациях ERS указано: *«Астма на рабочем месте включает профессиональную астму и астму, обостренную условиями труда. Профессиональная астма может быть вызвана аллергенами с развитием общей сенсibilизации организма или локальных аллергических реакций»* [1].

В этом случае ПБА развивается по иммунному пути с наличием латентного периода сенсibilизации и вовлечением IgE-зависимого механизма.

Определение ПБА было опубликовано в документе консенсуса Американского колледжа пульмонологов: *«Профессиональная астма — заболевание, приобретенное впервые на рабочем месте. Возможен вариант астмы, развитие которой относится к периоду детства или отдаленного прошлого, находящейся в состоянии устойчивой ремиссии и обострившейся под воздействием производственных факторов. Провоцирующими факторами могут быть как высокомолекулярные вещества (более 10 КД), вызывающие аллергическую астму, так и низкомолекулярные агенты, которые чаще вызывают ирритативную или неиммунную астму»*.

Ирритативная профессиональная астма, или астма без латентного периода, имеет несколько фенотипов. Быстрое развитие астмы — в течение нескольких часов после одиночной экспозиции.

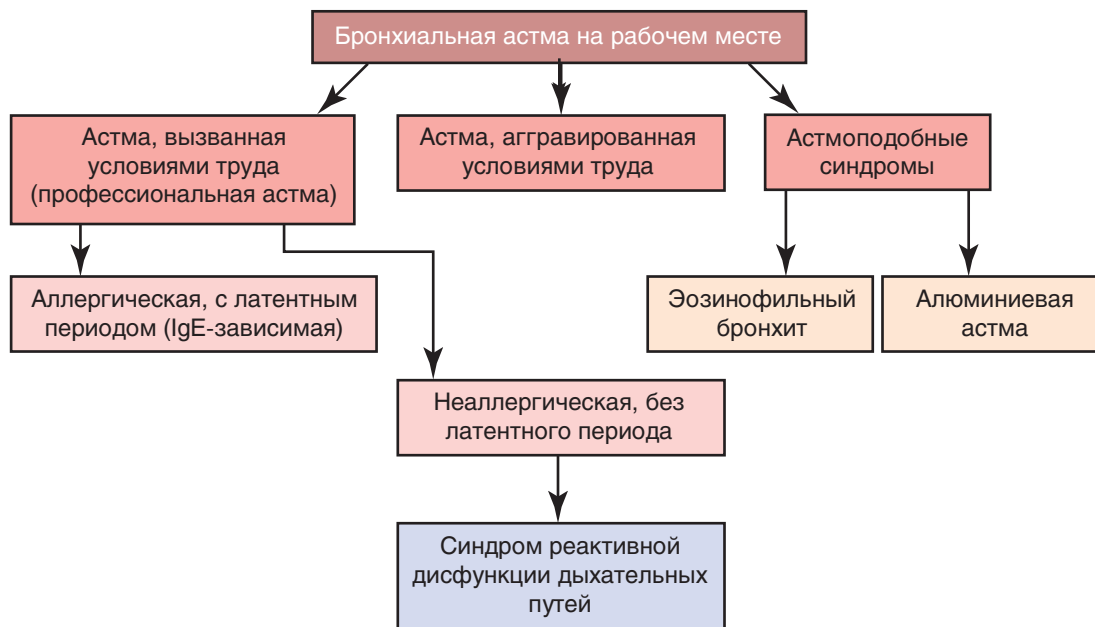


Рис. 16.1. Клинические варианты бронхиальной астмы, вызванной условиями труда (Адапт. Guidelines, Европейское респираторное общество, 2012)

зиции высокой концентрации раздражающего вещества — типичный вариант реактивной дисфункции дыхательных путей [синдром реактивной дисфункции дыхательных путей (reactive airway dysfunction syndrome — RADS)]. К другим фенотипам относятся RADS от низких доз раздражающих веществ, ирритативная астма медленного развития или ирритативная астма с латентным периодом [11–12].

Эпидемиологические аспекты

Частоту случаев ПБА с точностью установить не удастся. На протяжении многих лет для этого используется целый ряд источников, включая перекрестные и проспективные исследования профессий риска, изучения регистров профессиональных заболеваний, научных программ результатов популяционных обследований. Анализ источников за 2007–2014 гг. указывает на то, что 17,6% всех случаев астмы вызваны неблагоприятными условиями труда.

Перекрестные исследования рабочих контингентов, подвергавшихся экспозиции аллергенов, свидетельствуют о большой вариабельности первичных случаев ПБА. Согласно проспективным исследованиям, среди лиц, работающих в контакте с лабораторными животными, латексом, зерном и мукой, первичные случаи ПБА диагностируются с частотой 1,8–4,1 в год на 100 работающих. Статистические данные указывают на ежегодное выявление от 24 до 174 случаев ПБА на 1 млн трудоспособного населения в разных странах [11–13]. Частота заболевания варьирует в разных профессиональных группах в зависимости от характера и

свойств вещества, вызвавшего астму. Несомненно, большая роль в развитии болезни принадлежит таким факторам, как атопия, генетическая предрасположенность к легочным заболеваниям, табакокурение. Неодинаковые показатели могут зависеть от различных географических условий и трудовой активности населения, а также от гетерогенности диагностических критериев и статистической обработки собранного материала.

ERS предоставляет достаточно высокие цифры заболеваемости астмой, связанной с условиями труда: от 250 до 478 первичных случаев в год на 1 млн населения. Расхождение данных указывает на то, что ПБА в ряде случаев остается нераспознанной ввиду недостатка тестов для объективизации диагноза [1, 14–17].

Иммунная астма от воздействия аллергенов с высокой молекулярной массой является наиболее распространенной формой ПБА. Случаи заболевания с высокой частотой регистрируются среди лиц, работающих в контакте с органической пылью (растительной, животного происхождения), лабораторными животными, протеолитическими ферментами и детергентами, зерновой, мучной и комбикормовой пылью. Так, по данным отечественных и зарубежных авторов, среди лиц, занятых обработкой зерна и зернопродуктов, астма встречается с частотой 7,5–12,8 случаев на 100 работающих. У животноводов и птицеводов — 4,5–13,8 случаев; среди сельскохозяйственных работников, применяющих пестициды и удобрения, ПБА диагностируется с частотой 1,9–3,2 случаев на 100 работающих [18–20]. При работе с волокнистой пылью в текстильной промышленности — 1,0–4,6 случаев; в производстве

моющих средств — от 2,7 до 12 случаев; среди пекарей, кондитеров, булочников регистрируется заболевание у 3,2–5,9 человек на 100 работающих. В последние десятилетия значительно растет количество медицинских работников, заболевших БА от аллергенов латекса, присутствующих в перчатках и других предметах, изготовленных из натурального каучука, — от 1,5 до 6,0 случаев [21–28].

Не менее опасны для развития астмы и химические вещества с низкой молекулярной массой — гаптены, которые, соединяясь с белком-конъюгантом в организме человека, представляют собой полный аллерген с высокой биологической активностью.

Частота случаев ПБА от воздействия низкомолекулярных веществ недостаточно изучена. Тем не менее ряд исследователей сообщают о 1,8–3,9–8,4 случаев развития заболевания на 100 работников, подверженных экспозиции формальдегида, изоцианатов, эпоксидных смол, полиуретанов, фенолов и др. В частности изоцианаты вызывают развитие астмы у 2–10% лиц, работающих с ними, красный кедр и некоторые другие породы древесины — у 10% работников [26–28]. Другие субстанции, например глутаральдегид, моющие средства, персульфаты, являются причиной возникновения астматических реакций у 1,6–9,7% медработников и работников сферы бытовых услуг. Случаи развития острого RADS от экспозиции высоких доз раздражающих веществ регистрируются у 1,5–9,6% лиц, работающих в госпиталях [16, 18, 20].

Астма, агgravированная условиями труда (АА), характеризуется усилением симптомов ранее существующего заболевания под воздействием различных агентов, присутствующих на рабочем месте. При этом у больного появляются астматические приступы, частота и выраженность которых возрастает при контакте с профессиональными триггерами. Параллельно снижаются показатели $ОФВ_1$, возрастает неспецифическая гиперреактивность бронхов (ГРБ), увеличивается потребность приема высоких доз противоастматических препаратов. После работы, как правило, заметна существенная положительная динамика. Частота случаев АА в структуре производственно обусловленной астмы достигает 13–58%, по данным разных авторов. Исследования, проводимые среди больных астмой, выявили 14% лиц, у которых достоверно снижались показатели пиковой скорости выдоха (ПСВ) во время работы по сравнению с базовыми значениями (до работы). На основании этого были сделаны заключения, что 21,5% от всех случаев астмы агgravированы условиями труда [11, 24, 25, 27].

В последние годы все чаще регистрируются случаи профессиональной астмы и ХОБЛ, вызванные однородными производственными агентами. Это — изоцианаты, алюминий, кадмий, металлы-аллергены, аммоний, зерновая пыль и различные виды волокнистой пыли, эндотоксины.

Несмотря на то, что астма и ХОБЛ — заболевания с разными патофизиологическими механизмами, возможно одновременное присутствие постоянного и обратимого компонента бронхообструкции у одного и того же работника. Нередко также наблюдается последовательное формирование бронхолегочной патологии с первоначальной клинической картиной астмы и с последующим переходом в ХОБЛ. По данным зарубежных исследователей, атрибутивный риск развития ПБА и ХОБЛ почти одинаков и составляет около 15% [20–23].

Существуют и другие формы заболеваний дыхательных путей, которые рассматриваются отдельными авторами (и подтверждены Рекомендациями ERS) как варианты ПБА: эозинофильный бронхит, астмоподобные синдромы при работе с комбинированными аэрозолями (токсический синдром от органической пыли, алюминиевая астма), профессиональные риниты [16–18, 25].

Причинные факторы профессиональной астмы

Огромное число производственных агентов (более 400) могут вызвать бронхиальную астму. Они подразделяются на 2 основные группы: 1-я группа — вещества с высокой молекулярной массой; 2-я группа — агенты с низкой молекулярной массой.

Сенсибилизирующие вещества с высокой (>5000 дальтон) молекулярной массой являются протеинами или гликопротеинами биологического происхождения. Вещества с низкой (<5000 дальтон) молекулярной массой представлены естественными или синтетическими химическими соединениями.

К 1-й группе относятся продукты животного, растительного и микробного происхождения, которые способны вызвать IgE-опосредованную аллергическую реакцию.

К аллергенам животного происхождения относятся продукты жизнедеятельности млекопитающих (сельские, домашние и лабораторные животные), птиц (экскременты, яйца), членистоногих (насекомые, клещи), рыб и рептилий.

Широко известными аллергенами растительного происхождения являются зерно и мука (пшеница, рожь), бобовые (соя, кофе, перенница), цветы, специи, травы, овощи, фрукты, а также натуральный каучуковый латекс (*Hevea brasiliensis*), красный кедр (пикватиковая кислота), акация (растительный клей) [15–18, 32].

К продуктам микробного происхождения относятся споры и мицелий грибов, бактерий, другие микробиологические агенты, которые могут обсеменять продукты питания или корм, увлажнители воздуха, кондиционеры. Особой категорией высокоаллергенных веществ микробиологического происхождения являются ферменты (такие как протеазы, амилаза и др.), которые все больше

используются при изготовлении промышленных и бытовых товаров (детергенты, очистительные средства, комбикорма, фармацевтические товары) и т.д. [21, 22, 33–36].

2-я группа — агенты с низкой молекулярной массой, вызывающие развитие ПБА. Известно, что сенсibilизация низкомолекулярными веществами происходит в результате связывания гаптен-ов с белками хозяина с последующими иммунологическими реакциями. Однако точный

механизм этого процесса до сих пор до конца не изучен, в частности не всегда удается установить участие IgE-антител в развитии астмы. Вещества с низкой молекулярной массой являются высокореактивными электрофильными соединениями, которые способны связываться с гидроксильными, тиоловыми и аминокеттогруппами белков дыхательных путей [19, 20, 30].

Наиболее распространенные агенты, вызывающие ПБА, представлены в табл. 16.1.

Таблица 16.1. Специфические агенты, вызывающие аллергию и профессиональную бронхиальную астму

Агенты	Профессии риска
Злаковые культуры (зерно), мука, почвенно-зерновая пыль, удобрения, ядохимикаты	Работники зерноскладов, элеваторов, мелькомбинатов, хлебопекарен, механизаторы, землекопы, работники комбикормовых предприятий, растениеводы
Белки животных (пух, перо, перхоть, шерсть, экскременты, эпидермис), комбикорма, индол, скатол, аммиак	Коневоды, животноводы, птицеводы, лица, работающие с лабораторными животными, ветеринары
Энзимы (альфа-амилаза), ферменты, детергенты, белково-витаминные концентраты, грибы рода <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Mucor</i> и др.	Булочники-кондитеры, пекари, фармацевты, работники производства моющих средств, микробиологическая промышленность
Клеи, красители, лак	Изготовители фурнитуры мебели, полов, маляры, красильщики, художники
Латекс, антибиотики, метилдопа, сальбутамол, циметидин, сульфатиозол ^р , изделия из поливинилхлорида	Медработники, фармацевты, работники резиновой и медицинской промышленности
Морепродукты, рыбно-костная мука, моллюски	Рыбаки, переработчики и изготовители морепродуктов
Изоцианаты, формальдегид, полиуретаны, акрилаты, эпоксидная смола, хлорацетамид	Работники художественных промыслов, обработчики искусственной кожи красителями, паркетчики, полотеры и др.
Древесная пыль, древесные опилки, пликатиновая кислота, мхи и лишайники	Пилорамщики, деревообработчики, лесники, мебельщики, строители
Ангидриды кислот	Работники производства и потребления изделий из поливинилхлорида, упаковщики пищевой и другой продукции, работающие с эпоксидными смолами
Хлорамин-Т и другие хлорсодержащие органические вещества	Санитары, уборщики, мойщики, дезинфекторы
Волокнистая пыль (хлопок, лен, пенька), синтетические волокна, красители	Текстильная промышленность, работники художественного промысла
Персульфат	Парикмахеры
Соли платины, ванадия, никеля, хрома, кобальта, бериллия	Металлургия и металлообработка
Эпоксидная смола, канифоль, полиуретаны, фенолы, аэрозоли металлов, фтористые соединения	Электромонтажники, электросварщики, сборщики радиодеталей, паяльщики
Агенты	Производства/профессии риска
Кислоты: уксусная, серная, соляная	Работники художественного промысла, маляры, химики, лаборанты, паяльщики
Аммоний	Работники химической промышленности, производства синтетических материалов, парикмахеры
Хлор	Обработчики металлов, работники бассейнов, дезинфекторы, отбеливатели
Хлорпикрин	Контакт с горчичным газом — химические войска
Оксид кальция	Чистильщики одежды, мойщики посуды, санузлов
Дизельное топливо (бензапирен)	Водители большегрузного транспорта, ремонтники автосалонов
Этиленоксид	Работники резиновой промышленности, производства полимерных соединений
Диоксид серы	Пожарные, кочегары, печники, шашлычники

Перечень химических веществ, способных вызвать профессиональную астму, постоянно увеличивается с внедрением новых технологий. Эта категория веществ представлена не только синтетическими соединениями, но также металлами и некоторыми природными агентами. К ним относятся следующие [31, 32, 34].

- **Изоцианаты** наиболее распространены в различных отраслях, используются для производства полиуретана, пластичных, гибких или жестких соединений, широко применяются в производстве изоляции, сидений, фурнитуры, подошв, ковровых основ, оболочки кабеля, изготовлении верхней одежды, клеев, в составе полиролей, красителей и прочей продукции [37].
- **Ангидриды** кислот, такие как фталиевый и триметиловый ангидрид, применяются при производстве эпоксидных смол, некоторых акрилатов и реактивных красок. Входят в состав поливинилхлорида, который широко используется в строительной, пищевой промышленности, в бытовых целях. Нами получены данные, что предварительное нагревание поливинилхлорида до 150–200 °С в целях его использования как оберточного материала для пищевых продуктов сопровождается выделением в зону дыхания работника фталатов и хлорсодержащих веществ, которые способны вызвать развитие ПБА как иммунного, так и неиммунного генеза.
- **Персульфаты**, которые применяются для осветления волос и являются частой причиной развития астмы у парикмахеров.
- **Природные химические вещества**, содержащиеся в деревьях, например в западном красном кедре (пикватиковая кислота), смоле сосны (канифоль), акации (растительный клей), которые широко используются в электротехнической промышленности при паяльных работах [38–40].
- **Некоторые металлические агенты**: соли платины (используются при обработке драгоценных металлов), а также кобальт, хром и никель.
- **Агенты токсико-раздражающего действия** (газы, пары кислот, дым токсических продуктов). Чаще они выполняют роль триггеров астмы, провоцируя бронхоконстрикцию у лиц с гиперчувствительностью дыхательных путей. В очень высоких концентрациях летучие и газообразные соединения способны вызвать синдром реактивной дисфункции дыхательных путей (RADS), обозначаемый в зарубежной литературе термином «RADS» [16–18, 19, 30].

Патогенез профессиональной бронхиальной астмы

Иммунная, IgE-зависимая профессиональная бронхиальная астма

Риск развития ПБА зависит от дозы экспонированного вещества, необходимой для вовлече-

ния IgE-зависимого механизма. Это относится не только к высокомолекулярным агентам, но и к таким низкомолекулярным, как платиновая соль и ангидриды кислот. Наибольшая подверженность к заболеванию отмечена после первого года контакта с агентом, особенно при появлении симптомов риноконъюнктивита. Существует предположение о взаимодействии ирритантов и сенситизаторов. В частности, курение усиливает аллергенное действие платиновой соли и тетрахлорфталевого ангидрида. Экспозиция озона может потенцировать развитие бронхиальной гиперреактивности к ангидридам кислот [11, 18–20].

Большинство высокомолекулярных веществ, которые вызывают ПБА, являются белками животного или растительного происхождения, а также гликопротеинами, действующими с вовлечением IgE-зависимого механизма. Эти белки представляют собой полные аллергены, которые стимулируют продукцию IgE [41–42].

В случае IgE-зависимой ПБА ингалированные антигены связываются со специфическими антителами на поверхности тучных клеток, базофилов и, возможно, макрофагов, эозинофилов и тромбоцитов. Специфическая реакция между аллергеном и IgE вызывает каскад реакций, в результате которых происходит активация провоспалительных клеток. Активация тучных клеток ведет к немедленной аллергической реакции — бронхоконстрикции — вследствие высвобождения провоспалительных медиаторов: гистамина, лейкотриенов — C₄, D₄, E₄, простагландина D₂. Наряду с этим происходит экспрессия цитокинов, хемокинов и адгезивных молекул, вовлекаемых в модулирование поздних воспалительных реакций после ингаляции аллергена.

При экспозиции веществ с низкой молекулярной массой IgE-антитела могут как выявляться, так и отсутствовать. В литературе описаны разные механизмы, лежащие в основе развития ПБА от низкой молекулярной массы с вовлечением иммунного ответа, в частности: высвобождение гистамина из базофилов с помощью тирозинкиназа-зависимого механизма; конъюгация гаптеннов с человеческим сывороточным альбумином [43–44].

Иммунная, IgE-независимая профессиональная бронхиальная астма

Клеточные реакции играют не менее важную роль при воздействии веществ с низкой молекулярной массой. Несмотря на то что иммунный ответ на химические агенты обусловлен, в основном, T-хелперами II типа, другие клетки также имеют большое значение в его регуляции. К ним относятся CD4- и CD8-положительные T-клетки, различные цитокины, как, например, ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-15, которые были найдены в биопсийном материале, БАЛ, индуцированной мокроте пациентов с ПБА, вызванной изоцианатами. Нейтрофилы также могут быть вовлечены

в механизм развития астмы от изоцианатов. Об этом свидетельствуют повышенный уровень миелопероксидазы и ИЛ-8 после экспозиции толуен диизоцианата. Смешанная Th1/Th2-продукция цитокинов была выявлена у лиц с астмой от контакта с красным кедром [45–47]. Более того, специфический ингаляционный провокационный тест вызвал смешанный Th1/Th2-ответ, при котором CD8⁺ клетки были основными источниками продукции интерферон гамма. Очевидна способность низкомолекулярных веществ, в частности изоцианатов, стимулировать иммунный ответ путем активации рецепторов моноцитов и повышения уровня хемокинов. Последние, в свою очередь, регулируют миграцию моноцитов/макрофагов (фактор ингибции миграции макрофагов), а также моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1. Повторная антигенная стимуляция мононуклеаров индуцирует синтез ФНО- α и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, но не ИЛ-4 или ИЛ-5 [49–50].

Существует гипотеза о том, что иммунная ПБА развивается, а в дальнейшем поддерживается благодаря персистенции активированных Т-клеток памяти, сенситизированных против профессиональных аэроаллергенов.

При непрофессиональной астме большинство Т-клеток представлены CD4⁺, в то время как у больных с ПБА преобладают CD8⁺ [11].

Следует отметить, что некоторые низкомолекулярные субстанции могут функционировать как гаптен-протеиновые комплексы после объединения с белками-носителями и так же стимулировать выработку IgE.

В противоположность к аллергическим белкам низкомолекулярные субстанции, которые способны вызвать астму, являются неполными антигенами (гаптенами). Для индукции иммунного ответа им необходимо соединиться с другими молекулами. Эти агенты известны своей высокой реактивностью и способностью к конъюгации со специфическими белками в дыхательных путях.

Большинство низкомолекулярных субстанций действуют наподобие аллергенов и вызывают иммунную астму без вовлечения IgE. Характерно появление специфических антител — IgG и IgG4, которые характеризует, в первую очередь, не само заболевание, а уровень экспозиции вещества. При этом чаще развиваются замедленные аллергические реакции клеточного типа с участием CD4 лимфоцитов. Последние могут продуцировать IgE посредством В-лимфоцитов, а также вызывать воспалительный процесс, секретируя ИЛ-5. ИЛ-5 является потенциальным стимулятором и активатором эозинофилов в течение двойного аллергического ответа. В бронхиальных биоптатах пациентов с ПБА от низкомолекулярных веществ обнаруживается возросшее число активированных Т-лимфоцитов (которые экспрессируют рецепторы для ИЛ-2), активированных эозинофилов и тучных клеток [51–54].

Патогенез неиммунной профессиональной бронхиальной астмы

Субстанции с низкой молекулярной массой могут оказывать неиммунный провоспалительный эффект. Если они связывают глутатион, то, соответственно, вызывают его внутриклеточный дефицит, который проявляется снижением антиоксидантной защиты. К примеру, при воздействии изоцианатов наблюдается повышение концентрации пероксида. Таким образом, происходит повреждение клеток слизистой бронхов при экспозиции токсических аэрозолей.

Низкомолекулярные субстанции могут вызвать развитие астмы прямым фармакологическим эффектом. К примеру, изоцианаты блокируют β_2 -адренергические рецепторы, а высокие концентрации пликатиновой кислоты могут активировать комплемент. Ангидриды кислот и изоцианаты также способны стимулировать сенсорные нервы, приводя к реализации субстанции P и другие нейропептиды. Они могут ингибировать нейтральную эндопептидазу, которая в норме инактивирует эти субстанции. Таким образом, поражаются различные клетки дыхательных путей, что клинически проявляется кашлем, спазмом гладкой мускулатуры и гиперпродукцией слизи [39, 55–56].

Варианты механизмов формирования ПБА представлены в табл. 16.2.

Факторы риска профессиональной бронхиальной астмы

ПБА развивается в результате взаимодействия факторов окружающей среды и генетических факторов индивидуальной предрасположенности работника.

Факторы окружающей (профессиональной) среды

Интенсивность экспозиции сенсibilизирующих агентов на рабочем месте — важный фактор риска развития ПБА. Для развития иммунной, IgE-индуцированной астмы имеет значение дозозависимый эффект экспозиции веществ высокой молекулярной массы. Подобный эффект нередко наблюдается и при контакте с веществами низкой молекулярной массы, как, например, с платиновой солью, ангидридами кислот, изоцианатами. Заслуживает внимания тот факт, что характер ответной реакции на экспозицию может меняться в зависимости от индивидуальной предрасположенности к агенту и временного фактора воздействия. К примеру, роль генетических маркеров подверженности заболеванию астмой — HLA аллелей II класса — может быть более выражена при воздействии низких доз профессиональных агентов. Симптомы астмы, вызванной веществами высокой молекулярной массы, более выражены в первые 1–4 года контакта с сенситизаторами, так же как и синдром экспозиции и элиминации аллергена

Таблица 16.2. Механизмы развития различных фенотипов профессиональной астмы

Характеристика	Иммунная ПБА		Неиммунная ПБА
	IgE-зависимая	IgE-независимая	RADS
Клиническая: срок появления первых симптомов от начала работы	Латентный период	Непродолжительный	Короткий (менее 24 ч)
Тип ответной реакции на провокацию	Немедленный, двойной	Замедленный, двойной, атипичный	Не установлен
Эпидемиология: распространенность	Менее 5%	Более 5%	Не установлена
Предрасполагающие факторы	Атопия, курение	Не имеют значения	Не имеют значения
Гистопатология: десквамация эпителия	++	++	+++
Субэпителиальный фиброз	++	++	+++
Утолщение базальной мембраны	++	++	++
Эозинофилы	+++	++	+/-
Лимфоциты	++	++	+/-

отчетливо заметен в ранний период работы с профессиональными агентами. Рядом исследований показано, что курение сигарет может повысить риск IgE-индуцированной сенсибилизации к некоторым агентам высокой и низкой молекулярной массы, однако очевидной связи курения с развитием ПБА не установлено. Роль других факторов окружающей среды (к примеру, нереспираторных путей экспозиции агентов) и совместное воздействие эндотоксинов с поллютантами в развитии ПБА остается недоказанной [11, 42, 49].

Генетические факторы

Атопия — доказанный фактор риска развития IgE-зависимой астмы, в том числе и ПБА, но только в отношении агентов с высокой молекулярной массой. Предварительная сенсибилизация аллергенами в быту, которые впоследствии могут встретиться на рабочем месте (к примеру, собаки и кошки в лабораторных условиях), является более опасным фактором риска, чем атопия [50].

Перспективные когортные исследования показали, что наличие неспецифической ГРБ и ринита до начала контакта с агентами высокой молекулярной массы создает серьезные предпосылки для запуска IgE-индуцированной сенсибилизации к этим веществам. С другой стороны, очевидно, что развитие профессионального ринита значительно увеличивает риск формирования ПБА. Однако пропорция лиц с профессиональным ринитом, который неизбежно приведет к развитию ПБА, до настоящего времени остается неизвестной. Например, среди лиц, работающих с лабораторными животными, назальные симптомы аллергии, предшествующие симптомам ПБА, зарегистрированы только в 11,4% случаев за период, охватывающий 30–42 мес [51–53].

Не до конца ясна роль выявленной группы молекул HLA класса II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP аллелей), которая вовлечена в процесс представления антигена Т-лимфоцитам: с одной стороны, они повышают чувствительность к про-

фессиональным агентам (высокой и низкой молекулярной массы), а с другой — защищают от развития ПБА. Существует предположение, что ассоциация генов с дифференцированными Th2-клетками (т.е. полиморфизм ИЛ-4 рецептора альфа-цепи, ИЛ-13 и CD-4 [C159T] генов) могут играть значимую роль в развитии ПБА. DRB1*13 маркер указывает на имеющийся риск развития астмы от бобов сои, а наличие нарастающих фенотипических DR1 и DR4 выявляется у лиц, сенсибилизированных латексом.

Гены, вовлеченные в защиту от оксидативного стресса, такие как глутатион-S-трансферазы и N-ацетилтрансферазы (NAT), замечены в разной роли: как с повышением риска возникновения астмы от контакта с изоцианатами (недействительный генотип GSTM1 и вялый N-ацетилированный фенотип), так и с защитой от развития заболевания (GSTP1*Val/Val аллели).

Нашими исследованиями установлен генетический фактор риска развития астмы у работников мясокомбината от воздействия моно- и дифталатов, содержащихся в упаковке мясopодуKтов из поливинилхлорида и попадающих в зону дыхания в виде паров. У рабочих, больных астмой, был обнаружен полиморфизм в генном коде энзима глутатион-S-трансферазы с генотипами GSTM1 и GSTT1 [51–53]. Эти данные согласуются с результатами других исследований, показавших активное участие генов глутатион-S-трансферазы и N-ацетилтрансферазы в формировании ПБА от ингаляции низкомолекулярных веществ [54–55].

Таким образом, очевидно, что целый ряд разнообразных факторов окружающей среды, взаимодействуя с генетическими детерминантами, оказывает влияние на индивидуальную подверженность профессиональной астме.

Особенности воздействия раздражающих и токсических веществ

Характер ответной реакции легких на воздействие ирритантов зависит от целого ряда факто-

ров: от интенсивности экспозиции, физическое состояние вещества (давление газов, паров, растворимость), химического состава и свойств. Кроме того, многие раздражители имеют едкий неприятный запах. Биологический эффект раздражителей зависит от места их депозиции — в верхних дыхательных путях или в нижних. Растворимые частицы с аэродинамическим размером более 5 мкм оседают преимущественно в верхних отделах респираторного тракта. Водонерастворимые субстанции размерами от 0,5 до 5 мкм могут достигать дистальных отделов дыхательных путей и альвеол, не вызывая особой к ним чувствительности и раздражения.

Развитие острой раздражительной астмы или RADS ассоциировано с экспозицией высоких концентраций раздражающих газов, дыма, паров химических веществ и даже пылевых частиц. Часто это происходит в результате выброса летучих веществ, находящихся под давлением, при недостаточной вентиляции в закрытых помещениях, где находятся раздражающие агенты, а также во время пожаров, когда попадают в дыхательные пути продукты горения [56–58].

Ингаляция раздражителей вызывает повреждение эпителиальных клеток слизистой дыхательных путей с развитием воспаления, десквамацией эпителия и последующим ремоделированием. Однако до конца не ясны патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития персистирующей астмы от воздействия раздражающих веществ. Массивное поражение эпителия слизистой бронхов, возможно, обусловлено прямой активацией сенсорных нервов, что приводит к нейрогенному воспалению. Это не только индуцирует изменения сосудистой проницаемости, но и провоцирует увеличение секреции слизи, приводя к развитию хронического воспаления, заметного при гистологии биоптатов. Отмечено присутствие лимфоцитов в большом количестве и депозиция коллагена в стенках бронхов. По некоторым наблюдениям, исход острой астмы, вызванной раздражителями, во многом напоминает характер воспаления у пациентов с иммунной астмой после отстранения от контакта с аллергенами. В биоптатах присутствуют эозинофилы и нейтрофилы. Тем не менее у пациентов с раздражительной астмой более выражен субэпителиальный фиброз [16, 18, 19, 30].

Факторы риска раздражительной астмы (синдром реактивной дисфункции дыхательных путей)

Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, показывают, что RADS и раздражительная астма составляют от 5 до 18% всех зарегистрированных случаев астмы, связанной с условиями труда [11, 24, 44]. В развитии раздражительной астмы не доказана роль атопии и табакокурения.

По результатам длительных наблюдений Европейский комитет респираторного здоровья

пришел к заключению, что RADS является риском развития иммунной БА. Проведенными перекрестными исследованиями было установлено, что астматики чаще здоровых лиц указывают в анамнезе на случай экспозиции высоких доз раздражающего вещества. К примеру, через 5–6 лет после вдыхания дыма с большим содержанием частиц золы (в результате взрыва Торгового центра в Нью-Йорке) у спасателей, имевших в первые месяцы RADS, диагностировали БА [11, 27].

Другими исследованиями показано, что риск развития БА возрастает после экспозиции высоких концентраций хлора, озона, диоксида серы в процессе обработки металла и переработки целлюлозы. Однако в последние годы все чаще встречаются сообщения о развитии раздражительной астмы в результате повторных и даже хронических экспозиций небольших доз раздражающего вещества. В литературе встречаются термины «низкодозный RADS», «невнезапная раздражительная астма» или раздражительная астма с латентным периодом в результате контакта с невысокими дозами раздражающих агентов [59–63].

В связи с этим появилось предположение, что для развития респираторного заболевания основную роль играет длительность воздействия раздражающего вещества. Зависимость ГРБ от концентрации вдыхаемого агента была доказана только отдельными авторами на примере лабораторных работников, имевших контакт с парами уксусной кислоты и рабочих целлюлозно-бумажного комбината, подвергавшихся воздействию паров хлора. Замечено также, что среди пожарников симптомы острой астмы, по типу раздражительной астмы или RADS, выявляются преимущественно у лиц, находившихся более продолжительное время в зоне воздействия токсических агентов [64].

Патогенез и факторы риска астмы, агgravированной условиями труда

Патофизиология АА во многом зависит от типа триггеров, вызывающих обострение заболевания. Если триггерами являются аллергены, то механизм развития приступа удушья и воспаления дыхательных путей не отличается от такового при иммунной ПБА. В случаях провокации заболевания раздражителями патофизиологические механизмы АА аналогичны раздражительной астме. Повреждение эпителия дыхательных путей при АА играет ведущую роль, интенсивность которого коррелирует с нарушением функции дыхания. В эксперименте на животных было показано, что оксидативный стресс играет ведущую роль в развитии раздражительной астмы от экспозиции хлора. Последующее введение антиоксидантов способствовало активности репаративных процессов. На модели животных было показано, что степень повреждения эпителия бронхов зависит от дозы раздражающего агента. Триггерами АА, как правило, являются химические агенты, пары дыма,

газы, краски, лаки и моющие средства. Реже астматические приступы провоцируют физические нагрузки, низкие или высокие температуры воздуха, эмоциональный стресс [24].

Клинические варианты профессиональной бронхиальной астмы

Наряду с представленными вариантами ПБА существуют разновидности ее синдромов. К ним относятся эозинофильный бронхит, алюминиевая астма, астмоподобный синдром от органической пыли, которые представлены на рис. 16.1.

Эозинофильный бронхит характеризуется хроническим кашлем, наличием эозинофилов в мокроте, лаважной жидкости и отсутствием ГРБ. Провокационные ингаляционные тесты с предполагаемыми агентами вызывают значительное увеличение числа эозинофилов в периферической крови и мокроте, но не влияют на реактивность дыхательных путей и не вызывают бронхообструкцию [61].

Алюминиевая астма представляет собой симптомокомплекс респираторных расстройств, возникающих у рабочих во время плавки алюминия. В развитие симптомов вовлечены различные механизмы, включающие эффект раздражения дыхательных путей экспозицией токсических аэрозолей, и иммунную реакцию, направленную против больших доз металлов-аллергенов [62].

Астмоподобные заболевания охватывают группу синдромов, остро возникающих после вдыхания органической пыли (зерно, хлопок, табак, джут и другие волокнистые пыли), пыли птицеводческих и животноводческих помещений. Дебют заболевания характеризуется быстрым падением ПСВ и ОФВ₁, транзиторным повышением ГРБ и нейтрофильным воспалением дыхательных путей. Многие авторы связывают развитие подобных состояний с воздействием бактериальных эндотоксинов, присутствующих на растениях, в зерне, комбикормах и, соответственно, в воздухе помещений. Клинические формы этих состояний известны давно как в нашей стране, так и за рубежом под следующими названиями: зерновая лихорадка, астмоподобный синдром от органической пыли, лихорадка молотильщиков, биссиноз, табакоз, багассоз. Перечисленные синдромы отличаются от классической формы БА следующими особенностями:

- наличием системных реакций интоксикации организма;
- снижением тяжести симптомов к концу рабочей недели (развитие толерантности);
- ухудшение самочувствия в первый день недели после выходных — «симптом понедельника»;
- отсутствие четкой связи снижения ПСВ с экспозицией производственных агентов;

- ГРБ не является постоянной, а следовательно, и решающим критерием наличия заболевания [8, 10, 36, 40, 63–65].

Астматические реакции

Астматические реакции, как и у больных не-профессиональной астмой, протекают по немедленному, двойному и позднему типам гиперчувствительности. Ранний аллергический ответ регистрируется уже в течение нескольких минут экспозиции агента, достигая максимума через полчаса. Разрешение его происходит по истечении 1–2 ч. Поздний ответ гиперчувствительности имеет место через 4–6 ч от контакта с аллергенами с максимальным проявлением через 8 ч и разрешением после 24 ч экспозиции. Двойной аллергический ответ включает первоначально раннюю астматическую реакцию с некоторым угасанием симптомов в течение ряда часов, а затем появление позднего ответа с возобновлением реакции гиперчувствительности [46–48, 57–58].

Симптомы

Клинические признаки ПБА мало отличаются от симптоматики астмы другого генеза. В случаях воздействия агентов с высокой молекулярной массой нередко манифестации астмы предшествуют симптомы ринита или риноконъюнктивита, которые беспокоят в течение года или больше. Латентный период формирования сенсибилизации может длиться несколько лет, но в среднем, по наблюдениям исследователей, составляет 2,5 года от начала контакта с аллергенами. Около 70% лиц с иммунной астмой в начале болезни имеют синдром экспозиции и элиминации производственных факторов, для которого характерно проявление гиперчувствительности дыхательных путей на рабочем месте и снижение сенсибилизации на протяжении 24–48-часового перерыва контакта с причинным агентом. Симптомы астмы возобновляются при возвращении на работу. До 90% пациентов с ПБА чувствуют себя абсолютно здоровыми в отпускном периоде.

По степени тяжести ПБА, как и астму другого генеза, делят на интермиттирующую, легкую персистирующую, средней тяжести и тяжелую, согласно международным рекомендациям GINA (2015) [67].

Интермиттирующая астма характеризуется редкими эпизодическими приступами удушья (менее 1 раза в неделю) или респираторными симптомами в виде резкого раздражающего кашля, затрудненного дыхания, чувства заложенности в груди, связанными с предварительной экспозицией производственных агентов. Прекращение контакта с аллергенами или прием бронходилататоров быстро купирует перечисленные симптомы.

Легкая персистирующая астма отличается более упорными астматическими проявлениями (чаще 1 раза в неделю), которые, как правило, имеют

четкую связь с работой в контакте с аллергенами. Могут иметь место и ночные симптомы астмы. Четко выражен синдром экспозиции и элиминации производственных агентов. На этой стадии ПБА также легко поддается терапии, и возможна устойчивая ремиссия при смене характера работы.

При астме *средней тяжести течения* стираются специфические черты профессионального заболевания из-за перехода воспалительного процесса в хроническую форму. Учащаются приступы удушья, отсутствует четкая их временная связь с условиями труда. Степень выраженности симптомов астмы зависит уже не только от контакта с этиологическим агентом, но и от воздействия целого ряда непрофессиональных триггеров.

Тяжелая астма характеризуется теми же клиническими признаками, что и астма любого другого генеза. В этой стадии больной нетрудоспособен, и установить первостепенную роль профессиональных факторов в развитии астмы бывает крайне сложно [11, 15, 23, 27, 68–70].

У некоторых пациентов, длительно работающих в условиях повышенной запыленности воздушной среды, предшествовать астме может формирование пылевого бронхита. Клинически он характеризуется постоянным кашлем, сухим или со скудной мокротой, одышкой при физической нагрузке. Для других работников характерен кашлевой вариант ПБА с ночными пробуждениями, что также затрудняет установить связь с условиями труда.

Развитию ирритативной астмы при ежедневной экспозиции агента в небольшой концентрации обычно предшествует токсический бронхит. При этом характерны персистирующие симптомы раздражения слизистой оболочки дыхательных путей с последующим развитием астматических реакций [10, 13, 17, 30, 59, 71].

В случае RADS симптомы астмы выражены ярче, проявляются мгновенно и держатся от нескольких дней до 12 нед. Особенности течения ПБА представлены на рис. 16.2.

БА и ХОБЛ — разные заболевания по механизму развития. Однако возможны сочетанные варианты в тех случаях, когда одновременно присутствуют обратимый и постоянный компоненты бронхиальной обструкции. Если больной ПБА продолжает работать в прежних профессионально-производственных условиях, то в результате хронического воспаления и ремоделирования бронхиального дерева теряется способность к обратимости обструкции и заболевание переходит в другую форму — ХОБЛ.

Установлено, что риск обострения ПБА возрастает с повышением уровня производственных поллютантов на рабочем месте.

При этом нельзя исключать роль инфекционного фактора среди причин обострения и тяжести течения астмы. По ряду наблюдений, удельный вес вирусно-бактериальных инфекций в развитии воспалительного процесса при ПБА достигает 25% [72, 73].

Диагностика профессиональной бронхиальной астмы и ее фенотипов

Диагноз профессиональной астмы достаточно сложно установить (рис. 16.3).

В первую очередь необходимо подтвердить наличие БА, а затем — определить ее связи с условиями труда.

Причинно-следственная связь БА с профессией устанавливается с помощью объективных диагностических тестов. Необходимо тщательно изучить анамнез и профанамнез заболевания, анализ профмаршрута больного с оценкой санитарно-гигиенических условий его труда.

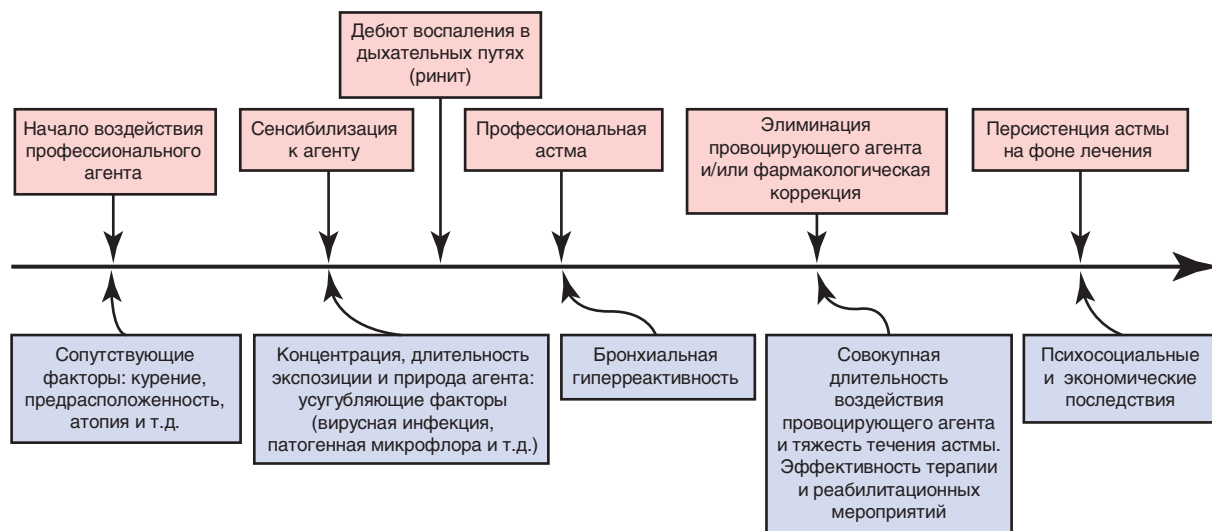


Рис. 16.2. Особенности течения профессиональной астмы (адапт. из Can Respir J. 2007. October. Vol. 14 (7). P. 407–413)

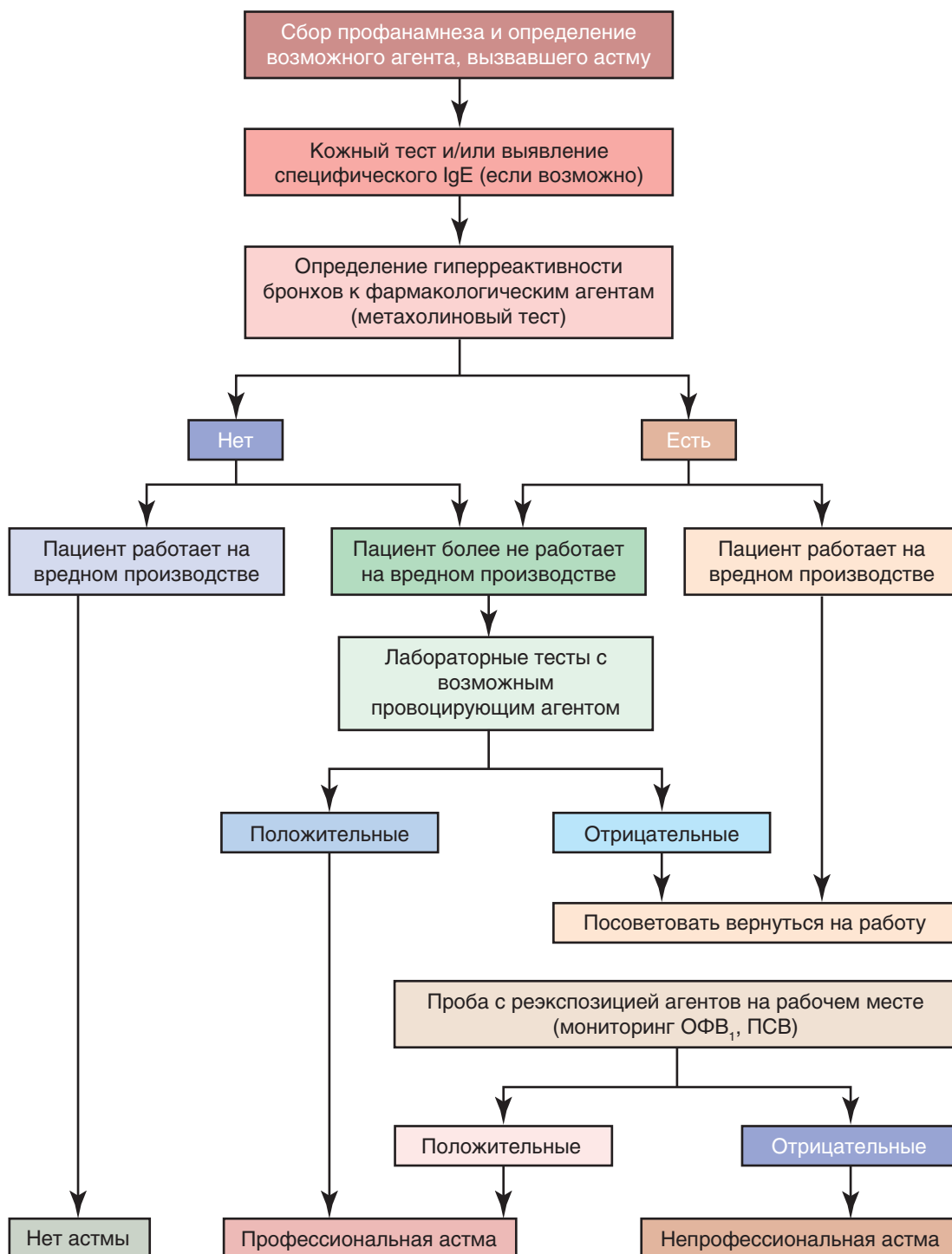


Рис. 16.3. Алгоритм диагностики профессиональной астмы

«Золотым стандартом» диагностики ПБА являются следующие методы:

- анкетный скрининг;
- иммунологические тесты *in vivo* и *in vitro* с предполагаемыми агентами;
- мониторинг ПСВ и ОФV₁ в условиях экспозиции и элиминации факторов производственной среды [1, 3, 12, 14, 22, 48, 65].

Связь симптомов БА с работой можно предполагать в тех случаях, когда имеется хотя бы один из следующих критериев:

- усиление симптомов заболевания или их проявление только на работе;
- купирование симптомов в выходные дни или в отпускной период;
- регулярное проявление астматических реакций после рабочей смены;

- нарастание симптомов к концу рабочей недели;
- улучшение самочувствия вплоть до полного исчезновения симптомов при смене характера выполняемой работы (прекращение контакта с причинными агентами).

Для установления диагноза профессиональной астмы необходимо изучение особенностей ее развития и дальнейшего течения. Следует обращать внимание не только на симптомы, связанные с бронхиальной проходимостью, но и на состояние верхних дыхательных путей, глаз и кожных покровов. Риск профессиональной астмы наиболее высок в первые годы работы с веществами высокой молекулярной массы, преимущественно животного происхождения, а также с агентами низкой молекулярной массы, например, с ангидридами кислот, изоцианатами и другими химическими веществами. Наличие в анамнезе атопии является абсолютным фактором риска развития ПБА только при контакте с агентами высокой молекулярной массы. Наличие аллергического ринита повышает риск развития ПБА в 4,8 раза в первые годы работы. Часто симптомы со стороны верхних дыхательных путей опережают появление первых признаков астмы, особенно в случае воздействия высокомолекулярных агентов.

До развития клинической картины иммунной астмы, как правило, имеет место так называемый скрытый, или латентный, период. Он может продолжаться от нескольких недель до нескольких лет. Но это не означает, что ранее появившиеся симптомы астмы не должны быть учтены как возможный сигнал формирования профессионального заболевания [39–43].

Крайне важным является установление причинно-следственной связи отсутствия симптомов астмы с периодом элиминации аллергенов и появлением (или возобновлением) их при экспозиции.

Иногда пациенты четко указывают время развития симптомов после контакта с производственными факторами. В других случаях симптомы могут себя проявить вечером после работы или в течение ночи. Это порой осложняет установление связи появившихся жалоб с условиями труда. Здесь может прийти на помощь положительная динамика симптоматики заболевания во время выходных дней и отпускного периода.

Однако синдром экспозиции и элиминации производственного агента не всегда четко выражен. В случаях хронизации процесса и утяжеления астмы симптомы персистируют и вне воздействия причинного фактора. При работе с такими агентами, как зерно, мучная пыль, красный кедр, изоцианаты и некоторыми химическими веществами, симптомы раздражения дыхательных путей и ГРБ могут сохраняться на протяжении нескольких месяцев после прекращения контакта. Сложнее распознать профессиональный генез астмы при воздействии комплекса факторов, среди которых есть вещества с неизвестными свой-

ствами. В этих случаях необходимо тщательно изучить профессиональный анамнез, клиническую картину заболевания и динамику симптомов в сопоставлении с характером выполняемых работ [55, 58, 70–74].

Результаты осмотра больного интермиттирующей, а в ряде случаев и легкой персистирующей астмой вне воздействия вредных факторов могут не отличаться от таковых у здоровых лиц. Поэтому необходимы динамические обследования в период экспозиции и элиминации производственных аллергенов, а именно: в ближайшие часы после работы, в конце рабочей недели и после выходных дней.

В период обострения ПБА можно выявить рентгенологические признаки гиперинфляции и низкое стояние диафрагмы во время дыхательных экскурсий. При длительном хроническом воспалении прослеживаются утолщенные стенки бронхов, может быть скопление слизистых пробок в виде летучих инфильтратов [33, 34–36, 75].

Исследование функции внешнего дыхания и пикфлоуметрия

Бронхиальные провокационные тесты способны подтвердить подозрения на наличие БА, обусловленной факторами, присутствующими на рабочем месте. Однако подтверждение связи заболевания с условиями труда не означает выявление конкретного агента, вызвавшего развитие астмы. Когда причинный фактор риска общеизвестен и довольно часто регистрируются случаи ПБА, диагностический процесс значительно упрощается. Но необходимы наблюдения за работником в течение, как минимум, 2 нед с измерением показателей ФВД до и после ингаляции бронходилататоров и бронхоконстрикторов. Следует учитывать тот факт, что в периоды высокой запыленности или загазованности воздуха даже у здоровых работников могут иметь место кратковременные снижения легочных объемов, что не позволяет отличить их от больных ПБА. В связи с этим целесообразны неоднократные измерения $ОФВ_1$ до начала работы и в разные часы контакта с аллергенами [2, 4, 10, 14, 15, 48, 68].

Провокационные тесты с метахолином[®] или гистамином зарекомендовали себя как высокочувствительные в определении ГРБ, вызванной производственными факторами. При отсутствии других методов обследования, в частности аллергологических, провокационный тест, выполненный в динамике экспозиции и элиминации причинных агентов (в период работы и после отпуска), может служить альтернативой в решении вопроса о связи БА с профессией. Тест считается положительным, если в ответ на ингаляцию определенной дозы (от 1 до 8 мкг/мл) метахолина[®] регистрируется падение $ОФВ_1$ на 20% и более. Отрицательный результат не может полностью исключить наличие ПБА, если больной в течение нескольких дней не имел контакта с производственным агентом. Если

негативная реакция на метахолин[®] отмечена в рабочее время, связать астму с условиями труда не предоставляется возможным [65, 68–70].

После установления диагноза БА или выявления ГРБ необходимы дополнительные серийные измерения ПСВ с помощью пикфлоуметрии. Гиперчувствительность дыхательных путей, как правило, регистрируется при максимальной экспозиции аллергена, в то время как в период его элиминации нивелируется. Исследования желательно проводить в динамике рабочего времени (не менее 2–3 измерений) на протяжении 2–4 нед с повторным измерением после 3–4-недельного перерыва в работе. При наличии ПБА коэффициент разброса показателей ПСВ в динамике экспозиции и элиминации аллергенов достигает достоверных значений ($\geq 20\%$). На рис. 16.4 графически представлена динамика показателей ПСВ в периоды рабочих и выходных дней (экспозиция и элиминация аллергенов) больного ПБА. Разница величин статистически достоверна ($p < 0,01$).

Если результаты клинического обследования, метахолинового (гистаминового) теста и пикфлоуметрии не совпадают, показано проведение натурального эксперимента — *пробы с резэкспозицией производственных агентов на рабочем месте*. Суть его заключается в том, что после перерыва в работе (выходные дни или отпускной период) больному предлагают приступить к трудовой деятельности с обязательным выполнением привычных операций, во время которых проводится мониторинг ОФВ₁ и/или ПСВ. Снижение показателей в пределах 20% от базисных величин будет свидетельствовать в пользу профессионального генеза БА [3, 4, 7, 12, 15–17].

Ответная реакция на экспозицию производственного аллергена может быть неоднозначной. Различают 4 типа ответа:

- 1) ухудшение симптоматики заболевания и показателей ОФВ₁ и ПСВ в течение рабочего дня с полным восстановлением к следующему утру;
- 2) прогрессирующее ухудшение в течение недели с выздоровлением в выходные дни;
- 3) ухудшение от недели к неделе с восстановлением только лишь по истечении 3-дневного отдыха;
- 4) максимальное ухудшение в понедельник с постепенным улучшением (или даже восстановлением) к концу недели — «синдром понедельника» [9, 10, 14].

Специфический бронхопровокационный тест

Специфический ингаляционный провокационный тест считается самым информативным в диагностике ПБА, однако в большинстве случаев он не используется. Необходимость в проведении теста может возникнуть в следующих ситуациях:

- при подозрении на участие неизвестного ранее агента в развитии БА;
- для идентификации основного причинного фактора среди других экспонированных субстанций;
- при наличии резко выраженной астматической реакции по возвращении на работу после перерыва;
- в случаях, когда все предыдущие методы обследования дали сомнительный результат.

Выполнение специфического ингаляционного провокационного теста показано только в условиях специализированных клиник из-за возможных

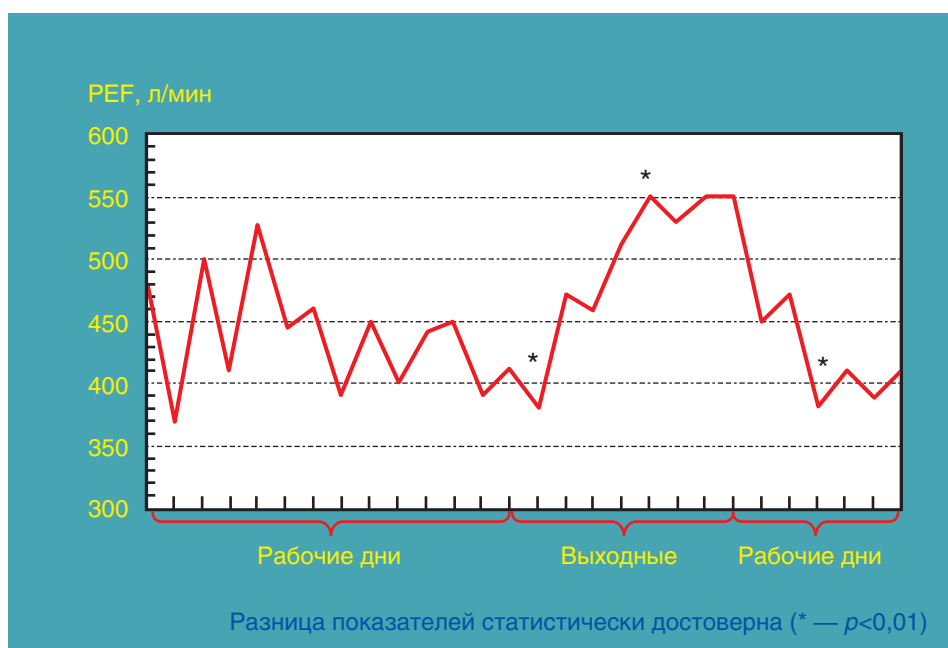


Рис. 16.4. Выявление гиперреактивности бронхов к производственным факторам

серьезных осложнений (астматический приступ, анафилактический шок и др.) Проводят специфический ингаляционный провокационный тест в специальной кабине, допустимо — в отдельной комнате, оборудованной с соблюдением требований к диагностическим аллергокабинетам. Доза ингалированного агента должна соответствовать той, что на рабочем месте, или быть меньше. Если агент растворимый, его можно ингалировать с помощью небулайзера в возрастающей дозе до появления реакции. Тест можно считать положительным, если $ОФВ_1$ снижается на 20%. Показаны измерения $ОФВ_1$ каждый час на протяжении 24 ч [3, 40–41, 69, 70].

Методы оценки воспаления дыхательных путей

Неинвазивные методы определения концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе и подсчет количества эозинофилов/нейтрофилов в индуцированной мокроте все чаще находят применение в диагностике воспаления дыхательных путей при ПБА. Очевидно, что ПБА ассоциируется с увеличением эозинофилов в период контакта с аллергенами и снижением его в перерывах от работы. Установление связи повышенного уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе с условиями труда, по мнению отдельных авторов, сложно, так как целый ряд факторов может влиять на его показатели [11]. По нашим данным, измерения оксида азота в выдыхаемом воздухе информативны в тех случаях, когда они проводятся в динамике экспозиции и элиминации производственных агентов с высокой молекулярной массой, в частности при ПБА, вызванной аллергеном латекса [46–47]. Однако, как утверждают другие исследователи, нормальные уровни оксида азота в выдыхаемом воздухе, так же как и отсутствие эозинофилии в мокроте, не исключают наличия ПБА [1, 7, 70].

Иммунодиагностика

Подтверждают сенсibilизацию производственными агентами кожное аллерготестирование (прик-тест) и определение специфического IgE в сыворотке крови. Эти методы наиболее приемлемы для диагностики ПБА, вызванной агентами с высокой молекулярной массой [57, 71–74]. Тем не менее положительные тесты не во всех случаях указывают на профессиональный генез заболевания, особенно при отсутствии клинических симптомов. Относительная чувствительность и специфичность кожных прик-тестов и серологических исследований по обнаружению специфического IgE различается между аллергенами. Чувствительность и специфичность определения специфических сывороточных IgE зависит от характеристики антител и наличия гаптен-конъюгатов. Наличие специфических антител подтверждает сенсibilизацию, но само по себе не может подтвердить профессиональную астму, а также не обязательно вызывает ее развитие.

Как прик-тесты, так и серологические исследования являются чувствительными для обнаружения специфических IgE и профессиональной астмы, вызванной агентами высокой молекулярной массы. В целом прик-тесты и серологические исследования менее чувствительны для обнаружения специфических IgE и профессиональной астмы, вызванной веществами с низкой молекулярной массой. Несмотря на то что их специфичность довольно высока, данные тесты не специфичны для диагностики собственно астмы.

Используемые аллерготесты должны также соответствовать критериям специфичности и чувствительности, так как различные субстанции могут давать ложноположительный или ложноотрицательный ответ. Иногда экстракты предполагаемых аллергенов готовятся в лабораториях в связи с отсутствием их в перечне стандартизованных коммерческих аллергенов. В этих случаях негативный ответ требует подтверждения другими клинико-функциональными методами, в частности определением $ОФВ_1$ и ПСВ.

Большинство веществ низкой молекулярной массы — ирританты, поэтому прик-тесты с данными субстанциями мало информативны. Однако в тех случаях, когда необходимо выяснить участие IgE-зависимого механизма, показано проведение кожного аллерготестирования с предполагаемым агентом (к примеру, зерно, изоцианаты, ангидриды фталевой кислоты, экстракт красного кедр).

В распознавании агентов с низкой молекулярной массой приоритет принадлежит изучению клеточного иммунитета, а именно: обнаружению активных $CD8^+$ Т-хелперов II типа и экспрессии $CD4^+$ в БАЛ и биоптатах, а также эозинофилии в периферической крови после провокационного теста [15, 18, 31, 55, 60].

Интересно отметить, что диагностические методы «золотого стандарта» не лишены слабых сторон по своей чувствительности и специфичности — это активно обсуждается в печати в последние годы. Ведущие зарубежные ученые опубликовали свои критические замечания на основе тщательного анализа информативности диагностических приемов, наглядно представленных в табл. 16.3 [1, 3, 65, 68, 75].

Авторы указывают на сложность установления связи симптомов заболевания с работой, прежде всего ввиду отсутствия валидации опросников. В связи с этим диагноз ПБА часто пропускается. Пациент может не заметить связь симптомов с работой, так как приступы удушья могут быть вызваны в любое время суток другими общеизвестными ирритантами: сигаретным дымом, выхлопными газами, холодом, резкими запахами, физической нагрузкой и др. [76].

Основной трудностью в постановке клинического диагноза ПБА является то, что у некоторых больных симптомы могут быть незначительно вы-

Таблица 16.3. Противоречия в информативности диагностических тестов

Диагностический метод	Недостатки. Вопросы	Предложения
Опросник	Не валидизирован опросник для эпидемиологических или клинических целей. Ключевые вопросы, такие как «Ваши симптомы ухудшаются на работе?» «Как Вы себя чувствуете в конце рабочей недели», не валидизированы	Валидизировать опросники, привести их чувствительность к надлежащему уровню
Иммунологическое обследование	Существующие экстракты для прик-тестов и определения специфических IgE и IgG неудовлетворительны по чувствительности и специфичности	Стандартизировать антигены. Применять новые тесты, к примеру: определение моноцитарного хемотаксического протеина-1
Оценка ФВД	Может ли PC ₂₀ быть негативным во время экспозиции пыли на работе у больного БА? Каким образом можно оценить качество проведения пикфлоуметрии и ее интерпретации?	Объективизировать изменения PC ₂₀ в период работы и вне ее. Сопоставить результаты комбинированного измерения ОФV ₁ и ПСВ в одно время на работе
Специфическая ингаляционная провокация	Что принимать за лучший ответ?	Усовершенствовать методологию проведения и оценку теста
Оценка степени воспаления дыхательных путей	Каковы чувствительность и специфичность тестов?	Квалифицированный контроль диагностических центров с определением информативности тестов на большом массиве исследований

ражены на работе, а проявляться большей частью в вечерние или ранние утренние часы. Другими словами, профессиональная астма необязательно проявляется на работе, но является *астмой от работы*. Поэтому отдельные авторы предлагают смысл вопросов, обычно задаваемых пациенту, изменить таким образом, чтобы сделать акцент на периодах улучшения самочувствия, например: «Свободнее ли ваше дыхание во время отдыха или праздников?».

Дополнением к часто отсутствующей очевидной временной связи между воздействием агентов и симптомами астмы является то, что профессиональная астма хорошо отвечает на адекватное медикаментозное лечение, особенно на начальных этапах.

Другая сложность в постановке диагноза заключается в том, что существующая практика диагностики гиперчувствительности (с помощью кожного тестирования или серологическими реакциями) к основным вдыхаемым аллергенам иногда приводит к тому, что упускается из виду возможность аллергии к агентам, присутствующим на рабочем месте [40–42, 50, 77].

Дифференциальная диагностика фенотипов профессиональной бронхиальной астмы

По результатам анкетного скрининга, тщательного изучения санитарно-гигиенической характеристики, анализа данных клинико-функционального и иммунологического обследования проводится дифференциальная диагностика между отдельными вариантами ПБА: иммунной, про-

изводственно-обусловленной (АА) и неиммунной (ирритантной) [1, 3, 6, 78].

Критерии определения варианта профессиональной бронхиальной астмы

- Ранее существующая БА, симптомы которой возобновились после длительной ремиссии (в течение 2 лет и более до устройства на работу) или усилились под воздействием производственных агентов, что послужило основанием для приема базисной противоастматической терапии (или увеличения дозы лекарств), является астмой, *агgravированной условиями труда* [76]. По результатам отдельных исследований, клиническая картина АА не отличается от БА общего генеза. Некоторые авторы заметили, что возраст больных АА больше, чем возраст других астматиков. Курильщики чаще встречаются среди больных АА. Выявить специфический фактор, вызвавший заболевание АА, не удастся: прик-тесты и иммунные с предполагаемым аллергеном чаще отрицательные. Вариабельность ПСВ в период контакта с производственными агентами и вне его менее выражена, чем у больных ПБА. В то же время дифференцировать АА от ПБА бывает сложно из-за идентичной гиперчувствительности к одним и тем же профессиональным факторам. По наблюдениям зарубежных авторов, лица с АА чаще больных ПБА нуждаются в ингаляционных ГК и не имеют эозинофильного фенотипа. Эозинофильное воспаление заметно возрастает у больных ПБА после экспозиции причинного фактора заболевания, что не зарегистрировано у работников с АА [77, 79].

- Для диагностики классического варианта иммунной ПБА должно быть не менее трех из следующих критериев:
 - появление астматических приступов впервые при работе в течение 2 лет и более с агентами, способными вызвать развитие БА;
 - изменения ОФВ₁ и ПСВ, связанные с периодом экспозиции и элиминации производственных аэрозолей;
 - наличие ГРБ, зависимой от контакта с профессиональными факторами, выявленной в результате серийных измерений ПСВ в разные периоды работы и отдыха;
 - положительные кожные реакции и/или выявление специфических IgE к предполагаемому агенту;
 - положительный ответ на пробу с реэкспозицией производственных аэрозолей на рабочем месте [45–48, 54, 65].
- Появление первых симптомов БА в течение 24 ч после однократного вдыхания на рабочем месте высоких доз раздражающего вещества или токсических газов, паров, дыма с персистенцией респираторных расстройств и ГРБ до 3 мес свидетельствует о наличии синдрома RADS. Низкие дозы раздражающего/токсического вещества, воздействующие на протяжении нескольких месяцев или даже лет, могут привести к хронической ирритантной астме [44].

Интересно заметить, что термин «RADS» до 1985 г. не был известен, пока Brooks с соавт. описали 10 случаев [15]. В нашей стране термин RADS не используется и сейчас. В связи с этим острый синдром от воздействия высоких концентраций токсических аэрозолей редко распознается, и еще реже устанавливается его связь с производственными факторами.

Согласно методическим рекомендациям ERS, критериями диагностики RADS являются следующие:

- отсутствие предшествующих заболеваний органов дыхания;
- экспозиция газа, паров, дыма, присутствующих на рабочем месте в высоких концентрациях;
- развитие симптомов в течение 24 ч после ингаляции аэрозолей и персистенция симптомов на протяжении не менее 3 мес;
- характер респираторных симптомов подобен таковому при бронхиальной астме: раздражающий кашель, свисты в груди, затрудненное дыхание, удушье;
- наличие системных гриппоподобных симптомов, таких как лихорадка с повышением температуры тела до фебрильных цифр, миалгия, артралгия, астения; могут быть рвота и боли в области ЖКТ;
- сохранение нормальных показателей легочной функции или незначительное снижение ОФВ₁;
- отсутствие значимой ответной реакции на ингаляцию бронходилататоров и метахолин[®];

- отсутствие клинических признаков какой-либо другой легочной патологии.

Пациентов рекомендовано также отстранить от дальнейшей экспозиции аэрозолей. При своевременном перерыве контакта с ирритантами наступает, как правило, полное выздоровление, что позволяет вернуть больного на прежнее рабочее место.

Продолжение контакта с токсическими аэрозолями в высокой концентрации может привести к переходу заболевания от легкой формы в средне-тяжелую и тяжелую с серьезными осложнениями: отеком легкого, развитием хронической ДН [11, 16, 58].

Если работник после перенесения острого синдрома не прерывает контакта с агентом и находится под продолжительным воздействием хотя бы малых доз ирританта, развивается хроническая ПБА или ХОБЛ тяжелого течения. Для ирритантной астмы, вызванной низкими концентрациями химических веществ, характерны персистирующие симптомы раздражения слизистой дыхательных путей с последующим формированием астматических реакций. Однако в отличие от типичных симптомов БА они не купируются бронхорасширяющими препаратами (β -агонистами или холинолитиками). Этот фенотип профессиональной астмы в настоящее время вызывает особое внимание, так как арсенал химических агентов — причинных факторов заболевания — неуклонно пополняется [1, 4, 18, 19, 64].

Тактика ведения больного и экспертиза трудоспособности

Основным в лечении ПБА является своевременное отстранение больного от воздействия тех производственных факторов, которые вызвали развитие заболевания. Причинный агент должен быть удален с рабочего места, что, как правило, сделать не удается. В связи с этим другим приемлемым решением становится удаление больного из зоны воздействия пыли и аллергенов путем перемещения его в пределах одного и того же предприятия. Учитывая тот факт, что даже низкие дозы аллергена могут вызвать воспаление в бронхиальном дереве и обструкцию, устранение их воздействия должно быть полным и окончательным.

Позволять пациенту работать в том же помещении, где он получил ПБА, или поблизости от источника воздействия предполагаемого агента недопустимо. Установка вентиляции или использование респираторов мало эффективны для уже заболевших работников. Такие меры рекомендуются только для предупреждения новых случаев ПБА. Персистенция экспозиции причинного агента, по наблюдениям целого ряда отечественных и зарубежных исследователей, — основная причина ухудшения течения астмы и развития

осложнений, приводящих к инвалидизации [2, 4–6, 9–12, 33–36].

Если контакт с причинным агентом прекращен на стадии интермиттирующей и даже легкой персистирующей астмы с давностью заболевания не более 1,5–2 лет, то в 60% случаев удается добиться не только длительной ремиссии, но и полного выздоровления.

Снижение концентрации аллергенов и токсических агентов на рабочем месте может привести к уменьшению или купированию симптомов астмы и ГРБ, но далеко не всегда способствует стойкой ремиссии заболевания.

Лица с ирритативной ПБА, которые временно были переведены на другие производственные операции, могут продолжать работать в прежней профессии после обратного развития симптомов при условии соблюдения правил личной безопасности и предупреждения повторной ингаляции токсических аэрозолей в высоких концентрациях.

Если больной отказывается менять прежнее место работы, необходимо принять меры совместно с работодателем и инженером по охране труда по возможному ограничению его от контакта с причинным фактором заболевания. Целесообразны изменения характера трудовых операций и графика работы, увеличение перерыва в контакте с пылью и аэрозолями, а также подбор индивидуального респиратора, способного защитить органы дыхания от максимального попадания инородных частиц [76–78].

Прекращение экспозиции производственных агентов в первую очередь предусматривает нормализацию ФВД. Согласно многочисленным наблюдениям, улучшения вентиляционной функции удается добиться не более чем на 50%. Остановить полностью воспалительный процесс в бронхах возможно только у 25% больных. Прогноз ПБА после отстранения от работы зависит от ряда условий: стадии заболевания, сроков, прошедших от начала заболевания до прекращения контакта с аллергенами, эффективности терапии астмы.

ПБА может привести к ранней инвалидности, если вовремя не отстранить больного от воздействия вредных агентов и не проводить лечения базисными препаратами, рекомендуемыми международным руководством (GINA, 2015) [10, 26, 27, 59, 67].

Роль предварительных и периодических осмотров для выявления лиц, имеющих высокий риск развития астмы, связанной с условиями труда

Врачи, участвующие в профосмотрах, должны учитывать, что лица с атопией и аллергическими реакциями в анамнезе имеют высокий риск разви-

тия астмы на рабочем месте в условиях воздействия пыли, раздражающих и токсических аэрозолей. В связи с этим им следует рекомендовать либо другой вид профессиональной деятельности на том же предприятии, либо покинуть его совсем.

Наличие сенсibilизации к производственным аллергенам может быть выявлено уже на этапе предварительного медицинского осмотра. В этих случаях работника направляют на дополнительное (к обязательному перечню обследований, регламентируемых приказом Минздрава) алерго- и иммунообследование в специализированные медучреждения для проведения прик-теста с профессиональными аллергенами и определения уровня специфического IgE.

Проведение кожных алерготестов со стандартизованными аллергенами во время предварительного осмотра является подходящим методом скрининга для определения возможной сенсibilизации при работе с веществами высокой молекулярной массы.

Использование анкет-опросников в процессе периодического осмотра позволяет выявить лиц с гиперчувствительностью к профессиональным агентам и высоким риском развития ПБА. В этом случае их необходимо направить на дополнительные обследования и решить вопрос о допуске к продолжению работы в прежних производственных условиях.

Несомненно, высокой прогностической значимостью обладает спирографическое обследование с проведением бронходилатирующих и бронхоконстрикторных (провокационных) тестов для раннего выявления обструктивных нарушений ФВД и наличия ГРБ. Полученные результаты позволяют своевременно предупредить развитие ПБА и решить экспертные вопросы о смене характера выполняемой деятельности. В случаях приема на работу не рекомендовать искомую профессиональную деятельность [79, 80].

Определение генетических маркеров на этапе предварительного медицинского осмотра, безусловно, важно для оценки степени риска развития легочного профессионального заболевания, в том числе ПБА. Однако эти методы достаточно трудоемкие и затратные в финансовом отношении, что не позволяет им быть общедоступными.

Лечение и профилактика

Устранить (или уменьшить) процессы воспаления в респираторной системе возможно на ранней стадии заболевания астмой с помощью ингаляционных бронходилататоров и ингаляционных ГК. В частности, раннее назначение ингаляционных ГК служит защитой для дыхательных путей от дальнейшего развития аллергического воспаления даже при продолжении контакта с вредными факторами. Тем не менее, добиться купирования симптомов астмы и длительной ремиссии заболевания

с помощью ингаляционных ГК возможно только при исключении или ограничении экспозиции вредных аэрозолей [76–79].

Полная элиминация аллергенов, токсических и раздражающих веществ является единственным эффективным подходом к снижению бремени ПБА. В связи с наличием связи «доза–эффект» представляется весьма вероятным уменьшение симптомов астмы у заболевших работников и предупреждение ее развития у здоровых лиц. К примеру, замена латексных перчаток на виниловые или другие, не содержащие в своем составе натурального каучука, приводит, по нашим наблюдениям, к улучшению симптоматики аллергии и БА, что дает возможность медицинским работникам (хирургам, гинекологам, стоматологам, патологоанатомам и среднему медперсоналу) продолжать работу по специальности. Однако уровень доказательств этих способов защиты на сегодняшний день невелик [45–47, 81–83].

Среди профилактических мер по уменьшению заболеваемости астмой и другими профессиональными легочными заболеваниями ведущее место принадлежит инженерно-техническому и санитарно-гигиеническому контролю снижения уровня запыленности и загрязненности рабочей зоны дыхания. Аккредитация рабочих мест способствует выявлению профессий риска развития ПБА и своевременному принятию мер защиты.

Ежегодный мониторинг состояния ФВД рабочих способствует раннему выявлению бронхообструктивного синдрома и гиперчувствительности дыхательных путей к производственным факторам.

По отчетным данным Национального института профессионального здоровья (NIOSH, США), использование индивидуальных средств защиты, а именно респираторов приводит:

- к снижению попадания в дыхательные пути до 90% эндотоксинов, аллергенов и частиц пыли размерами менее 5 микрон;
- ослаблению нейтрофильного воспаления и бронхоспазма (по результатам измерения оксида азота в выдыхаемом воздухе);
- снижению уровня ИЛ: ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 [86].

Прогноз работников с профессиональной бронхиальной астмой

Врач, курирующий больного с установленным диагнозом ПБА, должен учитывать возможные экзо- и эндогенные факторы риска, влияющие на дальнейшее течение и исход заболевания.

К экзогенным факторам риска относятся следующие:

- длительный профессиональный стаж в контакте с аллергенами и/или раздражителями, предшествующий развитию симптомов заболевания;

- присутствие в зоне дыхания работника агентов с высокой молекулярной массой;
- продолжение работы в прежних профессионально-производственных условиях после установления диагноза;
- отсутствие эффективной вентиляции на рабочем месте;
- отсутствие или отказ от использования адекватных средств индивидуальной защиты органов дыхания;
- курение сигарет (активное или пассивное);
- отсутствие комплаенса больного с врачом и работодателем.

К эндогенным факторам риска, влияющим на ухудшение течения ПБА, относятся:

- низкие объемные показатели ФВД и высокая степень ГРБ при проведении специфического бронхопровокационного теста;
- наличие астматического статуса при контакте с производственными агентами;
- генетическая предрасположенность к заболеванию: дефицит фермента α_1 -ингибитора протеаз (наличие генов гипосекреторных мутаций), снижение защитной функции антиоксидантной системы организма (глутатион-трансферазы);
- наличие атопии и аллергических реакций со стороны верхних дыхательных путей;
- сопутствующие соматические заболевания (СД, сердечно-сосудистые нарушения, системные заболевания, онкология);
- возраст старше 60 лет;
- высокий индекс массы тела (ИМТ >35 кг/м²).

По наблюдениям исследователей, факторами повышенного риска персистенции симптомов ПБА являются: длительная экспозиция причинного агента до установления диагноза, давность течения болезни до отстранения от контакта с поллютантами, тяжесть течения астмы до определения ее связи с условиями труда [83–85].

При своевременном отстранении от работы симптомы купируются уже в первые 1–2 года перерыва контакта с профессиональными вредностями. В первую очередь повышаются показатели спирометрии и снижается ГРБ. Параллельно уменьшается число клеток воспалительного ряда в слизистой бронхов и прекращается образование субэпителиального фиброза.

Отдаленные последствия ирритантной астмы могут быть разными в зависимости от сроков прекращения воздействия раздражителей. Раннее отстранение от повторных экспозиций токсических веществ приводит либо к полному выздоровлению, либо к сохранению симптомов раздражения дыхательных путей и неспецифической ГРБ на протяжении года. Повторные неоднократные случаи экспозиции токсических аэрозолей способствуют развитию иммунной астмы или ХОБЛ [76–80].

Список литературы

См. @+

16.2. Загрязнения воздуха внутри помещений и во внешней среде

О.С. Васильева, Г.Л. Осипова, А.А. Гусаков

Введение

Загрязнение атмосферного воздуха различными поллютантами наряду с табачным дымом является одной из основных причин роста заболеваемости и смертности населения. В отличие от пассивного курения, которого можно избежать, воздействию загрязнителей окружающей среды подвержено все население. Аэрополлютанты вызывают у гиперчувствительных людей негативные реакции со стороны различных систем организма и в первую очередь со стороны респираторных органов: от раздражения дыхательных путей до развития тяжелых аллергических реакций, отека легких, нередко со смертельным исходом [1, 2].

Большая часть населения России проживает в регионах с высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха. Это обусловлено ежегодными выбросами в атмосферный воздух миллионов тонн пыли, оксида углерода, диоксида серы, сотен тысяч тонн оксидов азота, десятков тысяч тонн других химических веществ. Более того, помимо техногенных воздействий причиной глобальных изменений биосферы являются: аномальные изменения температуры окружающей среды, природные катаклизмы, стихийные бедствия (наводнения, землетрясения, пожары).

С давних времен в разных странах были неоднократно зафиксированы случаи катастрофического загрязнения воздуха с повышением содержания диоксида серы и пылевых частиц. Загрязнения воздуха сопровождались увеличением частоты случаев заболеваний органов дыхания, а также смертельных исходов. Эти «пыльные катастрофы» были в разные годы зарегистрированы в долине реки Маас в Бельгии (1930), Доноре, Пенсильвания (1948) и Лондоне (1952).

Их последствия представили неопровержимые доказательства того, что загрязнение воздуха может повлечь незамедлительный летальный исход. С тех пор было проведено множество научных исследований, которые показали эффект повреждающего воздействия загрязнения воздуха на дыхательную систему человека — от обострения астмы до смертельных исходов от респираторных заболеваний [3, 4].

Дыхательные пути, являясь воротами для воздушных поллютантов, первыми принимают на себя последствия патогенного воздействия.

Поллютанты, присутствующие в атмосферном воздухе, представляют собой частицы разнообразных химических и биологических материалов. Нередко они служат причиной развития респираторных заболеваний и даже смертельных случаев

людей, а также оказывают повреждающее воздействие на растения и животных. Источниками аэрополлютантов являются движущие механизмы, в частности автомобильный транспорт, выбросы работающих электростанций, фабрик, очистительных заводов, комбинатов. Внутри помещений поллютанты образуются за счет горения каминов, газовых печей, курения сигарет, а также выделяются из различных строительных материалов, чистящих и моющих средств [5, 6].

Инородные частицы наносят значительный вред респираторной системе. Развитие патологического процесса в легких зависит от концентрации пыли, размера частиц, их свойств, характера воздействия, температуры и влажности воздуха, объема дыхания, а также от индивидуальной чувствительности организма.

Основными поллютантами, повреждающими респираторные органы, являются пылевые частицы — $PM_{10-2,5}$, диоксид серы (SO_2), диоксид азота (NO_2) и озон (O_3). Они попадают в воздушную среду как от движущихся механизмов, так и от стационарных источников. Озон является вторичной субстанцией, образующейся в результате воздействия солнечной энергии на оксид азота в присутствии углекислого газа при работе мотора движущего автомобиля. Это основной компонент фотохимического поллютанта, или смога, который печально известен причинами экологических катастроф в Лос-Анджелесе (1948), Бельгии (1930), Лондоне (1952), повлекших за собой массовые заболевания органов дыхания и высокую смертность [7].

Токсические аэрозоли занимают особое место, так как они наносят большой ущерб всему организму, обладают канцерогенными свойствами и могут негативно влиять на репродуктивную функцию. Представителями их являются бензин и кадмий, которые, проникая через дыхательные пути, способны поражать и другие системы организма.

Воздух внутри помещений бывает не менее опасным для здоровья, чем снаружи. Загрязнения его происходят в результате ремонтных работ в офисах и квартирах, которые сопровождаются скоплением строительной пыли, токсических веществ (лаки, краски, цемент, поливинилхлорид и др.). При этом воздухообмен, как правило, недостаточен [6–8].

В развивающихся странах образование токсических паров и дыма внутри помещения происходит за счет горения биологических продуктов в процессе приготовления пищи, разжигания каминов, печей и т.д. Современная специфика архитектуры многоквартирных домов не предусматривает эффективного воздухообмена. Стандартная система вентиляции не справляется полностью с возрастающей нагрузкой [9, 10].

Основные источники загрязнения и их свойства

Дисперсный состав аэрозольных частиц определяется функцией их распределения в конкретном диапазоне размеров, обозначаемом международным термином «particular meter» (твердая частица — РМ). Пыль почти всегда является полидисперсной, т.е. функция распределения частиц по размерам весьма широка: от 10^{-2} до 100 мкм. Обычно за размер частицы принимается ее диаметр.

Пылевые частицы (РМ), диоксид серы, оксид азота и озон — ведущие аэрополлютанты, оказывающие вредное воздействие на респираторную систему. Их источники могут быть как природными (пылевые бури, морские брызги и др.), так и искусственными (электростанции, двигатели моторов и т.д.).

Для эпидемиологических исследований большое значение имеет информация о размерах пылевых частиц и их свойствах. Частицы больших размеров в диаметре осаждаются в носоглотке, в то время как частицы диаметром менее 10 мкм (PM_{10}) могут проникать в дыхательные пути. Мелкие (менее 2,5 мкм в диаметре) и ультрамелкие (менее 0,1 мкм) частицы проникают в глубокие отделы респираторной системы, достигая бронхиол и альвеол, и могут попадать в другие органы. Размеры частиц также влияют на скорость их движения и расстояние, которое они преодолевают в окружающей среде. Так, мелкие частички распространяются на большие дистанции в атмосфере и могут там курсировать на протяжении ряда дней и недель. Частицы более 2,5 мкм летают на сравнительно короткие расстояния и сохраняются в атмосфере от нескольких минут до часов [11–15].

Мелкие частички, как правило, образуются в процессе горения топлива и имеют короткий период своего существования. К примеру, высокая

концентрация частичек, генерируемых двигателями автомобилей на дорогах, молниеносно снижается в воздухе с отдалением от проезжей части. При этом концентрация частиц пыли повышается на уровне земли, приблизительно в радиусе 300 м [16, 17].

Мелкие частицы ($PM_{2,5}$) состоят в основном из воды и растворенных в ней веществ. Это могут быть сульфаты, кислоты, щелочи, углеводороды и чистые металлы. Они образуются либо прямым путем в результате горения, либо при конденсации газовых смесей. Более крупные частицы ($PM_{10-2,5}$) попадают в окружающую среду в виде спор и пылицы растений, а также при измельчении почвы, каменных пород, обработке дерева в процессе землеройных и строительных работ (табл. 16.4).

SO_2 образуется в результате горения серы, содержащейся в природном топливе, как например уголь и неочищенная нефть. Но основными источниками SO_2 служат электростанции, нефтеперерабатывающие заводы, плавильные и целлюлозные комбинаты. Диоксид серы в чистом виде — хорошо растворимый газ, поэтому он легко абсорбируется поверхностью слизистой верхних дыхательных путей. Небольшие порции ингалированного SO_2 достигают дистальных отделов легких, нанося серьезные повреждения респираторной системе, в первую очередь больным БА. Диоксид серы, находясь в атмосфере, легко вступает в химические реакции с водой, микроэлементами металлов и другими поллютантами, образуя аэрозоли дезинтеграции. Природа частичек пыли, генерируемых серосодержащим топливом, неодинакова в разных географических условиях. Однако постоянно присутствуют такие компоненты как серная кислота, различные металлические, кислые и аммонийные сульфаты. Соединения оксидов серы и мелких частиц пыли могут распространяться на довольно длинные дистанции от первоисточников, пере-

Таблица 16.4. Основные загрязнители воздуха, негативно влияющие на легкие

Загрязняющее вещество	Внешние источники	Внутренние источники	Отрицательные воздействия
Пылевые частицы (PM_{10})	Выхлопные газы автотранспортных средств, электростанции	Табачный и древесный дым	Обострения БА и ХОБЛ, увеличение легочно-сердечной смертности
Оксиды серы	Электростанции, нефтеперерабатывающие заводы, металлургические предприятия, керосиновые горелки		Бронхоспазм
Оксиды азота	Выхлопные газы автотранспортных средств, электростанции, нефтеперерабатывающие заводы	Газовые плиты и печи, керосиновые горелки	Поражение дыхательных путей (РБ), снижение функции легких, повышенная реакция на аллерген
Озон	Выхлопные газы автотранспортных средств	Кабины воздушных судов, сварка, ксероксы, озонаторы	Поражение дыхательных путей (РБ), снижение функции легких, обострение БА, повышенная реакция на аллерген
Радон	Нет	Жилые подвалы	Рак легких
Полициклические ароматические углеводороды	Дизельные выхлопы	Табачный дым	Рак легких

ходя из газообразного состояния в фазу пылевых частиц в виде кислотного дождя. Последний оказывает поражающее действие на фауну и флору [18, 19].

NO_2 мгновенно образуется из оксидов азота, которые выделяются из продуктов горения дизельного топлива. Автотранспорт и электростанции являются основными источниками этих выбросов.

Районы с наибольшей концентрацией NO_2 — это центры крупных городов, где есть широкая сеть дорог и проблемы с трафиком. Поскольку NO_2 четко отслеживается в выбросах транспортных средств, в эпидемиологических исследованиях его считают маркером загрязнения воздуха, связанного с транспортом. NO_2 при реакции с кислородом образует O_3 и оксид азота. Это двунаправленная реакция, в результате которой уровень O_3 , как правило, ниже в тех районах, где сконцентрирован NO_2 . Таким образом, концентрация озона в воздухе имеет тенденцию к снижению в тех районах, которые прилегают к широким магистралям [20–23].

O_3 образуется в результате воздействия солнечных лучей на выхлопы от двигателей внутреннего сгорания автотранспортных средств. Наиболее важные компоненты выхлопных газов — несгоревшие углеводороды, т.е. *летучие органические соединения* и оксиды азота. В атмосферном воздухе за пределами дорог ультрафиолетовое воздействие на летучие органические соединения и NO_2 приводит к сложной цепи химических реакций. В результате образуются: O_3 , алкил-нитраты, пероксиацил-нитраты, спирты, эфиры, кислоты, пероксикислоты и другие органические и неорганические соединения, присутствующие в виде аэрозолей, газов и твердых частиц [15]. Эта смесь загрязняющих веществ формирует так называемый смог, характерный для районов с большим скоплением автомобилей в ясные солнечные дни [16].

O_3 и NO_2 присутствуют в высокой концентрации в смоге и оказывают токсическое воздействие на животных и человека. Эти компоненты наиболее известны и изучены как опасные загрязнители воздуха. Оба газа являются растворимыми и не задерживаются в верхних дыхательных путях, а проникают в периферические отделы легких, поражая бронхиолы и альвеолы.

Атмосферный городской воздух содержит ряд известных легочных канцерогенов, в том числе полициклические ароматические углеводороды, входящие в состав выхлопных газов, а также соединения, содержащие нитрозогруппу и асбест. Тем не менее, количество этих канцерогенов в атмосферном воздухе довольно низкое. Эпидемиологическими исследованиями убедительно доказан повышенный риск рака легких у рабочих, подвергавшихся воздействию выхлопных газов дизельного топлива. Выхлопные газы признаны Международным агентством по исследова-

нию рака как опасный канцероген для человека. Несколько крупных эпидемиологических исследований населения также посвящены изучению риска развития рака легких от длительного воздействия загрязнителей атмосферного воздуха, таких как PM_{10} , SO_2 , O_3 [24].

Несмотря на большой интерес и внимание к загрязняющим веществам, присутствующим в атмосфере, стало очевидно, что не менее важны повышенные концентрации поллютантов в воздухе жилых домов, общественных зданий, офисов и других помещений. В развитых странах типичными источниками загрязнений в помещениях являются пассивное курение, работающие газовые плиты, открытые камины, что значительно увеличивает концентрацию поллютантов, нередко превышающую содержание загрязнителей в зоне наружного воздуха. В странах с недостаточно развитой инфраструктурой пищу готовят в жилых помещениях на открытом огне. В результате сжигания биотоплива в допотопных печах образуется едкий дым, похожий по своему содержанию на табачный, но только без никотина [25–27].

При оценке суммарного воздействия аэрополлютантов на здоровье необходимо учитывать уровень как атмосферного загрязнения, так и загрязнения внутри помещений.

Механизмы защиты респираторной системы

Дыхательная система, в которую ежедневно попадают миллиарды частиц и газов, обладает эффективной системой защиты для удаления вредоносных примесей из вдыхаемого воздуха. Различные механизмы защиты взаимосвязаны между собой и работают согласованно. Сбой любого из них, обусловленный врожденными дефектами или воздействием патогенов, в том числе токсических веществ, может привести к подрыву слаженной системы защиты и развитию заболевания.

Осаждение и клиренс частиц

Размер частиц определяет место их осаждения в дыхательных путях (рис. 16.5). Крупные частицы (диаметром >10 мкм) эффективно задерживаются в носу и удаляются фильтрацией с помощью ресничек слизистой оболочки. Те частицы, которые не удаляются фильтрацией, оседают посредством процесса *импакции*. Препятствием к моментальному попаданию частиц пыли в нижние дыхательные пути служит извилистое направление движения через носовые ходы и ротовую полость. Так как частицы не могут легко менять направление движения, следуя за резким изменением траектории воздушного потока, они оседают на слизистой оболочке верхних дыхательных путей. Бифуркация трахеобронхиального дерева служит основным местом осаждения частиц и в первую

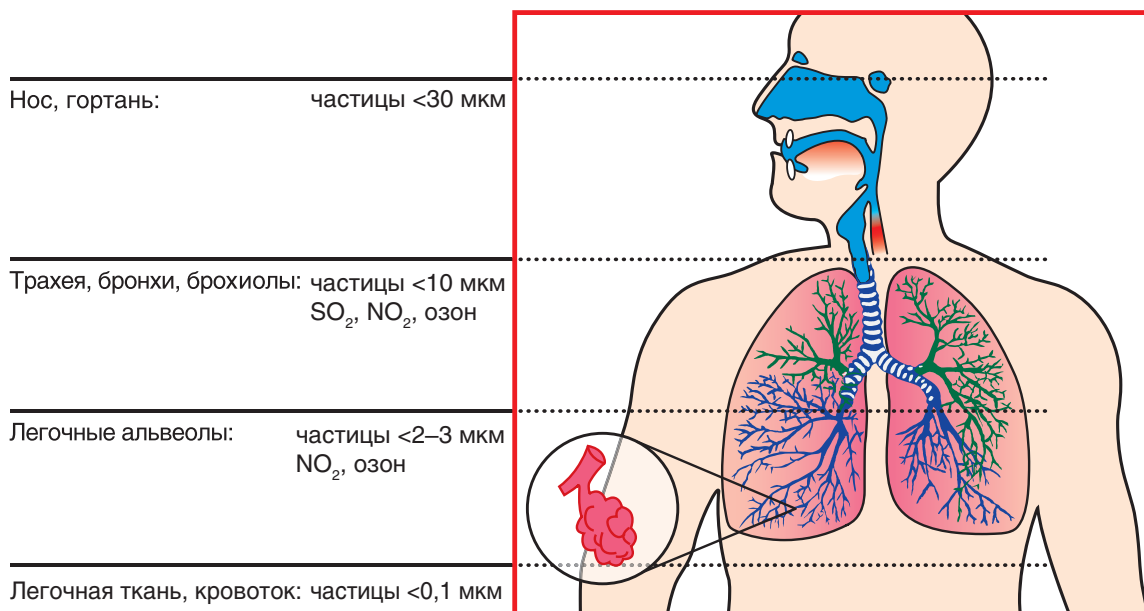


Рис. 16.5. Осаждение инородных частиц в разных отделах респираторной системы в зависимости от их диаметра

очередь подвержена их патогенному воздействию. За счет дополнительных механизмов фильтрации и импакции только малая доля частиц более 10 мкм достигает нижних дыхательных путей [28–30].

Более мелкие частицы менее подвержены фильтрации и импакции; места их осаждения больше определяются процессами седиментации и диффузии. Седиментацией частиц называется их осаждение в результате движения с постоянной скоростью под действием силы тяжести. Последняя сильно зависит от плотности частиц, их диаметра и вязкости газообразного вещества. Когда воздух движется вглубь легких, скорость воздушного потока уменьшается, и частицы выпадают из воздушного потока под действием силы тяжести. Седиментация является преобладающим механизмом осаждения частиц размерами от 0,5 до 3,0 мкм в мелких бронхах.

Мельчайшие частицы (<0,5 мкм) осаждаются путем механизма диффузии. Под влиянием скорости движения воздушной струи в мелких бронхах частицы подвергаются хаотичному броуновскому движению в терминальных бронхиолах и альвеолах, оказывая местное воздействие.

Частота дыхания оказывает влияние на осаждение частиц. Учащенное дыхание увеличивает скорость воздушного потока, способствуя соударению частиц в проксимальных отделах респираторного тракта. И наоборот, увеличение дыхательного интервала приводит к более глубокому проникновению частиц в легкие. Замедленная частота дыхания создает условия для диффузии и седиментации частиц с последующим осаждением в дистальных отделах дыхательных путей и в альвеолах [31–35].

Токсичные газы осаждаются в соответствии с их растворимостью. Растворимый в воде газ ад-

сорбируется слизистой оболочкой верхних дыхательных путей, а менее растворимые газы оседают на протяжении всего трахеобронхиального дерева. Так, аммиак и двуокись серы, хорошо растворимые в воде, вызывают немедленное раздражение слизистой оболочки верхних дыхательных путей и конъюнктивы. Напротив, относительно плохо растворимые оксиды азота, озон и фосген способны проникать в дистальные отделы легких, вызывая более широкий спектр симптомов. Немаловажное значение в повреждении дыхательных путей имеет и температура окружающего воздуха. Известно, что в условиях повышенной температуры происходит образование новых химических соединений, более агрессивных по своим патогенным свойствам. Основную роль здесь играют реакции между газообразными веществами. Например, взаимодействие диоксида серы и паров воды приводит к образованию сернистой кислоты, вызывающей глубокие повреждения слизистой оболочки эпителия дыхательных путей до образования некроза. Пары сернистой кислоты и пылевые частицы в сочетании с каплями тумана являются основными компонентами смога лондонского типа [36, 37].

Фотохимический смог лос-анджелесского типа образуется в результате вторичного загрязнения при разложении диоксида азота (NO₂) под действием солнечного излучения (в ультрафиолетовом диапазоне с образованием оксида азота (NO) и атомарного кислорода (O)). Атомарный кислород соединяется с молекулярным кислородом (O₂) и дает озон (O₃). Углеводороды и альдегиды (RCHO, где R — радикал), содержащиеся в выхлопных газах, вступают в реакции с кислородом и оксидом азота, в результате чего в атмосфере концентрируются свободные радикалы, отличающиеся особой реакционной способностью. Накапливаются но-

вые массы диоксида азота и образуется пероксиацетилнитрат ($(\text{CH}_3\text{CO})\text{O}_2\text{NO}_2$) — один из наиболее токсичных компонентов смога [38, 39].

Ученые подчеркивают тот факт, что обязательным условием возникновения лос-анджелесского смога является наличие ультрафиолетового излучения (с длинами волн менее 400 мкм), дающего необходимую энергию для запуска фотохимических реакций. Кроме того, излучение нагревает воздушную среду и, следовательно, влияет на скорость прохождения реакций, не являющихся фотохимическими. При этом возможны два основных механизма нагрева:

- а) прямой нагрев воздушной среды (основную роль играет ультрафиолетовое излучение);
- б) нагрев стен зданий и сооружений (видимое и ближнее инфракрасное излучение), что также ведет к нагреву прилегающей воздушной среды в процессе кондуктивного и лучистого теплообмена (тепловое инфракрасное излучение).

В земной атмосфере основным источником излучения является солнце (в ультрафиолетовом, видимом и ближнем инфракрасном диапазонах), причем помимо прямого излучения важную роль играет рассеянное. Источником теплового инфракрасного излучения является нагретая среда. Наличие в атмосфере различных аэрозолей (капель, паров воды, твердых и газообразных загрязнителей) приводит к дополнительному поглощению и рассеиванию излучения, что может стать источником еще большего нагрева воздушной среды и уменьшения доли лучистой энергии, достигающей нижних слоев атмосферы [40].

Помимо пылевых агентов, оказывающих физическое воздействие на органы дыхания, повреждающий эффект дают химические вещества, в том числе те, которые образуются в результате природных катаклизмов — извержений вулканов, лесных пожаров и др. Так, например, при горении древесины, торфяников, строительных сооружений выделяются углерод, окись и двуокись углерода, окислы азота, цианистый водород, токсичные альдегиды и эфиры.

Механизмы повреждения дыхательных путей и условия для развития заболеваний

На клеточном уровне повреждение респираторного тракта может быть обусловлено несколькими механизмами: окислением (озон, двуокись азота, двуокись серы, хлор) с образованием кислоты (двуокись серы, хлор, галоидные соединения) или щелочи (аммиак). Наиболее изучены ирританты, обладающие окислительными свойствами. Многие из них, включая основные загрязнители воздуха, оказывают патогенное воздействие в процессе окисления или активизируют другие окислители. Большинство металлических паров — оксиды нагретых металлов. Они вызывают повреждение тканей, окисляя липиды, но известны и другие механизмы воздействия [41].

Первоначально имеет место выраженное повреждение (альтерация) клеток реснитчатого эпителия дыхательных путей и альвеолоцитов 1-го типа с последующим нарушением поверхностной связи клеток. Это ведет к субэпителиальному повреждению слизистой оболочки дыхательных путей с активацией гладких мышц и парасимпатических нервных окончаний, вызывая спазм бронхов. Происходит запуск механизма воспалительной реакции: нейтрофилы и эозинофилы выделяют медиаторы, которые вызывают дальнейшее окислительное повреждение. Формируется клинический синдром острого токсического поражения дыхательных путей. В зарубежной литературе данный синдром носит название RADS.

В случаях тяжелого токсического отравления наблюдаются сливные участки отека слизистой оболочки бронхов с накоплением белкового экссудата в полостях альвеол, формированием гиалиновых мембран и десквамацией альвеолоцитов 2-го типа (рис. 16.6). Последующая регенерация эпителия происходит за счет пролиферации альвеолоцитов 2-го типа и плоскоклеточной метаплазии (бронхиолизация эпителия альвеол).

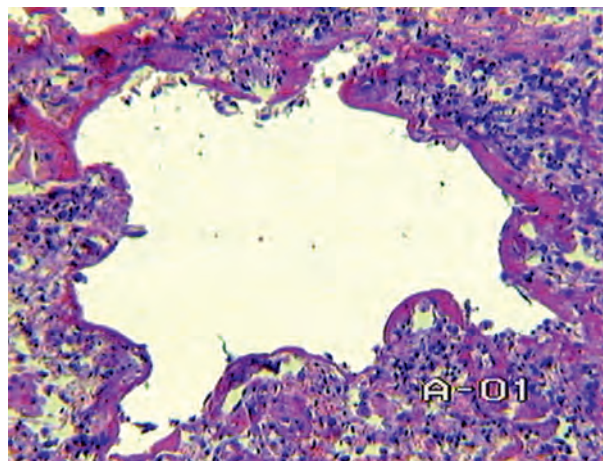


Рис. 16.6. Диффузное альвеолярное повреждение: гиалиновые мембраны по контуру альвеол. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Другие механизмы поражения легких также включают окислительный процесс повреждения эпителиальных клеток и альвеолоцитов, особенно после разрушения их защитного слоя и развития воспалительной реакции [36–38].

Окислительный стресс, предположительно, является ведущим механизмом местного и системного воспалений, возникающих вследствие ингаляции поллютантов. Первым шагом в формировании реактивных молекул кислорода, приводящих к локальному воспалению, может служить контакт с углеродным ядром ингалированных поллютантов, на которых абсорбирована токсическая субстанция, такая как сульфаты, нитраты и металлы.

Маркерами местного воспаления в дыхательных путях являются повышенная концентрация

белка, цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО- α), появление воспалительных клеток (нейтрофилов, макрофагов и др.) в индуцированной мокроте или в БАЛ. Неинвазивным маркером нарастающего воспаления, ассоциированного с загрязнением окружающей среды (особенно у больных БА), служит оксид азота выдыхаемого воздуха [39].

Дальнейшее распространение воспалительного процесса в кровоток происходит за счет транспорта цитокинов и воспалительных клеток через альвеолярный эпителий в кровь. Результаты исследований на животных показали, что ультрамелкие частицы, попадая в кровоток, могут служить триггерами воспаления в эндотелиальной ткани и стать причиной нарушений в системе свертывания крови [37]. Показано также влияние $PM_{10-5,0}$ на увеличение уровня ангиотензина II в крови с последующим развитием кардиоваскулярных нарушений, регистрируемых ЭКГ. Суммируя эти данные, представим в табл. 16.5 основные патофизиологические эффекты воздушных поллютантов.

После осаждения частиц в трахеобронхиальном дереве появляется кашель и активируется мукоцилиарный клиренс как наиболее важные механизмы защиты. Кашель является особенно эффективным очищением дыхательных путей от частиц, которые осаждаются в более крупных отделах респираторной системы. Кашель появляется в результате стимуляции афферентными нервами, которые в большом количестве присутствуют в слизистой оболочке гортани и точках разветвления трахеобронхиального дерева, где частицы преимущественно осаждаются. Мукоцилиарный клиренс — это чрезвычайно важная система очистки дыхательных путей от проксимального отдела трахеи до терминальных бронхиол. Слизистый слой эпителия бронхов продуцирует секрецию бокаловидных и серозных клеток, которая принимает участие в очистке дыхательных путей от чужеродных агентов, обволакивая частицы и продвигая их к выходу с помощью ресничек эпителия. Для эффективной работы мукоцилиарной системы требуется активная секреция гликопротеинов и продукция воды, с помощью которых возможно разжижение содержимого дыхательных путей и

удаление его путем скоординированной функции ресничек мерцательного эпителия. Нарушения любой из этих функций, будь то врожденные или приобретенные заболевания, влияющие на секрецию слизи или воды (например, кистозный фиброз, хронический бронхит) или цилиарную функцию (синдром нарушения моторики ресничек), приводит к накоплению частиц в дыхательных путях и с большой вероятностью к неблагоприятным последствиям для здоровья [38, 39].

Некоторые частицы способны проникнуть в дистальные отделы респираторного тракта и альвеолы вне досягаемости мукоцилиарного эскалатора. Основным механизмом клиренса этих частиц запускает альвеолярные макрофаги. Частицы пыли оседают в газообменной части легких, и макрофаги либо переваривают их, либо мигрируют в респираторные бронхиолы и поднимаются на мукоцилиарный эскалатор. Меньшее количество выносящих частицы макрофагов мигрирует в перибронхиальную или периваскулярную соединительную ткань, что является медленным способом клиренса и занимает много недель [40, 41].

Оксидативный стресс

Загрязнение воздуха, особенно PM_{10} и O_3 , может увеличить окислительную нагрузку на легкие. Чтобы минимизировать разрушающее окислительное воздействие на биологические молекулы, легкие человека имеют комплексную антиоксидантную систему ферментативных и растворимых антиоксидантов. Эта система включает несколько механизмов антиоксидантной защиты. Функция ее заключается в детоксикации реактивных продуктов или преобразовании их в продукты, которые подавляются другими антиоксидантами. Чрезмерная окислительная нагрузка химическими активными веществами может разрушить антиоксидантную систему или деактивировать ее. Дисбаланс между выработкой активных форм кислорода (АФК), активных форм азота и антиоксидантной защитой приводит к состоянию «окислительного стресса», который лежит в основе патогенеза целого ряда заболеваний органов дыхания [40].

Таблица 16.5. Эффекты воздействия ингаляционных аэрополлютантов

Место осаждения	Эффект воздействия
Трахея и бронхи	Раздражение слизистых оболочек, местное воспаление, изменение компонентов слизи. Снижение мукоцилиарного клиренса. Обструкция бронхов за счет бронхоспазма и гиперпродукции слизи
Альвеолы	Снижение фагоцитарной способности макрофагов и иммунных клеток. Местное воспаление и повышение проницаемости клеточных мембран. Внедрение воспалительных белков и ультрамелких частиц в легочную ткань и кровоток
Кровоток	Воспаление в эндотелии сосудов, усиление тромбообразования, гиперкоагуляция

При дисбалансе антиоксидантной системы возникает избыток кислорода, в результате которого клетки вырабатывают провоспалительные медиаторы в ответ на стресс. Стресс активирует ряд редокс-чувствительных сигнальных каскадов с участием ядерного фактора транскрипции, что приводит к активации более 200 антиоксидантов и ферментов детоксикации. Эти реакции известны как ответ фазы 2. Ферменты фазы 2 включают гемоксигеназу-1, глутатион-S-трансферазу, NADPH-хинон-оксидоредуктазу, каталазу, супероксиддисмутазу и глутатионпероксидазу. Если реакция фазы 2 не в состоянии предотвратить дальнейшее увеличение выработки АФК, основные клеточные компоненты, в том числе мембранные липиды, белки, углеводы и ДНК, будут повреждены, и может наступить воспаление и повреждение тканей. Окислительные стресс-индуцированные провоспалительные эффекты опосредованы редокс-чувствительной митоген-активируемой протеинкиназой и каскадами ядерного фактора-КрВ, которые ответственны за экспрессию цитокинов, хемокинов и адгезивных молекул. Цитотоксические эффекты связаны с повреждением митохондриальной мембраны, что приводит к выделению факторов, которые индуцируют апоптоз клеток легких. Патологические последствия поражения окислителя, индуцированного загрязненным веществом, включают воспаление дыхательных путей, ведущих к клиническому обострению астмы, повышенной восприимчивости к инфекции, аллергическим реакциям и (в случае повторяющихся или хронических заболеваний) ремоделированию дыхательных путей [42].

Методы изучения влияния загрязнения воздуха на здоровье

Для изучения характера влияния загрязнителей воздуха на здоровье необходимы научные исследования. Цель исследований заключается, с одной стороны, в выяснении последствий воздействия различных загрязняющих веществ, с другой — в определении порогового уровня накопления поллютантов в воздухе, при котором риск для здоровья существенно возрастает [44]. Для достижения уровней доказательств проводятся следующие исследования:

- 1) эпидемиологические — изучение связи между загрязнением воздуха и заболеваниями людей;
- 2) контролируемые — выяснение характера воздействия поллютантов на человека;
- 3) лабораторные — исследования воздействия поллютантов на легкие и функции животных, исследования токсичности загрязняющих веществ.

Каждый вид исследования имеет свои преимущества и недостатки, но в отдельности ни один из них не может дать неопровержимого доказательства патогенного воздействия конкретного загрязняющего вещества. В связи с этим нормы качества воздуха и допустимые границы доз поллютантов для населения основаны на совокупности данных, полученных в результате комплекса эпидемиологических, клинических, экспериментальных и лабораторных исследований. Перечень основных методов, используемых для изучения патогенного влияния загрязнителей воздуха, представлен в табл. 16.6.

Таблица 16.6. Методы изучения загрязнения воздуха

Метод	Плюсы	Минусы
Эпидемиологическое исследование	Репрезентативная выборка из общей совокупности. Натуралистическое воздействие. Широкий спектр загрязняющих веществ. Широкий спектр клинических результатов. Исследование восприимчивых групп	Случайность, искажение, необъективность угрожают достоверности результатов исследования. Трудность определения воздействия одного вещества при нахождении в смеси загрязняющих веществ. Обычно не дает информации о биологических механизмах
Контролируемое исследование воздействия на человека	Строгий экспериментальный план. Устранение искажения и необъективности. Систематический контроль уровней воздействия. Изучение восприимчивых подгрупп	Немедленное воздействие не обязательно предсказывает хроническое воздействие. Оценивает ограниченный диапазон влияния и результатов
Исследование воздействия на животных	Лучший метод для оценки воздействия загрязняющих веществ на структуру и функцию легких. Соотношение «доза-реакция» (от минимального уровня, влияющего на здоровье, до смерти)	Различные межвидовые реакции на загрязняющие вещества. Применимость для человека не всегда определена
Лабораторное исследование	Выявляет клеточные механизмы. Строгий экспериментальный контроль	Ограниченность имеющихся клеточных линий. Применимость к целому организму зачастую неясна

Эпидемиологические исследования играют важную роль в оценке воздействия экологически неблагоприятных условий на здоровье, так как они связаны с изучением влияния на человека факторов реального мира. Для этого проводятся мероприятия по оценке воздействия широкого спектра загрязнителей на здоровье с репрезентативной выборкой большого количества населения. Однако эти исследования не лишены искажений и не всегда объективны. Полученные данные должны быть подтверждены результатами экспериментальных исследований влияния токсических веществ на животных.

Доказательства патогенного влияния конкретного загрязняющего вещества строятся на основе не только полученных эпидемиологических исследований, но и литературных данных, а также должны быть синтезированы и оценены для вероятности причинно-следственных связей. В конечном итоге каждому загрязняющему агенту дается полная характеристика спектра свойств и особенностей воздействия на здоровье.

В эпидемиологических исследованиях при изучении характера воздействия загрязнителей воздуха на здоровье необходимо учитывать провоцирующие факторы. Такие факторы, как курение, профессиональные вредности, социально-экономический статус и другие обязательно должны быть определены и контролироваться. Ежедневные последовательные наблюдения за среднесуточными уровнями загрязнения воздуха (например, $PM_{2,5}$) в сопоставлении с клиническими данными (заболеваемости, смертности) — один из эффективных методов, позволяющих осуществлять адекватный контроль за воздействием вредных факторов, которые, как правило, не изменяются в течение относительно коротких периодов времени. Другой сложностью в проведении эпидемиологических исследований является комбинированное воздействие комплекса загрязняющих веществ, иногда в сочетании с неблагоприятными метеофакторами. При оценке влияния каждого патогена возникают определенные трудности, в связи с чем появилось понятие «мультифакторность» воздействия. Несмотря на попытки статистического моделирования влияния конкретного фактора, проблемы для истинных выводов остаются.

Последние достижения эпидемиологических исследований позволяют проводить персональный мониторинг воздействия конкретных загрязняющих веществ в зоне рабочих мест, в школах, учреждениях здравоохранения, местах скопления людей. Однако ввиду высокой стоимости и других материально-технических проблем эти методы не могут быть внедрены повсеместно. Выбор порога воздействия вредного вещества имеет самое непосредственное отношение к причинно-следственной связи заболевания и требует тщательной разработки. В отношении озона принято как пороговое усредненное 8-часовое его воздействие:

с 10 ч утра до 6 ч вечера. Это время выбрано не случайно, так как для нормирования качества воздуха (ЕРА) используется 8-часовой усредненный период, отражающий влияние фотохимии на прекурсоры O_3 , выбрасываемые автотранспортом во время утренней поездки на работу. Для сравнения, более короткое максимальное воздействие SO_2 наиболее подходит для оценки его влияния на обострение БА [44–45].

Результаты эпидемиологического исследования влияния загрязнения атмосферного воздуха на здоровье населения Москвы летом 2010 г.

Ярким примером массивного загрязнения воздуха в результате распространения пожаров, вызванных аномально высокой температурой, стало лето 2010 г. в Москве.

Согласно заключениям ГПУ «Мосэкомониторинг», в Москве и области в июле-августе была зарегистрирована 32-дневная «тепловая волна» с превышением среднесуточного температурного порога в $25\text{ }^\circ\text{C}$, в то время как средняя продолжительность особенно жарких дней, по установившейся многолетней «норме», составляет 3 дня в год [46].

Содержание токсических веществ в атмосферном воздухе от горящих торфяников, лесов и жилых построек, таких как CO , NO_x , SO_2 , PM_{10} и других примесей, превышало предельно допустимую концентрацию в 15 и более раз.

На высоте «тепловой волны» суточная смертность в Москве, согласно сведениям Управления ЗАГС, ФГУЗ ЦГЭМ, достигла рекордно высокого уровня — превысила среднее сезонное значение на 93% [47].

В общей структуре причин смертности летальность от болезней органов дыхания (отек легкого, астматический статус, токсический бронхолит, ОРДС) в июле 2010 г. составила 3,15 на 100 тыс. человек, превысив средние показатели на 28%. В августе того же года на пике жары и смога смертность от указанных причин достигла 4,02, т.е. была выше средних многолетних значений на 64%.

Подобная закономерность наблюдалась при анализе частоты летальных исходов от болезней сердечно-сосудистой системы: ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсультов. Смертность от ишемической болезни сердца в июле и августе 2010 г. составила 48,26 и 53,85 (на 100 тыс. человек), соответственно, превысив на 66–85% средние показатели за последние десятилетия. Более значительный прирост случаев летального исхода (на 82%) был зафиксирован при обработке данных причин смертности от цереброваскулярных болезней.

Сопоставляя приведенные данные с частотой вызовов скорой помощи в дни максимальной задымленности и высокой температуры воздуха, можно отметить значительное увеличение обра-

щаемости населения за медицинской помощью, что отражено на рис. 16.7. Наглядно представлены цифры, отражающие количество обращений за медицинской помощью жителей одного из наиболее пострадавших от задымления регионов Подмосковья — Ступинского района. Количество вызовов скорой помощи к пациентам с заболеваниями органов дыхания (острые респираторные вирусные инфекции, бронхит, пневмония, обострения БА и ХОБЛ) с 4 июля по 14 августа 2010 г. составило 197 обращений, что на 41% выше, чем в 2008 г., и на 37% превышает показатели 2009 г.

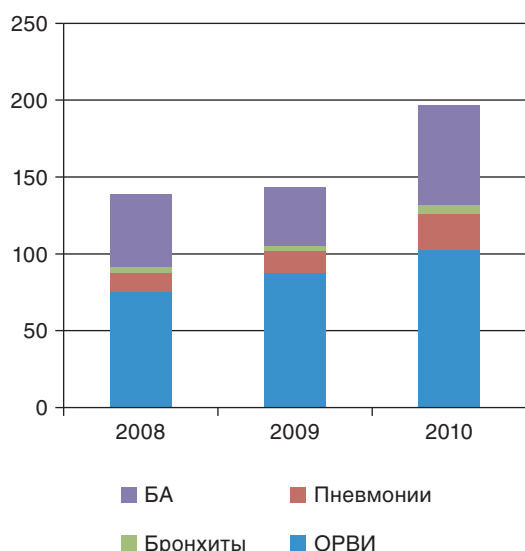


Рис. 16.7. Количество вызовов скорой помощи с 4 июля по 14 августа в 2008, 2009 и 2010 гг.

В структуре заболеваний, ставших причиной вызова скорой медицинской помощи, на 1-м месте стоит пневмония. Рост количества вызовов к пациентам с пневмонией в 2010 г., по сравнению с 2008 г., составил 76%, а при сравнении с 2009 г. — 64%.

Как видно по данным, приведенным в табл. 16.7, высокая частота острых респираторных заболеваний, мало характерная для летнего периода, наблюдалась в разгар лесных пожаров 2010 г. Количество вызовов скорой помощи по причине острых респираторных вирусных инфекций в июле-августе превысило соответствующие цифры 2008–2009 гг. на 17 и 37% [48–49].

Таблица 16.7. Сравнительные данные вызовов скорой помощи в летний период (с 4 июля по 14 августа) 2008, 2009 и 2010 гг.

Заболевание	2008 г.	2009 г.	2010 г.
Острые респираторные вирусные инфекции	75	88	103
Пневмония	13	14	23
БА + бронхиты	51	41	71

Контролируемое исследование воздействия вредных веществ на человека

Экспериментальные исследования подвергают испытуемых воздействию загрязняющих веществ в тщательно контролируемых условиях. Такого рода исследования позволяют точно оценивать результат воздействия одного загрязняющего вещества или смеси веществ. К примеру, реакция функции легких или развитие воспаления дыхательных путей в ответ на экспозицию выхлопных газов от дизельных двигателей. Для оценки последствий воздействия аэрополлютантов на организм человека с помощью контролируемых исследований можно определить минимальную дозу вещества, которая вызывает нарушение функции легких или приведет к другим острым реакциям. Контролируемые исследования могут также быть использованы для выявления особо восприимчивого к вредным факторам контингента населения, такого как больные астмой. Кроме того, измерение биомаркеров воспаления, оксидативного стресса и других патофизиологических процессов может дать представление о механизмах воздействия аэрополлютантов [50–54].

Основным преимуществом контролируемых исследований является почти полное устранение искажения и необъективности, так как результат воздействия вредных веществ достигается экспериментально и тщательно контролируется. Поскольку эти исследования оценивают острые эффекты, их результаты не могут быть с легкостью экстраполированы к последствиям хронических или рецидивирующих воздействий. К примеру, вывод о том, что кратковременное воздействие O_3 вызывает острое снижение функции легких, не означает, что длительное или многократное воздействие озона обязательно приведет к развитию ХОБЛ. Тем не менее контролируемые исследования в сочетании с эпидемиологическими и токсикологическими могут предоставить важные данные для установления причинно-следственной связи загрязнения окружающей среды с состоянием респираторной системы и организма в целом.

Экспериментальные исследования воздействия вредных веществ на животных

Исследования на животных представляют наиболее эффективный способ изучения воздействия загрязнения воздуха на легочные структуры. Кроме того, исследования на животных позволяют оценить воздействие разных концентраций, что дает возможность построить кривую «доза–ответ» по результатам, начиная с первого патологического изменения функции или структуры легких летального исхода. Исследования на животных дают уникальную возможность анализировать патогенетические механизмы воздействия окружающей среды на здоровье [55, 56].

Однако полностью экстраполировать результаты экспериментальных исследований на человека невозможно, так как имеются большие межвидовые различия в реакциях живых организмов на загрязняющие вещества. Особенно это касается отношений «доза—ответ». Грызуны, например, могут переносить относительно высокие уровни озона без развития структурных повреждений легких, в то время как у макак-резусов O_3 будет вызывать патологические изменения при концентрации, близкой к содержанию в атмосферном воздухе. Кроме того, характерные для человека заболевания легких, такие как астма и кистозный фиброз, не были полностью воспроизведены на животных, что исключает проведение исследований в данной области [57, 58].

Лабораторные исследования

Исследования воздействий конкретных загрязнителей воздуха на клеточном уровне способствовали выяснению механизмов повреждения легких, развития воспаления и других неблагоприятных последствий для органов дыхания. В частности системы клеточных культур были использованы для изучения влияния РМ и токсических аэрозолей на выработку воспалительных цитокинов, развитие оксидативного стресса, повреждение ДНК и цитотоксичность. Результаты воздействия аэрополлютантов на бронхиальные и альвеолярные эпителиальные клетки, моноциты, дендритные и другие клетки являются достаточно информативными и чрезвычайно полезны для изучения механизмов влияния загрязнения воздуха на дыхательную систему.

Следует отметить, что не существует единого подхода или отдельной дисциплины, которые могли бы с точностью определить последствия загрязнений воздушной среды для здоровья и обеспечить тем самым базовую основу для установления стандартов и правил. Эпидемиологические исследования необходимы, так как они оценивают влияние реального загрязнения воздуха на общее состояние здоровья населения в целом. Недостатком эпидемиологических исследований может служить нередкое отсутствие согласованности результатов экспериментальных данных и контролируемых исследований воздействия загрязняющих веществ на человека и животных, что порой не позволяет обеспечить достаточно весомые доказательства для обоснования стандартов и правил [59, 60].

Загрязнение воздуха в помещении

Качество воздуха в помещении является не менее важным фактором, определяющим здоровье человека. В последние годы отмечается некий парадокс в несоответствии снижения уровня загрязнения наружного воздуха и повышения его в бытовых и служебных помещениях, где люди

проводят большую часть своего времени. В связи с этим риск неблагоприятного воздействия аэрополлютантов внутри помещений увеличился. Для того чтобы охарактеризовать воздействие загрязнения воздуха на человека, должно быть в первую очередь учтено качество воздуха в помещении.

Источники загрязнения

Концентрация загрязняющих веществ внутри помещений зависит от внутренних и наружных источников выброса (табл. 16.8). Источники внешних выбросов определяют концентрацию загрязняющих веществ в атмосферном воздухе, которые, в свою очередь, влияют на качество воздуха в помещении. Степень проникновения внешнего загрязнения в помещение во многом зависит от скорости движения воздуха с улицы в помещение. Скорость фильтрации воздуха отражает комплексную функцию герметичности, которую обеспечивают конструкция здания, утеплители, место расположения здания от розы ветров.

Таблица 16.8. Загрязняющие воздух вещества в помещении

Категория загрязняющего вещества	Источник загрязнения в помещении
Продукты горения (NO_2 , CO , $PM_{2,5}$, ПАО)	Пассивное курение. Газовые плиты, печи, нагреватели, древесный дым (печи, камины), керосиновые горелки. Свечи и благовония
Строительные материалы (формальдегид, летучие органические вещества)	Клееная фанера. ДСП. Ковровые покрытия. Краски
Моющие средства (пары аммиака, пары хлора, хлорамин)	Отбеливатель, аммиак, детергент

На качество воздуха внутри помещений также влияют количество стен и окон, особенности окружающего рельефа, наличие препятствий для скорости и направления ветра, разница температур снаружи и внутри помещения, тип отопления, эффективность системы кондиционирования и вентиляции. Степень воздействия воздушных поллютантов на человека зависит от времени проведения внутри помещения. Время, проведенное в помещении, в совокупности с количеством часов пребывания на открытом воздухе определяет общий вклад воздействия загрязняющих веществ на человека. В свою очередь, время, проведенное в определенных местах внутри дома, будет влиять на степень и характер воздействия конкретных загрязнителей. Это можно объяснить особенностями распределения загрязняющих веществ в различных зонах помещения. Кроме того, степень активности человека влияет на скорость дыхания,

экспозицию аэрополлютантов и метаболизм, что впоследствии отражается на характере и степени выраженности ответной реакции организма [60–62].

Основными источниками загрязнения воздуха в помещениях являются дым от горения сигарет (особенно пассивное курение), использование газовых плит и керосиновых горелок, сжигание дров в печах и каминах. В табл. 16.8 приведены загрязняющие вещества в помещении и связанные с ними последствия для легких.

Пассивное курение и обструктивная болезнь легких

Пассивное курение является одним из самых признанных и исследованных загрязняющих веществ в помещении. Накоплены убедительные доказательства причастности его в качестве причины рака легких, ишемической болезни сердца и снижения продолжительности жизни. Кроме указанных неблагоприятных последствий для здоровья, дым пассивного курения содержит респираторные раздражители, такие как диоксид серы, аммиак, акролеин и формальдегид. Пассивное курение способствует попаданию в дыхательные пути токсичной смеси, содержащей тысячи газообразных и твердых веществ. В домах, где разрешено курение, уровень $PM_{2,5}$ до 10 раз выше, чем в помещениях, где курение запрещено. На рабочих местах, особенно в барах и казино, опасность пассивного курения достаточно высока.

Пассивное курение также связано с аллергическими проявлениями, повышением уровня содержания иммуноглобулина Е в сыворотке крови. Как следствие пассивного курения существует вероятность появления новых случаев астмы посредством раздражающих и/или сенсibilизирующих механизмов. Результаты целого ряда исследований свидетельствуют о том, что пассивное курение служит одной из причин развития или обострения БА у детей [63–65].

Связь между пассивным курением и астмой у взрослых была также предположительно установлена в исследованиях, охватывающих разные группы населения по типу «случай–контроль». В частности воздействие пассивного курения на рабочем месте способно провоцировать обострение и развитие астмы у взрослых с атопией.

По многим наблюдениям замечено, что курение родителей вызывает усиление респираторных симптомов у детей, нередко с ухудшением легочной функции и других показателей состояния здоровья. Аналогичные результаты воздействия пассивного курения получены и у взрослых. Причем отрицательному влиянию пассивного курения больше подвержены лица с заболеваниями органов дыхания по сравнению с населением в целом.

Тем не менее подверженность воздействию пассивного курения может также стать причиной респираторных симптомов и нарушений функций легких среди лиц, не болеющих астмой.

Результаты десятилетнего наблюдения за пожилыми людьми, подверженными воздействию пассивного курения дома и на работе на протяжении всей активной жизни, выявили у них более быстрые и выраженные снижения функции легких за изучаемый период по сравнению с другими лицами. Исследования барменов, работающих в условиях высокого содержания сигаретного дыма, показали сильную корреляционную связь пассивного курения с ухудшением состояния дыхательных путей. Как только во всем мире были введены законы, разрешающие курение только в строго определенных местах, у барменов и работников ресторанов наблюдалась положительная динамика в снижении частоты респираторных симптомов и улучшении функции легких [66–68].

Накоплены достаточно веские доказательства возможности развития ХОБЛ в условиях постоянного воздействия пассивного курения независимо от того, курит ли заболевший человек или нет. В ходе популяционных исследований в ряде зарубежных стран (США, Китай и др.) было обнаружено, что совокупная подверженность пассивному курению дома и на работе приводит к более высокому риску развития ХОБЛ с учетом возможных дополнительных факторов. Другими эпидемиологическими исследованиями также была подтверждена связь между пассивным курением и развитием ХОБЛ. Отмечено, что у пациентов с ХОБЛ пассивное курение провоцирует респираторные симптомы и может вызвать обострение заболевания [69].

Может ли эксплуатация газовой плиты стать причиной обострения бронхиальной астмы?

Многоцентровое эпидемиологическое исследование выявило повышенный риск развития астмы у детей, проживающих в домах с газовыми плитами, которые являются основным источником содержания NO_2 внутри помещения. Однако другие наблюдения за группами новорожденных не подтвердили этого. Результаты проспективного исследования взрослых с диагнозом БА показали корреляционную связь между использованием газовой плиты и повышенным риском респираторных симптомов, ограничением физической деятельности и обращением в отделение неотложной помощи. С помощью анализа причинно-следственной связи были выявлены негативные последствия эксплуатации газовой плиты, выраженные в снижении ежедневной максимальной скорости выдоха и появлении респираторных симптомов. В противоположность этим данным продольные групповые исследования, проведенные в Великобритании и США, не доказали отрицательного влияния газовой плиты на стабильное течение астмы у взрослых. Представители ERS в Великобритании также не обнаружили четкой связи между газовыми плитами и симптомами астмы, как и в популяционной выборке взрослого

населения США не зарегистрированы нарушения легочной функции, вызванные постоянным использованием газовых плит [70–73].

В целом, полученные данные не являются доказательными, так как выборка недостаточна для того, чтобы дать определение использованию газовых плит как фактору, усугубляющему течение астмы у взрослых. Однако в отношении детей, больных БА, найдены более веские доказательства вредного воздействия NO_2 в помещении, приводящего к ухудшению контроля над заболеванием.

Древесный дым — влияние на органы дыхания

Древесный дым, выделяющийся из домашнего камина или дровяной печи, содержит мощные респираторные раздражители, такие как формальдегид, акролеин, окислы азота, SO_2 .

Он также является основным источником загрязнения воздуха взвешенными частицами. Воздействие экстремально высоких уровней древесного дыма связывают с возникновением проблем с дыхательной системой. После рабочей смены у лесных пожарников наблюдалось снижение функции легких. Лесные пожары повсеместно связывают с распространенностью респираторных симптомов и частотой обращений за медицинской помощью [74].

В развивающихся странах древесный дым от домашнего приготовления пищи и обогрева в плохо вентилируемых жилых помещениях является причиной хронического бронхита и ХОБЛ. Уровни задымления воздуха в таких условиях чрезвычайно высоки и, скорее всего, служат основной причиной развития ХОБЛ у некурящих женщин. Приготовление пищи при помощи других видов топлива из биомассы, такой как растительные остатки или навоз, также может привести к хроническим респираторным симптомам и нарушению дыхания. Симптомы ХОБЛ наблюдаются от домашних печей не только в бедных семьях, но и среди обеспеченных людей, которые готовят пищу на дровах или угле [75].

Влияние дыма биомассы в жилых помещениях на развитие и ухудшение течения астмы не совсем ясно. Предыдущие исследования показали противоречивые результаты. Однако результаты международного исследования, которое включало в себя более 250 000 детей из 31 страны, показали связь между применением открытого огня для приготовления пищи и появлением симптомов астмы [76–80].

Влияние использования керосиновых горелок на органы дыхания

Керосиновые горелки могут существенно увеличить уровень содержания в помещении мелкодисперсных частиц ($\text{PM}_{2,5}$), сульфатного аэрозоля (SO_4^{2-}), и кислотного аэрозоля (H^+), а также CO . Керосин похож на дизельное топливо по химическому составу. Тем не менее остается неясным,

вызывает ли использование керосиновых горелок респираторные симптомы и астму. В развивающихся странах, где керосин используется в копилках для освещения помещений, наблюдаются случаи заболевания респираторными инфекциями, в том числе туберкулезом [81–85].

Другие вещества, загрязняющие воздух, — «токсическая» среда в помещении

Кроме источников горения, в помещении есть много других источников загрязняющих веществ. Строительные материалы, такие как фанера или ДСП, и ковровые покрытия могут выделять формальдегиды. Мебель также может выделять формальдегид и летучие органические соединения. Лаки, краски, моющие средства и копировальные машины могут выделять летучие органические соединения. Источники почвы (песок, цемент, глина и др.) могут выделять радон, который связывают с развитием рака легких. Моющие средства, как правило, содержат хлор и аммиак — раздражители дыхательных путей. В результате комбинации отбеливателя с аммиаком или другими соединениями азота выделяется хлорамин, который способен вызвать симптомы раздражения верхних и нижних дыхательных путей. Воздействие хлора, хлорамина и летучих органических соединений может привести к респираторным симптомам, в том числе астматическим приступам [86–88].

Негативное влияние специфических поллютантов на дыхательную систему

Твердые частицы (particular matters)

После катастрофического загрязнения воздуха долины реки Маас, Донора и лондонского смога сотни эпидемиологических исследований изучали воздействие загрязнения воздуха РМ на здоровье человека. Существуют веские и убедительные доказательства того, что загрязнение твердыми примесями является причиной преждевременной смерти, в основном от сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний. Как кратковременные, измеряемые ежедневными колебаниями уровня РМ, так и длительные хронические воздействия были связаны со смертностью. В частности, в гарвардском исследовании шести городов и исследовании Американского онкологического сообщества содержатся ключевые позиции длительного воздействия на здоровье человека загрязненного твердыми частицами воздуха. Доказательства причастности PM_{10} и $\text{PM}_{2,5}$ к смертности являются убедительными, особенно в отношении $\text{PM}_{2,5}$. Несмотря на то что загрязнение РМ тесно связано с выбросами других веществ, таких как SO_2 , РМ имеют сильное независимое влияние на смертность [90–95].

Повышение РМ в воздухе вызывает респираторные симптомы. Например, воздействие РМ

связывают с симптомами поражения нижних дыхательных путей у детей, таких как кашель, свистящее дыхание или одышка. Дети с астмой являются особенно уязвимыми. Взрослые лица, больные астмой, так же подвержены воздействию высоких уровней РМ, в результате чего они чаще обращаются за врачебной помощью в связи с обострениями заболевания.

Повышенное содержание РМ в воздухе связывают с ухудшением функции легких как у детей, так и у взрослых. При многолетнем обследовании 1 тыс. детей в Южной Калифорнии было обнаружено, что загрязнение воздуха тонкодисперсными частицами связано со снижением уровня прироста легочной функции. В другом исследовании использовалось содержание угля, получаемого из ископаемого топлива, в макрофагах дыхательных путей в качестве биомаркера воздействия РМ. Существует дозозависимая обратная связь между содержанием угля в макрофагах дыхательных путей и легочной функцией, включая $ОФВ_1$, у детей. Так как в этом исследовании использовался биомаркер воздействия РМ на дыхательные пути, оно является ключевым доказательством связи между РМ и нарушением легочной функции у детей. У взрослых загрязнение РМ связано так же с ухудшением функции легких и повышением риска развития ХОБЛ, что является следствием замедленного прироста легочной функции в детстве и ускоренным снижением ее с возрастом. Имеют место и другие исследования, связывающие воздействие РМ с повышенным риском госпитализации и смертности от ХОБЛ [96, 97].

Важно отметить, что снижение уровней загрязнения воздуха твердыми частицами ведет к улучшению функции легких и увеличению продолжительности жизни населения. В швейцарском исследовании (SAPALDIA) изучена связь между 11-летним изменением качества воздуха и снижением функции легких среди взрослого населения. Уменьшение содержания PM_{10} в атмосферном воздухе до 10 мкг/м^2 привело к замедлению ежегодного снижения уровня $ОФВ_1$. Для связи уровня смертности с загрязнением $PM_{2,5}$ было обследовано 211 округов на всей территории Соединенных Штатов с 1980 по 2000 г. Снижение PM_{10} до 10 мкг/м^2 привело к увеличению средней продолжительности жизни на 0,61 года после учета влияния социально-демографических факторов и курения. За два десятилетия исследования средняя продолжительность жизни возросла на 2,72 лет. Авторы подсчитали, что вклад снижения объема загрязнения РМ на продолжительность жизни достигает 15%. В гарвардском исследовании шести городов была так же выявлена связь уменьшения уровня мелкодисперсных частиц в воздухе со снижением смертности в Соединенных Штатах [98].

Одним из важных компонентов загрязнения атмосферного воздуха РМ являются выхлопные

газы дизельного топлива автомобилей. Дизельные выхлопные частицы состоят из центрального углеродного ядра и адсорбированных на нем органических соединений, в том числе полициклических ароматических углеводородов и других известных канцерогенов. Воздействие отработанных газов дизельного топлива на дальнотранспортников, железнодорожников и шахтеров было связано с повышенным риском заболевания раком легких. Токсикологические исследования подтвердили канцерогенные свойства дизельного выхлопа [99].

Экспозиция выхлопных газов может вызвать резкое ухудшение функции дыхания у лиц, страдающих астмой. В выборочном перекрестном исследовании в Лондоне принимали участие лица, страдающие легкой и умеренной астмой. В качестве эксперимента одни из них прогуливались по Оксфорд-стрит в обеденный перерыв на оживленной торговой улице, где разрешается проезд только дизельным автобусам и такси, а другие — в Гайд-парке. Уровень дисперсных и ультрадисперсных частиц был примерно в 3 раза выше на Оксфорд-стрит, чем в Гайд-парке. Максимальное снижение $ОФВ_1$ было более значительным у субъектов, гуляющих по Оксфорд-стрит, чем в Гайд-парке, и биомаркеры нейтрофильного воспаления в мокроте были также увеличены после прогулки по Оксфорд-стрит. Другие исследования указывают на то, что дизельный выхлоп может содействовать иммунному ответу Т-хелперов II типа, в дальнейшем связывая эту форму загрязнения твердыми примесями с аллергическими заболеваниями и астмой. Дизельный выхлоп содержит полициклические ароматические углеводороды, которые, как установлено, ухудшают исход заболевания астмой, потенциально через эпигенетический механизм снижая Т-регуляторные функции клеток [100–113].

Диоксид серы

Основной источник оксидов серы в окружающей среде — это сгорание серосодержащих ископаемых видов топлива, таких как уголь и сырая нефть. SO_2 является наиболее важным из оксидов серы газовой фазы (SO_x) с точки зрения последствий для здоровья. Оксиды серы, как правило, включают триоксид серы (SO_3) и серную кислоту газовой фазы (H_2SO_4), но ни один из них не присутствует в атмосфере в концентрациях, которые оказывают негативные воздействия на человека, кроме случаев, когда возникают промышленные или транспортные аварии. Диоксид серы регулируется ЕРА как загрязняющее вещество с установленной предельно допустимой концентрацией. В природе источником SO_2 , воздействующим на здоровье человека, служат вулканические выбросы.

Бронхоспазм является первичной реакцией на воздействие SO_2 . Вызывается он через чувствительные рецепторы трахеобронхиального

дерева. В частности лица с БА наиболее чувствительны к воздействию SO_2 , которое активизирует процесс воспаления в дыхательных путях путем увеличенного высвобождения провоспалительных медиаторов, что приводит к изменениям в автономной нервной системе и усиленному ответу хемочувствительных рецепторов. В контролируемых исследованиях воздействие SO_2 в концентрациях, аналогичных тем, которые содержатся в атмосферном воздухе, в течение 5–10 мин вызывало бронхоспазм у лиц, страдающих БА. В опубликованных исследованиях у 5–30% относительно здоровых астматиков наблюдалось снижение функции легких ($>100\%$ увеличения удельного сопротивления дыхательных путей или снижение $\text{ОФВ}_1 >15\%$) при воздействии SO_2 в концентрации от 200 до 300 ppb во время физических упражнений (по сравнению со стандартом EPA — 75 ppb в течение 1 ч). При концентрации 400 ppb или более большой процент (от 20% до 60%) испытуемых астматиков ощущали бронхоспазм, вызванный SO_2 . Четкая зависимость «доза–эффект» к концентрации SO_2 была продемонстрирована при воздействии SO_2 между 200 и 1000 ppb. Лица, не страдающие астмой, обычно не отмечают бронхоспазма при этих концентрациях [114–116].

Результаты нескольких эпидемиологических исследований демонстрируют связь между кратковременным воздействием (в среднем 24 ч) SO_2 в помещении и болезнями органов дыхания. Эти исследования были проведены в районах, где средняя 24-часовая концентрация SO_2 составляла от 1 до 30 ppb с максимальными значениями в диапазоне от 12 до 75 ppb. Исследования, проведенные в мегаполисах, выявили связь между 24-часовой средней концентрацией SO_2 и выраженностью респираторных симптомов у детей, особенно с астмой. Как правило, взаимосвязь наблюдалась между концентрацией SO_2 и снижением функции легких, а также и обращением за медицинской помощью по всем респираторным причинам, особенно среди детей и пожилых людей старше 65 лет [117, 118].

Изменения в клиническом течении астмы и снижение функции легких при 24-часовом воздействии SO_2 могут быть вызваны кратковременным повышением концентрации диоксида серы, сопоставимой с 5–10-минутной экспозицией, вызвавшей бронхоспазм в контролируемых исследованиях. Другими словами, влияние SO_2 на респираторные симптомы и функцию легких, наблюдаемое в экспериментальных исследованиях с использованием пикового кратковременного воздействия, соразмерно с увеличением обращений в отделение неотложной помощи и госпитализаций, отмеченных в эпидемиологических исследованиях. Для того чтобы снизить количество обострений бронхоспазма у астматиков, в 2010 г. EPA добавила 1-часовую норму качества окружающего воздуха для SO_2 , составляющую 75 ppb.

Поскольку SO_2 и $\text{PM}_{2,5}$ выделяются при сжигании серосодержащего топлива, такого как уголь и мазут, эпидемиологические исследования влияния SO_2 должны исключать дополнительные, сопутствующие загрязняющие вещества. В исследованиях, которые оценивали влияние нескольких загрязняющих веществ, влияние SO_2 на респираторные показатели здоровья представляется надежным и независимым от воздействия других газообразных загрязняющих веществ, в том числе NO_2 и O_3 , но воздействие SO_2 не всегда независимо от содержания PM [119–121].

В других исследованиях оценивали влияние сниженной концентрации SO_2 на респираторные симптомы. В восточной Германии заметное снижение концентрации SO_2 в атмосфере (90% на протяжении 1990-х годов) привело к уменьшению распространенности респираторных симптомов. За исследуемый период также отмечалось снижение концентрации и других загрязняющих веществ атмосферного воздуха, в том числе PM (на 60%). В аналогичном исследовании влияния сокращения использования малосернистого топлива для электрогенераторов и транспортных средств в Гонконге со снижением концентрации SO_2 на 80% в атмосфере привело к снижению респираторных симптомов. В этом исследовании сокращение концентрации PM было менее 20%. Возможно, снижение SO_2 частично обусловлено уменьшением концентрации общего загрязнения воздуха. Тем не менее, очевидной оказалась причинно-следственная связь между сниженной концентрацией SO_2 и отсутствием роста респираторных расстройств у населения [122–124].

Диоксид азота

Термин «оксиды азота» (NO_x) включает все формы окисленных соединений азота, в том числе оксида азота (NO), диоксида азота (NO_2), и всех других окисленных азотсодержащих соединений, образующихся из NO и NO_2 .

NO_x образуются в результате горения, в основном — в форме NO с небольшим количеством NO_2 . Автотранспорт и электроэнергетика служат двумя основными источниками выбросов NO_x . NO_2 находится в центре внимания большинства исследований здоровья населения как загрязняющее вещество с установленной предельно допустимой концентрацией, регламентируемой EPA. Он является газом-окислителем, как и O_3 , но менее мощным. Тем не менее хорошо известно, что высокие концентрации NO_2 , содержащиеся в гниющем силосе, могут вызвать острый, а иногда и летальный отек легких, так называемую болезнь силосных ям [125]. В эпидемиологических исследованиях последнего десятилетия существенно более низкий уровень NO_2 в атмосферном воздухе не был связан с неблагоприятными последствиями для здоровья. Когда стало очевидным, что концентрация NO_2 в помещении часто превышала

концентрацию в атмосфере, особенно в домах, оборудованных газовыми плитами, исследовательский интерес сосредоточился на том, что воздействие NO_2 в помещении может привести к росту числа респираторных инфекций, отчасти потому, что исследования на животных подтвердили связь воздействия NO_2 с повышением риска инфицирования [126–128].

Контролируемые исследования доказывают связь повышенной реактивности бронхов как неспецифического, так и специфического характера у астматиков после кратковременного воздействия NO_2 . Результаты более ранних исследований показывают, что кратковременное (от 30 до 60 мин) воздействие NO_2 в концентрации от 100 до 300 ppb может привести к повышению реактивности бронхов к неспецифическим бронхоконстрикторам, таким как метахолин[®] и гистамин. Более поздние исследования с применением аллергенов у астматиков предполагают, что NO_2 может повысить как аллерген-индуцированный бронхоспазм, так и воспалительную реакцию после воздействия NO_2 при 260 ppb в течение 30 мин во время отдыха.

В ряде эпидемиологических исследований прослеживается связь между содержанием NO_2 и болезнями легких, особенно среди лиц, страдающих астмой. В частности, в исследовании, которое оценивало эффект снижения воздействия NO_2 от газовых нагревателей, представлены доказательства уменьшения респираторных симптомов у детей, страдающих БА. Исследования с использованием мониторинга уровня NO_2 в окружающей среде так же нашли связь между NO_2 и выраженностью респираторных симптомов у детей, страдающих БА. Положительные корреляции были отмечены в городах, где 24-часовая средняя концентрация в атмосферном воздухе находилась в диапазоне типичных значений крупных американских городов. Результаты исследования модели с несколькими поллютантами показали, что связь NO_2 с заболеваемостью была истинна только после поправки на сопутствующие загрязняющие вещества, в том числе O_3 , РМ и СО [129].

Многие эпидемиологические исследования показали корреляцию между кратковременным повышением концентрации NO_2 с увеличением количества обращений в отделения неотложной помощи и случаев госпитализации с респираторными заболеваниями, особенно астмой. Эта связь наиболее выражена у детей и пожилых людей (в возрасте 65 лет и старше) при анализе всех респираторных заболеваний, а для всех возрастных групп — при анализе только БА.

В дополнение к доказательствам, полученным в эпидемиологических исследованиях, о том, что кратковременное воздействие NO_2 является причиной респираторных заболеваний, выяснено, что длительное воздействие NO_2 связано со снижением прироста показателей легочной функции у детей. Результаты многолетнего исследования

здоровья детей показали, что снижение прироста показателей функции легких было существенным для мальчиков и девочек, проживающих в Южной Калифорнии с относительно высокой среднегодовой концентрацией NO_2 в воздухе. Среднегодовые концентрации NO_2 в городах колеблются приблизительно от 5 до 40 ppb, что значительно ниже установленного предельно допустимого уровня (EPA — 53 ppb) как среднегодового показателя. Аналогичные ассоциации были также найдены для РМ, неорганических (главным образом азотных) кислотных паров и близостью территорий к автодороге (<500 м). Высокая корреляция между дорожно-транспортными загрязняющими веществами и снижением прироста показателей ФВД затрудняет определение независимого влияния NO_2 на легочную функцию [130–132].

Представляют интерес результаты ряда исследований, которые предполагают, что длительное воздействие NO_2 в помещении приводит к повышенному риску развития астмы у детей. Однако может оказаться, что сам по себе NO_2 не является причиной заболевания, а повышение концентрации его служит хорошим маркером наличия смеси загрязняющих веществ вблизи автодорог [133–135].

По данным экспериментальных исследований, кратковременное воздействие NO_2 может усилить реактивность бронхов у астматиков, что приводит к обострению астмы. Это дает основание для установления норматива усредненного времени контакта с двуокисью азота. Для защиты лиц, страдающих астмой, EPA приняло в 2010 г. новую 1-часовую норму содержания NO_2 в окружающем воздухе, равную 100 ppb.

Озон

O_3 — бесцветный газ с резким запахом, плохо растворимый в воде, способный вместе с другими фотохимическими оксидантами и дисперсными частицами формировать смог. Тропосферный или наземный O_3 является веществом, загрязняющим окружающий воздух, и отличается от стратосферного O_3 , находящегося на высотах свыше 10 км над поверхностью земли. O_3 образуется в результате реакций с участием солнечных лучей, NO_x и летучих органических соединений (VOCs) от выхлопов автомобилей, но иногда и стационарных источников.

Метеорологические условия, которые способствуют образованию O_3 , обычно наблюдаются с конца весны до начала осени [136–140]. Пика концентрации O_3 достигает чаще в середине дня после утреннего и нескольких часов дневного яркого солнечного света. Из-за своей высокой химической реактивности атмосферный O_3 , как правило, не проникает в здания. Тем не менее, источниками O_3 в помещении являются офисная техника с электродвигателями или ультрафиолетовыми излучателями. Примером могут служить

копировальные машины и электростатические приборы (очистители воздуха, ионные генераторы) [141–144].

Озон является сильным окислителем и способен вступать в реакцию с различными внеклеточными и внутриклеточными молекулами. Когда озон вступает в реакцию с ненасыщенными липидами, формируются свободные радикалы и токсичные промежуточные продукты, которые могут привести к повреждению клеток и их гибели. Прямая цитотоксичность является основным механизмом повреждения тканей, вызванным O_3 ; вторичные повреждения от воспалительной реакции, вероятно, так же играют роль [145, 146].

Дозиметрические исследования показывают, что большая часть вдыхаемого O_3 осаждается в верхнем и проксимальном отделах нижних дыхательных путей. Однако из-за своей относительно слабой растворимости значительная доля озона может проникнуть в дистальные дыхательные пути и альвеолы. На тканевом уровне концентрация O_3 наиболее высока на этих участках. Увеличение скорости вдоха во время физических нагрузок может подавить «очистительные механизмы» верхних дыхательных путей и привести к большему осаждению O_3 в дистальных отделах легких [147–149].

Большинство исследований, касающихся влияния озона на здоровье, сосредоточены на кратковременном его воздействии. В контролируемых исследованиях воздействия озона на легкие человека вызывало у здоровых людей снижение $ОФВ_1$ и $ФЖЕЛ$, что коррелировало с концентрацией, длительностью воздействия O_3 и минутным объемом вентиляции легких. Эти изменения функции легких по большей части являются результатом снижения емкости вдоха, чем уменьшения проходимости воздухоносных путей. Механизм снижения емкости вдоха, с точки зрения нервной системы, представляет собой непроизвольное нейромедиаторное торможение инспираторных усилий, включающее стимуляцию волокон группы C в легких. Пожилые испытуемые и курильщики имеют более низкое снижение легочной функции, вызванное O_3 , по сравнению со здоровыми людьми. Резкое снижение функции легких, вызванное O_3 , обычно нормализуется в течение 24 ч. Статистически значимые изменения $ОФВ_1$ были получены в исследованиях со здоровыми испытуемыми, подвергавшимися воздействию O_3 в концентрациях ниже действующих норм качества воздуха, во время физических упражнений [150–153].

Респираторные симптомы (неприятные ощущения в груди, кашель, хрип, одышка) соотносятся со снижением легочной функции. Еще один неблагоприятный эффект кратковременного воздействия O_3 — усиление реактивности бронхов на неспецифические раздражители, такие как ментахалин[®] и гистамин. Этот эффект может сохра-

няться дольше, чем острое снижение функции легких, и может быть замечен даже у здоровых людей, у которых не было базового снижения $ОФВ_1$.

Воздействие озона вызывает неблагоприятные реакции через различные механизмы. Они включают в себя воспалительные изменения в носовых ходах, поражения альвеолярных клеток I типа, поражения эпителиальных клеток реснитчатого эпителия дыхательных путей, инфильтрацию слизистой оболочки дыхательных путей нейтрофилами и увеличение нейтрофилов и медиаторов воспаления в жидкости БАЛ. Воспаление в дыхательных путях регистрируется после воздействия озона, концентрации которого в окружающей среде ниже принятых норм качества воздуха, на фоне физических упражнений [154, 155].

Последствия хронического воздействия O_3 на человека до конца не изучены. Существует гипотеза, что хроническое воздействие может привести к структурным изменениям в легких, однако большинство токсикологических экспериментов с участием грызунов не сумели продемонстрировать этот эффект после длительной экспозиции озона. В то же время исследования, проводимые над макаками-резус, показали, что воздействие O_3 на новорожденных особей приводит к аномальному развитию дыхательных путей, особенно с присоединением клещей домашней пыли. Кроме того, в результате отдельных эпидемиологических исследований было высказано предположение о том, что длительное проживание детей в окружающей среде с высоким содержанием O_3 может привести к ремоделированию мелких дыхательных путей.

Множество эпидемиологических исследований показывают, что высокая концентрация O_3 ведет к росту количества обострений астмы, обращений в отделения неотложной помощи по поводу заболеваний респираторной системы и последующих госпитализаций. Биологическая достоверность этих выводов подтверждается результатами контролируемых исследований воздействия озона на человека, показывающих, что O_3 повышает неспецифическую реактивность дыхательных путей у пациентов, страдающих астмой. В ответ на экспозицию озона возникает более выраженная воспалительная реакция у особо чувствительных людей с астмой с усилением бронхоконстрикторных реакций на вдыхаемый аллерген. Помимо обострений существовавшей ранее астмы, имеют место данные о том, что O_3 может вызвать новые случаи астмы. В частности у детей, игравших в подвижные спортивные игры в загрязненных районах Лос-Анджелеса, риск развития астмы оказался выше в 3–4 раза.

Исследования, проведенные в Европе и Соединенных Штатах, доказывают, что кратковременное, как длительное воздействие O_3 повышает риск смертности. Озон, как и дисперсные РМ, способен вызывать оксидативный стресс и локальное воспаление в дистальных отделах легких,

в первую очередь, у пожилых людей с сопутствующим заболеванием сердца. Доказано, что совместное воздействие O_3 и РМ потенцирует риск смерти от чрезмерного оксидативного стресса. Замечено также, что и у молодых людей, живущих в районах с повышенным содержанием озона, оксидативный стресс и цитогенетические повреждения более выражены по сравнению с теми, кто живет в других местах воздействия O_3 на здоровье населения. Последствия острых поражений и воспалений, вызванных продолжительным воздействием O_3 , не вполне понятны, но существуют эпидемиологические доказательства, указывающие на возможность развития ремоделирования бронхов [156–158].

Заключение

Несмотря на то, что влияние загрязнения атмосферного воздуха на здоровье человека было выявлено менее века назад, за этот период достигнут большой прогресс в определении источников, свойств и путей распространения загрязняющих веществ. Совсем недавно стала очевидна актуальность проблемы загрязнения воздуха в помещениях.

Основными ключевыми моментами являются следующие.

- Эпидемиологические исследования вместе с контролируемыми исследованиями воздействия загрязнений на человека и животных, экспериментальными моделями и лабораторными опытами определили влияние поллютантов на состояние дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Однако остаются нерешенными важные вопросы комбинированного воздействия нескольких загрязняющих веществ и влияния загрязнения окружающей среды на восприимчивые группы населения. Неизвестно, каков должен быть минимальный уровень концентрации токсического вещества в атмосфере, при котором возрастает негативное влияние на здоровье людей. Чтобы ответить на эти важные вопросы, необходимы дальнейшие исследования.
- Достигнуты большие успехи в очистке воздуха в индустриально развитых странах, однако уровни атмосферного загрязнения и загрязнения внутри помещений остаются выше, чем положено по нормативам. В развивающихся странах основным источником загрязнения воздуха внутри помещений является дым горения биомассы в результате домашнего отопления и приготовления пищи, которые могут быть основной причиной обструктивной болезни легких среди женщин.

Дальнейшие исследования, касающиеся решения важных вопросов в области загрязнения воздуха, особенно в отношении безопасных пороговых значений токсических веществ, включая

дым горения биомассы, будут служить основанием для разработки инженерно-технических мер по очищению зоны дыхания человека.

Список литературы

См. [9]⁺

16.3. Токсическое повреждение легких

В.А. Казанцев, А.В. Фомичев

Общая характеристика поражений отравляющими веществами

Отравляющие вещества (ОВ) являются мощным боевым средством поражения. Они способны как заражать воздух в очаге поражения, так и, перемещаясь по направлению ветра, оказывать воздействие на больших пространствах.

Они могут на длительное время (часы, сутки) заражать местность, боевую технику и атмосферу, сохраняя при этом свои токсические свойства. Проникая в организм различными путями, ОВ представляют опасность при вдыхании их с воздухом, при попадании на кожу и при употреблении в пищу зараженных продуктов питания и воды. Поэтому защита от действия ОВ довольно сложна. В боевой обстановке для этого потребуются специальные средства защиты органов дыхания и кожных покровов. Следует также учесть, что ОВ способны оказывать на войска морально-психологическое воздействие, а это неизбежно приведет к значительному снижению их боеспособности.

Выделяют ОВ и высокотоксичные вещества нейротоксического [в том числе фосфорорганические отравляющие вещества (ФОВ), ОВ психотомиметического действия, диэтиламид лизергиновой кислоты], общедовитого действия (синильная кислота и ее соединения), кожно-нарывного (цитотоксического) действия (иприты, люизит), пульмонотоксического (фосген, дифосген) и раздражающего действия.

В боевых условиях наиболее распространенным является ингаляционный путь, при котором ОВ в виде газов, паров или аэрозолей поступают в организм через легкие. Огромная поверхность альвеол (80–90 м²), разветвленная капиллярная сеть с непрерывным током крови и высокая проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны обеспечивают быстрое всасывание ОВ в кровь. Скорость поступления будет определяться величиной легочной вентиляции, концентрацией ОВ во вдыхаемом воздухе, коэффициентом распределения ОВ между альвеолярным воздухом и кровью, а также величиной минутного объема сердца.

Не менее важно поступление яда в организм через кожу. Таким путем поступают в организм

липофильные вещества (иприты, люизит, зарин, ви-газы). Скорость поступления их в кровь будет относительно замедляться кожным барьером. На участках кожи с истонченным эпидермисом, а также богатых потовыми и сальными железами, ОВ всасываются быстрее. Гиперемия и увлажнение кожи также способствуют более легкому проникновению ОВ в кровь.

Значительно быстрее ОВ проникают через слизистые оболочки. В боевой обстановке имеет значение всасывание ОВ через конъюнктиву, а при поступлении яда внутрь — через слизистую оболочку ЖКТ. Большую опасность представляет попадание ОВ в рану: вследствие быстрого всасывания в кровь симптомы поражения наступают быстрее, чем при любых других путях проникновения в организм.

Местное действие обнаруживается на месте поступления ОВ и проявляется либо признаками воспаления (при действии ипритов, люизита, фосгена), либо рефлекторными реакциями. Так, при вдыхании раздражающих ОВ возможен ларингоспазм, при ингаляции хлора или люизита — рефлекторная остановка дыхания и сердечной деятельности, при попадании люизита в желудок наступают пилороспазм и рвота.

Общее (резорбтивное) действие ОВ характеризуется распределением между кровью и тканями всосавшегося яда и вовлечением в патологический процесс различных органов и систем (первичные биохимические реакции).

Особенности: одномоментность возникновения большого количества санитарных потерь терапевтического профиля, а также нуждаемость большого числа пораженных в мероприятиях экстренной медицинской помощи в краткий временной промежуток; преобладание тяжелых форм поражений; опасность пораженных для окружающих; необходимость оказания медицинской помощи в средствах защиты, что следует учитывать при организации и проведении лечебно-эвакуационных мероприятий.

Фосфорорганические отравляющие вещества

В качестве фосфорорганических отравляющих веществ (ФОВ) в настоящее время рассматривают три основных вещества — зарин, зоман и вещества Vx (ви-газы). Поражения этими токсикантами также могут возникнуть в результате проведения террористических актов и диверсий.

Все ФОВ чрезвычайно токсичны и способны на длительное время заражать местность (от 4–6 ч у зарина до 120 ч у Vx). Вызывают поражения при поступлении в организм любым путем. Вещества Vx особенно опасны при аппликации на кожу. Средние смертельные токсические дозы для зарина, зомана и Vx при ингаляции и кожной аппликации равны, соответственно: 0,1 мг×мин/л и

24 мг/кг; 0,03 мг×мин/л и 2 мг/кг; 0,01 мг×мин/л и 0,04 мг/кг.

Патогенез

Основным механизмом токсического действия ФОВ является *угнетение активности ацетилхолинэстеразы* в холинергических синапсах. В результате ингибирования холинэстеразы в синапсах накапливается ацетилхолин. ФОВ имеют высокое химическое сродство к ацетилхолинэстеразе, при этом взаимодействие фермента с ФОВ происходит в два этапа: обратимый и необратимый. На первом этапе пентавалентный фосфор ФОВ взаимодействует с кислородом гидроксильной группы аминокислоты серина активного центра холинэстеразы, т.е. происходит фосфорилирование фермента. Продолжительность обратимого периода в зависимости от вида ФОВ составляет от 10 мин до нескольких часов. Химическая связь в этот период непрочная, и с помощью медикаментозных средств (реактиваторов холинэстеразы) имеется возможность восстановить активность фермента. На втором этапе химического взаимодействия между фосфором и кислородом гидроксильной группы серина устанавливается прочная ковалентная связь, и фермент холинэстераза не может выполнять свою функцию — гидролиз ацетилхолина. Это явление носит название «старение холинэстеразы». В процессе «старения холинэстеразы» происходят конформационные изменения молекулы фермента, исключающие как спонтанную, так и индуцированную реактивацию фермента. Избыток ацетилхолина действует на М- и Н-холинорецепторы на центральном и периферическом уровнях, вызывая соответствующие эффекты.

В больших дозах ФОВ оказывают прямое действие непосредственно на холинорецепторы, фосфорилируя активные участки и вызывая блок передачи нервного импульса — *холинергическое неантихолинэстеразное действие*. Примером является блокада Н-холинорецепторов поперечно-полосатой дыхательной мускулатуры, в результате чего развивается периферический паралич дыхания. Кроме этого, при интоксикации ФОВ наблюдается *нехолинергическое* (нарушение межмедиаторного баланса, приводящее к нарушениям в нехолинергических медиаторных системах мозга, опосредованное мембранотоксическое действие, иммуносупрессивное действие) и холисенсibiliзирующее действие токсиканта.

Воздействие ФОВ приводит также к изменениям в нехолинергических нейромедиаторных системах, что сопровождается нарушениями содержания в мозге норадреналина, дофамина, серотонина, нейромедиаторных аминокислот, γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), нейропептидов.

Кроме того, ФОВ изменяют активность ряда ферментов: трипсина, тромбина, липазы, альдозы, нейротоксической эстеразы, аденозинтрифосфатазы и др.

Непрямое *мембранотоксическое действие* антихолинэстеразных ядов обусловлено активацией перекисного окисления липидов мембран.

Отравления ФОВ нередко сопровождаются инфекционными осложнениями (пневмониями, ангинами, острыми респираторными заболеваниями, бронхитами и др.), что свидетельствует о выраженном угнетении иммунитета.

Клиническая картина

Клиническая картина отравления характеризуется периферическими и центральными эффектами:

- *периферическими мускариноподобными эффектами* (бронхоспазм, бронхорея, брадикардия, саливация, усиление моторной и секреторной функции ЖКТ, миоз, спазм accommodation, усиление потоотделения);
- *периферическими никотиноподобными эффектами* (мышечные подергивания, параличи в подостром периоде за счет развития нервно-мышечного блока);
- *центральными никотиноподобными эффектами* (судорожный синдром, гипокинезия и каталепсия, тремор, возбуждение Н-холинергических структур лимбической системы мозга, нарушения сознания: психоз — при средней степени тяжести, кома — при тяжелых отравлениях).

Клиническая картина острого отравления ФОВ отличается большим разнообразием и зависит от количества яда, поступившего в организм, агрегатного состояния вещества, времени и пути поступления. Наряду с общим резорбтивным действием могут отмечаться симптомы отравления, связанные с местным влиянием ФОВ.

В развитии отравления ФОВ выделяют 3 стадии:

- 1) острый холинергический синдром (до 24 ч после отравления);
- 2) промежуточный синдром (развивается через 24–96 ч после отравления);
- 3) отсроченные проявления, преимущественно — отсроченные органофосфатиндуцированные нейропатии (развиваются через 14–30 сут).

По степени тяжести выделяют поражения легкой, средней, тяжелой и крайне тяжелой степени.

Клиническая картина поражений фосфорорганическими отравляющими веществами легкой степени тяжести

Время появления симптомов поражения (скрытый период): 30–60 мин.

Основные симптомы отравления: беспокойство, страх, тревога, бессонница, головные боли, боли в глазницах, ухудшение зрения («сетка», «туман» перед глазами, пелена, круги), затруднения дыхания, стеснение и боли в груди, боли в животе, тошнота.

Объективно:

- резкое сужение зрачков (миоз), отсутствие их реакции на свет;

- влажность кожных покровов;
- слюнотечение;
- фибрилляции отдельных групп мышц;
- тахипноэ;
- тахикардия, артериальная гипертензия;
- эмоциональная лабильность.

В зависимости от преобладающего синдрома принято выделять различные клинические формы: миотическую (преобладание нарушений зрения), диспноэтическую (преобладают расстройства дыхания), невротическую (преобладают расстройства функций ЦНС), желудочно-кишечную и кардиальную (с преобладанием расстройств ЖКТ и сердца, соответственно).

Активность бутирилхолинэстеразы в плазме крови и ацетилхолинэстеразы в эритроцитах может не изменяться или снижаться до 50–70% от нормы.

Клинические проявления при острой интоксикации легкой степени сохраняются в течение 3–5 сут (реже — при сочетании с аффективными расстройствами — до 7–10 сут). Однако восстановление зрачковых реакций, показателей электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и активности ацетилхолинэстеразы может длиться до 1–2 мес.

Клиническая картина поражений фосфорорганическими отравляющими веществами средней степени тяжести

Время появления симптомов поражения: минуты–десятки минут.

Наряду с симптомами, характерными для отравлений легкой степени тяжести, появляется выраженный бронхоспазм, могут возникать приступы удушья, сопровождающиеся беспокойством, страхом, сердцебиением, повышением АД, потливостью, усилением перистальтики кишечника. Чаще они наблюдаются ночью и на фоне физической нагрузки.

В зависимости от ведущего синдрома, принято выделять клинические формы: бронхоспастическую (преобладание обструктивного синдрома и ОДН) и психоневротическую (преобладают расстройства функций ЦНС).

Объективно:

- синюшный цвет лица, проявления гипергидроза;
- кашель с отделением вязкой слизистой мокроты, умеренная бронхорея;
- выраженная одышка;
- проявления бронхоспастического синдрома: рассеянные сухие и влажные хрипы над легочными полями; затруднение и удлинение выдоха, признаки эмфиземы легких;
- при психоневротических расстройствах сознания на первый план выступают психосенсорные расстройства: беспокойство, страх, возбуждение, дезориентация, галлюцинации, депрессия, нередко достигающие уровня острого психоза и протекающие по делириозному или делириозно-аментивному типу.

Активность бутирилхолинэстеразы в плазме и ацетилхолинэстеразы в эритроцитах снижается до 20–30% от нормы.

Выздоровление при отсутствии осложнений наступает через 2–3 нед. Возможные осложнения: пневмония, астеническое состояние, миокардиодистрофия, психотические расстройства и др.

Клиническая картина поражений фосфорорганическими отравляющими веществами тяжелой и крайне тяжелой степени

Время появления симптомов отравления: минуты. Наблюдается стремительное течение интоксикации.

Кроме перечисленных выше симптомов, характерным признаком являются судороги, которым присуще приступообразное течение с потерей сознания. Общая продолжительность пароксизмов гиперкинезов — до нескольких часов.

Объективно:

- расстройства сознания, вплоть до комы, особенно на фоне приступа судорог;
- синюшный оттенок кожных покровов (часто пораженные покрыты холодным липким потом);
- точечные зрачки (выраженный миоз), резкая боль в глазницах, нарушение зрения;
- обильное выделение слюны и слюны изо рта и носа;
- клонические и клонико-тонические судороги;
- тахипноэ, резкое нарушение дыхания, нерегулярное шумное дыхание (свистящее дыхание), множественные хрипы в легких, при отравлениях крайне тяжелой степени — прекращение дыхания (центральный паралич дыхания);
- брадикардия (реже тахикардия с последующей брадикардией), нерегулярный пульс, глухие тоны сердца, лабильное АД, при отравлениях крайне тяжелой степени возможна остановка сердечной деятельности.

На фоне антидотной терапии наблюдается волнообразное течение интоксикации: ослабление бронхореи, бронхоспазма, судорог, просветление сознания может сменяться их последующим (повторным) усилением. Затяжное течение интоксикации с многочисленными рецидивами холинопозитивной симптоматики особенно характерно для поражения зоманом. Симптомы поражения ЦНС и судороги могут стать основными проявлениями интоксикации, тогда как признаки усиления бронхиальной секреции и бронхоспазма, гипергидроз, кишечные расстройства и другие периферические симптомы более характерны для поражения зарином и Vx.

Остаточная активность бутирилхолинэстеразы в плазме крови и ацетилхолинэстеразы в эритроцитах снижается до 20% и ниже.

Выздоровление при отсутствии осложнений наступает через 1,5–2 мес, необходима длительная реабилитация.

Возможные осложнения: пневмония, полиневриты, парезы и параличи, затяжное астеническое состояние, неврозы, психозы и др.

Промежуточный синдром

Промежуточный синдром, или синдром генерализованной токсической миопатии, развивается в среднем у 10–20% пораженных ФОВ, однако при тяжелых отравлениях частота его появления может превышать 60%. Точная этиология в настоящее время до конца не установлена. В качестве ведущего фактора риска рассматривается несвоевременное и неадекватное применение реактиваторов холинэстеразы. К другим факторам риска относятся тяжелое течение отравления, длительное угнетение холинэстераз плазмы крови и эритроцитов, повышение концентрации креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы в плазме крови, замедленный метаболизм ФОВ и нарушение функций внутренних органов (прежде всего печени и почек).

При промежуточном синдроме в первые 24 ч после острого отравления развивается мышечная слабость (вплоть до полного паралича) мышц глазного яблока, сгибателей шеи, мышц верхних конечностей, мимической мускулатуры. Наиболее опасным проявлением промежуточного синдрома является развитие слабости или паралича дыхательной мускулатуры (периферический паралич дыхания) и, как следствие, ДН. ДН может развиваться на фоне купированного острого холинергического синдрома, после восстановления самостоятельного дыхания. Возможно возникновение повторных эпизодов ДН через несколько суток после острого отравления на фоне удовлетворительного состояния пораженного.

Продолжительность промежуточного синдрома — до 5–18 сут. При легком течении (слабость мышц глазного яблока и мимической мускулатуры) промежуточный синдром продолжается от 2 до 7 сут, при тяжелом течении (паралич дыхательной мускулатуры и мышц верхних конечностей) — до 30 сут.

Отсроченные органофосфатиндуцированные нейропатии

Сенсорно-моторные дистальные нейропатии обычно появляются после тяжелых отравлений ФОВ и развиваются в среднем через 14–30 сут после острой интоксикации. Отсроченные органофосфатиндуцированные нейропатии могут развиваться на фоне проведения своевременной терапии холинолитиками и реактиваторами холинэстеразы. Вероятность их развития нарастает при более тяжелых отравлениях.

В зависимости от пути проникновения ФОВ в организм отмечаются особенности клинической картины поражения. Клиника ингаляционного поражения развивается быстро, скрытый период практически отсутствует. При поступлении яда через кожные покровы в месте попадания ОВ

наблюдаются фибриллярные мышечные подергивания. Симптомы отравления при этом пути поступления возникают после скрытого периода от нескольких минут до нескольких часов. Миоз даже при тяжелых поражениях может отсутствовать или развиваться поздно, судороги выражены слабее, чем при других путях поступления. Доминируют симптомы угнетения ЦНС. При попадании ФОВ в желудок возникают резкие боли в животе, тошнота, рвота, понос. При отравлениях средней и тяжелой степени появляются общие симптомы отравления. При попадании ФОВ на раневую поверхность возникают мышечные подергивания в области раны. Симптомы отравления развиваются быстро, поражение протекает тяжело.

Лечение

Первая помощь

В очаге заражения — надевание табельных средств индивидуальной защиты (противогаз, портативный дыхательный аппарат), эвакуация из зоны заражения, обработка с помощью индивидуального противохимического пакета ИПП-11 открытых участков кожи и прилегающего к ним обмундирования. Кроме жидкости противохимического пакета, для удаления ФОВ с кожных покровов могут использоваться слабые растворы щелочи, например 5% раствор соды, 10–15% раствор аммиака, обильное количество воды с мылом. Внутримышечное введение 1 мл пеликсима из шприц-тюбика с красным колпачком. При попадании ФОВ в глаза следует немедленно промывать их водой, при попадании в желудок зараженной воды или пищи необходимо тут же вызвать рвоту и применять все меры к срочному промыванию желудка.

Доврачебная помощь

В дополнение к мероприятиям первой помощи при резких нарушениях или остановке сердца и/или дыхания — установка воздуховода, дыхание с помощью табельной аппаратуры, непрямой массаж сердца. Эвакуация на следующий этап оказания медицинской помощи.

Первая врачебная помощь

Полная санитарная обработка со сменой обмундирования. При попадании ОВ с водой или пищей внутрь показано зондовое промывание большим количеством воды (до 15–20 л) через каждые 3–4 ч (в первые сутки) с последующим введением энтеросорбента 30–50 г активированного угля. Внутримышечное (при легкой степени) или внутривенное (при средней и тяжелой степени) введение 3–5 мл 0,1% раствора атропина с интервалами 20–30 мин до появления признаков периатропинизации (тахикардия, сухость и гиперемия кожи, расширение зрачков, снижение перистальтики) и внутримышечно или внутривенно 1–2 мл 15% раствора карбоксима.

При ОДН — освобождение полости рта и носа от слизи и рвотных масс, ингаляция кислорода, при необходимости ИВЛ.

При возбуждении, судорогах — внутримышечно 2–4 мл 0,5% раствора диазепама, при необходимости — повторно. При артериальной гипотензии (АД ниже 90/60 мм рт.ст.) вводить 0,5–1 мл 1% раствора мезатона или 120 мг преднизолон. При невозможности скорейшей эвакуации на этап специализированной медицинской помощи пораженные направляются в ближайшие формирования этапа квалифицированной медицинской помощи.

Квалифицированная терапевтическая помощь

Квалифицированная терапевтическая помощь состоит из неотложных и отсроченных мероприятий.

Неотложные мероприятия

- проведение полной санитарной обработки со сменой обмундирования (если не проводилось ранее);
- продолжение применения атропина (Атропина сульфата*) — 0,1% раствор по 1–3 мл внутримышечно или внутривенно, поддерживая явления легкой периатропинизации в течение 3–5 сут. На курс — от 8 до 50 мл атропина и более в зависимости от степени тяжести поражения и длительности нахождения на этапе помощи;
- продолжение введения реактиваторов холинэстеразы в ранее указанных дозировках в зависимости от степени тяжести поражения до истечения 2 сут;
- при возникновении судорог или их рецидивах введение внутримышечно или внутривенно противосудорожных средств (2–4 мл 0,5% раствора диазепама, 10–20 мл 20% раствора натрия оксибутирата, 15–20 мл 1% раствора тиопентала натрия) (миорелаксанты деполаризующего действия противопоказаны!);
- при выраженной ДН — санация ротоглотки, проведение оксигенотерапии;
- при угнетении дыхания — интубация трахеи (ИТ), санация трахеобронхиального дерева, ИВЛ ручным или аппаратным методом;
- при делириозных проявлениях — применение диазепама, хлорпромазина;
- при бронхоспазме — введение бронходилататоров 10 мл 2,4% раствора аминофиллина внутривенно, ингаляционно — комбинированные препараты фенотерол и ипратропия бромид, сальбутамол, подкожное введение 1–2 мл 5% раствора эфедрина (Эфедрина гидрохлорида*);
- при сердечной недостаточности — введение сердечных гликозидов 1,0 мл 0,025% дигоксина (вводятся осторожно, медленно, после устранения гипокалиемии!);
- при артериальной гипотонии — 1,0 мл 1% раствора фенилэфрина (мезатона) внутримышечно повторно;

- при угрозе отека мозга — проведение дегидратационной терапии (введение салуретиков).
- **Отсроченные мероприятия** включают:
 - назначение десенсибилизирующих средств: ГК, дифенгидрамина (Димедрола*), прометазина (Пипольфена*);
 - продолжение дезинтоксикационной и симптоматической терапии;
 - профилактическое введение антибиотиков (при тяжелой степени).

Специализированная медицинская помощь

Полная санитарная обработка со сменой обмундирования (если не проводилось ранее). Антидотная терапия заключается в поддерживающей атропинизации и введении реактиваторов холинэстеразы. Атропин вводится в течение 3–7 сут и более в уменьшающихся дозах (при тяжелых отравлениях курсовые дозы 0,1% раствора атропина могут достигать 100–150 мл и более). Карбоксим вводится внутримышечно по 2 мл 15% раствора 3–4 раза в сутки (900–1200 мг) в течение первых 2–3 сут.

При выраженном делирии и судорожном синдроме — внутривенно 40–60 мл 20% раствора натрия оксибутирата, 2–4 мл 0,5% раствора диазепама, 20–30 мл 2% раствора тиопентала натрия и др. Миорелаксанты деполаризирующего действия противопоказаны!

Удаление всосавшегося яда заключается во внутривенном введении растворов с последующим форсированием диуреза.

При выраженных нарушениях дыхания показана ИВЛ. При этом следует подчеркнуть, что восстановление самостоятельного дыхания происходит постепенно в течение нескольких дней. Немаловажным обстоятельством является необходимость постоянной санации трахеобронхиального дерева.

При значительных нарушениях сердечного ритма дополнительно используются противоаритмические средства, также могут быть применены электрокардиостимуляция и дефибриляция. Электростимуляция показана в случаях полной поперечной блокады при не поддающейся консервативному лечению выраженной брадикардии или асистолии.

Для профилактики инфекционных осложнений вводятся антибиотики широкого спектра действия.

В состав лекарственной терапии обязательно включать препараты гастро- и гепатопротективного действия.

Отравляющие и высокотоксичные вещества пульмонотоксического действия

К пульмонотоксикантам относятся вещества, вызывающие преимущественное поражение органов дыхания: фосген, дифосген, хлорпикрин,

которые использовались как боевые ОВ. Пульмонотоксическим эффектом обладают и некоторые аварийно опасные химические вещества, вероятность контакта с которыми велика при промышленных авариях и катастрофах, дезинфекции, дезинсекции, газоокуривании: аммиак, хлор, оксиды азота, фториды.

Большинство пульмонотоксикантов действует ингаляционно, обладает выраженным раздражающим действием на слизистые оболочки верхних дыхательных путей и глаз. Некоторые из них (паракват, фториды), помимо пульмонотоксического действия, обладают общерезорбтивными свойствами.

Кроме этого, необходимо отметить, что *продукты горения* современных отделочных материалов обладают выраженным пульмонотоксическим действием.

Патогенез

В основе механизма действия пульмонотоксикантов лежит повреждение клеток аэрогематического барьера, в результате чего жидкая часть крови (плазма) поступает в альвеолы и нарушает обмен кислорода.

В патогенезе токсического отека легких, вызванного веществами пульмонотоксического действия, лежит повреждение эндотелиоцитов, что приводит к усилению проницаемости барьера и нарушению метаболизма биологически активных веществ в легких. Вначале усиливается проницаемость эндотелиального слоя, и сосудистая жидкость пропотевает в интерстиций, где и накапливается. Эту фазу развития отека легких называют интерстициальной. В случае если компенсаторная реакция (активация лимфооттока) оказывается недостаточной, отечная жидкость постепенно проникает через слой деструктивно измененных альвеолярных клеток в полости альвеол, заполняя их. Эта фаза развития отека легких называется альвеолярной и характеризуется появлением отчетливых клинических признаков. «Выключение» части альвеол из процесса газообмена компенсируется растяжением неповрежденных альвеол (эмфизема), что приводит к механическому сдавливанию капилляров легких и лимфатических сосудов.

Повреждение клеток сопровождается накоплением в ткани легких биологически активных веществ, таких как норадреналин, ацетилхолин, серотонин, гистамин, ангиотензин I, простагландины E₁, E₂, F₂, кинины, что приводит к дополнительному усилению проницаемости альвеолярно-капиллярного барьера, нарушению гемодинамики в легких. Скорость кровотока уменьшается, давление в малом круге кровообращения растет.

Отек продолжает прогрессировать, жидкость заполняет респираторные и терминальные бронхиолы. Вследствие турбулентного движения воздуха в дыхательных путях образуется пена, стаби-

лизируемая смывым альвеолярным сурфактантом. Опыты на лабораторных животных показывают, что содержание сурфактанта в легочной ткани сразу после воздействия токсикантов резко снижается, что объясняет раннее развитие периферических ателектазов у пораженных.

Помимо указанных изменений, для развития токсического отека легких большое значение имеют системные нарушения, включающиеся в патологический процесс и усиливающиеся по мере его развития. К числу важнейших относятся: нарушения газового состава крови (гипоксия, гипер-, а затем гипокарбия), изменение клеточного состава и реологических свойств крови (гиперкоагуляция), расстройства гемодинамики в большом круге кровообращения, нарушение функции почек и ЦНС.

Клиническая картина

Выделяют несколько стадий поражения: рефлекторную (начальную), скрытый период, развитие токсического отека легких, разрешение отека и стадию отдаленных последствий.

Для *начальной стадии* характерны резь в глазах, ощущение саднения в горле и за грудиной, стеснение в груди, кашель, иногда тяжесть в эпигастриальной области, тошнота, нередко — рвота.

Скрытый период может отсутствовать, но в среднем продолжается от 2 до 24 ч (в зависимости от тяжести поражения). Короткий скрытый период указывает на быстрое развитие отека легких, предопределяя тяжелую степень поражения. Состояние пораженных в этой стадии удовлетворительное, жалоб либо нет, либо отмечается небольшая общая слабость и одышка при физической нагрузке, иногда головная боль, тошнота. Существует ряд характерных признаков, позволяющих диагностировать поражение на этой стадии. Наиболее информативным является несоответствие между частотой дыхания и пульса: соотношение между ними вместо обычного 1:4 становится 1:2,5–1:2. Одновременно снижается пульсовое АД.

Стадия развития токсического отека легких характеризуется нарастанием одышки, цианозом, беспокойством пострадавшего. Перкуторный звук над легкими приобретает коробочный оттенок, экскурсия грудной клетки ограничена. При аускультации выявляется асимметрия дыхания — ослабление его на одной из сторон грудной клетки. Затем в нижних отделах (особенно в задних нижних) появляются мелкопузырчатые хрипы, число которых по мере развития отека увеличивается, а к концу первых суток они выслушиваются над всей поверхностью легких как сзади, так и спереди. В дальнейшем возникают средние и крупнопузырчатые хрипы, дыхание становится kloкочущим, отделяется серозная пеннистая мокрота, иногда от примеси крови окрашенная в розовый цвет. Прогрессирует цианоз, нарастают клинические признаки гипоксии. В связи с пе-

рераспределением жидкости в организме отмечается гемоконцентрация (содержание гемоглобина доходит до 160–200 г/л, число эритроцитов — до $6-7 \times 10^{12}/л$), что повышает ее вязкость, затрудняет деятельность системы кровообращения, способствуя циркуляторной гипоксии, повышению свертываемости крови и развитию тромбоэмболических осложнений. Такое состояние отравленного в стадии развившегося отека легких называется «синей гипоксией».

Дальнейшее прогрессивное ухудшение состояния связано с развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности и формированием смешанной гипоксии. Лицо больного становится пепельно-серым, видимые слизистые оболочки приобретают своеобразный грязно-землистый оттенок. Характерны тахикардия, артериальная гипотензия (АД снижается ниже 90/60 мм рт.ст.), возможно угнетения сознания. Изменения газового состава крови усиливаются: нарастает гипоксемия, к ней присоединяется гипокапния. Падение содержания углекислоты в крови приводит к ослаблению стимуляции дыхательного и сосудодвигательного центров, вследствие чего снижается венозный тонус, уменьшается диссоциация оксигемоглобина, развивается коллапс. Такой симптомокомплекс носит название «серой гипоксии». Достигнув максимума к исходу первых суток, явления отека легких держатся на высоте процесса в течение двух суток. На этот период приходится 70–80% летальных исходов.

Стадия разрешения отека наступает, как правило, с 3-х суток и характеризуется регрессом клинических проявлений. При отсутствии осложнений длительность этой стадии равна 4–6 сут, однако осложнения возникают довольно часто, и продолжительность разрешения отека может растягиваться до 20 и более суток.

Осложнениями поражений пульмонотоксикантами являются пневмонии (нередко на фоне гнойно-деструктивных процессов в легочной ткани), вторичные кардиомиопатии, тромбозы сосудов (нижних конечностей, тазового сплетения, брыжейки) и тромбоэмболии.

Лечение

Все пострадавшие рассматриваются как носилочные, категорически запрещается любая физическая нагрузка, обеспечивается согревание пострадавшего на всех этапах. Эвакуацию необходимо проводить в течение первых суток после поражения, иначе пострадавший в случае развития отека легких может оказаться нетранспортабельным.

Первая помощь

Надевание изолирующего противогаза. Удаление пострадавшего из зараженной зоны в положении лежа. При раздражении глаз промывание их водой за пределами очага.

Доврачебная помощь

Дополнительно к мероприятиям первой помощи следует проводить ингаляцию увлажненным кислородом через пеногаситель [этанол (Этиловый спирт*)]. При раздражении дыхательных путей — ингаляция спрея лидокаина 4% (с помощью комплекта «Алмаз»). Эвакуация на следующий этап оказания медицинской помощи на носилках с приподнятым головным концом.

Первая врачебная помощь

Полная санитарная обработка (в положении лежа), не допускать переохлаждения. Ингаляция увлажненным кислородом через пеногаситель [этанол (Этиловый спирт*)]. При брадикардии подкожно вводят 1 мл 0,1% раствора атропина. При раздражении дыхательных путей — ингаляция спрея лидокаина 4% (с помощью комплекта «Алмаз»). При поражении глаз — промывание глаз 2% раствором натрия гидрокарбоната, глазная мазь с антибиотиками (5% левомецетиновая глазная мазь), при болевом синдроме — 0,1–0,2% раствор тетракаина (Дикаина*).

Для профилактики развития отека легких: ГК (в пересчете на преднизолон от 150 мг), антигистаминные препараты в максимальной суточной дозировке. Купирование бронхоспазма ингаляционным использованием адреномиметиков. *Ограничить количество вводимой жидкости!* Экстренная эвакуация в положении лежа на носилках, в сопровождении врача. В пути продолжать терапию, ингаляцию кислорода.

Квалифицированная медицинская помощь

Квалифицированная медицинская помощь состоит из неотложных и отсроченных мероприятий.

Неотложные мероприятия, кроме ранее перечисленных, включают:

- ИТ и санацию трахеобронхиального дерева;
- внутримышечное или внутривенное введение 2–4 мл 2% раствора фуросемида;
- введение ганглиоблокаторов (1 мл 5% раствора азаметония бромида внутривенно);
- бронходилататоры: аминофиллина (5–10 мл 2,4% раствора внутривенно), ингаляционное введение салбутамола или препаратов фенотерола с ипратропия бромидом;
- коррекцию кислотно-основного состояния; инотропную поддержку, высокомолекулярных кровезаменителей, антикоагулянтов;
- назначение кортикостероидов (внутривенно, ингаляционно).

Отсроченные мероприятия включают применение антибактериальных препаратов.

Пораженные с признаками токсической пневмонии или токсического альвеолита подлежат дальнейшей эвакуации в военно-полевой терапевтический госпиталь.

Специализированная медицинская помощь

В скрытом периоде (до 2 сут) пострадавшему показаны постельный режим, динамическое наблюдение, повторное рентгенологическое исследование. Профилактика отека легких путем повторного введения кортикостероидов и антигистаминных средств.

При наступлении альвеолярного отека больному придают функционально удобное положение (с приподнятой верхней половиной туловища), проводят оксигенотерапию с ингаляцией противовспенивающих средств ([этанол (Этиловый спирт*)], ингаляции бронхолитиков (салбутамола), назначают антибиотики. При выраженных нарушениях дыхания проводятся интубация и ИВЛ с созданием положительного давления в конце выдоха (positive end-expiratory pressure — РЕЕР).

Активную дегидратационную терапию следует начинать с внутривенного введения фуросемида (Лазикса*) (60–80 мг). Показано применение массивных доз кортикостероидов в качестве мембранопротекторов для купирования мембранотоксического эффекта. С момента поступления больного в стационар ему назначают преднизолон (до 1000 мг в сутки внутривенно). Для разгрузки малого круга кровообращения назначают нитраты, ганглиоблокаторы (противопоказаны при гипотонии). Проводится инотропная поддержка (дофамин, добутамин в расчетных дозах). После купирования проявлений отека легких проводят профилактику рецидива путем 2-кратного внутримышечного введения постепенно уменьшающихся доз дексаметазона (начиная с 24 мг/сут) до получения положительной рентгенологической динамики (в течение 3–5 сут).

Для профилактики инфекционных осложнений — раннее назначение антибиотиков широкого спектра действия.

В случаях попадания растворов в ЖКТ (аммиак и др.) после введения обезболивающих и спазмолитических препаратов показано промывание желудка через зонд до чистых промывных вод. Показано введение внутрь каждые 3 ч альмагеля по 1 ст. ложке, полоскание полости рта 4–6 раз в сутки.

Отравляющие и высокотоксичные вещества раздражающего действия

К ОВ раздражающего действия относятся химические соединения с избирательным действием на чувствительные нервные окончания слизистых оболочек верхних дыхательных путей, конъюнктивы глаз и кожи. К ним относятся: боевые ОВ (адамсит, хлорацетофенон, CS и др.); «полицейские газы» (хлорацетофенон, CS, CR) и средства самообороны (капсаицин).

Патогенез

Возможны два механизма действия химических веществ на нервные окончания:

- прямое, приводящее к нарушению метаболизма в нервных волокнах и их возбуждению (ингибирование арсинами SH-групп структурных белков и ферментов; действие капсаицина на ионные каналы возбудимой мембраны и т.д.);
- опосредованное, через активацию процессов образования в покровных тканях брадикинина, простагландинов, серотонина и других биологически активных веществ, вторично возбуждающих окончания ноцицептивных волокон.

При воздействии в высоких концентрациях и у чувствительных лиц ингаляция раздражающих веществ может приводить к выраженному и стойкому бронхоспазму, рефлекторной остановке дыхания и сердечной деятельности. Тучные клетки и лейкоциты высвобождают гистамин, серотонин, аденозин, факторы агрегации тромбоцитов и другие биологически активные вещества, вызывающие спазм гладкой мускулатуры бронхов.

Характерным для данной группы токсикантов является большой диапазон между эффективной и летальной дозами, который может достигать десятков тысяч раз.

Иррадиация нервного возбуждения из таламуса в структуры экстрапирамидной и лимбической систем при тяжелом поражении раздражающими веществами лежит в основе двигательных и психических нарушений, наблюдаемых при поражении раздражающими ОВ.

Клиническая картина

При поражениях легкой степени развиваются слезотечение, чувство рези и жжения, а также боль в глазах, головная боль. После выхода из зоны заражения явления раздражения прекращаются через несколько минут.

Поражение средней степени характеризуется обильным слезотечением, мучительной болью и жжением в глазах, немедленным смыканием век, потерей способности к координированным действиям, конъюнктивитом, отеком век, болью во рту, носоглотке и груди, кашлем, ощущением нехватки воздуха, обильной саливацией и ринореей. В месте контакта с кожей появляются чувство жжения, эритема, могут образоваться пузыри.

При поражении тяжелой степени перечисленные выше симптомы приобретают еще более выраженный характер. Появляются признаки поражения сердечно-сосудистой и дыхательной систем: повышение АД, брадикардия, одышка. Развиваются тошнота и рвота. В большинстве случаев эти явления стихают через 10 мин после выхода из очага заражения. В течение нескольких часов может сохраняться головная боль и астения.

Среди всех представителей ОВ раздражающего действия следует выделить поражения адамситом.

При продолжительном воздействии адамсита могут возникать симптомы общего отравления, аналогичные признакам резорбции при люизитном отравлении. Действие на кожу возможно лишь при больших концентрациях. Явления эритематозного дерматита быстро разрешаются. Течение отравления благоприятное, выздоровление наступает через 1–2 нед. Возможны последствия: стойкая гиперемия слизистых оболочек носа, зева и гортани, в отдельных случаях — хронический бронхит. После тяжелых отравлений могут формироваться типичные для отравлений соединениями мышьяка миокардиодистрофия, токсическая гепатопатия, нефропатия и др.

Лечение

Первая помощь

Надевание противогаза, удаление пострадавшего из зараженной атмосферы. Вне очага поражения: обильное промывание глаз водой, полоскание полости рта, носоглотки.

Доврачебная помощь

Ингаляция 2% раствора лидокаина. Обильное промывание глаз, полости рта и носоглотки, обмывание кожи лица и рук 2% раствором натрия гидрокарбоната. При подозрении на попадание раздражающих веществ в желудок — беззондовое промывание желудка. Эвакуация на следующий этап оказания медицинской помощи.

Первая врачебная помощь

Ингаляция 2% раствором лидокаина. Закапывание глазных капель с 0,5% раствором тетракаина (Дикаина*), 2% раствором прокаина (Новокаина*). Повторное обильное промывание полости рта, глаз, кожи лица и рук 2% раствором натрия гидрокарбоната. При эритематозных дерматитах — смазывание кожи 0,5% преднизолоновой мазью. Внутримышечно 2 мл 1% раствора дифенгидрамина, нестероидные противовоспалительные средства.

При стойком бронхоспазме — применение β_2 -адреномиметиков (сальбутамол и др.), метилксантинов (внутривенное введение 10 мл 2,4% раствора аминофиллина).

При развитии токсического отека легких — внутривенно 80–120 мг фуросемида, до 1000 мг преднизолона (с учетом ранее введенной дозы). Ингаляция кислорода с пеногасителем.

При признаках отека гортани — внутривенно 150–360 мг преднизолона (с учетом ранее введенной дозы), 1–2 мл 1% раствора дифенгидрамина (Димедрола*), 1 мл 0,1% раствора эпинефрина (Адреналина*). При отсутствии эффекта — коникотомия, ингаляция кислорода.

Экстренная эвакуация после купирования токсического отека легких в положении лежа на носилках. В пути следования продолжать интен-

сивную терапию, ингаляцию увлажненного кислорода через пеногаситель.

Квалифицированная медицинская помощь

Полная санитарная обработка. При отравлении тяжелой степени — максимально быстрая госпитализация в отделение анестезиологии и реанимации (ОРИТ). Основные принципы лечения: стабилизация состояния больного (стабилизация гемодинамики и дыхания, купирование болевого синдрома, проведение противоотечной терапии, купирование бронхоспазма), промывание ЖКТ, обволакивающие средства, инфузионная терапия, ранняя антибактериальная терапия.

Неотложные мероприятия:

- проведение ИВЛ с помощью дыхательной аппаратуры, мониторинг и коррекция показателей гемодинамики;
- форсирование диуреза с одновременным введением 4% раствора натрия гидрокарбоната;
- при болевом синдроме — применение анальгетиков: 2 мл 50% раствора метамизола натрия (Анальгина*) внутримышечно, 1 мл 2% раствора тримеперидина (Промедола*). Внутримышечно 2 мл 1% раствора дифенгидрамина, обработка пораженных участков кожи аэрозолем для местного применения (бензокаин + борная кислота + облепихи масло + хлорамфеникол);
- при поражении глаз — применение глазных капель с 0,5% раствором тетракаина (Дикаина*);
- при симптомах резорбции мышьяка введение по 5 мл 5% раствора димеркаптопропансульфоната натрия (Унитиола*) внутримышечно 4–6 раз в первые сутки, 2–3 раза во вторые сутки и далее в течение первой недели 1–2 раза в день;
- при выраженных вегетативных реакциях вследствие перевозбуждения блуждающего и глазодвигательного нервов (слезотечение, рвота, бронхорея, стойкая брадикардия) — 1% раствор атропина по 1–2 капли в оба глаза, внутривенно по 0,5–1 мл 0,1% раствора атропина.

Мероприятия, выполнение которых может быть отсрочено:

- назначение антибиотиков для профилактики инфекционных осложнений (комбинация цефалоспоринов III поколения с фторхинолонами и метронидазолом).

Специализированная медицинская помощь

Стабилизация гемодинамики и дыхания; купирование болевого синдрома; проведение противоотечной терапии; купирование бронхоспазма, инфузионная терапия, ранняя антибактериальная терапия.

Неотложные мероприятия: проведение ИВЛ, мониторинг и коррекция показателей гемодинамики. Форсирование диуреза с одновременным введением 4% раствора натрия гидрокарбоната.

При болевом синдроме — применение анальгетиков (внутримышечно 2 мл 1% раствора ди-

фенгидрамина), обработка пораженных участков кожи десенсибилизирующими и противовоспалительными растворами.

При сохраняющемся поражении глаз — применение глазных капель противовоспалительного и антисептического действия. При симптомах резорбции мышьяка введение по 5 мл 5% раствора димеркаптопропансульфоната натрия (Унитиола*) внутримышечно 4–6 раз в первые сутки, 2–3 раза во вторые сутки и далее в течение первой недели 1–2 раза в день.

При выраженных вегетативных реакциях вследствие перевозбуждения блуждающего и глазодвигательного нервов (слезотечение, рвота, бронхорея, стойкая брадикардия) — 1% раствор атропина по 1–2 капли в оба глаза, внутривенно по 0,5–1 мл 0,1% раствора атропина.

Для профилактики инфекционных осложнений показано раннее назначение антибиотиков широкого спектра действия.

Список литературы

См. @*

16.4. Травма груди

Е.В. Крюков, А.П. Чуприна, А.А. Зайцев

В настоящее время наблюдается значительное повышение числа больных с травмами грудной клетки вследствие, как правило, дорожно-транспортных происшествий. По данным статистики, травмы груди занимают 3-е место по распространенности и характеризуются высокой летальностью, достигающей 35–45% (в случае сочетанных травм грудной клетки, сопровождающихся шоком, летальность, по данным ряда авторов, составляет 63–68%). Удельный вес повреждений груди в структуре санитарных потерь в современных военных конфликтах достигает 7–10%. При этом доля ранений и травм груди в структуре сочетанных повреждений существенно выше и может достигать 30%. В структуре повреждений мирного времени ранения и травмы груди занимают одно из ведущих мест (до 20% всех пострадавших).

Патогенез торакальной травмы

Закрытые повреждения груди возникают вследствие ушибов грудной стенки, сдавления туловища твердыми предметами, падения с высоты, воздействия взрывной волны и т.п. По тяжести закрытые травмы груди могут варьировать от сравнительно легких (в виде ушибов и гематом мягких тканей, локальных разрывов мышц без повреждения реберного каркаса) до тяжелых (с травмой внутригрудных органов и множественными переломами ребер).

Переломы ребер при закрытых травмах груди — наиболее частый вид повреждений, который

может приводить к разрыву плевры с развитием гемоторакса, а при наличии повреждения легкого — к пневмотораксу. Особенно тяжело протекают множественные двойные (по двум линиям) «окончатые» переломы ребер, при которых часть грудной стенки приобретает парадоксальную подвижность. Образуется так называемый реберный клапан (передний, боковой, задний): в момент вдоха «клапан», в отличие от остального каркаса грудной стенки, западает, а при выдохе — выпячивается. Чем больше и мобильнее «створка», тем больше выражены расстройства функций дыхания и кровообращения.

Повреждения внутренних органов (легких, сердца, крупных сосудов, трахеи, бронхов) могут возникать как в результате их травмы обломками ребер, так и независимо от нарушения целостности скелета. В механизме этих повреждений при сдавлении важная роль принадлежит внезапному резкому повышению давления в воздухоносных путях и органах, содержащих жидкость.

Своеобразным закрытым повреждением груди является так называемая механическая асфиксия. Она наблюдается, когда при внезапном сдавлении груди наступает затруднение для оттока венозной крови по системе верхней полой вены из верхней половины тела в правое сердце. Это приводит к выраженному стазу в венозной сети головы, шеи и надплечья, сопровождающемуся разрывом мелких сосудов и образованием мелкоточечных кровоизлияний на коже и слизистых.

При нанесении тяжелым предметом сильного удара по грудной стенке возникает своеобразный вид повреждения — ушиб сердца или легкого. Морфологическим субстратом ушиба легкого являются разрывы легочной паренхимы с формированием воздушных полостей или внутрилегочных гематом, дистелектазы (сочетание участков ателектаза и эмфиземы), кровоизлияния в легочную паренхиму, разрывы участков легочной паренхимы. Контузионные повреждения миокарда (до сих пор трактуемые термином «ушиб сердца») имеют в своей основе кровоизлияния в миокард, разрывы миокардиальных волокон, хорд, повреждения клапанного аппарата, а также редукцию миокардиального кровообращения за счет нарушения проходимости коронарных артерий.

Проникающие ранения груди более опасны для жизни пострадавших в связи с возможным повреждением внутригрудных органов.

Колото-резаные раны обычно характеризуются небольшой зоной повреждения. Чаще это слепые ранения без переломов костей грудной клетки.

Огнестрельные ранения груди (пулевые, осколочные) отличаются большой тяжестью и обширностью поражений. Ранящий снаряд оказывает повреждающее действие на органы и ткани силой не только прямого действия, но и вследствие бокового удара. При этом происходят разрушения тканевых структур, расположенных не толь-

ко по ходу, но и на удалении от раневого канала. Нарушение регионарного кровообращения и микроциркуляции в области раны способствует (особенно при обширной зоне первичного некроза тканей) возникновению гнойно-септических осложнений.

Открытые и закрытые повреждения груди могут протекать с пневмотораксом или гемотораксом; причем, скопление воздуха в плевральной полости часто сочетается с внутриплевральным кровотечением.

В зависимости от характера сообщения плевральной полости с внешней средой различают закрытый, открытый и клапанный пневмоторакс.

Закрытый пневмоторакс образуется, когда раневое отверстие в мягких тканях груди и легком быстро закрывается в результате смещения тканей и их травматического отека; в дальнейшем воздух через него в плевральную полость не поступает. Объем воздуха, попавшего в плевральную полость, может быть значительным или очень небольшим, практически не определяющимся обычными методами исследования.

Расстройства дыхания и кровообращения при закрытом пневмотораксе выражены относительно мало и быстро компенсируются после кратковременного периода острых нарушений, носящих в значительной мере рефлекторный характер.

Открытый пневмоторакс. Если рана грудной стенки остается открытой (зияет), всегда возникает цепь неблагоприятных анатомических и функциональных изменений. При вдохе порция воздуха, входя в полость плевры, сдавливает легкое, податливые отделы сердца и полые вены, резко оттесняет средостение в здоровую сторону, а диафрагму — книзу. При выдохе воздух выталкивается из плевральной полости наружу; легкое, лишенное эластической тяги грудной клетки, частично расправляется. Появляется парадоксальное дыхание, при котором на вдохе в здоровое легкое попадает часть насыщенного углекислым газом воздуха из пораженного легкого, а на выдохе он устремляется в обратном направлении. В итоге из газообмена не только выключается легкое на стороне повреждения, но заметно уменьшается эффективность дыхательной функции здорового легкого, значительно нарушаются общая и легочная гемодинамика, развивается гипоксемия, что в сочетании с раздражением нервных образований средостения при его флотации приводит к нарастанию функциональных расстройств.

Выраженные расстройства дыхания и кровообращения возникают также при *клапанном пневмотораксе*. С каждым вдохом воздух на стороне повреждения нагнетается в плевральную полость через рану грудной стенки или бронха, все больше сдавливая легкое и оттесняя средостение. Таким образом возникает компрессия легкого, легочных и полых вен, быстро ведущая к тяжелой ДН и недостаточности кровообращения.

Гемоторакс является следствием повреждения кровеносных сосудов грудной стенки, легкого и средостения. В зависимости от количества излившейся в плевральную полость крови различают малый (в плевральных синусах), средний (до уровня угла лопатки) и большой гемоторакс. К моменту осмотра пострадавшего кровотечение может как прекратиться, так и продолжаться. Расстройства газообмена и сердечной деятельности зависят от объема кровопотери и от степени коллапса легкого на стороне поражения.

Необходимо помнить, что при закрытой травме груди (реже при ранениях) эмфизема мягких тканей грудной стенки может возникать в отсутствие пневмоторакса — в случае, когда имеются внутриплевральные сращения.

Эмфизема средостения, пневмоперикард, эмфизема клетчаточных пространств шеи, в том числе в ряде случаев с нарушением фонации и проходимости гортани, также могут иметь место вне зависимости от наличия пневмоторакса. Это может быть связано как с наличием внутриплевральных сращений в зоне повреждения легкого, так и с повреждением легочной паренхимы и чаще — мелких бронхов без дефекта висцеральной плевры. В последнем случае воздух из зоны повреждения легкого распространяется по перибронхиальной и перивазальной клетчатке в средостение и оттуда — на шею. Такого рода патологические состояния объединяют общим названием «газовый синдром». В подавляющем числе случаев наблюдается подкожная эмфизема, распространяющаяся на мягкие ткани. В более редких клинических случаях этот патогенетический механизм может приводить к угрозе жизни в виде эмфиземы в подслизистом слое трахеи и гортани и нарушения проходимости дыхательных путей.

Определенными особенностями характеризуется течение травматической болезни при сочетанном характере имеющихся повреждений, сопровождающихся повреждениями груди. В этих ситуациях легкие не только представляют собой плацдарм для реализации местного типического патологического раневого процесса, а в последующем и местных осложнений, но и являются одной из первых мишеней при развитии висцеральных воспалительно-инфекционных осложнений. Наиболее грозным осложнением торакальной травмы является развитие ОРДС.

В обобщенном виде основные факторы патогенеза, определяющие состояние организма, развившееся в результате ранения или закрытой травмы груди, можно представить следующим образом:

- боль на стороне повреждения;
- кровопотеря и шок;
- нарушение внутриплеврального равновесия (в том числе сдавление полых и легочных вен кровью и воздухом, гемоперикард);
- нарушение проходимости дыхательных путей;

- механическое повреждение легочной ткани и миокарда;
- сочетанный характер повреждения и общая тяжесть повреждения;
- выраженность системной воспалительной реакции организма на механическое повреждение.

Классификация повреждений грудной клетки

В обобщенном виде классификация повреждений груди может быть представлена следующим образом (табл. 16.9).

Формулировка диагноза

Формулировка диагноза предусматривает описание механизма повреждения, характера повреждений грудной стенки и органов грудной полости, детализацию особенностей нарушений внутриплеврального равновесия, а также характеристики осложнений. Кроме того, при формулировке диагноза следует указывать тяжесть повреждения и тяжесть состояния, основываясь на принятых в хирургии повреждений шкалах. При этом детальная характеристика повреждений имеет значение для определения лечебной тактики, а оценка тяжести состояния и тяжести травмы позволяют оценить эффективность лечебных мероприятий, прогнозировать исход и, в значительной степени, осложнения.

Пример формулировки диагноза у пациента с ранением груди при его поступлении в стационар: «Огнестрельное (пулевое) множественное проникающее сквозное ранение груди с повреждением левого легкого и сердца, гемопневмоторакс и напряженный пневмоторакс слева, гемоперикард, тампонада сердца, ушиб левого легкого, ушиб сердца, огнестрельный перелом лопатки и 5–7 ребер слева, подкожная эмфизема, пневмомедиастинум, шок II степени».

Клиническая картина повреждений грудной клетки

Обобщенно клинические проявления повреждений груди можно представить в виде соотношения местных симптомов повреждения, проявлений нарушений внутриплеврального равновесия (гемо- и пневмоторакс) и признаков внутреннего кровотечения.

Все повреждения грудной клетки имеют ряд общих диагностических признаков:

- наличие анамнестических данных и местных признаков повреждения (рана при открытых повреждениях, признаки повреждения мягких тканей и костного каркаса при закрытой травме);
- боль различной интенсивности на стороне повреждения, усиливающаяся при вдохе, кашле, изменении положения тела, нередко с резким

Таблица 16.9. Классификация повреждений груди

Признак	Возможные варианты повреждений	
Наличие повреждения кожных покровов	Закрытая травма груди	Ранения груди. Открытая травма груди
Количество поврежденных анатомических областей	Только грудь — изолированные повреждения, 2 и более — сочетанные повреждения	
Количество травматических воздействий на область		Одиночные и множественные
Сочетанные повреждения при однократном воздействии ранящего снаряда		Торакоабдоминальные. Торакоскопические и др.
Наличие повреждения париетальной плевры		Проникающие. Непроникающие
Характер раневого канала		Сквозной. Слепой. Касательный
Характер повреждения грудной стенки	Ушиб мягких тканей грудной стенки; гематома грудной стенки, повреждение сосудов грудной стенки, переломы ребер, реберный клапан	
Повреждение органов грудной клетки	Повреждение легкого, сердца, пищевода, трахеи, крупных сосудов, ушиб легкого, ушиб сердца, легочное кровотечение, децелерационный синдром	
Характер нарушения внутриплеврального равновесия	Пневмоторакс (открытый и закрытый), гемоторакс, гемопневмоторакс, клапанный (в том числе напряженный) пневмоторакс, продолжающееся внутриплевральное кровотечение, эмфизема средостения, шеи, пневмоперикард, гемоперикард, тампонада сердца	
Характеристика шока	Шок I, II, III, IV степени	
Осложнения	Местные осложнения: свернувшийся гемоторакс, плеврит и гемоплеврит, пульмонит, пневмония, абсцесс и гангрена легкого, эмпиема плевры, нагноение раны. Системные осложнения (в том числе реализующиеся в легких): респираторный дистресс-синдром взрослых, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, пневмония, системная воспалительная реакция и сепсис	

ограничением дыхательных движений, особенно при повреждении скелета;

- одышка и затрудненное дыхание, также усиливающееся при движениях, что вместе с болью заставляет пострадавшего принимать вынужденное положение;
- различные по тяжести изменения гемодинамики;
- кровохарканье различной интенсивности и продолжительности;
- эмфизема в тканях грудной стенки, средостения и смежных областях;
- смещение средостения в сторону, противоположную месту ранения;
- другие физикальные изменения, обусловленные локализацией и особенностями механизма повреждения.

Часть из них отмечаются у абсолютного большинства пострадавших (боль, одышка), другие встречаются значительно реже (эмфизема, кровохарканье).

Планомерное клиническое обследование, включающее сбор сведений о механизме травмы, осмотр, пальпацию, перкуссию, аускультацию, изучение характера и локализации ран должно быть направлено в первую очередь на диагностику

проникающего ранения груди и выявление жизнеугрожающих последствий ранения (травмы).

Достоверными признаками, достаточными для диагностики *проникающего ранения груди*, являются: наличие открытого пневмоторакса (присасывающей воздух раны), характер раневого канала (проекция входного и выходного отверстий), подкожная эмфизема в окружности раны, симптомы пневмо- или гемоторакса, кровохарканье.

Достоверным симптомокомплексом *ранения сердца* является локализация раны (поле *Трекова* ограничивается сверху вторым ребром, снизу — левым подреберьем и эпигастральной областью, слева — средней подмышечной линией, справа — правой парастеральной линией), крайне тяжелое общее состояние, наличие большого гемоторакса и/или признаков тампонады сердца (сочетание артериальной гипотензии, повышения центрального венозного давления — набухания шейных вен — и глухости сердечных тонов при хорошо выслушиваемых дыхательных шумах — триада *Бека*). Более точная диагностика возможна после выполнения экстраплевральной субкисфоидаальной перикардотомии (фенестрации перикарда) или пункции перикарда.

Торакеоабдоминальный характер ранения следует предполагать при проникающих ранениях груди ниже 6-го ребра.

Клиническая картина закрытых повреждений сердца определяется морфологической основой повреждения. Типичными видами закрытых повреждений сердца являются повреждения перикарда, клапанного аппарата, камер сердца, коронарных артерий, миокарда. При закрытой травме груди частота поражения сердца варьирует от 16 до 76% случаев, при этом известно, что в 6% случаев речь идет о жизнеугрожающей контузии сердца. Последствиями травмы сердца являются инфаркты и разрывы миокарда, остро возникающие нарушения ритма, гемоперикард. В ответ на травму возникает снижение показателей сердечного выброса. В свою очередь, нарушение сократительной способности миокарда с длительной гипоперфузией органов и тканей может вскоре вызвать декомпенсацию одной или нескольких систем организма, что приводит к летальному исходу пострадавших. Из клинических проявлений стоит отметить появление любых патологических шумов при аускультации сердца. Грубый пансистолический шум митральной регургитации указывает на разрыв сосочковой мышцы, наличие громких шумов может свидетельствовать о повреждении клапанов. Повреждение клапанов при тупой травме груди происходит примерно в 9% случаев, при этом наиболее уязвим аортальный клапан, реже страдает митральный, еще реже — трехстворчатый. Заподозрить повреждение клапана следует при появлении нового шума, артериальной гипотензии и молниеносном отеке легких. К осложнениям ушиба сердца относят развитие желудочковых нарушений ритма, острую сердечную недостаточность, тромбоз коронарных артерий и инфаркт миокарда, дилатацию правого желудочка, кардиогенный шок, развитие аневризмы стенки желудочка, хроническую сердечную недостаточность.

Диагностика повреждений грудной клетки

Диагностика повреждений груди основывается на полученных при осмотре анамнестических и клинических данных, дополненных результатами лучевого и инструментального обследования, фибробронхоскопии и плевральной пункции. Основная цель обследования состоит в своевременной диагностике жизнеугрожающих нарушений (повреждение внутренних органов, пневмоторакс, гемоторакс, тампонада сердца, реберный клапан и др.).

Всем пациентам с повреждениями груди выполняются рентгенография груди в стандартных проекциях (если позволяет состояние раненого — в положении сидя или стоя), скрининговое ульт-

развуковое исследование. КТ при повреждениях груди относится к методам, уточняющим объем внутригрудных повреждений, и может выполняться при отсутствии жизнеугрожающих последствий повреждения, требующих неотложных операций.

Бронхоскопия производится при наличии кровохарканья или легочного кровотечения, при подозрении на повреждение трахеи и бронхов, ушиб легкого, для санации трахеобронхиального дерева, а также интраоперационного мониторинга положения эндотрахеальной трубки (ЭТ), состояния бронхов при выполнении резекции легкого.

Эзофагоскопия показана при подозрении на ранение пищевода.

Использование лабораторных исследований при повреждениях груди, несомненно, улучшает качество их диагностики и помогает в выборе оптимальной лечебной тактики.

Диагностическая торакоскопия при повреждениях груди является составным элементом лечебной тактики и может выполняться у раненых и пострадавших в виде манипуляции, предшествующей дренированию плевральной полости под местным обезболиванием.

Обязательным компонентом обследования больных с подозрением на ушиб сердца является ЭКГ. На ЭКГ определяются различные нарушения проводимости (атриовентрикулярной блокады, блокады ножек пучка Гиса), экстрасистолия, предсердная или желудочковая тахикардия, изменения конечной части желудочкового комплекса, снижение вольтажа зубцов R, признаки перегрузки различных отделов сердца, чаще правых. В случае формирования обширной зоны некроза могут регистрироваться глубокие деформированные зубцы Q.

При ультразвуковом исследовании могут выявляться зоны гипокинезии миокарда, повреждения клапанного аппарата, разрывы хорд. Определенную диагностическую значимость при контузионных повреждениях миокарда имеют показатели активности миокардиальной фракции креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, трансаминаз, а также тропониновый тест.

При травмах грудной клетки необходима госпитализация в стационар, обладающий соответствующими диагностическими возможностями и наличием отделения торакальной хирургии. При тяжелой торакальной травме требуется неотложная госпитализация в ОРИТ.

Основными задачами при ведении пациента с повреждением груди на догоспитальном этапе и при транспортировке в лечебное учреждение являются: устранение напряженного пневмоторакса дренированием, герметизация грудной стенки при открытом пневмотораксе наложением окклюзионной или герметизирующей повязок, временная остановка наружного кровотечения. Наиболее важной является своевременная диагностика напряженного пневмоторакса, так как среди умер-

ших от ранений груди до 30% составляют раненые с этим патологическим состоянием.

Общие принципы лечения повреждений грудной клетки

Основными документами, регламентирующими лечение пациентов с ранениями и травмами груди, являются Национальные клинические рекомендации и Указания по военно-полевой хирургии.

Общая принципиальная схема лечения пострадавших с повреждениями груди включает:

- раннее и полноценное дренирование плевральной полости;
- восполнение кровопотери;
- эффективное поддержание проходимости дыхательных путей;
- устранение боли;
- герметизацию и стабилизацию грудной стенки;
- антимикробную и поддерживающую терапию, целенаправленную профилактику осложнений;
- оперативные вмешательства (торакотомия или торакоскопия по показаниям).

Показаниями для оперативного лечения являются:

- тампонада сердца в результате кровотечения в полость перикарда (ранение, разрыв или ушиб сердца, повреждение устья магистрального сосуда);
- тотальный гемоторакс (повреждение сердца или легкого, разрыв магистрального сосуда, кровотечение из межреберных сосудов, травма живота с повреждением диафрагмы и кровотечением в плевральную полость);
- напряженный пневмоторакс (разрыв легкого, обширное повреждение бронхов, повреждение трахеи);
- разрыв аорты или ее крупной ветви;
- «окончатый» перелом ребер с флотацией грудной стенки;
- разрыв диафрагмы;
- повреждение или перфорация пищевода;
- инородные тела в грудной полости.

В каждой из групп пострадавших с повреждениями груди при сохранении принципиальной схемы лечения имеются свои **характерные особенности**.

Пострадавшим с **закрытым пневмотораксом** при общем удовлетворительном состоянии производят дренирование плевральной полости полимерной трубкой диаметром 0,5–0,6 см во втором межреберье по срединно-ключичной линии или в 4-м межреберье по средней подмышечной линии с последующей активной аспирацией вакуумной системой при постоянном разрежении 5–15 см вод.ст. Лишь при пневмотораксе с незначительным по объему коллапсом легкого в условиях специализированного стационара возможно отступление от указанного правила и выполнение

пункции полости плевры с динамическим рентгенологическим контролем. Во время активной аспирации необходимо обеспечить постоянную проходимость дыхательных путей, своевременное устранение ателектаза, нередко препятствующего полному расправлению легкого. По показаниям выполняют хирургическую обработку ран, вводят анальгетики, проводят дыхательную гимнастику. Показаний к торакотомии у раненых этой группы обычно не возникает.

В случаях **гемоторакса** и **гемопневмоторакса** особенности лечения во многом зависят от тяжести состояния раненого и объема кровопотери. Общим является обязательное дренирование плевральной полости широкопросветными дренажными трубками диаметром 12–15 мм.

У раненых с малым гемотораксом при незначительных и кратковременных нарушениях дыхания и кровообращения лечебные мероприятия включают пункцию или дренирование полости плевры широкопросветными трубками, назначение обезболивающих препаратов, антибиотиков и дыхательной гимнастики. Инфузионная терапия проводится в объеме 500–800 мл. Обычно нет необходимости и в хирургической обработке небольших кожных ран, которые хорошо заживают под струпом.

В случаях среднего и большого гемоторакса, кроме дренирования полости плевры, настойчиво удаляют содержимое дыхательных путей в связи с частым избыточным скоплением секрета в трахеобронхиальном дереве и используют вдыхание увлажненного кислорода. Большинство пострадавших со средним гемотораксом нуждается во внутривенном вливании преимущественно плазмозамещающих жидкостей, реже — крови, только в день поступления. Целесообразно использовать солевые растворы, 5% раствор декстрозы (Глюкозы*), низкомолекулярные декстраны с общим объемом жидкостей 1300–1500 мл.

При большом гемотораксе с объемом кровопотери более 1000–1500 мл инфузионно-трансфузионные средства вместе с комплексом респираторной терапии играют особенно важную роль. При поступлении больного с большой кровопотерей терапия включает инфузии до 2000–2500 мл жидкости, в том числе обязательные гемотрансфузии. Внутривенное введение плазмозамещающих жидкостей необходимо и в последующие 2–3 сут с общим объемом 4500–5500 мл. Важным и эффективным средством лечения пострадавших является реинфузия аутокрови из плевральной полости.

Объем хирургической помощи раненым с **открытым пневмотораксом** зависит от характера повреждения. Большинству раненых и пострадавших показано оперативное вмешательство с целью закрытия раневого дефекта грудной стенки, восстановления внутриплеврального равновесия. Операция носит характер неотложной, а у значительной части пациентов может быть со-

ставной частью противошоковых мероприятий. Содержание хирургического пособия заключается в первичной хирургической обработке раны грудной стенки, восстановлении герметичности грудной стенки за счет местных тканей, дренировании плевральной полости двумя дренажами. Мероприятия периоперационной интенсивной терапии включают контроль герметизма раны груди, регионарное обезболивание, эффективное поддержание проходимости дыхательных путей, ингаляцию увлажненного кислорода.

Торакотомии у раненых с открытым пневмотораксом проводят при продолжающемся внутриплевральном кровотечении и массивном повреждении легкого. Частота их не превышает 5–10%.

Пострадавшие с *клапанным пневмотораксом* также нуждаются в оказании неотложной реаниматологической помощи. С целью декомпрессии и устранения смещения средостения дренируют плевральную полость одним или двумя дренажами. По показаниям проводят инфузионную терапию, назначают медикаментозные средства. Однако устранить клапанный механизм только дренированием полости плевры удастся лишь в единичных случаях, и проводимые мероприятия, по сути являются подготовительным этапом для необходимой в таких ситуациях торакотомии.

Лечение закрытых повреждений груди, легкого и сердца. В случаях ушиба грудной клетки достаточно применения ненаркотических анальгетиков в сочетании с регионарной блокадой. При единичных переломах ребер в место перелома вводят 10–20 мл 1% раствора прокаина (Новокаина*), а при множественных повреждениях (в том числе при реберном клапане) прибегают к региональному обезболиванию в виде блокад: паравerteбральной, за грудиной, субплевральной, эпидуральной. В ряде случаев полезным может быть внутриплевральное введение анестетика, не уступающее по эффективности эпидуральной блокаде и технически более простое.

Хирургическое лечение *реберного флотирующего клапана*. Для стабилизации каркаса грудной стенки и восстановления биомеханики дыхания производится фиксация реберного клапана. Наружную фиксацию реберного клапана осуществляют разными способами: супракостанальным проведением спиц в направлении, перпендикулярном к сломанным ребрам, с фиксацией их на реберной дуге и ключице; наложением специальной пластины с множественными перфорациями, за которые фиксируется нестабильный участок грудной стенки; сшиванием ребер (если раненому производится торакотомия по другим показаниям); скелетным вытяжением. Внутренняя пневматическая стабилизация обширного реберного клапана с помощью ИВЛ в режиме механической вентиляции используется только временно при критическом состоянии раненых. После улучшения состояния проводят одну из вышеперечисленных операций.

Осуществляется обезбоживание сегментарными межреберными блокадами в сочетании с назначением анальгетиков.

Лечение ушиба сердца в целом сходно с интенсивной терапией острого коронарного синдрома. Оно определяется выявляемыми клиническими симптомами и результатами обследования: ЭКГ, эхокардиографии, лабораторной диагностики и другими методами, включая ангиографию.

Экстренная медицинская помощь при закрытых травмах сердца на догоспитальном этапе и в стационаре должна проводиться по следующим направлениям:

- 1) купирование болевого синдрома;
- 2) борьба с нарушениями ритма и проводимости;
- 3) нормализация гемодинамики;
- 4) восстановление сократительной функции миокарда;
- 5) улучшение метаболизма мышцы сердца.

Лечение ушиба легкого включает купирование ОДН — ингаляция увлажненного кислорода через назальные катетеры; в случае нарастания дыхательных расстройств применяют другие методы респираторной поддержки, включая ИВЛ. Целесообразно проведение фибробронхоскопии с лечебной и диагностической целями. В случае присоединения бактериальных осложнений проводится антимикробная терапия (цефтриаксон, цефтоксим, цефоперазон/сульбактам). Стоит отметить, что доказательная база в отношении фармакотерапевтического лечения ушиба сердца и легкого весьма ограничена.

Успешное лечение большинства пострадавших с повреждениями груди возможно с применением комплекса лечебных мер, основу которых составляют противошоковая терапия и дренирование плевральной полости. Торакотомии должны выполняться лишь по строгим показаниям, не более чем в 10–15% случаев.

Показания к торакотомии

Традиционно различают неотложные, срочные и отсроченные операции.

Неотложные торакотомии — это операции, которые производятся при поступлении пациента, они показаны:

- 1) для устранения угрожающих жизни ситуаций (остановка сердца, быстро нарастающий клапанный пневмоторакс, профузное внутриплевральное кровотечение);
- 2) при ранении сердца и крупных сосудов.

Срочные торакотомии выполняют в течение первых часов-суток после ранения. Они показаны в случаях:

- 1) продолжающегося внутриплеврального кровотечения с объемом кровопотери 250 мл/ч и более;
- 2) некупируемого клапанного пневмоторакса;

- 3) открытого пневмоторакса с массивным повреждением легкого;
- 4) повреждения пищевода;
- 5) подозрения на ранение сердца и аорты.

Отсроченные и плановые операции производят через 3–5 сут и более после травмы и позже. Они показаны при:

- 1) свернувшимся гемотораксе;
- 2) упорно возобновляющемся пневмотораксе с коллапсом легкого;
- 3) крупных (более 1 см) инородных телах в легких и плевре;
- 4) рецидивирующей тампонаде сердца;
- 5) угрозе профузного легочного кровотечения;
- 6) эмпиеме плевры.

Обобщенные данные о частоте применения перечисленных видов торакотомий показывают, что отношение неотложных торакотомий к срочным и отсроченным составляет примерно 1:3. При этом число неотложных операций увеличивается при сокращении сроков доставки пострадавших в лечебное учреждение.

Торакоскопические операции при повреждениях груди

Большинство срочных и отсроченных оперативных вмешательств при повреждениях груди может быть выполнено из торакоскопического доступа (торакоскопическим способом). Торакоскопия должна выполняться как диагностическое мероприятие у раненых, которым проводится дренирование плевральной полости с целью уточнения объема внутригрудных повреждений. Диагностическая торакоскопия может быть выполнена под местным (регионарным) обезболиванием. Лечебная торакоскопия выполняется под общим обезболиванием с односторонней ИВЛ, а в некоторых ситуациях — и с двухлегочной ИВЛ.

Конверсия при торакоскопических операциях должна рассматриваться как этап вмешательства, а не как осложнение или неудача в хирургическом лечении. Решение о конверсии принимается оперирующим хирургом в интересах пациента.

Общие исходы лечения пациентов с повреждениями груди

Исходы лечения пациентов с повреждениями груди определяются тяжестью и характером травмы (ранения), сроками доставки в лечебные учреждения, характером развившихся осложнений.

В целом, летальность при огнестрельных ранениях груди не превышает 5–8%, при неогнестрельных редко достигает 2–4%. При закрытой травме груди усредненный показатель госпитальной летальности существенно ниже (1–3%), преимущественно за счет высокого удельного веса пациентов с легкими повреждениями. Послеопе-

рационная летальность у пациентов, перенесших торакотомии, в среднем выше 10%, а у раненых и пострадавших, перенесших неотложные торакотомии, превышает 50–70%.

Список литературы

См. [9]

16.5. Болезни легких и высокогорье

М.М. Миррахимов, Т.М. Сооронбаев, А.А. Алдашев

Значительная часть населения земного шара постоянно проживает в условиях высокогорья или вынуждена подниматься на большие высоты в силу разных причин (трудовая деятельность, военная служба, горный туризм, занятия спортом, альпинизм и пр.). Согласно данным ВОЗ, к концу XX столетия более 140 млн людей проживало на высоте 2500 м над уровнем моря и более [1], около 40 млн человек ежегодно поднимаются на такую высоту [2].

Пребывание в экстремальных горных условиях нередко приводит к развитию серьезных болезней. Только в США ежегодно более 30 млн человек подвергаются риску развития высокогорных болезней.

Значительный интерес представляют модифицирующие эффекты горного климата на течение обычных (убиквитарных) острых и хронических болезней, встречающихся на равнине [3–6].

В настоящей главе рассмотрены вопросы индивидуальной физиологической адаптации к горным условиям, описаны особенности проявления и течения некоторых болезней органов дыхания и возможности использования высокогорной тренировки с лечебно-профилактической целью.

Особенности горного климата

Основным и ведущим фактором горного климата признается снижение парциального давления кислорода в атмосферном воздухе, хотя на любой доступной высоте процентная доля O_2 (20,95%) не изменяется. Однако по мере увеличения высоты местности падает парциальное давление O_2 , что и определяет развитие кислородной недостаточности. Именно падение напряжения кислорода в атмосферном воздухе имеет решающее значение в мобилизации адаптивных физиологических реакций организма. Поскольку от содержания кислорода зависит течение всех жизненных процессов, представляют большой интерес данные о степени падения парциального давления кислорода по мере нарастания высоты местности (табл. 16.10).

Показатели, кроме 8848 м, относятся к средней широте (45°; N).

Вторая особенность горного климата определяется низкой температурой окружающей среды.

Таблица 16.10. Американский стандарт атмосферы: высота местности, барометрическое давление и парциальное давление кислорода (Altman M.H., Dittmer, 1971 с дополнениями Shöene R.B., Swenson E.R., 2007)

Высота, м	Высота футов	Барометрическое давление, тор	Парциальное давление O ₂ , мм рт.ст.
0	0	760,0	159,1
1000	3280	674,4	141,2
2000	6560	596,3	124,9
3000	9840	525,8	110,1
4000	13 120	462,8	96,9
5000	16 400	405,0	84,8
6000	19 680	354,0	79,1
8000	26 240	267,8	56,1
8848	29 028	253,0	43,1

По мере увеличения высоты местности регистрируется плавное снижение температуры приблизительно на 0,6 °С в среднем на каждые 100 м вертикали.

К физиологически активным компонентам горного климата относится сухость воздуха. Подсчитано, что за год с поверхности океанов испаряется 447 900 км³ воды (86%), а с поверхности материков — 70 700 км³ (14%). Относительно высокая сухость воздуха на высотах поддерживается и эффектом холодового фактора. Сухость воздуха, особенно на высотах более 3000 м, приближающаяся по силе воздействия к аридным зонам, обладает мощным физиологическим эффектом.

На высотах существенно возрастают частота и интенсивность ветров. Изнуряют людей характерные для гор сильные порывистые ветры, скорость которых нередко достигает 20–30 м/с (шквальные ветры). Такие ветры усугубляют воздействие экзогенной гипоксии, холодного и сухого воздуха.

При оценке физиологических механизмов длительной высокогорной адаптации следует учитывать и геохимические особенности горных регионов (химический состав почвы, питьевой воды, продуктов питания), которые существенным образом сказываются на физиологических функциях организма человека. Эти и другие своеобразия (ландшафт, характер растительности и др.) определяют региональные особенности горной местности, включая выраженность лечебного и физиологического эффекта.

Классификация вертикальной поясности гор

Как с физиологических, так и с клинических позиций целесообразно разделять горные высоты главным образом по их физиолого-биологическим

эффектам. Учитывая последние данные литературы [2, 7] и результаты собственных наблюдений [5], предлагается выделять следующие пояса гор.

1. Низкогорье (500–1500 м). Влияние совокупности социальных и природных факторов на здоровье и трудовую деятельность человека практически не превышает таковое, характерное для равнинных местностей. Течение большинства заболеваний обычное.
2. Среднегорье (1500–2400 м). Временное пребывание или проживание на таких высотах у практически здоровых лиц редко приводит к развитию заболеваний, могущих иметь серьезные последствия для здоровья. У больных с заболеваниями легких и сердца может наблюдаться утяжеление течения болезни, а у некоторых из них (особенно чувствительных или пожилых людей) могут даже развиваться легкие или умеренно выраженные признаки острой горной болезни, проявляющиеся нередко уже на высоте 2000 м над уровнем моря. Напротив, течение некоторых, к примеру аллергических заболеваний, улучшается.
3. Высокогорье (2400–4500 м). Именно на этих высотах особую значимость приобретают проблемы, связанные со здоровьем человека. Те или иные расстройства здоровья могут заканчиваться смертельным исходом, если не принимать срочных лечебно-профилактических мер. У временно пребывающих и постоянных жителей гор течение многих болезней отягощается. На высотах до 3200 м правильная рациональная организация горной адаптации позволяет получить и лечебный эффект. Важно отметить, что наибольшее количество людей посещает именно эти высоты. В горных условиях рекомендуется питание повышенной калорийности, витаминизация, а в некоторых местах требуется регулирование минерального состава пищи и/или воды.
4. Чрезмерное высокогорье (сверхвысокогорье, от 4500 до 5000 м). Эти высоты посещают в основном альпинисты, и часто там располагаются их базовые лагеря. На таких высотах трекеры находятся в течение нескольких дней или недель. Учитывая определенную опасность подъема на эти высоты для здоровья, важно пользоваться режимом ступенчатой адаптации.
5. Экстремальное высокогорье (5500 м и выше). На такую высоту на относительно непродолжительное время поднимаются только специальные группы альпинистов и нередко военнослужащие. К такой высоте организм человека полностью приспособиться не может, в связи с чем долговременная жизнь там практически невозможна.

Влияние экзогенной (высокогорной) гипоксии на респираторную, циркуляторную и гемическую системы

В ранние сроки высокогорной адаптации быстро мобилизуются физиологические ответные реакции, направленные на поддержание должной оксигенации крови. Данную фазу адаптации обычно называют аварийной [8] или фазой «борьбы за кислород» [9]. В начальной фазе высокогорной адаптации особенно выражено реагируют легочная, циркуляторная и гемическая системы.

Вентиляционный ответ на острую и хроническую гипоксию

Важной приспособительной реакцией на высотную гипоксию признается гипервентиляция, проявляющаяся учащением и углублением дыхания [3, 8].

Гипервентиляция, хотя и улучшает оксигенацию крови, но одновременно способствует избыточному выведению углекислоты (CO_2) и увеличению рН крови, т.е. развивается дыхательный алкалоз. Однако уже через несколько дней пребывания на высоте рН артериальной и венозной крови нормализуется, а щелочной резерв удерживается на умеренно пониженном уровне. Это достигается усилением выведения через почки бикарбонатов (HCO_3^-), что обеспечивает относительно постоянное соотношение $p_a\text{CO}_2$ и HCO_3^- .

Изменение легочной вентиляции при гипоксии регулируется рефлекторно через периферические хеморецепторы каротидного синуса [10–13]. Факт подавления гипоксического вентиляционного ответа у животных с двусторонним удалением или денервацией подтверждает роль каротидного гломуса в ответе на гипоксию.

В свою очередь, чувствительность хеморецепторов каротидного синуса зависит от уровня напряжения кислорода в артериальной крови ($p_a\text{O}_2$). Снижение его от нормального значения около 95 до 60 мм рт.ст. вызывает незначительное увеличение легочной вентиляции. Однако дальнейшее падение $p_a\text{O}_2$ сопровождается существенным повышением активности каротидных хеморецепторов и явственным возрастанием вентиляции. Выраженность последнего имеет индивидуальные особенности, проявляющиеся межвидовыми и внутривидовыми различиями [14–16].

Недавно выполненными опытами на мышах удалось идентифицировать локус на 9-й хромосоме, предопределяющий различия в вентиляционном ответе на гипоксию, что позволяет предполагать возможную генетическую детерминированность данного явления [17].

Характер вентиляционного ответа при кратковременной адаптации к высокогорью зависит и от изменений напряжения диоксида углерода в альвеолярном воздухе [10, 18].

Хорошо известно, что гипокапния в какой-то мере противодействует увеличению легочной вентиляции [19]. К тому же через несколько минут гипоксического воздействия (примерно в течение получаса) наблюдается кратковременное замедление частоты дыхания, названное «вентиляционным откатом», не связанное с гипокапнией [20]. Несмотря на это, в начальный период адаптации и последующие дни сохраняется гипервентиляция. Отмеченную парадоксальную реакцию на гипоксию связывают со снижением порога чувствительности медуллярных хеморецепторов к $p_a\text{CO}_2$, вследствие чего при гипокапнии и алкалозе поддерживается высотная гипервентиляция [10, 20, 21]. Усилению и поддержанию гипервентиляции могут способствовать и другие факторы, включая изменение рН церебральной интерстициальной жидкости, активность нейромедиаторов.

Гипервентиляция наблюдается у подавляющего большинства горцев-аборигенов, но оно проявляется несколько меньше, чем у жителей равнины, поднимающихся на высоту. Но и при краткосрочной адаптации по мере увеличения сроков пребывания в высокогорной местности вентиляция несколько уменьшается, при этом парциальное давление CO_2 в артериальной крови поддерживается на несколько более сниженном, чем на равнине, уровне. Часть горцев отличается слабым вентиляционным ответом на острую гипоксию [10, 22, 23].

Снижение гипоксической чувствительности периферических хеморецепторов, выявляемое у горцев, рассматривается как феномен, приобретенный в процессе индивидуальной адаптации к высокогорью [24, 25].

Главная роль в регуляции дыхания через центральные хеморецепторы приписывается $p_a\text{CO}_2$. В условиях пониженного атмосферного давления возбуждение центральных хемосенситивных зон в регионе дыхательного центра реализуется на фоне меньшего значения $p_a\text{CO}_2$, т.е. речь идет о снижении порога чувствительности к CO_2 [26].

Легочная функция в условиях высокогорья

В условиях высокогорья происходят адаптационные изменения функции легких: согласно данным, полученным большинством исследователей, у поднимающихся на высоту индивидов снижается ЖЕЛ, умеренно увеличивается остаточный объем легких [22].

Возрастает общая емкость легких и происходит перераспределение самих объемов [22]. Возрастание остаточного объема легких увеличивает поверхность соприкосновения внешнего воздуха с кровью, протекающей через капилляры легких, что способствует улучшению оксигенации крови. Более того, уменьшаются возможные колебания напряжения кислорода в альвеолярном воздухе, наблюдаемые при углублении дыхания.

Адаптация к условиям высокогорья сопровождается увеличением максимальной произвольной вентиляции легких и ПСВ, что, вероятно, обусловлено снижением турбулентности, вязкости и плотности атмосферного воздуха [27]. У 204 здоровых студентов, обучающихся в условиях высокогорья Китая, были получены высокие значения ФЖЕЛ и ОФВ₁ по сравнению с жителями низин, и также результаты показали, что одновременно наблюдались высокие уровни насыщения крови кислородом.

В то же время накоплено достаточно сведений, подтверждающих возможность развития серьезных нарушений функции дыхания при подъеме на большие высоты (от 3000 до 8000 м). Установлен факт снижения ФЖЕЛ и ОФВ₁ [29–31].

Небезынтересно, что ингаляции β₂-агонистов (сальбутамола) в острой пробе не привели к значимому приросту ФЖЕЛ и ОФВ₁ [28, 29]. Оказалось, что наблюдаемые явления носят обратимый характер. После спуска на равнину показатели ФЖЕЛ и ОФВ₁ возвращаются к исходным значениям [32].

Развивающиеся ограничения легочной функции при подъеме на большие высоты могут быть связаны с увеличением объема крови в легочных сосудах и развитием интерстициального отека, а также снижением мощности инспираторного потока [27, 31, 33]. Не исключается возможная роль проявлений нерезкой слабости дыхательной мускулатуры [34].

Что касается постоянных жителей высокогорья, то для них характерно увеличение максимальной произвольной вентиляции легких [35, 36].

Результаты оценки ЖЕЛ в популяции горцев показали более высокие его значения на высокогорье Анд [37, 38], Непала [39], Бутана [40] и Ладаха [41]. Но у горцев Тянь-Шаня и Памира, живущих на несколько меньших высотах, показатели ЖЕЛ не выходили за пределы нормы [22, 25], что нашло подтверждение и в более поздних исследованиях [42].

Большинство исследователей обращает внимание на высокие значения ФЖЕЛ и ОФВ₁ у горцев [41, 43] в сравнении с должными показателями для жителей равнины, о которых сообщило Европейское сообщество угля и стали [44].

Приводимые С.В. Арте и соавт. (2005) данные ФЖЕЛ и ОФВ₁, полученные у горцев, составили 5,02±0,51 и 4,27±0,47 л против 3,89±0,45 и 3,4±0,37 л у жителей низины. Исследования кривой «поток–объем» у горцев также подтверждают факт более высокого уровня максимальной объемной скорости (МОС) потока при выдохе 25%, 50% и 75% ФЖЕЛ (МОС25%, МОС50%, МОС 75%), особенно МОС75% (2,03±0,69 л у горцев против 1,7±0,52 л у низкогорцев) [45].

Таким образом, улучшение некоторых функциональных показателей легких может служить важной адаптивной реакцией в популяции горцев,

для которых характерны состояния стойкой, хотя и умеренной гипервентиляции.

По-видимому, вентиляцию облегчают некоторые анатомические особенности грудной клетки. В частности, установлено, что размеры грудной клетки (по отношению к росту и массе тела) у горцев больше, чем у жителей равнины [46]. Ряд авторов указывают на повышение экскурсии легких при нормальных размерах грудной клетки [42, 47]. У жителей высокогорья часто находят увеличение объема легких [46, 48]. Предполагают, что относительно большие объемы легких и размеры грудной клетки связаны с особенностью их роста и развития в условиях хронической экзогенной гипоксии [43, 47]. Все это еще раз подтверждает исследования, проведенные в 2015 г., где сравнивали ФЖЕЛ и ОФВ₁ у жителей Тибета, которые родились и воспитывались на больших высотах; результаты показали, что увеличение показателей ФЖЕЛ и ОФВ₁ у тибетских взрослых жителей развились, в первую очередь, от ускоренного роста паттерна легких, который начинается в середине подросткового возраста и, возможно, развивается и в молодом возрасте [49].

Сердечно-сосудистая система и высокогорье

Изменения, развивающиеся со стороны сердечно-сосудистой системы, составляют одну из важных сторон физиологических адаптивных реакций на воздействие острой или хронической гипоксии. Данные изменения направлены на оптимизацию доставки кислорода к тканям, хотя некоторые функциональные ответы могут обусловить формирование патологических состояний.

При кратковременной адаптации к высокогорью главным путем регуляции системы доставки кислорода, на фоне высокой потребности в нем тканей, является увеличение сердечного выброса, прежде всего за счет учащенного сердцебиения и в меньшей степени увеличения ударного объема сердца [50], что нашло подтверждение и у жителей Тибета, где при проведении ЭКГ у 139 здоровых мужчин на высоте 3700 и 4400 м над уровнем моря обнаружено увеличение систолической функции левого желудочка за счет повышения ударного объема и частоты сердечных сокращений [51].

В первые дни пребывания на высоте 3200 и 3600 м наблюдается удлинение периода напряжения (асинхронного и изометрического сокращения) и заметно укорачивается период изгнания крови из левого и правого желудочков. Хотя сократительная способность миокарда может в конце концов ухудшиться, сердечный выброс поддерживается на сравнительно высоком уровне [52]. Спустя несколько дней, проведенных на большой высоте, сердечный выброс постепенно снижается за счет уменьшения частоты сердечных сокращений и ударного объема, что, полагают, вызвано уменьшением преднагрузки

объемом вследствие неадекватного венозного притока [53].

Тахикардия — одна из самых ранних реакций на гипоксию, вызванная активацией симпатической нервной системы [54] и стимуляцией β -адренорецепторов. Гипоксический генез учащения сердцебиения связывают и с повышением продукции эндотелина, вызывающего вазоконстрикцию и повышающего активность синусового узла [55]. Тахикардия обусловлена также подавлением вагусных влияний [56], состоянием аортальных [57] и синокаротидных хеморецепторов. Одновременно с тахикардией наблюдается снижение периферического сосудистого сопротивления, что, видимо, направлено на улучшение кровоснабжения тканей.

Коренные горцы обычно имеют нормальную или пониженную частоту сердечных сокращений, что зависит как от адаптивного подавления симпатической нервной системы [54], так и усиления парасимпатического влияния [58].

На высотах наблюдается нарастание одного из важных показателей гемодинамики, к которому относят среднединамическое давление [8, 35]. Благодаря этому улучшается кровоснабжение тканей, несмотря на небольшое преходящее ослабление сократительной способности миокарда [59].

Важнейшей адаптивной реакцией на высотную гипоксию признается кровоперераспределительная реакция или, как ее называют, централизация кровообращения, обеспечивающая увеличение притока крови к жизненно важным органам. Кровоснабжение менее чувствительных к дефициту кислорода органов и тканей уменьшается. Такого рода адаптивная реакция особенно четко проявляется в раннюю, аварийную фазу высокогорной адаптации.

Пребывание в условиях высокогорья сопровождается повышенной капилляризацией тканей и увеличением их емкости. Перестройке капиллярной системы отводят решающую роль в адекватном снабжении тканей кислородом.

Подъем на большую высоту сопровождается своеобразными изменениями в системе легочного кровообращения. Следует отметить, что еще в 1946 г. Von Euler и Liljestrang представили детальное описание острого гипоксического сужения легочных сосудов и повышения давления в легочных артериальных сосудах, базирующееся на экспериментальных исследованиях на кошках. Этот факт получил подтверждение в многочисленных последующих исследованиях, не оставляющих сомнения в том, что высокогорная гипоксия вызывает артериальную гипертонию малого круга кровообращения [3, 8, 60, 61]. При гипоксической легочной вазоконстрикции суживаются прилегающие к плохо вентилируемым альвеолам прекапиллярные мышечные артерии и артериолы диаметром от 30 до 500 мкм [62]. Этому механизму приписывают адаптивный характер. Гипоксическая легочная вазоконстрикция оптимизирует соотношение между

вентиляцией и перфузией, обеспечивая лучшую оксигенацию артериальной крови посредством перераспределения кровотока из относительно плохо вентилируемых участков легких, вследствие чего уменьшается гипоксемия.

Легочная гипертония у краткосрочно акклиматизирующихся к высоте обычно бывает умеренной и не приводит к сколько-нибудь существенным последствиям со стороны правого желудочка [63, 64]. В то же время привлекают внимание результаты недавно проведенного исследования, демонстрирующего снижение систолической функции правого желудочка у шерпов при краткосрочном воздействии высокогорной гипоксии (5050 м) даже при умеренном повышении легочного АД [65]. Однако бывают исключения, когда на высотах 5800–6700 м развивается выраженная легочная гипертония с явной правожелудочковой сердечной недостаточностью [66].

У аборигенов высокогорья легочное сосудистое сопротивление возрастает обычно более выраженно и ведет к закономерному формированию легочной гипертонии с последующей гипертрофией правого желудочка сердца, а иногда и правожелудочковой недостаточностью. Однако у большинства коренных горцев развивается мягкая или умеренная легочная гипертония, и поэтому явление ремоделирования правого желудочка обычно не эволюционирует в выраженную гипертрофию и дилатацию правого желудочка с развитием сердечной недостаточности.

Чистая форма высокогорной ЛГ была названа М.М. Миррахимовым (1971) первично-высотной (или высокогорной) легочной артериальной гипертонией. Легочное АД повышается преимущественно за счет увеличения легочного сосудистого сопротивления, которое на высоте более 3000 м достигает уровня, вдвое превышающего норму [2, 7, 67]. В свою очередь, оно долгое время поддерживается благодаря прекапиллярному вазоспазму. Но постепенно возрастает толщина мышечной медиальной оболочки мелких легочных артериол по отношению к их просвету [68]. В зависимости от выраженности анатомических изменений, в частности интимального фиброза, легочная гипертония может носить обратимый или необратимый характер. Для возврата к нормальным уровням давления необходимы месяцы или даже годы.

Формирование легочной гипертонии и легочного сердца у коренных горцев в значительной мере определяется сроками высокогорной акклиматизации. У тибетцев, издавна проживающих в условиях высокогорья (несколько десятков поколений), легочное АД обычно находится в пределах равнинных норм [69]. Примерно такие же особенности проявляются у коренных горцев Гималаев, у которых, согласно данным Gupta (1992), не выявляется мускуляризация артериол легких. Аналогичные проявления найдены у хорошо адаптированных к высоте яков [50, 70]. Это

подтверждает предположение о том, что процесс акклиматизации к высокогорью является длительным. Селекция легочной гипертонии может отсутствовать или оказаться минимально выраженной. Среди коренных жителей высокогорья Тянь-Шаня и Памира, относящихся к Кыргызстану, легочная гипертония встречается весьма часто, ибо продолжительность их акклиматизации охватывает лишь несколько поколений.

Гемическая система и высокогорье

Организм человека располагает адаптивным свойством увеличивать кислородную емкость крови, когда он попадает в условия недостатка кислорода.

На ранних этапах высокогорной адаптации происходит кровоперераспределительная реакция, что отчасти совершается вследствие включения в активную циркуляцию депонированной крови. По мере увеличения сроков пребывания на высоте включаются механизмы, обеспечивающие повышенную продукцию гемоглобина и эритроцитов крови, увеличение числа ретикулоцитов, показателя гематокрита и концентрации эритропоэтинов.

Главная роль в усилении кроветворения костным мозгом отводится эритропоэтину. Специальные исследования, выполненные на людях [71, 72], а также эксперименты на животных [73] показали, что переезд на высоты Тянь-Шаня, Памира и Кавказа сопровождается избыточной продукцией эритропоэтинов. В ответ на гипоксию уровни сывороточного эритропоэтина повышаются сравнительно быстро, в течение 24–48 ч, затем в процессе акклиматизации начинают снижаться в течение трех недель. Однако надо иметь в виду необходимость оценки уровня эритропоэтина в крови не в единице объема крови, а во всей массе циркулирующей крови. И лишь при таких расчетах можно установить истинное количество циркулирующих в крови ретикулоцитов, эритропоэтинов и т.д. [25]. Эритропоэтический ответ прекращается при спуске на равнину, возвращаясь к обычным величинам.

Существуют значимые индивидуальные различия в реакции со стороны эритропоэза как среди временно пребывающих на высоте людей [74], так и среди различных популяций горцев-аборигенов [75].

Недавние наблюдения, проведенные J.A. Jefferson и соавт. [76], выявили значительную степень полицитемии у коренных андийских горцев в Перу, проживающих на высоте 4300 м. У группы с самым высоким гематокритом (>75%) обнаружены наиболее высокие концентрации эритропоэтина.

На доставку кислорода кровью также влияют кислородсвязывающие свойства самого гемоглобина. Установлено важное значение 2,3-дифосфоглицериновой кислоты в реализации отдачи кислорода тканям. Последняя, как известно, при

сдвигах кривой диссоциации оксигемоглобина влево ухудшается. Однако в условиях высокогорья подобных изменений не происходит, поскольку на высотах возрастает активность 2,3-дифосфоглицериновой кислоты. Считают, что в условиях высокогорья сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина определяется не только влиянием 2,3-дифосфоглицериновой кислоты, но и снижением рН внутри эритроцитов. Полагают, что в условиях высокогорья может улучшаться оксигенация крови в легких и усиливается отдача кислорода в тканях за счет активации 2,3-дифосфоглицериновой кислоты [77].

Таким образом, нужно признать, что физиологические сдвиги со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой и гемической систем, наступающие на высотах, играют важную роль в адаптации к экстремальным условиям окружающей среды и направлены прежде всего на адекватное обеспечение организма кислородом в целом.

Модифицирующие эффекты высокогорного климата на течение болезней легких

Хроническая обструктивная болезнь легких и высокогорье

ХОБЛ является одной из главных проблем современной медицины, что связано с ее большой распространенностью, частым снижением трудоспособности больных и существенным влиянием на смертность населения [77, 80, 81].

Проблема ХОБЛ особенно актуальна для высокогорных регионов, так как сочетание климатических, социальных и культурных факторов может оказывать значительное влияние на течение болезни как у коренных горцев, так и у лиц, временно пребывающих на больших высотах.

Особенности течения хронической обструктивной болезни легких у постоянных жителей высокогорья

Среди болезней, встречающихся у постоянных жителей высокогорья, особое внимание привлекает ХОБЛ; прежде всего это связано с высокой распространенностью болезни. Так, К.О. Hellriegel [110], проанализировав данные историй болезни одной из больниц, находящейся в высокогорном районе Перу, отметил высокую встречаемость бронхолегочных заболеваний, включая хронический бронхит и туберкулез. Это наблюдение нашло подтверждение в последующих исследованиях в высокогорной зоне Эквадора [83] и у ладахцев в индийских Гималаях [84].

Такая же тенденция к росту частоты ХОБЛ выявлена среди жителей высокогорья Тянь-Шаня (2800–3300 м) [5, 85, 86], где распространенность ХОБЛ в 2 раза превышала таковую в низкогорье. В относительно недавнем исследовании с использованием стандартных респираторных

опросников и скрининговой спирометрии среди 2872 горцев Тянь-Шаня (2400–3800 м) признаки ХОБЛ выявлены у 192 обследуемых (6,6%) против 88 из 1488 обследованных (5,8%) у жителей низины (760 м) [87]. У мужчин проявления болезни регистрировались чаще (71,3%), чем у женщин (28,7%). Важно отметить относительно высокую встречаемость ХОБЛ среди горцев старше 40 лет, где на их долю пришлось 89,5% выявленных случаев болезни.

Таким образом, анализ распространенности ХОБЛ свидетельствует о высокой частоте ее встречаемости в различных климато-географических зонах.

У уроженцев высокогорья наблюдаются высокие показатели смертности, связанной с ХОБЛ. В ряде сообщений приводятся данные о том, что уровень смертности от ХОБЛ среди горцев, проживающих на высотах 2200–2400 м, в 2,5 раза превышает таковую у низкогорцев [86, 88]. Более того, высокогорные условия способствуют относительно сокращению продолжительности жизни больных с ХОБЛ [89].

Таким образом, ХОБЛ у коренных жителей высокогорья характеризуется высокой распространенностью и смертностью, что, полагают, вызвано особенностями факторов риска в условиях высокогорья, способствующих развитию и прогрессированию заболевания.

Факторы риска хронической обструктивной болезни легких в высокогорье

Курение является наиболее агрессивным фактором риска ХОБЛ и существенно влияет на прогрессирование болезни и показатели смертности [90]. Хорошо известно, что на долю курения приходится 80–90% риска развития болезни. Употребление табака мало распространено среди горцев и практически не замечено у женщин [43, 86]. Привычка к курению среди мужчин была отмечена у 37,1% жителей высокогорья, у женщин этот показатель составил 0,9% [91]. По нашим наблюдениям, доля активных курильщиков среди больных ХОБЛ на больших высотах (3200–3800 м) среди мужчин равна 43,1%, а у больных ХОБЛ в низкогорье (760 м) — 70,4%. Индекс курения составил 16,2 у горцев против 19,2 у низкогорцев.

Низкая частота встречаемости табакокурения у жителей высокогорья, мы думаем, связана с особенностями культуры и уклада жизни горцев. Безусловно, имеет место влияние экономических условий (низкие доходы) и малодоступность табака, особенно для кочевников. И все же нельзя недооценивать влияние курения на развитие и прогрессирование ХОБЛ у горцев, поскольку у них так же отмечено ухудшение легочной функции и повышение реактивности бронхов вследствие курения.

В последние годы все возрастающее значение в развитии ХОБЛ придают загрязнению воздуха в

жилых помещениях. В этом контексте воздействие дыма в жилищах от сгорания биоорганического топлива (кизяка) и приготовления пищи рассматривается как один из важных факторов риска ХОБЛ у горцев [43, 79, 84, 93]. J.A. Rosati и соавт. [92] в 6 домах у жителей Ладаха (4550 м), где в качестве топлива использовали биомассы, выявили повышенные концентрации частиц пыли (от 2 до 7 мг/м³), эндотоксина (от 2,4 до 19 нг/м³) и угарного газа (от 50 до 120 ppm). Не было отмечено корреляции между уровнем загрязнения помещений у горцев с нарушениями функции легких, но в то же время исследование индуцированной мокроты обнаружило превышающее норму содержание нейтрофилов и макрофагов, что указывает на наличие воспалительных изменений в слизистой дыхательных путей [92]. Жители высокогорья Тянь-Шаня (3200–3800 м) традиционно (в 94,8% случаев) для обогрева и приготовления пищи применяют биомассы (кизяк). Важное значение может иметь плохое функционирование приспособленных печей и недостаточное проветривание помещений. Влияние поллютантов внутри дома может усиливаться из-за одновременного использования помещения для приготовления пищи, сна и в качестве хранилища продуктов питания.

Большая продолжительность холодного периода года представляет собой характерную особенность климата на больших высотах (среднегодовая температура составляет от –1,3 до –3,7 °С, достигая в наиболее холодные дни –30...–40 °С). Острая и хроническая подверженность низкой температуре воздуха может способствовать развитию бронхоконстрикции, гиперкринии, снижению активности мукоцилиарного транспорта и газообменной функции легких, что, в свою очередь, влияет на развитие и более тяжелое течение острых и хронических болезней легких, в том числе ХОБЛ [94–96]. М.Е. Agnir и соавт. [97] у 6 больных с ХОБЛ наблюдали 20% снижение ОФV₁ в пробе с гипервентиляцией холодным воздухом. Вне сомнения, подобный ответ связан с влиянием холодного фактора на реактивность бронхиального дерева. Имеются сообщения о синергичных отрицательных эффектах холода на легочное кровообращение при ХОБЛ [98].

Физиологически активным компонентом горного климата является сухость атмосферного воздуха, которая влечет за собой увеличение потери влаги с поверхности слизистой дыхательных путей. Наблюдающаяся при этом дегидратация слизистого слоя, покрывающего реснички, повышает вязкость секрета и снижает активность мерцательного эпителия, что также может влиять на развитие и возможное течение ХОБЛ [99] и ее осложнений.

Что касается высокогорной гипоксии, она рассматривается как один из ведущих факторов, оказывающих значительное влияние на развитие и течение ХОБЛ [6, 99] и ее осложнений.

В качестве возможных причин, приводящих к возникновению ХОБЛ у горцев, равно как и у жителей низин, можно рассматривать детерминированный генетически дефицит α -1-антитрипсина, респираторные инфекции, бронхиальную гиперреактивность, особенности питания.

Несмотря на очевидность своеобразных горных факторов риска, установить их истинное значение в развитии и прогрессировании ХОБЛ сложно, так как трудно отделить их действие от множества других факторов окружающей среды, влияющих на организм человека. Было бы справедливо указать на их возможные перекрестные отрицательные эффекты.

Особенности клинических проявлений хронической обструктивной болезни легких у горцев

Клинические проявления ХОБЛ в горных условиях будут иметь определенные особенности. Это связано с физиологией и эффектами климатических факторов. Показано, что ХОБЛ у горцев характеризуется слабо выраженным продуктивным кашлевым синдромом (65% против 17,2% в низкогорье), относительной скудностью выделяемой мокроты, имеющей преимущественно слизистый характер. У таких больных отмечаются одышка и диффузный цианоз. Наблюдаются частые обострения (43,1% против 24,7% в низкогорье), вызванные, как правило, респираторными инфекциями [80]. С целью получения более полной информации об особенностях клинических и функциональных проявлений ХОБЛ у горцев нами было обследовано 46 больных мужчин с ХОБЛ (средний возраст $56,2 \pm 5,6$ лет), постоянно проживающих в высокогорье (2400–3800 м). Для сравнения в контрольную группу включили 34 больных мужчин с ХОБЛ (средний возраст $50,6 \pm 6,8$ лет), постоянно проживающих в условиях низкогорья (760 м) (табл. 16.11). Сравнимые между собой группы больных были рандомизированы в сопоставимые группы по полу, возрасту, показателям спиро-

метрии и ИМТ. Результаты исследования (см. табл. 16.11) показали, что одышка была более выражена у горцев. Так, при количественной оценке степени выраженности одышки по шкале MRC (Medical Research Council Dispnea) ее значения оказались выше у жителей высокогорья и составили $3,6 \pm 0,3$ против $2,4 \pm 0,2$ балла у низкогорцев.

Исследование с использованием специфического респираторного вопросника госпиталя святого Георгия выявило существенное ухудшение качества жизни у горцев с ХОБЛ. Среднее значение суммарного балла по шкале данного респираторного вопросника достигло $72,6 \pm 3,8$ против $57,8 \pm 3,8$ у низкогорцев.

Определены снижение и толерантность к физическим нагрузкам. При проведении 6-минутного шагового теста отмечено, что среднее расстояние, пройденное в течение 6 мин, у уроженцев высокогорья с ХОБЛ значительно меньше ($148,2 \pm 30,5$ м), чем у низкогорцев ($370,7 \pm 37,6$ м). Низкая физическая активность была обусловлена как более тяжелым течением патологического процесса, так и низкой концентрацией кислорода во вдыхаемом воздухе.

Таким образом, ХОБЛ у жителей высокогорья характеризуется более выраженной клинической симптоматикой болезни.

Механизмы, влияющие на течение хронической обструктивной болезни легких в условиях высокогорья

Изменения ФВД у горцев с ХОБЛ характеризовались большей выраженностью гипервентиляции (по сравнению как с больными, так и здоровыми жителями предгорья), увеличением отношения остаточного объема легких к общей емкости легких [100]. Известно, что необратимое или частично обратимое хроническое ограничение воздушного потока является основным патофизиологическим критерием при ХОБЛ. В проведенном нами исследовании умеренные нарушения бронхиальной проходимости, соответствующие II стадии ХОБЛ, выявлены в равной степени как у горцев, так и низкогорцев (табл. 16.12). Однако у первых зарегистрированы более значимые нарушения функции легких по кривой «поток–объем», выявлена тенденция к снижению бронхиальной проходимости на уровне бронхов мелкого калибра, что согласуется с данными других авторов [86, 89]. Это обстоятельство, вероятно, связано с состоянием эластических свойств легких, а возможно, и явлениями воспаления на уровне малых дыхательных путей.

Следует обратить внимание на более низкие значения S_aO_2 — $85,7 \pm 0,8\%$ у горцев с ХОБЛ, по сравнению с показателями у низкогорцев, на фоне сравнимых показателей ОФВ₁ (см. табл. 16.12). Такое различие в насыщении крови кислородом, несомненно, вызвано самим высотным гипоксическим фактором, большим нарастанием гипоксемии при нагрузке у горцев, страдающих ХОБЛ.

Таблица 16.11. Клинические показатели хронической обструктивной болезни легких у горцев и низкогорцев

Показатель	Горцы (2400–3000 м)	Низкогорцы (760 м)
Одышка (по шкале MRC), баллы	$3,4 \pm 0,3^*$	$2,4 \pm 0,5$
Качество жизни (респираторный вопросник госпиталя святого Георгия), общий средний балл	$72,6 \pm 6,3^*$	$57,8 \pm 5,8$
6-минутный шаговый тест (6 MWD), м	$148,2 \pm 30,5^{**}$	$370,7 \pm 37,6$
ОФВ ₁ , л	$1,68 \pm 0,6$	$1,7 \pm 0,4$

* Различие показателя в сравнении с контролем достоверно ($p < 0,01$).

** $p < 0,001$.

Таблица 16.12. Показатели функции внешнего дыхания у горцев и низкогорцев с умеренной хронической обструктивной болезнью легких (II стадия)

Показатель	Горцы (3200–3800 м)	Низкогорцы (760 м)
Возраст	60,2±2,4	57±3,2
ЖЕЛ, % от должного	89,5±4,3	80,3±2,6
ОФВ ₁ , % от должного	73,4±2,7	68,2±2,8
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % от должного	60,4±3,2	64,3±3,5
МОС _{25'} , % от должного	49,9±4	50,4±4,6
МОС _{50'} , % от должного	36,2±3,2*	42,5±3,3
МОС _{75'} , % от должного	28,3±13,3**	49,8±2,9
S _a O ₂ , %	85,7±0,8*	91,0±0,65

* Различие показателя в сравнении с низкогорцами достоверно ($p < 0,05$).

** $p < 0,001$.

У постоянных жителей высокогорья при ХОБЛ относительно раньше появляется артериальная гипоксемия, оказывающая влияние на дальнейшее течение болезни и развитие осложнений.

При длительной альвеолярной гипоксии, которая имеет место у пациентов с ХОБЛ, развивается высотная гипоксическая легочная вазоконстрикция. Действуя на легкое в целом, она становится важным негативно влияющим фактором, приводящим к дальнейшему возрастанию легочного сосудистого сопротивления, связанного с самой ХОБЛ. Поэтому ХОБЛ у горцев может развиваться быстрее, особенно вторичная легочная гипертензия с формированием гипертрофии и дилатации правого желудочка сердца. Важно отметить, что при умеренной ХОБЛ у горцев (2400–2700 м) уже можно обнаружить сравнительно тяжелую ЛГ в сочетании с явной гипертрофией и дилатацией правого желудочка сердца по сравнению с низкогорцами с аналогичной по тяжести ХОБЛ [101]. Признается, что легочная гипертензия вследствие ХОБЛ является четким и независимым предиктором смертности горцев [78]. Показано также, что в условиях высокогорья хроническое легочное сердце развивается в среднем на 5 лет раньше, нежели в низкогорье [89].

Итак, у лиц с ХОБЛ, постоянно проживающих на высокогорье, гемодинамические изменения в системе легочного кровообращения вследствие сочетанного и синергического эффекта обструктивных вентиляционных нарушений, равно как гипобарической гипоксии, выступают на первый план и, соответственно, существенным образом негативно влияют на течение ХОБЛ.

Согласно современной концепции, в основе развития ХОБЛ лежит воспалительный процесс, в котором принимают участие нейтрофилы и альвеолярные макрофаги [79]. В этом аспекте эндо-

скопические исследования, выполненные нами у больных ХОБЛ в высокогорье, выявили преобладание атрофических изменений со стороны слизистой бронхиального дерева, проявлявшихся истончением эпителия и инъецированностью сосудистого русла.

При анализе цитограммы жидкости БАЛ обнаружено заметное увеличение количества нейтрофилов при ХОБЛ у горцев. Видимо, заболевание у горцев ХОБЛ сопровождается более выраженными воспалительными изменениями слизистой дыхательных путей. Подтверждением тому могут служить высокий уровень NO в выдыхаемом воздухе, значение которого достигало $30,8 \pm 0,7$ ppb против $12,7 \pm 6,7$ ppb у низкогорцев. Уровни NO у здоровых лиц на предгорье находились в пределах $8,7 \pm 0,73$ ppb.

Одновременно жидкость БАЛ у горцев при ХОБЛ характеризовалась существенным снижением поверхностной активности сурфактанта.

Гистологические изменения биопсийного материала при ХОБЛ характеризовались общей дискомпозицией бронхиального эпителия; выраженной гиперплазией бокаловидных клеток с избыточным накоплением в них слизи; альтерацией ресничек или, местами, полным их отсутствием. В отдельных случаях наблюдалась дезинтеграция дистрофически и некротически измененных клеток эпителиального пласта с образованием эрозий, утолщения базальной мембраны. Электронно-микроскопические исследования установили нарушение регулярности и цилиогенеза ресничек, деструкцию митохондрий. Наряду с дистрофическими изменениями отмечались и компенсаторно-приспособительные процессы, проявляющиеся в виде увеличения объема и количества митохондрий, рибосом и структур эндоплазматического ретикулума.

Морфологические изменения, выявленные у горцев с ХОБЛ, согласуются с литературными данными, базирующимися на результатах исследований, выполненных на жителях равнин, однако имеют более выраженный и специфичный характер.

Подходы к лечению хронической обструктивной болезни легких в условиях высокогорья

Основными задачами лечения ХОБЛ должны являться снижение темпов прогрессирования болезни, сопровождающейся нарастанием бронхиальной обструкции и ДН; ранняя коррекция легочной гипертензии; уменьшение частоты и продолжительности обострений болезни; улучшение толерантности к физическим нагрузкам и качества жизни больного. Такие подходы приемлемы и для больных горцев.

Наиболее значимым, но в то же время трудным мероприятием у горцев, равно как и в равнинных условиях, признается борьба с факторами риска ХОБЛ, особенно с табакокурением. Такое по-

ложение объясняется низкой осведомленностью населения о болезни и фактическими социально-экономическими условиями жизни жителей отдаленных и труднодоступных горных регионов.

В медикаментозной терапии ХОБЛ ведущее значение придается бронходилататорам как средствам постоянной и базисной терапии, направленной на улучшение бронхиальной проходимости и замедление прогрессирования болезни.

Рекомендуется пользоваться преимущественно ингаляционными способами введения лекарственных средств.

Не вызывает сомнения результативность длительной терапии низкими и средними дозами пролонгированных метилксантинов (из расчета 5–10 мг на кг массы тела) у горцев с ХОБЛ [102]. Наши наблюдения не обнаружили существенных различий в эффектах между пролонгированным теофилином, ипратропия бромидом, а также салметеролом у уроженцев высокогорья с ХОБЛ.

Из бронхолитиков для лечения ХОБЛ у жителей высокогорья чаще применялись метилксантины короткого типа действия (38%), значительно реже — холинолитики (1,6%) и практически не использовались β_2 -агонисты длительного действия. Такая же тенденция отмечена и у больных с ХОБЛ, живущих в низкогорье. Правда, несколько лучше обстояло дело с применением холинолитиков (14,1%) и β_2 -агонистов длительного действия (6,7%). Крайне редкое использование ипратропия бромида и салметерола, как показывают наши наблюдения, связано с недостаточными знаниями больных ХОБЛ и низкими их доходами. Следовательно, при выборе бронхолитических препаратов для длительной терапии ХОБЛ одним из основных критериев служит их доступность.

Медикаментозная терапия также должна включать использование антиоксидантных средств. По показаниям следует применять муколитики, антибактериальные средства и, при необходимости, ГК, которые предотвращают воспаление дыхательных путей и бронхиальную обструкцию у больных с ХОБЛ, особенно во время обострений, и являются мощным средством для профилактики и лечения острой горной болезни [103].

Назначение кислорода (оксигенотерапия) является одним из особо важных компонентов терапии ХОБЛ у горцев. Длительная (более 15 ч/сут) и малопоточная (около 2 л/мин) оксигенотерапия показана пациентам, страдающим ХОБЛ с хронической гипоксемией тяжелой степени (p_aO_2 в покое ниже 55 мм рт.ст., или S_aO_2 меньше 88%). Признается оптимальным поддержание p_aO_2 на уровне 60 мм рт.ст., а сатурации гемоглобина >90%.

У многих больных с ХОБЛ давление в легочной артерии умеренно повышено и может повышаться дальше из-за гипоксической легочной вазоконстрикции и повышенного сердечного выброса на высоте, которые могут ограничивать толерант-

ность к физической работоспособности, и в этом случае применение фосфодиэстеразы-5 (силденафил) улучшает легочную гемодинамику в покое и при физической нагрузке [103].

Успешное лечение пациентов с ХОБЛ в высокогорье достигается при умелом сочетании различных подходов к терапии.

В тех случаях, когда комплексное лечение больных с ХОБЛ не позволяет достичь ожидаемых результатов, целесообразно перевести их в стационары, расположенные в низкогорье или предгорье. Благодаря этому нередко заметно улучшается течение болезни, повышается эффективность применяемых лекарственных средств.

Болезни легких, возникающие при восхождении на большие высоты

Высокогорный острый отек легких

Высокогорный острый отек легких (ВООЛ) обычно сочетается с тяжелой формой острой горной болезни и представляет одно из тяжелейших и опасных для жизни патологических состояний, развивающееся как у временных, так и у постоянных жителей высокогорья (если последние сравнительно быстро поднимаются на еще большую высоту или вновь возвращаются на ту же высоту после проживания на равнине или предгорье).

Первое описание ВООЛ принадлежит перуанскому исследователю Hurtado (1937). Он диагностировал ВООЛ у индейца в Перу, заболевшего вслед за возвращением из Лимы в Касапалька (4155 м). В русскоязычной литературе впервые о ВООЛ сообщили М.М. Миррахимов и соавт. (1965). На высоте 3200 м у 3 из 10 молодых людей внезапно появились общее недомогание, одышка, кашель. К вечеру их состояние стало ухудшаться, наблюдались клочковатое дыхание, кашель с пенисто-кровоянистой мокротой, усилилась одышка (число дыханий достигло 50–60 в минуту), присоединился диффузный цианоз. В легких с обеих сторон прослушивались влажные разнокалиберные хрипы. Больных экстренно спустили в больницу, расположенную на высоте 2200 м, применяли мочегонные препараты, ингаляции O_2 (40%). Уже к утру следующего дня все трое чувствовали себя хорошо: у них исчезли кашель, одышка и хрипы в легких, резко уменьшился цианоз.

Минимальная высота, на которой регистрируются случаи ВООЛ, составляет 2500 м. На высотах более 3000–3500 м его частота колеблется в пределах 0,2–2% от общего числа горвосходителей. На развитие ВООЛ существенное влияние оказывают скорость подъема, физическая нагрузка, холод и индивидуальная чувствительность организма.

Механизм развития ВООЛ сложен, зависит от интенсивности воздействия горно-климатических условий, главным образом от гипоксии и индивидуальных свойств адаптирующегося организма.

ВООЛ относят к некардиогенной форме отека легких, поскольку давление заклинивания в легочной артерии не превышает 18 мм рт.ст.

В основе развития ВООЛ лежат изменения в системе легочного кровообращения: повышение микроваскулярного давления и микрососудистой проницаемости легочного капиллярного русла, либо их сочетание [3, 4, 67, 104, 105].

Наиболее изученным и не вызывающим сомнений признан факт весьма резкого повышения легочного АД при ВООЛ. Тонус легочных сосудов очень чувствителен к напряжению кислорода. У людей, предрасположенных к ВООЛ, наблюдалась типичная высокая вазоконстрикторная реакция, связанная с эффектом гипоксии, на больших высотах [3, 104, 106]. Повышенный риск развития ВООЛ связан также с пониженным вентилиационным ответом периферической артериальной гломусной системы на гипоксию [107] и уменьшением легочных объемов [108] вследствие увеличения альвеолярной гипоксии и содействия повышению легочного АД. Подтверждением роли гиповентиляции в патофизиологии ВООЛ может служить частота случаев отека легких во время сна и при приеме снотворных препаратов.

Большое значение в развитии ВООЛ имеет увеличение центрального (легочного) объема крови, что является результатом не только кровоперераспределительной реакции организма, возрастания общей массы циркулирующей крови, но и изменений водно-электролитного обмена. Jaeger и соавт. (1979), исследовав 25 солдат на высокогорье (3700–4300 м) во время 72-часовых учений, отметили резкое уменьшение трансторакального импеданса и ЖЕЛ, что свидетельствует о резком увеличении объема торакальной внутрисосудистой жидкости по прибытии в условия высокогорья.

Немаловажная роль в индуцируемой гипоксией легочной вазоконстрикции и возникновении ВООЛ отводится активности симпатической нервной системы [109], о чем свидетельствует повышение уровней норэпинефрина в сыворотке крови и моче, обнаруженное перед [110] и в течение развития [111] ВООЛ. Повышение уровня норадреналина было отмечено и нашими сотрудниками, разработавшими у животных экспериментальную модель ВООЛ [112]. Кроме того, подтверждены влияние на пропотевание жидкой части крови в легочную ткань увеличенной емкости легочных сосудов и повышение в них гидростатического давления. Резко возрастает также проницаемость легочных сосудов.

О роли повышения легочного АД в механизме развития высотного отека легких могут свидетельствовать и полученные нами результаты [113]. Установлена большая частота гипертрофии правого желудочка у детей 10–15 лет по сравнению со взрослыми, постоянно проживающими на высоте 3600 м. Это может отчасти объяснить подверженность детей ВООЛ. Нельзя исключить влияние

возрастного повышения проницаемости легочных капилляров и объема крови, дислоцированного в капиллярном ложе, на неодинаковую частоту ВООЛ у детей и взрослых.

Высказывается предположение, что ВООЛ вызывается неравномерным сужением легочных сосудов в ответ на гипоксию, приводя к формированию зон гиперперфузии [114, 115]. Наблюдающаяся в такой ситуации утечка жидкой части крови в периваскулярное пространство при избыточной перфузии может быть вызвана высоким легочным артериальным давлением и неспособностью отдельных сосудистых зон удерживать гипоксическую прекапиллярную вазоконстрикцию. Это обуславливает феномен избыточного поступления крови в капиллярное русло, ведущий к повышению в них давления с выпотеванием жидкой части (а порой и самой крови) в альвеолы. Наблюдающееся растяжение эндотелиальной выстилки небольших артериол и капилляров, сопровождающееся даже микроразрывами плотных соединений между эндотелиальными клетками, способствует возникновению синдрома отека легких. Описываемое явление рассматривается как стрессовая недостаточность легочных капилляров [116]. Повышение проницаемости аэрогематического барьера может быть связано не только с расширением межэндотелиальных контактов, но и с увеличением микропиноцитозных везикул. Одновременно растяжение эндотелиальных клеток легочных сосудов способствует высвобождению биологически активных веществ (так называемых кининов), что может носить генетически детерминированный характер. Один из представителей продукции эндотелиоцитов — эндотелин, концентрация которого в плазме возрастает на высоте, — вызывает вазоконстрикцию и повышает проницаемость микрососудов легких, оказывая влияние на развитие ВООЛ [117].

Напротив, приводятся косвенные доказательства того, что у людей, предрасположенных к ВООЛ, снижается синтез эндотелиальными клетками вазодилатора — оксида азота (NO). У них выявлено низкое содержание NO в выдыхаемом воздухе в условиях острого и хронического гипоксического воздействия. Определенное значение имеет обнаруженное в условиях высокогорья уменьшение нитратов и нитритов в бронхоальвеолярных смывах [105, 109, 118]. В ряде исследований показано, что уменьшение синтеза NO не определяет полностью чрезмерную реакцию легочных сосудов у лиц, склонных к ВООЛ. Привлекательна также концепция, рассматривающая роль простагландинов как факторов, содействующих повышению легочного АД и развитию ВООЛ.

В последние годы в патофизиологии ВООЛ привлекает внимание способность легких реабсорбировать жидкость из альвеолярного пространства посредством активного транспорта через эпителиальные клетки I и II типов. Прежде всего

это касается работы ионного насоса, называемого натриевым насосом. Последний поддерживает нормальные уровни ионов натрия, калия и воды внутри каждой клетки, обеспечивая тем самым баланс легочной жидкости. В ряде экспериментальных работ показано, что гипоксия снижает трансэпителиальный перенос натрия в альвеолы, естественным результатом чего является снижение абсорбции жидкости и предрасположенность к развитию ВООЛ [119, 120].

Трансэпителиальный перенос натрия можно увеличить с помощью стимуляции β_2 -адренорецепторов. И действительно, недавно проведенные исследования продемонстрировали протективное действие β_2 -агониста длительного действия (салметерола) на развитие ВООЛ [121].

Позже Sartori и соавт. (2002) обнаружили более низкие трансэпителиальные потенциалы слизистой носа при нормальном насыщении воздуха кислородом у людей, склонных к ВООЛ.

Полагают, что приведенные выше изменения не могут быть сопоставимы с активностью эпителиального натриевого канала [122]. Поэтому значимость снижения потенциалов слизистой носа у предрасположенных к ВООЛ людей остается все еще неясной.

Важным механизмом развития ВООЛ считается также тромбообразование в системе легочной артерии из-за склонности тромбоцитов к агрегации и образованию микротромбов. Последние были обнаружены в легких при аутопсии 22 умерших от высотной болезни людей [123].

Предрасполагать или содействовать развитию ВООЛ могут в некоторой мере воспалительные изменения. Данную концепцию подтверждает повышенное накопление жидкости в легочной ткани при гипоксическом воздействии после введения животным эндотоксина или вируса [124]. Выявлена связь между перенесенными острыми респираторными инфекциями и ВООЛ у детей [125]. В то же время анализ лаважной жидкости, взятой у людей, выживших после ВООЛ, выявил высокое содержание протеинов, низкий уровень цитокинов и нейтрофилов [105, 126]. Результаты исследований отчетливо показывают, что при ВООЛ воспалительный процесс присоединяется позже, не являясь непосредственной причиной его развития.

Обобщая накопленные данные по ВООЛ, необходимо подчеркнуть сложность механизмов его развития. Ясно, что главным пусковым механизмом являются индивидуальные особенности адаптирующихся, высотная гипоксия, приводящая к изменениям в микроциркуляторном русле легких.

Генетические аспекты высокогорного острого отека легких

В настоящее время признается, что ВООЛ развивается у значительной части людей, подвергающихся острой гипоксии. В то же время у

некоторой части людей ВООЛ не развивается. Особенности ответа легочного сосудистого русла на острую гипоксию имеют вполне понятные объяснения, но остаются до конца не изученными вопросы генетических аспектов развития ВООЛ, так как некоторые люди более восприимчивы к воздействию больших высот, чем другие. Поступает все больше научных данных и описаний клинических случаев, где множественные гены могут способствовать возникновению ВООЛ, что делает ВООЛ еще более непредсказуемым. На данном этапе проведенные исследования показали гены, связанные с развитием ВООЛ, и они включают в себя гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, системы азотной окиси, тирозингидроксилазу, VEGF и белков легочного сурфактанта. Ассоциация полиморфизмов этих генов говорит о предрасположенности определенных людей к развитию ВООЛ, и их определение поможет выявлять людей с повышенным риском развития ВООЛ. Новые технологические подходы, в том числе секвенирование генома, используются для идентификации и выявления новых генов, предрасполагающих к развитию ВООЛ [127, 128].

Клинические проявления высокогорного острого отека легких

Клиническая картина ВООЛ достаточно подробно описана в литературе [67, 129]. Болезнь часто поражает молодых физически развитых мужчин и женщин. ВООЛ начинается постепенно в первые 2–4 дня высокогорной адаптации, наиболее часто возникает на вторую ночь, проявляясь ухудшением общего самочувствия, общей слабостью, дискомфортом в груди, на фоне которых постепенно нарастает одышка. С самого начала болезни присоединяется сухой кашель, который, усиливаясь, становится влажным. Первоначально мокрота вязкая, слизистая, но по мере прогрессирования заболевания приобретает розовый пенистый характер, резко возрастает ее количество. Одновременно с одышкой, порой kloкочущим дыханием, кровохарканьем больные жалуются на сердцебиение, боли за грудиной, головную боль. Иногда наблюдаются расстройства со стороны ЖКТ в виде тошноты и рвоты. Отдельные больные отмечают мышечные и суставные боли, жажду. Температура тела может подниматься до 38 °C и выше.

Объективно определяется выраженный диффузный цианоз на фоне бледности кожных покровов и их похолодания. Дыхание частое, поверхностное, в тяжелых случаях напоминает «дыхание загнанной собаки». Обращает на себя внимание участие вспомогательных мышц в акте дыхания. Над легкими определяется притупленно-тимпанический перкуторный звук, особенно в нижних отделах. Выслушиваются влажные мелко- и среднепузырчатые хрипы в нижних отделах легких.

Количество их быстро нарастает, распространяясь на всю поверхность грудной клетки. Однако локализация хрипов может быть асимметричной. В крайне тяжелых случаях выявляются крупнопузырчатые хрипы над легкими.

На фоне тахикардии отмечается глухость сердечных тонов. Как правило, выслушивается акцент и расщепление II тона над легочной артерией. Нередко регистрируется систолический ритм галопа, связанный, очевидно, с острой перегрузкой правого желудочка сердца. Иногда определяется систолический клик над легочной артерией.

Наблюдается учащение мочеиспускания на фоне уменьшения объема выделяемой мочи. Усиление диуреза на высокогорье является благоприятным признаком.

ВООЛ обычно прогрессирует, и если он длится 3–4 дня и более, то появляются признаки недостаточности правого желудочка сердца. ЭКГ-исследование подтверждает его перегрузку.

Важное значение в диагностике ВООЛ придает рентгенологическому исследованию: в легких, как правило, находят очаговые, расплывчатые тени, которые порой сливаются между собой. Локализуются они преимущественно в нижних отделах, нередко — в области корней легких. Давление в легочной артерии высокое, но давление заклинивания легочной артерии обычно нормальное и не превышает 18 мм рт.ст. Лабораторные исследования не имеют существенного диагностического значения.

Лечение высокогорного острого отека легких

При появлении первых симптомов ВООЛ необходимо принимать экстренные лечебные меры. Прежде всего следует ограничить или исключить любые физические нагрузки; уложить пациента в теплую постель с поднятой верхней половиной туловища. Как можно раньше рекомендуют вдыхание чистого кислорода, сатурацию нужно поддерживать на уровне 90% и выше. Заметную пользу может принести портативная гипербарическая камера, если она имеется. При отсутствии кислорода и портативной гипербарической камеры следует воспользоваться приспособлениями для создания положительного давления на выдохе. Важно знать, что использование кислорода не должно быть альтернативой спуску. Иначе говоря, максимальный и быстрый эффект достигается экстренной эвакуацией больного на более низкие высоты [4]. При раннем установлении диагноза ВООЛ облегчение наступает после спуска всего лишь на 500–1000 м. В наших наблюдениях [3] синдром ВООЛ, возникший на перевале Туя-Ашу (Тянь-Шань, 3200 м), был купирован благодаря спуску на высоту 2200 м и постельному режиму.

Медикаментозное лечение ВООЛ не так эффективно, как спуск с высоты и/или оксигенотерапия. Весьма полезен прием ацетазоламида,

особенно на ранних этапах болезни в дозе 250 мг каждые 12 ч. Недавние опыты на животных выявили его способность к снижению гипоксического легочного вазоконстрикторного эффекта [130].

Определенный эффект приносит применение блокаторов кальциевых каналов как вазодилаторов [131]. Больному срочно нужно дать 10 мг нифедипина под язык, затем по 20 мг пролонгированной формы. Из блокаторов кальциевых каналов можно использовать амлодипин; действие фентоламина и гидролазина не изучено полностью. В последние годы возрос интерес к ингибиторам фосфодиэстеразы-5 (силденафил). Это связано с их эффектами на легочное АД.

Применение сульфата морфия оправдано только в тех случаях, когда присоединяются изменения со стороны ЦНС. Сердечные гликозиды, изопроterenол и ГК в данном случае бесполезны. Использование фуросемида ограничено из-за побочных действий.

Несмотря на успехи в медикаментозной терапии ВООЛ, самым результативным лечебным подходом остается ранняя диагностика и быстрый спуск больного на более низкую высоту.

Профилактика высокогорного острого отека легких

Лучшим способом предупреждения ВООЛ является постепенное, ступенчатое восхождение. Необходимо избегать физических нагрузок в течение первых 2–3 сут и находиться в теплом помещении. Заметную пользу может принести предварительный прием ацетазоламида и нифедипина [132]. Имеется сообщение о том, что ингаляция большим доз салметерола обладает протективным действием в отношении ВООЛ [121]. В одном плацебо-контролируемом исследовании прием дексаметазона в дозе 8 мг предупреждал развитие ВООЛ у предрасположенных лиц [133]. Важное значение в профилактике ВООЛ придается адекватному отбору лиц, поднимающихся на большие высоты, а также предварительным физическим и гипобарическим тренировкам.

Список литературы

См. [4]

16.6. Болезни легких у водолазов

В.А. Казанцев, И.В. Левшин

Баротравма легких

Баротравма легких — это механическое повреждение легких, вызванное разницей давлением между внешней средой (газ или жидкость) и полостью легких с последующим поступлением альвеолярного газа в кровеносное русло или ткань легкого и окружающие их органы и образования.

В настоящее время подводными спусками широко занимаются профессиональные водолазы

различных ведомств и организаций. Еще больший контингент составляют любители подводного плавания и спортсмены, общее количество которых только в нашей стране — около 200 тыс. человек. При такой массовости подводных погружений важное значение имеет четко поставленный учет профессиональной заболеваемости по специально разработанным критериям. Отсутствие таких данных затрудняет анализ заболеваемости и снижает эффективность профилактических мероприятий.

Баротравма легких занимает важное место среди профессиональных видов патологий, возникающих у водолазов. При этом, согласно результатам статистического наблюдения, заболевание возникает лишь в одном случае из 10 тыс. спусков человека под воду, но немногие водолазные врачи и водолазы имеют опыт практического оказания медицинской помощи таким пострадавшим. Важность данного вида специфической патологии заключается в следующем.

- В случае возникновения у пострадавшего такого заболевания и невозможности оказания должной медицинской помощи прогноз отрицательный, и возможность летального исхода у него составляет 60–80%.
- Отсутствие специальных знаний и умений пользования водолажным снаряжением, возникновение аварийных ситуаций под водой, формирование стрессовых реакций и последующий вынужденный быстрый выход на поверхность при использовании водолазного снаряжения, особенно регенеративного типа (с замкнутым циклом дыхания), — все это повышает вероятность возникновения такого заболевания до 100%.
- Для возникновения баротравмы легких не является обязательным повышенное давление окружающей среды, достаточным будет неправильное использование изолирующего дыхательного аппарата.

Баротравма легких — во многом еще недостаточно изученное заболевание. Поэтому профилактика возникновения баротравмы легких у водолазов и людей, работающих в условиях повышенного давления и использующих дыхательную аппаратуру в процессе выполнения ими профессиональных обязанностей, является одной из важных сторон деятельности водолазного врача.

С учетом вышеизложенного, становится понятным, что проблемы возникновения и развития барогипертензионного синдрома и баротравмы легких, закономерностей их формирования в различных условиях, выбора правильного подхода в лечении возникших заболеваний, обоснования способов и мер профилактики являются актуальными для морской и подводной физиологии и медицины, баротерапии и некоторых областей терапии внутренних болезней.

Этиология

Механическое сопротивление обусловлено затратой дополнительной энергии при дыхании, необходимой для преодоления сил трения при перемещении клапанов, рычагов, сжатия пружин, смещения мембран в аппарате. Практические замеры показывают, что только для открытия клапана вдоха легочного автомата в акваланге необходимо создать разрежение 20–25 мм вод.ст. (0,20–0,25 кПа); аналогичный клапан в регенеративном снаряжении требует, соответственно, усилия от 50 до 170 мм вод.ст. (0,5–1,7 кПа).

Основной причиной нарушения целостности легочной ткани является чрезмерное расширение грудной клетки и перерастяжение легких за пределы их эластических свойств. Поскольку между листками висцеральной и париетальной плевры нет воздушной прослойки, а имеющаяся здесь жидкость не может изменять своего объема, то расширение грудной клетки сопровождается соответствующим изменением объема легких. В обычных условиях максимально возможное расширение грудной клетки и легких, наблюдаемое при глубококом вдохе, не вызывает нарушения целостности легочной ткани. Чрезмерное расширение легких возможно при двух обстоятельствах.

В *первом случае* объем грудной клетки должен увеличиться сверх его величины, регистрируемой при максимальном вдохе. Соответственно этому чрезмерному расширению растягиваются выше предела и увеличивают свой объем и легкие. Подобные взаимоотношения могут формироваться только при условии повышения (в сравнении с окружающей средой) давления в легких. Пока происходит активное под воздействием сокращающихся мышц расширение грудной клетки, давление в межплевральном пространстве может быть ниже атмосферного. Если в дыхательных путях продолжает сохраняться повышенное давление, то легкие его силой прижимаются к грудной клетке, и дальнейшее их движение, а также и стенок грудной полости определяется действием давления. В этих условиях давление в межплевральной полости становится больше атмосферного. На определенном этапе растяжения эластическая тяга легких не может противостоять действующему давлению, наступает разрыв легочной ткани.

Указанный механизм растяжения легких объясняет наибольшую вероятность разрыва ткани органа в момент вдоха, когда повышенному давлению в дыхательных путях не противостоят мышцы грудной клетки. Возможность возникновения разрыва легочной ткани не исключается и при выдохе. Произойти это может в том случае, если величина давления в легких превысит силу мышц, сокращение которых ведет к уменьшению объема грудной полости.

Во *втором случае* повреждение легких может быть вызвано увеличением объема грудной по-

лости и созданием со стороны межплеврального пространства усилия, большего по величине, чем это имеет место при максимальном вдохе. Такие условия возможны лишь при осуществлении акта вдоха при одновременном затруднении, ограничении или полном прекращении поступления воздуха в дыхательные пути. Давление в легких при этом снижается в сравнении с атмосферным, и величина снижения пропорциональна силе, которую развивают дыхательные мышцы, расширяющие грудную клетку.

Легкие в этих условиях подвергаются воздействию двух равных и противоположно направленных сил. Прежде всего это сила пониженного давления в легких, действие которого направлено на спадение легких. Этому действию противостоят силы сокращающихся мышц грудной клетки, вызывающих опосредованно через жидкость межплеврального пространства расширение легких. Эти силы взаимно не уравновешиваются. Количественным показателем действующих на легкие сил является величина перепада давлений между окружающей средой и легкими. Чем больше этот градиент давлений, тем ниже давление в легких, тем больше усилия мышц груди и тем больше воздействие, которое испытывает легочная ткань. При определенных значениях этого перепада прочность легочной ткани может оказаться ниже величины действующих сил, неизбежным результатом чего является разрыв ткани.

В данных условиях особенность механизма анатомических нарушений легочной ткани заключается в том, что их возникновение не является непосредственным следствием перерастяжения и собственно увеличения объема легких. Более того: чем меньше исходный объем легких, тем раньше при прочих равных условиях наступит опасный перепад давлений при создании разряжения в легких. Повреждение легких в подобных условиях является следствием прямого приложения разрушающих сил к их поверхности. Теоретические предпосылки подтверждаются практическими наблюдениями. Замечено, например, что нередко при возникновении заболевания по механизму разряжения увеличение объема грудной клетки (следовательно, и легких) происходило до величин, меньших соответствующим показателям при полном вдохе в нормальных условиях. Развитие заболевания в данных условиях возможно лишь в момент акта вдоха, когда расширяющаяся грудная клетка создает разряжение в легких.

Таким образом, непременным условием развития повреждений легочной ткани является возникновение положительного или отрицательного перепада давлений в легких и внешней среде. Наиболее часто такие условия складываются при нарушении правил использования различных дыхательных водолазных аппаратов в условиях как нормального, так и повышенного давления. Вероятность возникновения баротравмы легких

в различных видах дыхательных аппаратов неодинакова вследствие конструктивных различий и особенностей использования снаряжения. Для эффективной профилактики заболевания, успешной диагностики и правильного его лечения необходимо знать непосредственные причины, которые приводят к возникновению опасного перепада давлений при дыхании и водолазных аппаратах.

Возможности возникновения баротравмы легких сохраняются при использовании практически любой дыхательной аппаратуры. Так, принцип действия некоторых аппаратов для искусственного дыхания предусматривает повышение и понижение давления в легких (в пределах допустимых границ). При неисправности узлов и частей этих приборов (клапанов, предохранительных устройств и т.п.) в легких может возникнуть опасный перепад давлений. Отмеченное в полной мере относится к ряду образцов наркозной аппаратуры. В некоторых случаях повышение давления в легких производится путем сжатия руками мешка (дыхательного мешка) аппарата, что увеличивает опасность создания в легких значительного по величине давления. В настоящее время имеется достаточное количество фактов, свидетельствующих о развитии баротравмы легких при проведении сеансов оксигенобаротерапии. В данном случае обращает на себя внимание то обстоятельство, что заболевание развивается в несколько необычных условиях, обеспечивающий оксигенобаротерапию персонал нередко слабо знает условия его возникновения и клинические проявления, поэтому оно часто не диагностируется и не предпринимаются соответствующие лечебные мероприятия. Это в полной мере относится и к случаям развития воздушной эмболии при проведении хирургических операций как и в обычных условиях, так и под повышенным давлением. Подобные осложнения требуют надлежащей диагностики и возможно быстрого проведения лечебной рекомпрессии пострадавших.

Большинство заболеваний из общего числа анализируемых случаев возникло при использовании регенеративных аппаратов (45,3%). Относительно велика также заболеваемость в клинических условиях и при проведении сеансов оксигенобаротерапии (15,1%), несмотря на то что не все случаи этого опасного осложнения еще диагностируются.

Около 82% случаев приходится на заболевания, причиной которых является повышение внутрилегочного давления, и примерно 18% обусловлено разряжением в системе аппарат—легкие. Наиболее частая причина баротравмы — задержка дыхания в процессе снижения окружающего давления. При оценке приведенных данных следует учитывать, что в настоящее время удельный вес использования аквалангов для подводных погружений значительно возрос. Заболеваемость при работе в

аквалангах характеризует положение, когда эти аппараты использовались значительно реже регенеративного снаряжения.

Патогенез

Подавляющее большинство сообщений, посвященных баротравме легких, указывает, что заболевание развивается в случае повышения или понижения внутрилегочного давления до 80–100 мм рт.ст. (10,4–13,2 кПа). В экспериментальном исследовании Б. Адамса и И. Поляка (1932) было установлено, что такая величина перепада давления достаточна для повреждения легочной ткани. В последующем это подтверждалось как в экспериментах на животных, так и в исследовании на трупах людей. Однако практические наблюдения при фактических спусках водолазов и некоторые экспериментальные данные свидетельствуют, что заболевание может возникнуть и при значительно меньшей разнице давления в легких и окружающей среде.

В исследовании Ю.М. Полумискова (1964) было установлено, что нарушение целостности легочной ткани у животных отмечается уже при перепаде давления 10–20 мм рт.ст. (1,3–2,6 кПа). Следует отметить при этом, что при повышении внутрилегочного давления в опытах от 10 до 60 мм рт.ст. (1,3–7,8 кПа) баротравма легких не сопровождалась артериальной газовой эмболией. Появление газовых пузырьков в кровеносном русле наблюдалось лишь при большом градиенте давления. Большая величина внутрилегочного давления увеличивала вероятность появления газовой эмболии, однако даже значительный перепад (19,1–26,4 кПа) необязательно сопровождался поступлением газа в артериальную сеть.

Анализ случаев возникновения баротравмы легких у людей показывает, что иногда ее причиной являлось создание перепада порядка 30–40 мм рт.ст. (3,9–5,2 кПа). Прямые замеры величины опасного перепада у человека, по понятным причинам, осуществлены быть не могут. Однако известны случаи возникновения заболевания при включении аквалангиста под водой на дыхание в аппарат, лежащий на грунте. Величина перепада давления при этом на участке дыхательный автомат–грудь человека определяется длиной дыхательных трубок аппарата и составляет около 30–50 мм рт.ст. (3,9–6,5 кПа).

Вероятность возникновения баротравмы легких определяется, помимо величины внутрилегочного давления, некоторыми дополнительными факторами. Практика тренировочных всплытий, анализ обстоятельств возникновения заболевания свидетельствуют, что скорость повышения (понижения) внутрилегочного давления является способствующим элементом в развитии патологии. Имеются экспериментальные подтверждения индивидуальных различий в устойчивости живот-

ных в скорости создания повышенного давления в легких (Ю.М. Полумисков, 1964).

Продолжительность действия повышенного (пониженного) внутрилегочного давления непосредственно влияет на заболеваемость, что подтверждается экспериментальными данными. Так, например, в опытах А.Г. Субботы (1956) баротравма легких у животных при повышении давления в легких до 20 мм рт.ст. (2,6 кПа) возникала через 1–2 мин, а при перепаде 60 мм рт.ст. (7,8 кПа) — через 15–20 с.

Возможность развития заболевания существенно зависит от фазы дыхательного цикла, на которую приходится действие повышенного (пониженного) давления.

Повреждения легких, как было отмечено ранее, возникают вследствие их перерастяжения. Последнее возможно, если для этого нет ограничений со стороны грудной клетки. Во время выдоха сокращающиеся мышцы груди и живота создают своеобразный каркас вокруг легких, препятствуя их растяжению. Поэтому и опасность возникновения заболевания минимальна. Этим обстоятельством объясняется повышение порога опасного перепада в легких при кашле, проведении опыта Вальсальвы (до 13,2–15,8 кПа), наложении плотной повязки на грудь и живот. У трупа с перебинтованными грудью и животом разрыв легких наступает лишь при давлении 140–190 мм рт.ст. (18,4–25,0 кПа).

Предшествующее моменту развития заболевания дыхание при дополнительном сопротивлении в водолазных аппаратах является крайне неблагоприятным фактором. Физически суммируясь с величиной повышенного давления в легких, возникающего вследствие быстрого всплытия или иных причин, оно существенно снижает величину минимально опасного перепада в легких. Поэтому, например, всплытие в аквалангах и регенеративных аппаратах, снабженных загубником, более опасно по сравнению со снаряжением, имеющим полумаску. Загубник не только увеличивает дополнительное сопротивление, но также изменяет нормальный акт дыхания и затрудняет выравнивание давления в легких с гидростатическим давлением. Дыхание из свободного газового объема при всплытии в вентилируемом снаряжении по этой причине наименее опасно. Значение дополнительного сопротивления учитывается при разработке дыхательных аппаратов и методики аварийного покидания подводных объектов.

Индивидуальные анатомо-физиологические особенности воздухопроводящих путей и легких, а также функциональное состояние организма оказывают определенное влияние на вероятность возникновения заболевания. Характер разветвления, вид бронхиального дерева различны у разных людей, что обуславливает индивидуальную варибельность в распространении аэродинамической волны при повышении давления в легких и в

возникновении опасного локального расширения легочной ткани.

При баротравме наиболее часто повреждения отмечаются у корня легких, где расположены крупные сосуды и бронхи, имеется значительное количество соединительной ткани и эластичность легких наименьшая.

Различные заболевания, сопровождающиеся изменением структуры, эластичности и функции легких, изменяющие деятельность сердечно-сосудистой системы и нервно-мышечного аппарата грудной клетки, увеличивают опасность развития баротравмы легких. Особенно опасно в этом отношении наличие в легких воздушных кист, неventилируемых полостей, буллезной эмфиземы.

Аэродинамические закономерности позволяют предполагать, что некоторые свойства газов, входящих в состав дыхательных смесей, имеют определенное значение в вероятности возникновения баротравмы и что влияние этих свойств сложно и в ряде случаев противоположно. Плотность, одна из физических характеристик газа, является одним из определяющих элементов величины дополнительного сопротивления дыханию; у газов, имеющих большую плотность, больше выражен эффект аэродинамического удара. Следовательно, использование для дыхания газовой смеси с увеличенной плотностью более неблагоприятно в отношении развития заболевания. Однако большая плотность при прочих равных условиях предопределяет меньшую скорость истечения газа, что должно расцениваться как благоприятный фактор. При дыхании газовой смесью, обладающей малой вязкостью при одинаковой величине перепада давления, более медленно создается опасный градиент давления в легких за счет меньшей скорости движения газа. Малая вязкость газа способствует более быстрому перераспределению его в нефункционирующие участки легкого. Последнее обстоятельство снижает величину перепада давления и уменьшает возможность возникновения травмы легочной ткани.

Суммируя изложенное, можно предположить, что использование в аппаратах газовой смеси с высоким содержанием гелия в конечном итоге более неблагоприятно по сравнению с азотом, у которого большая плотность и меньшая вязкость. Эти теоретические предпосылки находят подтверждение в экспериментах, результаты которых свидетельствуют об относительно больших морфологических изменениях в легких животных в случае замены азота в газовой смеси на гелий при одних и тех же величинах перепада внутрилегочного давления.

В сложном механизме повреждения легочной ткани можно выделить три фактора физического характера, формирующихся в момент повышения давления в легких: растяжение легких, появление гидравлической ударной волны и отрицательно ускорения. Эти факторы являются исходными

элементами в последовательном развитии анатомических и функциональных нарушений, характерных для баротравмы легких. Повреждения, возникающие в результате механического действия давления, а также смещение органов грудной клетки сопровождаются значительными рефлекторными реакциями.

Наиболее важным следствием повышения внутрилегочного давления является перерастяжение легких, что приводит к существенным анатомическим и гемодинамическим изменениям в сердечно-сосудистой системе. Растяжение и сдавление сосудов легких вызывают повышение сопротивления току крови вплоть до полного его прекращения. Возрастает давление в легочных артериях, правом желудочке и предсердии, а также в венозном русле и прежде всего в полых венах. Скачкообразно увеличивается внутричерепное давление. Вследствие затрудненного кровотока в малом круге снижается оксигенация крови, значительно уменьшается ее поступление в левое сердце, снижается ударный и минутный объем крови; пропорционально величине внутрилегочного давления падает АД. Уменьшение артерио-венозного градиента ухудшает коронарный кровоток, обуславливает недостаточность левого сердца и развитие гипоксии.

Повышенное давление в легких и предельное увеличение их объема существенно нарушают внешнее дыхание. Экскурсии грудной клетки, как правило, прекращаются на весь период действия высокого внутрилегочного давления. Следствием перерастяжения легких за пределы их эластических свойств является нарушение целостности легочной ткани. Наступают разрыв и расслоение стенок мелких бронхов и сосудов, разрываются межальвеолярные перегородки, возникают перибронхиальные геморагии. По соединительнотканной оболочке сосудов и бронхов газ проникает в ткань легкого, развивается интерстициальная эмфизема, которая является патогенетической основой одышки, болей в груди, кашля. Характер возникающих нарушений существенно отягощается, если интерстициальная эмфизема осложняется газовой эмболией.

Повышение внутрилегочного давления и разрыв кровеносных сосудов предопределяют проникновение альвеолярного газа в кровеносную сеть легких, левое сердце и сосудистые области большого круга кровообращения, что объясняет полиморфизм клинических проявлений баротравмы. Существенную опасность для жизни пострадавших представляет попадание газовых эмболов в коронарные сосуды, что ведет к гипоксии миокарда, коллаптоидным состояниям, инфарктам и остановке сердца. Поступление свободного газа в сосуды головного мозга резко нарушает мозговое кровообращение. Кислородное голодание и расстройство питания мозга обуславливают начальное возбуждение, судороги, выраженную пода-

вленность и заторможенность, потерю сознания, развитие парезов и параличей. Газовые пузырьки могут блокировать значительную часть легочных сосудов, ухудшать газообмен в легких, вызывать общее кислородное голодание организма. Эмболия периферических сосудов ведет к местной гипоксии органов и нарушению их функции.

Следствием повреждения сосудов является легочное кровотечение, которое обычно не бывает обильным и не представляет непосредственной опасности для жизни пострадавшего. Кровь может вытекать через верхние дыхательные пути, однако чаще всего, смешиваясь с мокротой, она обнаруживается в виде розовой пены в полости рта и носа. Раздражение дыхательных путей излившейся кровью вызывает рефлекторный кашель, спазм бронхов, ателектазы.

Характер изменений функций организма существенно зависит от анатомических особенностей в месте повреждения легочной ткани. Если альвеолы не имеют общей с сосудами соединительнотканной основы, то при разрыве первично развивается газовая эмболия. В том случае, если соединительная ткань альвеол является частью периваскулярной оболочки, воздух направляется по ходу сосудистого и бронхиального ложа, развивается интерстициальная эмфизема. При значительном поступлении газа и его дальнейшем движении к корню легких возникает подкожная и медиастинальная эмфизема. Свободный газ проникает в подкожную жировую клетчатку груди, шеи и лица, сдавливает кровеносные сосуды и трахею, нарушает кровоток этих областей и затрудняет дыхание. Вследствие сдавления крупных сосудов шеи может нарушаться кровоснабжение головного мозга.

Поступление газа в средостение сопровождается давлением на крупные сосуды, механическим затруднением в расправлении легких и сокращении сердца, что в конечном итоге ухудшает оксигенацию крови, нарушает гемодинамику и ведет к кислородному голоданию тканей.

Чрезмерное расширение легких под действием повышенного давления может закончиться разрывом плевры и развитием пневмоторакса, а в случае проникновения газа в забрюшинное пространство — пневмоперитонеума. Под воздействием газа межплеврального пространства происходит нарушение расположения органов грудной клетки, следствием чего являются резкие изменения дыхания и деятельности сердца. Нарушаются газообмен в легких и транспорт крови, развивается состояние гипоксии.

Скопление газа в забрюшинном пространстве в последующем может вызвать явления асептического перитонита. При значительном количестве газа в брюшной полости он может воздействовать на уровень расположения диафрагмы и сосуды, изменяя внешнее дыхание и гемодинамику соответствующих областей.

В генезе баротравмы легких исключительное значение имеют нервные и гуморальные реакции организма. Разрыв легочной ткани и кровеносных сосудов, циркуляции газовых пузырьков в кровеносном русле, смещение органов грудной клетки при пневмотораксе и медиастинальной эмфиземе. Гипоксия миокарда и других тканей организма вызывают сильнейшее раздражение многочисленных интерорецепторов. Следствием такого интенсивного и длительного воздействия является развитие рефлекторных и гуморальных реакций, развитие плевро-пульмонального шока.

Наряду с растяжением легочной ткани большое повышение внутрилегочного давления вызывает толчкообразное перемещение крови в сосудах легких, формирование гидравлической ударной волны, а также отрицательное ускорение: торможение расправляющихся под действием давления легких стенками грудной клетки. Эти факторы вносят свою лепту в формирование поврежденной легочной ткани. Результатом их воздействия также являются разрыв легочной ткани, кровеносных сосудов, развитие интерстициальной эмфиземы и артериальной газовой эмболии. Вместе с тем многочисленные петехиальные кровоизлияния и обширные геморрагии в легочной ткани в значительной степени обусловлены гидравлической волной в сосудах и ударом легких о грудную клетку.

В процессе развития нарушений при баротравме, возникшей вследствие снижения внутрилегочного давления, имеются некоторые особенности. Главным образом, это относится к характеру гемодинамических изменений. В процессе снижения давления в легких и резкого увеличения присасывающей роли грудной клетки возрастает приток крови к правому сердцу. Давление в легочных артериях повышается, расширяется и переполняется кровью капиллярная сеть легких, увеличивается наполнение левого сердца, и соответственно величине пониженного давления в легких повышается АД, что ведет к кровоизлияниям в органы и развитию местной гипоксии. Вместе с тем, значительный приток крови по полым венам может быть причиной дилатации и острой недостаточности правого сердца с вытекающими отсюда последствиями.

Клиническая картина

Баротравма легких является одним из серьезных видов профессиональной патологии лиц, работающих в условиях повышенного давления и использующих различную дыхательную аппаратуру. Заболевание характеризуется не только большим разнообразием причин, его вызывающих, но и значительным полиморфизмом симптомов и интенсивностью их проявления, особенностями в течении и возможными осложнениями. Величина перепада внутрилегочного давления, скорость его нарастания, продолжительность воздействия,

анатомо-физиологические особенности и другие способствующие факторы не только влияют на вероятность возникновения заболевания, но также определяют степень растяжения и повреждения легочной ткани, количественную характеристику и локализацию газовых эмболов и в конечном итоге обуславливают различия в клинических проявлениях, тяжести и течении болезни.

Анализ данных литературы, а также практические наблюдения за возникновением и развитием заболевания у пострадавших позволяют выделить несколько клинических форм этой патологии.

Баротравматическая эмфизема в клиническом отношении достаточно полиморфна. Различаются три ее разновидности.

Баротравматическая интерстициальная эмфизема легких

Баротравматическая интерстициальная эмфизема легких имеет мало общего с эмфиземой легких, наблюдаемой в клинике внутренних болезней. Прежде всего баротравматическая эмфизема легких — не хроническое, а острое заболевание, поэтому и клиника ее более динамична. Особенность механизма развития этой формы заболевания заключается прежде всего в том, что в результате возникшего повышения (понижения) давления в легких по сравнению с окружающим повреждению легочной ткани носят относительно ограниченный характер и, как правило, нерезко выражены.

Пострадавшие, как правило, четко отмечают момент повреждения легких. Самочувствие и общее состояние в большинстве случаев вначале остаются вполне удовлетворительными, и нередко обращение за помощью оттягивается на несколько часов после возникновения заболевания. Беспокоят легкие боли в груди, чаще усиливающиеся при вдохе, головокружение, небольшая слабость, возрастающая при физических нагрузках. Цианоз кожных покровов лица и слизистых оболочек нехарактерен для этих больных, чаще отмечается некоторая бледность. Одышка, практически не регистрируемая в покое, выявляется уже при незначительной физической работе. Кашель бывает, но не всегда. Дыхательная подвижность грудной клетки сохранена, однако из-за болей пострадавший щадит ее. Перкуторное и аускультативное обследование вследствие ограниченности повреждения часто не выявляет каких-либо характерных изменений. Иногда при аускультации отмечается ослабленное дыхание; если есть хрипы, то они влажные, разного калибра и на ограниченном участке. Пульс может быть учащен, артериальное кровяное давление — в обычных пределах или несколько понижено. Границы сердца не изменены. Рентгенологическое обследование, как правило, ничего характерного для типичной эмфиземы легких не выявляет. Достаточно часто отмечается усиление бронхосудистого рисунка легких.

Правильная диагностика заболевания, помимо скудных его клинических признаков, в значительной мере основывается на тщательном учете и анализе допущенных ошибок при пользовании дыхательной аппаратурой, а также условий, способствовавших возникновению перепада давления в легких и окружающей среде.

Баротравматическая подкожная и медиастинальная эмфизема

Баротравматическая подкожная и медиастинальная эмфизема развивается вследствие нарушения целостности легких и поступления газа в соединительную ткань и жировые образования средостения. Газ, распространяясь по претрахеальной клетчатке, попадает под кожу груди, заполняет яремную и подключичную ямки, появляется под кожей шеи и лица. Состояние пострадавшего в значительной мере определяется степенью выраженности эмфиземы. При значительном скоплении газа в средостении состояние больного прогрессивно ухудшается вследствие сдавления больших вен, раздражения перикарда и смещения органов средостения. Могут возникать глубокие нарушения дыхания и кровообращения.

В случае умеренно выраженного баротравматического медиастинита клиника не столь динамична. Сразу после возникновения баротравмы самочувствие больного остается удовлетворительным, и ухудшение в состоянии нарастает постепенно. Отмечаются легкие боли и неприятные ощущения за грудиной, затруднения при дыхании, неустойчивый пульс. Перкуссия и рентгенологическое обследование обычно обнаруживают наличие свободного газа в средостении и под кожей груди. Поступление газа в подкожную жировую клетчатку определяется по характерной крепитации, измененным чертам лица больного. При проникновении газа из средостения в брюшную полость развивается баротравматический пневмоперитонит с клиническими признаками, характерными для «асептического перитонита».

Баротравматическая эмфизема легких

Баротравматическая эмфизема легких, осложненная газовой эмболией, характеризуется относительно медленным нарастанием клинических признаков в начале заболевания. Состояние больных на протяжении нескольких часов может оставаться удовлетворительным, как и в случае баротравматической интерстициальной эмфиземы. Позже, с поступлением газа через просветы разорванных сосудов в артериальную сеть, развиваются характерные симптомы газовой эмболии. Состояние больного прогрессивно ухудшается, нарастает слабость, усиливаются боли в груди, появляются одышка, затрудненное дыхание, приступообразный болезненный кашель с выделением мокроты, в которой может быть примесь крови. Позднее при нарастании симптомов заболевания

обращает на себя внимание тяжелое пассивное положение больного, пепельно-серый цианоз. Экскурсии грудной клетки незначительны, дыхание частое и поверхностное. При аускультации дыхание жесткое, выслушиваются влажные хрипы. Пульс частый, нитевидный, артериальное кровяное давление понижено, тоны сердца глухие. Иногда отмечаются очаговые симптомы поражения ЦНС. При рентгенологическом обследовании могут обнаруживаться участки ограниченной эмфиземы, газовые скопления по ходу сосудисто-бронхиального ложа.

Важность выделения этой формы баротравмы легких объясняется не только патогенетическими аспектами, но и клиническими особенностями развития и протекания заболевания: тяжелым проявлением газовой эмболии может предшествовать относительно спокойное течение баротравматической эмфиземы.

Баротравматический пневмоторакс развивается при повреждении легочной ткани и плевры и поступлении газа в плевральную полость. Закрытый пневмоторакс, если он не сопровождается развитием медиастинальной эмфиземы и газовой эмболии, не вызывает значительных расстройств функций организма. Дыхательная функция и оксигенация крови достаточно компенсируются деятельностью другого легкого. Открытый или клапанный пневмоторакс протекает тяжелее и характеризуется резкой начальной болью в груди, значительной одышкой и упадком сердечной деятельности. Тяжелое состояние больного обусловлено не только выпадением функции одного легкого, но также смещением в здоровую сторону органов средостения, сдавлением крупных сосудов, нарушением кровообращения и интенсивным рефлекторным раздражением нервных узлов, что ведет к развитию плевропюльмонального шока. Особенно неблагоприятны дыхательные колебания средостения, его смещения при вдохе в сторону пневмоторакса, а при выдохе — в противоположную. Усиливают состояние гипоксии и гиперкапнии уменьшение присасывающей роли грудной клетки и маятникообразные перемещения при дыхании альвеолярного газа из одного легкого в другое, что затрудняет приток свежего воздуха, ухудшает легочную вентиляцию.

Пострадавшие не выглядят подавленными, динамичными, лицо бледное и синюшное. Дыхание частое и поверхностное, на пораженной стороне отсутствуют дыхательные шумы, легкое неподвижно, голосовое дрожание не определяется; при перкуссии обнаруживается тимпанит. Пульс нитевидный, сердечный толчок и сердечная тупость смещены в здоровую сторону. При рентгенологическом обследовании на стороне поражения определяются поджатие края легкого к корню, газ в плевральной полости. Тяжелое состояние пострадавших без принятия надлежащих мер быстро прогрессирует. Пневмоторакс может

развиться у пострадавших в процессе проведения лечебной рекомпрессии, особенно в период снижения давления в камере.

Баротравматическая газовая эмболия характеризуется тяжелым началом (как следствие повреждения легких, кровеносных сосудов) и проникновением газовых пузырьков в кровеносное русло. Плевропюльмональный шок, резкие нарушения дыхания и кровотока клинически проявляются характерным симптомокомплексом.

Пострадавшие жалуются на внезапно возникшие сильные боли в груди, слабость, одышку, головокружение. При осмотре отмечаются выраженная адинамия, цианоз лица и конечностей, сопорозное, заторможенное состояние, невнятная речь. Может наблюдаться потеря сознания. Дыхание частое и поверхностное с болезненным выдохом, мучительный кашель, выделение пенистой мокроты с примесью крови. Подвижность грудной клетки ограничена, местами определяется укорочением перкуторного звука на пораженной стороне, отмечаются обильные крепитирующие хрипы. В нижних отделах легких могут быть коробочный оттенок звука, влажные хрипы. Экскурсия легких ограничена. Пульс частый, слабого наполнения и напряжения, артериальное кровяное давление понижено, границы сердца обычно не изменены, тоны глухие, на верхушке иногда выслушивается легкий шум, могут отмечаться явления энцефалопатии (парестезии, неравномерность рефлексов, нарушения тонуса мышц и координации движений), изменения в деятельности зрительного анализатора, судороги эпилептиформного характера, развитие парезов и параличей.

При рентгенологическом обследовании обычно обнаруживаются характерные повреждения легких. Обычно выявляются затемнения различной интенсивности в разных отделах легочных полей, перемежающиеся с участками просветления; нередко, чаще в нижних участках легкого, отмечается локальная эмфизема; иногда обнаруживаются множество мелких, местами сливающихся очагов с диффузными контурами, линейные тени, ограничение подвижности купола диафрагмы, уплотнение прикорневой зоны.

В течении баротравматической эмболии наблюдается некоторая периодичность, когда относительное улучшение в состоянии больного сменяется заметным ухудшением, что, по-видимому, связано с перемещением газовых эмболов по кровеносному руслу.

Смешанная форма баротравмы легких встречается нередко в практике подводных погружений при использовании различных видов дыхательной аппаратуры. Как и при других видах патологии, при баротравме легких могут выявляться симптомы, характерные для той или иной формы этого состояния. Так, клинические признаки баротравматической газовой эмболии могут сочетаться с пневмотораксом, баротравматическая интереси-

циальная эмфизема легких — с симптомами подкожной или медиастинальной эмфиземы.

Диагностика

Дифференциальная диагностика баротравмы легких и других видов профессиональной патологии водолазов основывается на особенностях симптоматологии заболеваний, знании условий их возникновения, анализе характера допущенных ошибок в использовании снаряжения и, как правило, не представляет затруднений. Более сложно разграничить клинические признаки баротравмы легких и барогипертензии. Это обусловлено тем обстоятельством, что барогипертензия является как бы первой стадией развития баротравмы легких, когда величина внутрилегочного давления и интенсивность других факторов еще недостаточны для возникновения повреждения легочной ткани. Вследствие этого барогипертензия и баротравма легких, имея много общего в механизме развития, могут иметь и сходные клинические проявления. При дифференциальной диагностике следует принимать во внимание, что барогипертензия развивается не столь быстро, после определенного времени дыхания под избыточным давлением, тогда как баротравме свойственно острое начало, пострадавшие в большинстве случаев сразу же отмечают появление острой боли в груди. Для барогипертензии не характерно нарастание интенсивности проявления после выключения из аппарата, тогда как при баротравме типично прогрессирующее ухудшение состояния пострадавшего, если не предпринимается радикальная терапия. Доминирующими симптомами при барогипертензии являются сильная головная боль, тошнота (рвота), психическая подавленность пострадавшего, что не всегда характерно для баротравмы. Если же при баротравме легких наблюдается заторможенность, сопорозное состояние, то всегда имеются и другие признаки газовой эмболии и неуклонное ухудшение состояния больного. Существенно помогают диагностике выявление и тщательный анализ условия и непосредственных причин заболевания.

Осложнения

При баротравме легких осложнения различного рода наблюдаются практически всегда. Следствием травмы легочной ткани и кровоизлияний, нарушения вентиляции и кровоснабжения легких являются бронхопневмонии и бронхиты. Эти последствия баротравмы наблюдаются достаточно часто и выступают как логическое звено генеза основного заболевания, иногда даже в случае ликвидации свободных газовых образований в легких и газовых пузырьков в кровеносном русле в процессе лечебной рекомпрессии. Вместе с тем при баротравме легких отмечаются и такие

тяжелые осложнения, причина появления которых объясняется только поздним началом и неполноценностью радикального лечения или его отсутствием.

Среди этих последствий наиболее часто наблюдаются различные расстройства сердечно-сосудистой деятельности, которые имеют общую патогенетическую основу — недостаточное кровоснабжение миокарда. Гипоксия сердечной мышцы является следствием нарушения легочно-сердечной гемодинамики и гипоксемии, рефлекторного коронарораспазма и эмболии венечных сосудов, развития микроинфарктов и кардиосклероза. Обычно таких больных выписывают с диагнозами: сердечно-сосудистая недостаточность той или иной степени, миокардиодистрофия, состояние после перенесенного миокардита, сердечно-сосудистая дистония, стенокардия.

Другую группу составляют легочные осложнения. Острое нарушение питания легочной ткани, внутритканевые и внутрибронхиальные кровоизлияния, нарушения дренажа и ателектазы, бурное развитие микрофлоры обуславливают возникновение гнойных воспалений (абсцесс, гангрена легких), а также пневмоний и плевритов.

Недостаточность или отсутствие радикальной терапии баротравмы легких является предпосылкой осложнений цереброспинального характера, проявляющихся в расстройстве чувствительности, парезами и параличами. В основе этих нарушений лежат существенные изменения в кровоснабжении соответствующих областей и развитие необратимых изменений.

Результатом осложнений баротравмы легких, развившихся вследствие неполноценности лечебных мероприятий, в подавляющем большинстве случаев является стойкая утрата трудоспособности той или иной степени.

Анализ заболеваемости у водолазов профессионалов, проведенный В.Я. Назаркиным (1979) в период с 1955 по 1975 гг., свидетельствует о значительном количестве осложнений при баротравме легких — 62,3% к числу оставшихся в живых. Из общего числа заболевших (96 человек) 35 пациентов погибли (36,5%) и лишь у 14 (14,6%) осложнения не зарегистрированы и наступило выздоровление после проведенных лечебных мероприятий. Однако усредненные данные не дают полного представления о последствиях заболевания. Более информативен анализ по двум группам заболевших: подвергнутых лечебной рекомпрессии и получавших только симптоматическое лечение.

Обращает на себя внимание относительно большое число случаев заболеваний, при которых не проводилась радикальная терапия (47,0%), неизбежным результатом чего является очень высокая смертность (75,5%) среди этого контингента пострадавших. В числе последних 7 случаев (14%), когда для лечения применялась гипербарическая

оксигенация при 1–2 кгс/см², вследствие явной недостаточности лечебного давления эти пострадавшие погибли. В группе, получавшей только симптоматическое лечение, нет ни одного случая выздоровления, и у всех оставшихся в живых (100%) возникли различные осложнения с последующей стойкой утратой трудоспособности.

Среди больных, прошедших лечебную рекомпрессию, летальность составила 2%, в 27,5% не было осложнений и выздоровление наступило после проведения радикальной терапии. По отношению к оставшимся в живых осложнения отмечены у 58% пострадавших, из них у 6 (12%) после дополнительного стационарного лечения наступило излечение и у 23 (16%) возникла утрата трудоспособности.

Таким образом, осложнения при баротравме легких даже при проведении лечебной рекомпрессии являются достаточно частым явлением. При отсутствии рекомпрессии большинство больных погибает, а у оставшихся в живых развиваются стойкие нарушения функций организма.

Лечение

Баротравма легких независимо от клинической формы должна рассматриваться как тяжелое заболевание. Даже в случае незначительной интенсивности симптомов и относительно удовлетворительного состояния пострадавшего не может быть уверенности в том, что газ не попал в сосудистую систему и в последующем не разовьются грозные симптомы эмболии. Помощь больному должна быть оказана в возможно короткий срок.

После освобождения от снаряжения и стесняющей одежды пострадавшего укладывают на живот; голова должна быть несколько ниже туловища и повернута на бок. Для ускорения разделения гидрокомбинезон и ремни аппарата разрезают. Необходимо возможно раньше перевести больного на дыхание кислородом (из ингалятора, аппарата ИВЛ или регенеративного аппарата, снабженного полумаской и отсоединенной от регенеративной коробки трубкой выдоха). Дыхание кислородом способствует уменьшению гипоксии и рассасыванию газовых пузырьков в кровеносном русле. Результаты экспериментальных исследований на животных (Ю.М. Полумисков, 1964) свидетельствуют о более благоприятном течении баротравмы легких, если животные до и после возникновения заболевания дышали кислородом.

При резко выраженных нарушениях дыхания применяют ИВЛ. Абсолютными показаниями к ее проведению являются отсутствие спонтанного дыхания, резкая гиповентиляция и патологические ритмы дыхания. Перед тем как приступить к ИВЛ, необходимо произвести ревизию верхних дыхательных путей, удалить из полости рта и носа слизь, сгустки крови, рвотные массы и предупред-

дить западение языка, выдвинув вперед нижнюю челюсть.

Неправильно проводимая вентиляция легких может ухудшить состояние больного, поэтому важно соблюдать параметры дыхательного объема, частоты дыхания и соотношение времени вдоха и выдоха. При вдувании воздуха с последующим пассивным выдохом внутриальвеолярное давление на вдохе вместо отрицательного становится положительным. Перераздувание легких может существенно повысить внутрилегочное давление, что нарушает гемодинамику, вызывает опасность дополнительного повреждения легочной ткани и поступления газовых пузырьков в сосудистую сеть.

В случае развития у пострадавшего пневмоторакса искусственная вентиляция производится при обязательном устранении внутриплеврального сдавления легких. При вдувании воздуха в легкие он может поступать в плевральную полость, вызывать смещение средостения, сдавливать легкие и резко нарушать их функцию. Особенно опасен в этом отношении напряженный пневмоторакс, характеризующийся скоплением воздуха в плевральной полости под давлением вследствие образования своеобразного клапана в поврежденной зоне легкого. При малейшем подозрении на пневмоторакс ИВЛ должно предшествовать дренирование плевральной полости. Прокол полости производится по среднеключичной линии по верхнему краю ребра во 2-м или 3-м межреберье иглой с широким просветом.

Перед началом ИВЛ и в процессе ее проведения никаких стимуляторов дыхания применять не следует. Это относится как к дыхательным analeптикам центрального действия [никетамид (Кордиамин*), коразол[®]], так и к рефлекторным стимуляторам типа цититона, лобелина, цитизина, которые мало эффективны и в данном случае иногда опасны. В случае нарушения дыхания вследствие ларингоспазма применяют спазмолитические и противогистаминные препараты.

В случае прекращения сердечной деятельности проводят непрямой (наружный) массаж сердца.

При возбуждении пострадавшего, развитии судорожного приступа назначают внутримышечное введение раствора тримеперидина (Промедола*) 2% — 1 мл или диазепам (Седуксена*) 0,5% — 1–2 мл. Для подавления кашлевого рефлекса применяют кодеин по 0,01–0,02, дионин[®] по 0,02.

Легочное кровотечение как таковое не представляет опасности для организма и поэтому не требует никаких терапевтических вмешательств, за исключением периодически проводимого туалета верхних дыхательных путей.

Все лечебные мероприятия по восстановлению функций дыхания и сердечно-сосудистой системы, а также другая медикаментозная терапия ни в коей мере не должны быть причиной задержки начала лечебной рекомпрессии. Указанные вме-

шатательства при необходимости проводятся и в процессе рекомпрессии. Во всех случаях баротравмы легких необходимо исключить всякие физические нагрузки, обследование и перемещение больного следует проводить в положении лежа и на носилках.

Радикальным методом лечения заболевания является лечебная рекомпрессия, в процессе которой пропорционально внешнему давлению уменьшается объем газовых пузырьков в кровеносном русле, увеличивается газовая емкость организма, что способствует растворению эмболов, а также улучшается оксигенация крови и уменьшается степень гипоксии вследствие увеличения парциального давления кислорода в плазме. В значительном количестве случаев остановка дыхания, сердечной деятельности и гибель пострадавших наступают в первые минуты после возникновения баротравмы. Поэтому эффективность лечения (а в ряде случаев и жизнь больного) зависит от того, насколько быстро применена рекомпрессия. Опыт показывает, что при невозможности проведения лечебной рекомпрессии сразу после возникновения заболевания показания к ее применению сохраняются на протяжении 3–4 сут. У места проведения водолазных спусков должна быть готовая к немедленному использованию декомпрессионная камера, а в случае ее отсутствия обеспечивающий спуск персонал должен знать место нахождения ближайшей камеры и предусмотреть возможность быстрой доставки пострадавшего для проведения радикального лечения.

Лечебная рекомпрессия проводится под руководством врача-физиолога, а при его отсутствии руководство осуществляет водолазный специалист (старший инструктор). В этом случае принимаются меры к срочному вызову врача. Организация, техническое обеспечение, правила и методика лечебной рекомпрессии регламентируются соответствующими документами и инструкциями (Правилами водолазной службы и Инструкцией по лечению профессиональных заболеваний водолазов).

В декомпрессионной камере вместе с больным должен быть врач. Давление в камере, как правило, повышается с максимально возможной скоростью. Выбор величины максимального лечебного давления, длительность экспозиции и режима декомпрессии определяются характером и тяжестью клинических проявлений заболевания, состоянием больного и обратной динамикой симптомов в процессе компрессии и в период экспозиции под давлением. В случае исчезновения признаков заболевания в ходе повышения давления в камере до 7 кгс/см² (0,7 МПа) или в течение первых 5 мин экспозиции под этим давлением процесс компрессии прекращается, больной выдерживается под давлением до 60 мин, и избирается соответствующий режим декомпрессии. В зависимости от состояния больного и восстановления нарушенных функций продолжительность экспозиции под

давлением 7 кгс/см² по усмотрению врача может быть увеличена до 2–4 ч.

Если в процессе компрессии и первых 15 мин выдержки под давлением 7 кгс/см² не отмечается заметного улучшения в состоянии больного, давление в камере повышают до 10 кгс/см² (1,0 МПа). При отсутствии гелия повышение давления осуществляют подачей воздуха. В этом случае продолжительность пребывания под максимальным давлением не должна превышать 15 мин, после чего следует начинать декомпрессию. Обычно такая длительность экспозиции под давлением не всегда достаточна для полного растворения газовых пузырьков и нормализации функций организма. В этом случае рекомендуется по режиму снизить давление до 7 кгс/см² (0,7 МПа). По показаниям выдержка под этим давлением может быть продолжена до 2 ч, после чего избирается соответствующий режим декомпрессии. При наличии гелия давление с 7 до 10 кгс/см² повышают подачей его в камеру. В этом случае больной находится под давлением 10 кгс/см² до полного исчезновения или явной стабилизации симптомов заболевания. Как правило, если после 2–3-часовой экспозиции признаки поражения не ликвидируются, то это свидетельствует о развитии необратимых изменений. Для замедления накопления углекислого газа, сокращения времени вентиляции и экономии гелия в барокамере рекомендуется применять систему полузамкнутой вентиляции с использованием инжектора.

В случае, когда имеются декомпрессионные камеры, рассчитанные лишь на рабочее давление 5–7 кгс/см², лечебную рекомпрессию следует проводить при максимально возможном давлении, выдерживая пострадавшего в этих условиях до полной ликвидации симптомов заболевания. Однако такая величина давления при рекомпрессии в случае тяжелой формы баротравмы легких в большинстве случаев недостаточна, и лечение неполноценно.

При выборе режима лечебной рекомпрессии, особенно при определении длительности экспозиции под максимальным лечебным давлением, следует обязательно учитывать величину парциального давления кислорода в газовой смеси и время дыхания водолаза этой смесью в процессе предшествующего заболеванию спуска под воду. Суммарное время дыхания в условиях повышенного рО₂ как в процессе водолазного спуска, так и в период лечебной рекомпрессии не должно превышать допустимых сроков, обеспечивающих профилактику отравления кислородом.

В камере в период декомпрессии может развиться пневмоторакс, о чем свидетельствует резкое ухудшение состояния больного. В этом случае необходимо приостановить декомпрессию, повысить давление на 0,5 кгс/см² и удалить газ из плевральной полости. Обычно прокол производят по задней подмышечной линии в 7-м

межреберье, воздух отсасывают 200-граммовым шприцем. В ходе дальнейшей декомпрессии по показаниям осуществляют повторное удаление газа из плевральной полости.

В целях профилактики пневмонии в период декомпрессии назначают антибактериальные препараты. После завершения лечебной рекомпрессии пострадавший находится в непосредственной близости от камеры в течение 6 ч, после чего его направляют в стационар для проведения превентивного лечения возможных осложнений заболевания.

Профилактика

Профилактика баротравмы легких, как и других видов профессиональной патологии водолазов, носит комплексный характер, начиная от первичного медицинского отбора и кончая организацией и обеспечением погружений под воду. Непосредственная профилактика заболевания заключается в соблюдении правил водолазных спусков, грамотном использовании дыхательной аппаратуры и недопущении возникновения причин развития заболевания.

Перед каждым спуском должен проводиться медицинский осмотр и инструктаж спускающихся; от погружения отстраняются лица с воспалением верхних дыхательных путей. Обнаруженные в ходе рабочей проверки снаряжения неисправности в работе частей аппарата подлежат устранению. Объем газа, подаваемого в дыхательный мешок ручным пускателем при промывке системы аппарат—легкие, должен быть достаточным для полного вдоха. Одинаково опасны как малое количество газа в мешке, так и его избыток.

Скорость погружения в регенеративном аппарате должна соответствовать скорости поступления газа в дыхательный мешок. Особенно опасны в этом отношении срыв водолаза со спускового конца и падение на грунт или внезапное увеличение глубины по каким-либо другим причинам. Подъем на поверхность не должен сопровождаться переполнением дыхательного мешка, и скорость всплытия, таким образом, предопределяется скоростью вытравливания газа из мешка через травящий клапан. Подъем с грунта в акваланге осуществляется со скоростью всплывающих пузырьков выдыхаемого газа. При подъеме недопустима задержка дыхания.

В процессе работы в регенеративном снаряжении следует не допускать резких воздействий на дыхательный мешок (удары, надавливания и т.п.). Для предупреждения вытравливания газовой смеси из мешка травящий клапан под водой необходимо закрывать на все время работы в положении на спине, при прохождении узких мест и не выбрасывать загубник изо рта. При включении под водой на дыхание в акваланг дыхательный автомат его должен быть на уровне груди подводника.

Водолаза, потерявшего сознание под водой, поднимать на поверхность следует с умеренной скоростью, чтобы предупредить повышение давления в системе аппарат—легкие.

После подъема на поверхность и возобновления дыхания через поврежденные сосуды в кровеносную сеть может проникать воздух, обуславливая развитие газовой эмболии.

Список литературы

См. [20]

Нарушение контроля дыхания

17.1. Физиология дыхания во время сна

А.М. Белов

Введение

Сон — сложноорганизованный, жизненно необходимый, циклический, физиологический процесс с характерным изменением уровня сознания. Сон важен для восстановления энергетических затрат, иммунитета, процессов памяти, психоэмоционального состояния, половой активности, уровня дневной активности, энергичности и работоспособности. Современные исследования показывают, что во время глубокого сна создаются оптимальные условия для «вымывания» из мозга продуктов его жизнедеятельности, в частности амилоида, характерного для болезни Альцгеймера. Для обеспечения оптимального здоровья взрослый человек должен регулярно спать ночью не менее 7 ч. Регулярный ночной сон менее 7 ч сопровождается неблагоприятными исходами, включающими увеличение веса и ожирение, диабет, гипертензию, заболевания сердца и инсульты, депрессию и повышенный риск смерти, а также сочетается с угнетением иммунитета, нарастанием болевого синдрома, снижением работоспособности, увеличением количества профессиональных ошибок и более высоким риском несчастных случаев и аварий [43].

Во время сна возникают специфические условия регуляции, способствующие возникновению расстройств дыхания во сне. Данные явления широко распространены в общей популяции, сопряжены с риском развития жизненно опасных осложнений и вместе с тем при правильном подходе эффективно лечатся и контролируются. Понимание и успешное лечение данных проблем во многом способствовало развитию медицины сна и связанных с ней технологий.

Сон и состояние бодрствования

Сон и бодрствование — процессы, регулируемые различными зонами головного мозга с вовлечением различных нейромедиаторов. Активацию мозга во время бодрствования обеспечивают серотонин, норадреналин, гистамин, допамин, орек-

син, ацетилхолин и группы клеток, содержащих глутамат. На энцефалограмме данная активность мозга проявляется относительно низкоамплитудными и быстрыми волнами. В регуляцию бодрствования вовлечены ядра моста и продолговатого мозга, клетки голубого пятна, тубермамиллярные ядра, зоны латерального гипоталамуса, а также зоны переднего мозга и ретикулярной формации.

Объективная оценка и анализ сна осуществляются при мониторинговании ряда отведений ЭЭГ (F4-M1, F3-M2, C4-M1, C3-M2, O2-M1, O1-M2), электроокулограммы и подбородочной электромиограммы [2]. В процессе сна выделяют два различных физиологических состояния: сон без быстрых движений глаз (non rapid eye movement sleep — NREM) и сон с быстрыми движениями глаз (rapid eye movement sleep — REM). При анализе NREM-сна выделяют 3 стадии: N1 — поверхностный сон, N2 — устойчивый сон и N3 — глубокий сон. REM-сон отмечается как стадия R. Сон представляет собой циклический процесс, при этом каждый эпизод NREM-сна сменяется эпизодом REM-сна приблизительно каждые 90 мин (рис. 17.1).

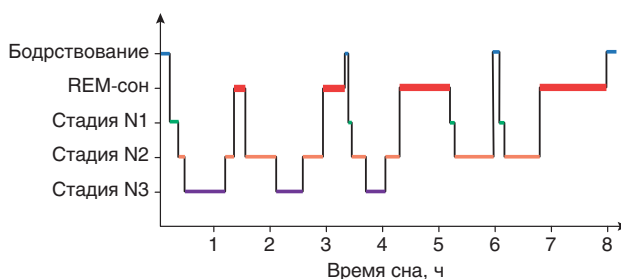


Рис. 17.1. Гистограмма сна здорового молодого человека

NREM-сон рассматривают как восстановительный сон без сновидений. Его вызывает и поддерживает система нейронов, подавляющая системы активации мозга при бодрствовании. Основные группы клеток, обеспечивающих ингибирующую систему, включают нейроны вентролатеральной преоптической и передней области гипоталамуса и нейроны базальной зоны переднего мозга. Эти клетки синтезируют и секретируют ингибиторные нейромедиаторы: ГАМК и нейропептид галанин. Прямой подавляющий эффект ГАМК на систему активации мозга в комбинации с активацией кортикальных ингибирующих ГАМК нейронов со-

проводится относительно высокоамплитудной и медленноволновой ЭЭГ-активностью, характерной для NREM-сна в сочетании со снижением тонуса постуральных мышц [41, 15].

REM-сон, называемый также парадоксальный сон, представляет собой более активное состояние мозга и ассоциируется с периодом сновидений в сочетании с атонией скелетных мышц. Во время REM-сна происходит реактивация холинергических нейронов моста мозга и базальных зон переднего мозга с восходящей кортикальной активацией. Это приводит к появлению характерной для REM-сна низкоамплитудной и быстрой ЭЭГ-активности. Одновременно посредством нисходящих путей к медиальным и вентральным рогам спинного мозга происходит ингибирование спинальной моторной активности с атонией скелетных мышц за счет повышенной выработки глицина (основной медиатора) и ГАМК [38]. Угнетение активности мышц верхних дыхательных путей, по-видимому, вовлекает другие механизмы. Подавление активности *m. genioglossus* во время REM-сна происходит за счет двух дополнительных механизмов:

- 1) уменьшения норадренолиновых и серотониновых возбуждающих импульсов в моторных путях *n. hypoglossus*;
- 2) ингибирования, вызванного недавно идентифицированным мускариновым рецепторным механизмом, опосредованным калиевыми каналами, связанными с G-протеином [17].

Нейрональные системы, обеспечивающие бодрствование и NREM-сон, состоят во взаимно противоположных отношениях. Бодрствование обеспечивает активацию мозга и одновременно подавляет способствующую сну ГАМК-систему, в то время как сон активует ГАМК-систему с одновременным подавлением нейрональной системы, обеспечивающей бодрствование. Для стабилизации условий регуляции данного физиологического антагонизма состояний «сон—бодрствование» требует полного перехода от одного состояния к другому. Краткосрочные переходы от состояния бодрствования ко сну и наоборот приводят к нестабильности различных физиологических функций, включая дыхание.

Физиология сна сопряжена с изменением условий регуляции и функционирования респираторной системы, что при наличии дополнительных факторов может привести к развитию клинически значимых и жизненно опасных расстройств дыхания во время сна.

Регуляция дыхания

В сложной нейрональной системе ствола мозга, регулирующей дыхание, можно выделить 3 основных компонента.

1. **Респираторные нейроны** — нейроны, генерирующие ритм дыхания и передающие эту рит-

мическую активность другим компонентам респираторной нейрональной сети.

2. **Респираторные нейрональные моторные пути**, иннервирующие и активирующие первичные и вторичные дыхательные мышцы. Первичные дыхательные мышцы (диафрагма) генерируют воздушный дыхательный поток, тогда как вторичные (вспомогательные) респираторные мышцы либо существенно модулируют пассаж воздуха (например, фарингеальные мышцы, поддерживающие просвет верхних дыхательных путей), либо способствуют акту дыхания (например, межреберные мышцы, расширяющие и стабилизирующие грудную клетку).
3. **Хемосенсорные нейроны**, определяющие изменения газового состава крови и мозговой внеклеточной жидкости и вызывающие соответствующий физиологический ответ респираторной системы.

Рассмотрим структуру и функционирование данных компонентов с учетом влияния процесса сна.

Респираторные нейроны

Респираторный центр представляет собой сложноорганизованную нейрональную сеть. Два основных кластера этих нейронов расположены в продолговатом мозге и формируют дорсальную и вентральную респираторные группы. Среди респираторных нейронов выделяют проприобульбарные и бульбоспинальные премотонейроны [21]. Проприобульбарные нейроны образуют связи и влияют на активность других медуллярных респираторных нейронов и не имеют соединений с мотонейронами. Бульбоспинальные премотонейроны соединены со спинальными мотонейронами, иннервирующими респираторные мышцы.

В генерации вдоха и основного респираторного ритма у млекопитающих основную функцию выполняют проприобульбарные респираторные нейроны комплекса пре-Ботзингер [39]. Нейроны данного комплекса во время вдоха активируют бульбоспинальные нейроны дыхательного центра, которые, в свою очередь, активируют спинальные инспираторные мотонейроны диафрагмы и межреберных мышц. В моделях на животных инактивация комплекса пре-Ботзингер ведет к атаксическому дыханию и центральному апноэ, особенно в период сна [18, 28]. Через комплекс пре-Ботзингер также реализуется ингибирующий респираторный эффект опиоидов [29].

Для обеспечения выдоха экспираторные нейроны комплекса Ботзингер ингибируют инспираторные пре-мотонейроны и мотонейроны, что ассоциируется с повышением возбудимости спинальных экспираторных мотонейронов.

Автономный, бессознательный ритм дыхания генерируется свойствами мембран и связями индивидуальных нейронов в респираторной сети. В 1974 г. две группы исследователей сообщили о

снижении медулярной респираторной активности во время NREM-сна [32, 35]. Количественный анализ показал, что активность большинства респираторных нейронов ствола мозга во время NREM-сна ниже, чем во время бодрствования, но степень снижения активности неодинакова для разных нейронов [33]. Характерно, что эффект сна на респираторный нейрон пропорционален количеству нереспираторной активности в общей активности нейрона [6]. Респираторные нейроны, активность которых отражает большое количество тонических воздействий, больше подвержены ингибирующему эффекту сна по сравнению с четко запрограммированными респираторными нейронами. Типичные респираторные нейроны не показывают существенных изменений активности при переходе от расслабленного бодрствования к NREM-сну, и дифференцировать эти состояния по активности данных респираторных нейронов невозможно.

Таким образом, для респираторной ритмичности необходим также достаточный уровень тонического возбуждения, основным источником которого являются нейрональная система поддержания бодрствования и импульсация центральных и периферических хеморецепторов. Процесс сна, нейродепрессивные препараты или ослабленная хеморецепторная импульсация могут привести к нарушению респираторного ритма и возникновению центральных апноэ. Отсюда следует важный физиологический принцип: *для стабильной центральной генерации респираторного ритма необходим достаточный уровень тонического возбуждения.*

Респираторные нейрональные моторные пулы и мышечная активность

В активности респираторных мышц можно выделить фазическую электромиографическую активность, соответствующую ритму дыхания, и тони-

ческую, неритмическую, постоянную активность. Различные дыхательные мышцы имеют разные уровни данной активности. Например, активность диафрагмы — практически исключительно ритмичная и фазическая, тогда как мышцы верхних дыхательных путей, межреберные мышцы, мышцы живота показывают в разной степени оба вида активности. Физиологической основой этих вариаций является неодинаковая степень чувствительности различных респираторных моторных нейронов к генерируемым респираторным импульсам [31]. Одни респираторные мотонейронные пулы практически полностью управляются нейронами, генерирующими ритм дыхания, и слабо реагируют на другие импульсы. Напротив, другие респираторные мотонейронные пулы мало реагируют на респираторные импульсы, и их активность определяется нереспираторными тоническими влияниями.

Исследования показывают, что во время сна происходит преимущественно подавление тонического компонента моторной активности, наиболее выраженное в период REM-сна (рис. 17.2) Снижение тонической активности фарингеальных мышц функционально выражается в повышенной коллаптоидности глотки, а межреберных мышц — в повышении комплаенса грудной стенки и снижении остаточной функциональной емкости. Основным источником тонической активности для подъязычных мотонейронов являются норадренергическая и глутаматергическая импульсация, являющиеся важными компонентами стимулов бодрствования. Глицинергическая и ГАМК-импульсация ингибирует данное тоническое возбуждение. Прекращение во время сна возбуждающих тонических импульсов и выделение в ствол мозга ГАМК снижает респираторную моторную тоническую активность и способствует у предрасположенных лиц развитию гиповентиляции и обструктивного апноэ сна (ОАС) [20].

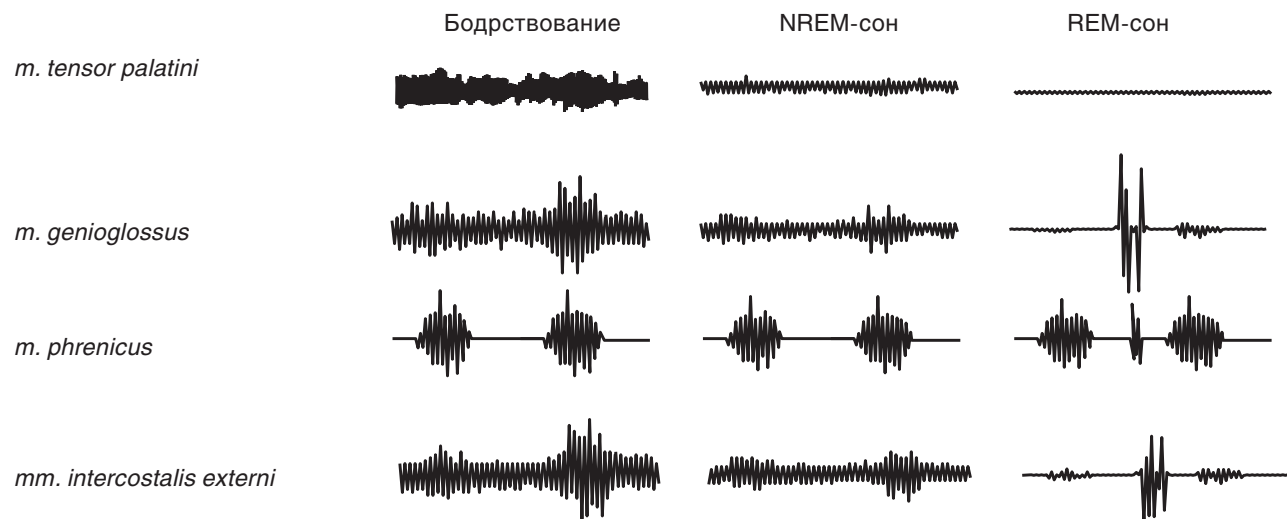


Рис. 17.2. Активность респираторных мышц (адаптировано из: Horner R.L. Emerging principles and neural substrates underlying tonic sleep-state-dependent influences on respiratory motor activity // Philos Trans R Soc Lond B Biol. 2009. Sci 364. P. 2553–2564)

Хемосенсорные нейроны и хеморефлексы

Газовый состав крови регулируется периферическими и центральными хеморецепторами. Основные периферические хеморецепторы расположены в области бифуркации общих сонных артерий. Центральные хеморецепторы располагаются на вентральной поверхности продолговатого мозга в каудальной области *nucleus retrotrapezoid* [19]. Нейроны этой зоны чувствительны к изменениям CO_2/H^+ . Дендриты данных нейронов выходят на вентральную медулярную поверхность и оценивают pH окружающей цереброспинальной жидкости. Аксоны этих нейронов идут в ростральную зону вентральной респираторной группы и регулируют активность респираторной сети.

Кроме этого, некоторые серотонинергические и норадренергические нейроны группы, активные во время бодрствования и неактивные в период сна, также реагируют на изменения уровня CO_2/H^+ и модулируют вентиляционный ответ. Поэтому вентиляционный ответ на гиперкапнию во время сна снижается.

Регуляция дыхания во время сна

Для обеспечения адекватного респираторного ритма, мышечной активности дыхательных мышц и, соответственно, вентиляции важное значение имеет достаточный уровень стимулирующей тонической активности. Нейрональные системы, регулирующие состояние бодрствования, являются основным источником такой стимуляции для произвольной и непроизвольной модуляции дыхания. Данные системы принято называть поведенческим контролем дыхания или стимулами бодрствования [34].

При переходе от бодрствования к NREM-сну данные поведенческие воздействия, активирующие респираторную систему, или снижаются, или прекращаются (рис. 17.3). В результате для обеспечения адекватного дыхания респираторная система становится зависимой от автономной регуляции, работающей по типу обратной связи. В нормальных условиях тоническая активность периферических и центральных хеморецепторов достаточна для обеспечения эффективного дыхания во время NREM-сна. У здоровых лиц во время устойчивого NREM-сна дыхание становится стабильным по амплитуде и частоте, а минут-

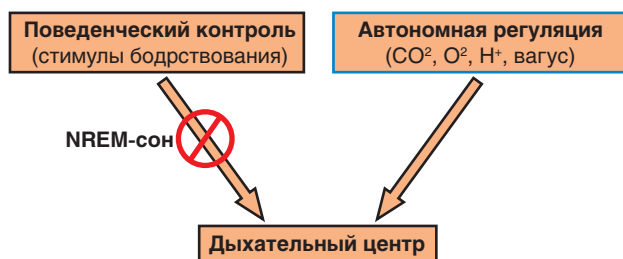


Рис. 17.3. Модель регуляции дыхания во время NREM-сна

ная вентиляция имеет тенденцию к снижению по мере углубления процесса сна, что, вероятно, отражает общие метаболические потребности [24]. Однако если во время NREM-сна в условиях отсутствия тонических стимулов бодрствования по какой-либо причине возникнут нарушения автономного хеморецепторного контроля дыхания, то это может привести к тяжелым дыхательным нарушениям.

Интересно отметить, что в отличие от NREM-сна в период REM-сна более высокая активация мозга может восстановить достаточный уровень неспецифической тонической импульсации к респираторной нейронной сети и восстановить дыхание. У здоровых лиц дыхание во время REM-сна классически описывается как нерегулярное по частоте и амплитуде, что связывают либо с эмоциональными реакциями на контекст сновидений [40], либо с воздействием других эндогенных процессов, присущих REM-сну.

Модель регуляции дыхания с учетом поведенческого контроля позволяет объяснять причины возникновения центральных нарушений дыхания во время сна и подтверждается клинической практикой. Рассмотрим типичные клинические ситуации.

Гипокапния и центральные нарушения дыхания во время сна

Гипокапния — потенциальная причина центральных апноэ. В период бодрствования и во время REM-сна гипокапния не вызывает центральных апноэ за счет сохранения поведенческого контроля. Однако во время NREM-сна на фоне прекращения стимуляционных тонических импульсов бодрствования в сочетании с ослаблением автономного хеморецепторного влияния могут возникать нарушения в работе дыхательного центра, что проявляется центральными апноэ. Гипокапния как следствие хронической гипервентиляции может присутствовать до начала сна в период бодрствования. Такая клиническая ситуация, сопряженная с риском центральных расстройств дыхания, возникает у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне повышенной хемочувствительности или у лиц с тревожными состояниями и поведенческой гипервентиляцией. Центральные апноэ могут возникнуть при резком кратковременном пробуждении пациента в период засыпания за счет подключения стимулов бодрствования, гипервентиляции и последующего отключения поведенческого контроля дыхания в период сна и снижения импульсации хеморецепторов.

Синдром врожденной центральной альвеолярной гиповентиляции

У пациентов с синдромом врожденной центральной альвеолярной гиповентиляции происходит нарушение автономного центрального

контроля дыхания за счет мутации *RHOX2B* гена, контролирующего нейроны, вовлеченные в периферические и центральные хеморецепторы. Основные нарушения вентиляции у данных пациентов происходят во время NREM-сна, тогда как в период бодрствования и REM-сна за счет сохранения поведенческого контроля дыхания может сохраняться достаточно стабильное дыхание.

Нарушения дыхания при приеме наркотических препаратов

Опиоиды оказывают депрессивное действие на респираторную активность за счет преимущественного влияния на комплекс пре-Ботзингер, который является основным регулятором респираторного ритма [29]. В период бодрствования за счет поведенческого стимуляционного тонического воздействия на респираторный центр пациенты, принимающие наркотические препараты, могут поддерживать достаточно стабильный ритм дыхания. Однако в период глубокого NREM-сна или анестезии данный эффект прекращается, и возникают выраженная дыхательная депрессия и тяжелые нарушения дыхания. Подобная ситуация особенно опасна, если опиоиды или бензодиазепины назначены пациенту с тяжелыми расстройствами дыхания во время сна или если после анестезии подобный пациент оставлен без должного медицинского наблюдения.

Коэффициент обратной связи или петлевое усиление (англ. термин «loop gain»)

Процесс регуляции дыхания представляет собой биологический процесс с отрицательной обратной связью, при котором изменение выходного сигнала системы (газовый состав крови) приводит к такому изменению входного сигнала (вентиляции), которое противодействует первоначальному изменению (рис. 17.4).

Коэффициент обратной связи — технический термин, который отражает степень стабильности системы (например, электрической или физиологической), контролируемой обратной отрицательной связью. В случае респираторной системы коэффициент обратной связи представляет собой чувствительность отрицательной обратной связи, регулирующей вентиляцию. Коэффициент обратной связи определяют как отношение скор-

ректированного ответа (например, гиперпноэ) к величине нарушения (например, апноэ). Высокий коэффициент обратной связи (≥ 1), т.е. выраженный вентиляционный ответ на нарушение, может привести к саморегулируемым осцилляциям, т.е. нестабильности в работе системы. Низкий коэффициент обратной связи (< 1), т.е. небольшой вентиляционный ответ на возникшее изменение, с большей вероятностью будет поддерживать стабильное дыхание. Высокий коэффициент обратной связи с нестабильностью вентиляционного контроля — один из ключевых факторов патогенеза различных расстройств дыхания во время сна, включая дыхание Чейн–Стокса [7, 22, 47], дыхание во время сна при подъеме на большие высоты [3, 9, 10, 37], периодическое дыхание во сне у новорожденных [42, 46], ОАС [44, 48].

Два основных компонента в формировании коэффициента обратной связи — чувствительность настроек контролера и исполнителя. В респираторной системе чувствительность контролера отражает хемочувствительность или гипоксический, гиперкапнический ответы, а исполнителя — эффективность вентиляции по элиминации CO_2 . Для респираторной системы деятельность исполнителя, реализующего зависимость артериального уровня CO_2 от минутной вентиляции, графически представляет собой метаболическую гиперболу, а хемочувствительность — зависимость минутной вентиляции от артериального уровня CO_2 — имеет линейный характер (рис. 17.5). Следует отметить, что на коэффициент обратной связи респираторной системы будет влиять скорость передачи информации, которая определяется скоростью системного кровотока и другими взаимосвязанными показателями. Повышение чувствительности каждого из этих компонентов увеличивает коэффициент обратной связи и нестабильность респираторной системы. Сон сопровождается снижением метаболизма, функциональной остаточной емкости легких, сердечного выброса и $p_A\text{CO}_2$, что повышает эффективность вентиляции и, следовательно, создает условия для нестабильности дыхания. Для упрощенного понимания происходящих процессов удобна аналогия с контролем температуры в помещении, когда используются очень чувствительный термостат (контролер) и высокопроизводительный кондиционер (исполнитель).

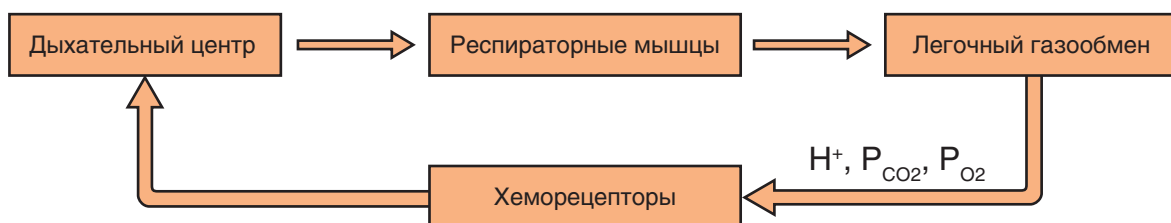


Рис. 17.4. Схема регуляции дыхания

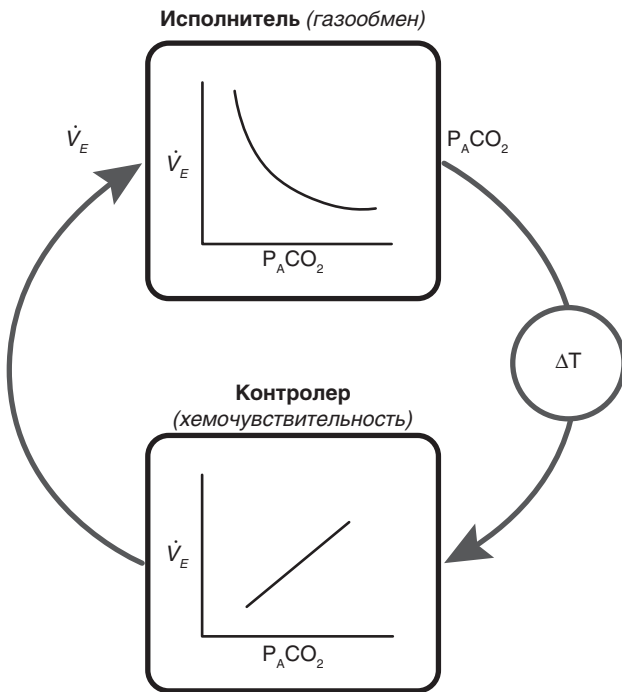


Рис. 17.5. Упрощенная схема коэффициента обратной связи для респираторной системы. $P_A CO_2$ — уровень артериальной CO_2 , V_E — минутная вентиляция, ΔT — время задержки (адаптировано из: Gederi E., Nemati S., Edwards B.A., Clifford G.D., Malhotra A., Wellman A. Model-based estimation of loop gain using spontaneous breathing: A validation study // Respir. Physiol. Neurobiol. 2014. Vol. 201. P. 84–92)

Небольшое изменение параметров термостата (например, открыли окно) вызовет активную работу кондиционера, и если в этот период закрыть окно, температура снова изменится и кондиционер (аналог дыхания) «замолчит».

В период ночного сна при переходе на автономный механизм регуляции дыхания важное зна-

чение имеет пороговый уровень CO_2 , при котором развивается апноэ. Для графического определения порогового уровня апноэ следует аппроксимировать кривую, отражающую функционирование контролера, до пересечения с осью абсцисс. Величина артериального pCO_2 в данной точке будет показывать значение порога апноэ. Точку пересечения кривой контролера с метаболической гиперболой принято называть точкой эквilibriumума для стабильного дыхания, поскольку в данной точке хемочувствительность, определенная данным уровнем CO_2 , обеспечивает вентиляцию, необходимую для поддержания этого уровня CO_2 . Разница между значениями CO_2 в точке эквilibriumума и порога апноэ показывает, какое изменение CO_2 необходимо для возникновения апноэ, а разница уровней минутной вентиляции между данными точками — какое изменение вентиляции для этого требуется, и называется резервом CO_2 (рис. 17.6).

С позиций порога апноэ и резерва CO_2 становится графически понятно, как повышение хемочувствительности влияет на стабильность дыхания (рис. 17.7). Чем выше хемочувствительность, тем больше угол наклона кривой контролера и ниже порог апноэ и резерв CO_2 . В клинике подобная ситуация возникает, например, у пациентов с застойной сердечной недостаточностью за счет симпатической активации.

Пациенты с альвеолярной гиповентиляцией, обусловленной нарушениями в центральной регуляции или нейромышечными заболеваниями, предрасположены к нестабильному дыханию во время сна. Несмотря на повышенный уровень CO_2 в артериальной крови, у данных пациентов происходит снижение резерва CO_2 за счет смещения точки эквilibriumума вправо в зону гиповентиляции (рис. 17.8).

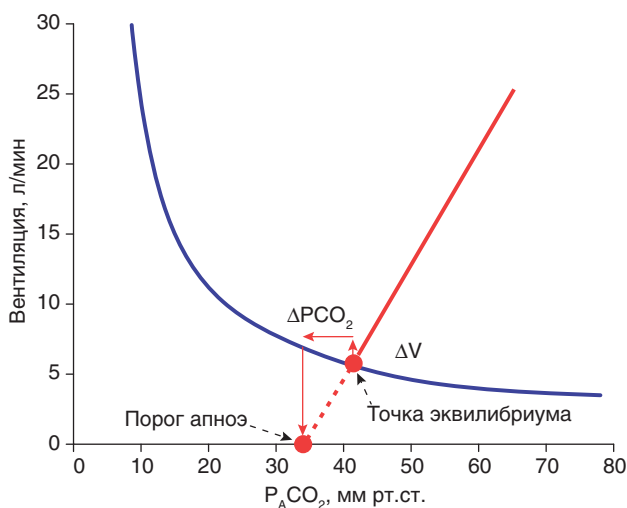


Рис. 17.6. Точка эквilibriumума дыхания и порог апноэ

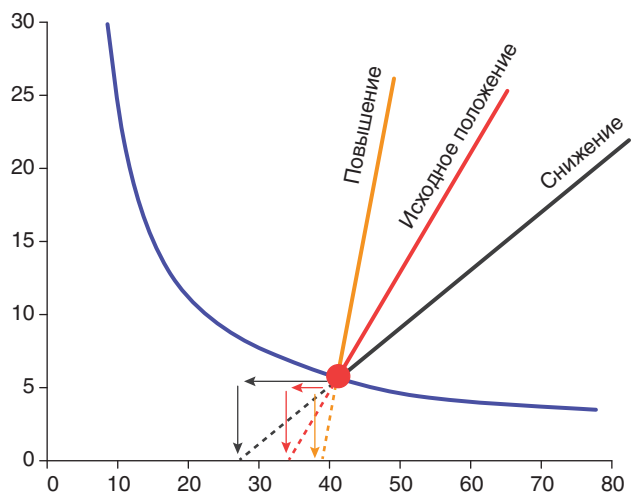


Рис. 17.7. Уровень хемочувствительности, резерв CO_2 и порог апноэ

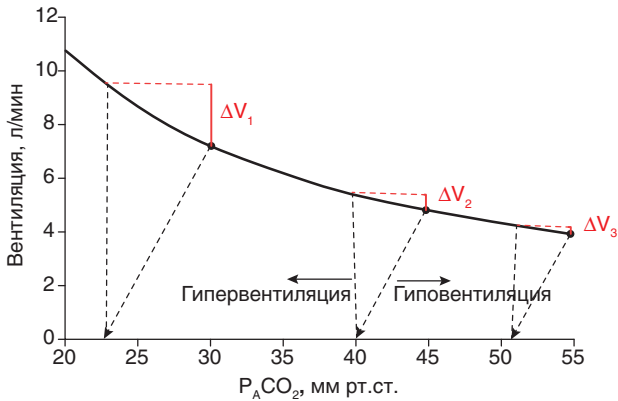


Рис. 17.8. Резерв CO_2 при различных условиях альвеолярной вентиляции. ΔV_1 , ΔV_2 (нормальные условия) $> \Delta V_3$ (адаптировано из: Dempsey J.A. Crossing the apnoeic threshold: causes and consequences // Exp Physiol. 2005, Jan. Vol. 90 (1). P. 13–24)

Реакции ЭЭГ-активации во время сна и их влияние на дыхание

Реакции ЭЭГ-активации — появление на фоне стабильного сна резких активаций ЭЭГ продолжительностью более 3 с [2]. В англоязычной литературе для этого используют термин «arousal», что означает пробуждение. Поскольку при данных ситуациях истинного пробуждения не происходит, то предпочтительнее использовать термин «реакция ЭЭГ-активации», который отражает процесс возбуждения мозга.

Так как условия регуляции дыхания в период сна и бодрствования различны, данные реакции ЭЭГ-активации с возбуждением определенных зон мозга сопряжены с изменениями паттерна дыхания и могут выполнять либо защитную функцию, либо провоцировать появление респираторных нарушений.

Адекватный вентиляционный ответ на гипоксию и гиперкапнию — основа гомеостатической

регуляции газового состава артериальной крови. NREM-сон сопровождается снижением вентиляционного ответа, который становится наименее выраженным в период REM-сна (рис. 17.9). Если во время сна в ответ на какие-либо респираторные нарушения (например, апноэ или гипопноэ) вентиляционный ответ оказывается неадекватным или отсутствует, возникает реакция ЭЭГ-активации, сопровождающаяся усилением вентиляции и выполняющая защитную функцию по отношению к респираторной системе, однако одновременно фрагментирует сон. Пороговый уровень гиперкапнии, вызывающий реакцию ЭЭГ-активации у людей, приблизительно одинаков во время NREM- и REM-сна, тогда как пороговый уровень асфиксионной гипоксии (например, гипоксии во время обструктивного апноэ) часто ниже в период REM-сна (рис. 17.9). Изокапническая гипоксия — обычно слабый стимул к реакции ЭЭГ-активации, и пороговые значения насыщения крови кислородом имеют близкие значения во время NREM- и REM-сна [13].

Реакции ЭЭГ-активации, осуществляющие быстрые кратковременные переходы от сна к бодрствованию, создают условия для нестабильности дыхания и возникновения расстройств дыхания во время сна. Рассмотрим динамику подобных изменений по схеме, представленной на рис. 17.10. Точки А и С — это точки эквilibriumа дыхания для бодрствования и сна. При засыпании (переход из А в В) уровень $p_A\text{CO}_2$ становится ниже уровня $p_A\text{CO}_2$ в точке эквilibriumа для сна. Данная гиперкапния сопровождается снижением вентиляции с последующим ее постепенным повышением при достижении точки эквilibriumа дыхания во время сна. Если после этого возникнет реакция ЭЭГ-активации, для дыхания в период бодрствования уровень $p_A\text{CO}_2$ сна будет означать условия гиперкапнии, что приведет к первоначальному усилению вентиляции с последующим ее снижением

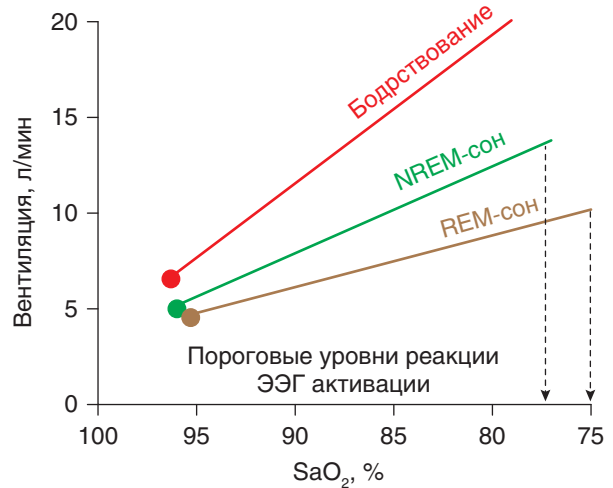
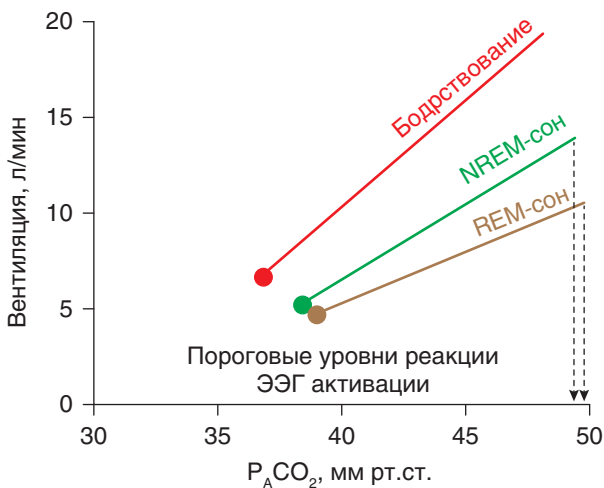


Рис. 17.9. Вентиляционный ответ на гипоксию и гиперкапнию во время сна и бодрствования

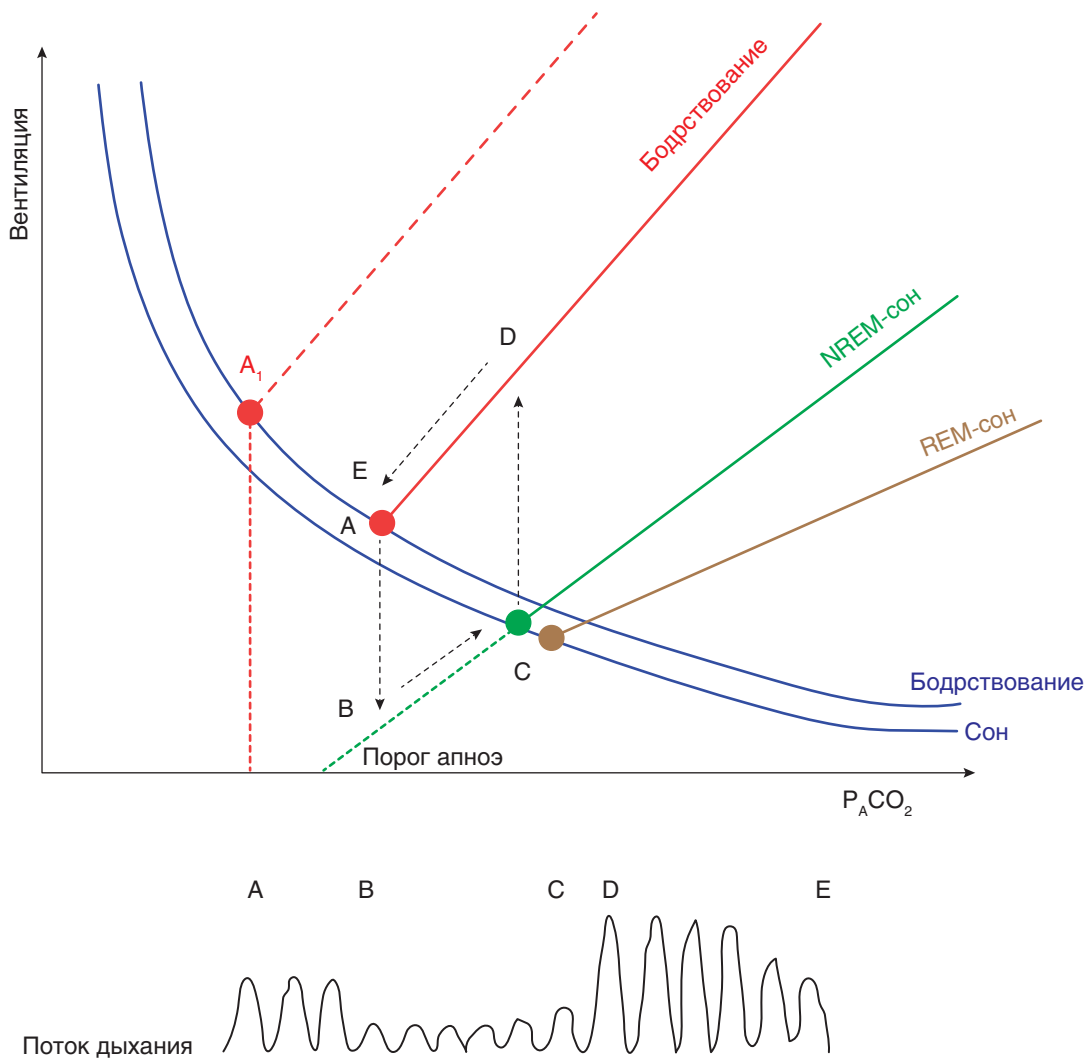


Рис. 17.10. Влияние реакции ЭЭГ-активации на дыхание (адаптировано из: Horner R.L., Malhotra A. Control of breathing and upper airways during sleep // Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. 6th edition. P. 1511–1526)

для достижения точки равновесия дыхания в период бодрствования. Если в силу каких-либо причин расстояние между точками равновесия дыхания для бодрствования и сна существенно увеличится (переход точки А в точку А₁), это приведет к значительно более выраженным нарушениям дыхания и центральному апноэ, поскольку уровень $p_A CO_2$ в точке равновесия бодрствования может стать ниже уровня порога апноэ. Подобные ситуации могут возникнуть в условиях хронической гипервентиляции (смещение точки А влево) или при приеме лекарственных препаратов, подавляющих дыхательный центр (смещение точки С вправо).

Мышцы верхних дыхательных путей и сон

Основным источником активации для гипоглоссального моторного пула является ретикулярная формация. Вследствие этого активность данных мотонейронов, в отличие от спинальных инспираторных мотонейронов, не подавляется во

время выдоха. Поэтому активность *m. genioglossus* во время выдоха отражает тоническую импульсацию. В структуру ретикулярной формации входят группы клеток, активность которых снижается во время сна, что существенно модулирует возбудимость гипоглоссального моторного пула при переходе от бодрствования ко сну и делает его особенно чувствительным к воздействию нейродепрессантов.

Посредством ретикулоспинального тракта ретикулярная формация оказывает влияние на возбудимость спинального моторного пула. Однако степень ретикулярного воздействия на диафрагмальный моторный пул значительно ниже, чем на мышцы верхних дыхательных путей, что обусловлено плотностью и функциональным влиянием ретикулоспинальных контактов. Поэтому основной физиологический принцип такой структурно-функциональной организации заключается в том, что мышцы верхних дыхательных путей, по сравнению с диафрагмой, более чувствительны

к переходу от бодрствования ко сну и в большей степени снижают свою активность.

Тоническая активность мышц языка и нёба влияет на просвет и жесткость верхних дыхательных путей, поэтому снижение данной активности во время сна приводит к их сужению и нестабильности, что имеет важное значение в патогенезе синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС).

Факторы, способствующие расстройствам дыхания во время сна

Клиническая практика и многочисленные исследования показывают, что в каждом конкретном случае существует свой набор факторов, способствующих возникновению расстройств дыхания во время сна. Основной клинической задачей является выявление физиологического фенотипа для каждого пациента с целью выбора целевой терапии, направленной на основные звенья патогенеза.

Основные факторы, связанные с расстройствами дыхания во сне, включают ожирение, сердечную недостаточность, возраст, легочные и нейромышечные заболевания.

Ожирение

Ожирение представляет собой важную и быстро распространяющуюся проблему. По данным ВОЗ за 2014 г., более 1,9 млрд взрослых людей в возрасте 18 лет и старше имеют избыточный вес, из которых свыше 600 млн человек страдают от ожирения.

Респираторные эффекты ожирения включают механическое воздействие на верхние дыхательные пути и грудную стенку, нейрогуморальные влияния различных адипоцитокинов и, возможно, воздействие на респираторные нейроны. Отложение жира вокруг верхних дыхательных путей уменьшает их просвет и стабильность, способствуя их коллапсу во время сна [26]. Абдоминальное отложение жира способствует дополнительному снижению просвета верхних дыхательных путей за счет уменьшения объема легких в конце выдоха и снижения тракционных сил, прикладываемых к верхним дыхательным путям. Снижение легочных объемов ведет к повышению коэффициента обратной связи исполнителя и нестабильности дыхания, согласно концепции петлевого усиления. Продукция провоспалительных цитокинов при ожирении может способствовать воспалению в дыхательных путях и, возможно, связана с развитием БА у лиц с ожирением. Модели на животных свидетельствуют о важном значении лептина в контроле дыхания с развитием гиповентиляции при его дефиците. Однако влияние лептина на вентиляцию у людей с ожирением остается недоказанным [30]. На центральные респираторные нейроны может влиять повышенный уровень артериальной pCO_2 . Полагают, что во время реакций

ЭЭГ-активации в период сна пациенты с чрезмерным ожирением не успевают элиминировать CO_2 . Это ведет к постепенному повышению CO_2 сначала в период сна, а потом и во время бодрствования.

Ожирение — один из главных факторов риска развития ОАС. В РКИ, включавшем 264 пациента с ожирением, СД 2-го типа и СОАС, была показана эффективность интенсивных коррекций стиля жизни с учетом диеты и физических упражнений. Изменения носили умеренный, но значимый характер: в первый год снижение массы тела на $10,7 \pm 0,7$ кг сопровождалось снижением индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) на $9,7 \pm 2,0$ события/ч сна, но сохранялись, постепенно снижаясь, на протяжении 4 лет [25]. Поэтому диета и физические упражнения должны быть стандартной рекомендацией пациентам с ожирением и СОАС.

Застойная сердечная недостаточность

Застойная сердечная недостаточность сопряжена с высоким риском возникновения расстройств дыхания во время сна, включающих обструктивные и центральные апноэ, дыхание Чейн–Стокса. Механизм развития расстройств при сердечной недостаточности обусловлен рядом факторов. В соответствии с концепцией коэффициента обратной связи, при сердечной недостаточности отмечается повышение чувствительности контролера, что подтверждается более высоким уровнем хемочувствительности у пациентов с застойной сердечной недостаточностью в сочетании с центральными апноэ по сравнению с пациентами, не имеющими центральных апноэ [22]. Одной из причин повышения хемочувствительности является гипоксемия, обусловленная легочным интерстициальным отеком. Нестабильности дыхания при застойной сердечной недостаточности способствует также более низкий уровень артериального pCO_2 , приближающийся к порогу апноэ [47]. Повышенное давление в левом предсердии может усиливать вентиляцию и склонность к апноэ за счет снижения резерва CO_2 [11]. Застой в легких с накоплением внесосудистой жидкости также стимулирует юстакапиллярные рецепторы, что усиливает вентиляцию и создает условия для нестабильности дыхания за счет повышения чувствительности исполнителя. Кроме этого, смещение внесосудистой жидкости при горизонтальном положении во время сна создает дополнительную отечность на уровне верхних дыхательных путей, способствуя обструктивным нарушениям дыхания [45]. Поэтому у пациентов с застойной сердечной недостаточностью могут возникать как центральные, так и обструктивные нарушения дыхания во время сна.

В настоящее время контроль нарушений дыхания во время сна при сердечной недостаточности основывается на стандартных принципах лечения сердечной недостаточности. Применение

технологий терапии постоянным положительным давлением и адаптивной сервентиляции не дало ожидаемых позитивных результатов, и необходимы дополнительные исследования [8, 12].

Возраст

Возраст — один из факторов риска как обструктивных, так и центральных нарушений дыхания во время сна, что подтверждают различные эпидемиологические исследования [1, 4, 36]. При этом частота обструктивных нарушений у женщин нарастает после менопаузы [5]. Основной причиной данных изменений считают нарастающую с возрастом нестабильность верхних дыхательных путей, обусловленную, в частности, отложением парафаренгиального жира и снижением рефлекторной реакции мышц, расширяющих верхние дыхательные пути в ответ на отрицательное давление [27].

С использованием современной методики одновременной оценки во время сна склонности верхних дыхательных путей к коллапсу, коэффициента обратной связи, ответа мышц верхних дыхательных путей и порога реакции ЭЭГ-активации было показано, что в патогенезе обструктивных нарушений дыхания во сне у пожилых лиц большее значение имеет повышенная коллаптоидность верхних дыхательных путей, а у пациентов молодого возраста — более чувствительный вентиляционный контроль [14]. Высказывается идея о наличии двух физиологических фенотипов, что может объяснять различные последствия ОАС и подходы к терапии. Например, отрицательное эзофагеальное давление во время апноэ у пожилых пациентов ниже, чем у молодых лиц [23]. Вследствие этого трансмуральное давление на миокард (постнагрузка) и противодействие его сократительной функции у пожилых лиц меньше, что может отразиться на физиологических последствиях апноэ у пациентов разного возраста [16].

Легочные и нейромышечные заболевания

Обструктивные и рестриктивные легочные заболевания, а также нейромышечные заболевания сопровождаются нарушением респираторной функции, степень которой зависит от тяжести заболевания. Респираторные нарушения могут первоначально проявляться, а впоследствии усиливаться во время сна. Это обусловлено рядом причин. Во-первых, при переходе от бодрствования к NREM-сну происходит отключение поведенческих стимулов регуляции дыхания со снижением вентиляции. С учетом S-образной формы кривой диссоциации гемоглобина у здоровых лиц это приводит к небольшому снижению насыщения артериальной крови кислородом, поскольку данные изменения газового состава попадают на горизонтальную часть кривой. У пациентов с исходной гипоксемией подобные изменения попадают на крутую нисходящую часть кривой

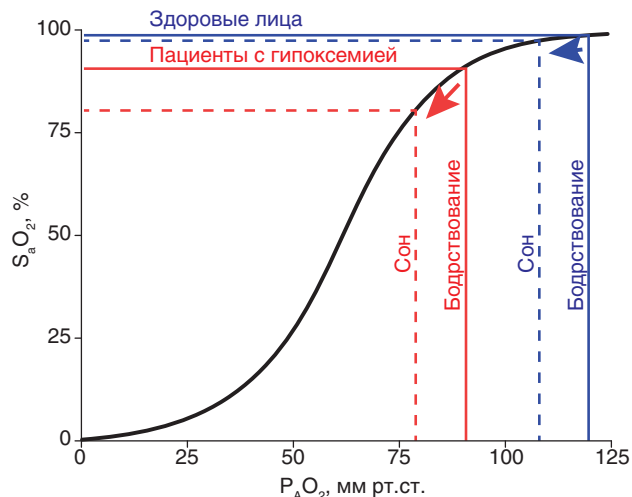


Рис. 17.11. Влияние гипоксемии в период бодрствования на насыщение артериальной крови кислородом (адаптировано из: Horner R.L., Malhotra A. Control of breathing and upper airways during sleep // Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. 6th edition. P. 1511–1526)

диссоциации оксигемоглобина и выражаются в более значимом снижении насыщения артериальной крови кислородом (рис. 17.11).

Во-вторых, гиповентиляция снижает резерв CO_2 и создает условия для нестабильности дыхания во время сна. В-третьих, снижение тонической активности мышц верхних дыхательных путей во время сна в случае значимого уменьшения их просвета создает дополнительную нагрузку на вентиляцию. В-четвертых, падение тонуса вспомогательных дыхательных мышц во время REM-сна ведет к существенному снижению вентиляции, особенно у пациентов с выраженной исходной патологией. При регистрации ночной пульс-оксиметрии это проявляется выраженными циклическими падениями насыщения артериальной крови кислородом, ассоциированными с REM-сном (рис. 17.12). Выраженные нарушения дыхания во время сна у пациентов с легочными и нейромышечными заболеваниями сопровождаются нестабильностью процесса сна с частыми пробуждениями, снижением восстановительной функции сна и ухудшением самочувствия пациентов. В настоящее время наиболее эффективным методом лечения расстройств дыхания во время



Рис. 17.12. Компьютерная пульс-оксиметрия во время сна

сна у данных пациентов является неинвазивная вентиляция легких (НВЛ).

Заключение

Сон — жизненно необходимое физиологическое состояние. Процесс сна сопровождается изменениями регуляции дыхания. Данные изменения респираторной функции даже у здоровых лиц проявляются небольшой нестабильностью дыхания в процессе засыпания и в период REM-сна. При наличии определенных сопутствующих факторов (ожирение, возраст, прием опиоидов и седативных препаратов, сердечная недостаточность, легочные и нейромышечные заболевания) данные респираторные изменения достаточно часто ассоциируются с клинически значимыми нарушениями дыхания во время сна центрального и обструктивного типа. Знание и изучение механизмов регуляции дыхания во время сна при различных клинических ситуациях позволяет реализовать концепцию персонализированной терапии и достигнуть максимального позитивного эффекта лечения.

Список литературы

См. [4]

17.2. Обструктивное апноэ сна

А.М. Белов

Нарушения дыхания во время сна представляют широко распространенную и важную клиническую проблему. Наиболее частой и изученной формой расстройств дыхания во сне являются обструктивные нарушения дыхания. В основе данной патологии лежит нарушение проходимости верхних дыхательных путей вследствие их сужения во время сна, что и определяется в названии термином «обструкция». При обструктивных нарушениях дыхания сохраняются нейрональные респираторные импульсы и активность респираторных мышц, однако воздушный oro-назальный поток дыхания лимитирован степенью обструкции.

В зависимости от степени обструкции верхних дыхательных путей и клинических проявлений выделяют:

- *обструктивные апноэ* — полный коллапс верхних дыхательных путей с прекращением oro-назального потока дыхания;
- *обструктивные гипопноэ* — частичное спадение верхних дыхательных путей с явным снижением oro-назального потока;
- *реакции ЭЭГ-активации, обусловленные респираторными усилиями* — снижение проходимости верхних дыхательных путей, приводящее к нарастающим респираторным усилиям и последующему кратковременному «пробуж-

дению» мозга (реакции ЭЭГ-активации) для нормализации дыхания.

Поскольку все данные виды обструктивных нарушений дыхания имеют близкие клинические последствия, в настоящее время их совместно включают в диагностические критерии ОАС, которое при наличии клинических проявлений определяют термином «*синдром обструктивного апноэ сна*».

ОАС — циклически повторяющиеся на протяжении сна обструктивные события. Общепринятым стандартом оценки частоты данных событий является *индекс обструктивных событий*, т.е. количество этих событий на каждый час сна или периода исследования, если не проводится регистрация процесса сна. В настоящее время используются следующие индексы:

- *ИАГ* — *среднее количество апноэ + гипопноэ на каждый час сна (или час исследования)*. Нормативное значение — менее 5 событий/ч;
- *индекс респираторных событий* — *среднее количество апноэ + гипопноэ + реакции ЭЭГ-активации, обусловленные респираторными событиями на каждый час сна*. Нормативное значение — менее 5 событий/ч.

Патогенез обструктивного апноэ сна

Патогенез ОАС — комплексное взаимодействие различных факторов, включающее изменение анатомии верхних дыхательных путей, индивидуальные особенности респираторной регуляции и рефлексов в сочетании с рядом специфических воздействий, обусловленных процессом сна. Спектр данных сочетаний определяет различные фенотипы. Следует понимать, что ведущим фактором является процесс сна, поскольку данные расстройства дыхания возникают в период сна. Поэтому возможность регистрации и анализа процесса сна позволяет наиболее объективно отражать и контролировать нарушения дыхания во время сна.

Размер верхних дыхательных путей

Различные методы визуализации показали уменьшение размеров верхних дыхательных путей при ОАС [3]. При этом преобладало уменьшение просвета дыхательных путей в латеральном направлении. Оценка динамики просвета верхних дыхательных путей в период сна у пациентов СОАС с помощью КТ показала наименьший размер их поперечного сечения в конце выдоха, что указывает на максимальную склонность к коллапсу в этот период дыхательного цикла [228].

Просвет верхних дыхательных путей может быть сужен за счет костных изменений, таких как ретрогнатия [107] или увеличения объема мягких тканей (язык, латеральная стенка глотки) [181]. Исследования показывают половые различия в

анатомии верхних дыхательных путей. Длина фарингеальных воздушных путей и площадь поперечного сечения мягкого нёба у мужчин больше, чем у женщин, что, вероятно, является причиной большей их склонности к коллапсу у мужчин [110]. На просвет верхних дыхательных путей также оказывает тракционное воздействие трахеи, поэтому у пациентов с ожирением при уменьшении легочных объемов в лежачем положении происходит снижение просвета верхних дыхательных путей [76, 202].

Коллаптоидность верхних дыхательных путей

Вследствие отсутствия жесткого каркаса верхние дыхательные пути склонны к коллапсу. Причиной этой анатомии — двойственная функция глотки: участие в акте глотания и поддержание просвета дыхательных путей. Для оценки соотношения давление/поток в верхних дыхательных путях используется модель резистора Старлинга (рис. 17.13). Склонность к коллапсу оценивается по величине давления (P_{CRIT}), необходимого для сжатия эластичной части резистора. P_{CRIT} измеряется во время сна посредством изменений внутрифарингеального давления и оценки потока дыхания. Чем более отрицателен уровень P_{CRIT} , тем менее склонны к коллапсу верхние дыхательные пути. Исследования показывают континуум коллаптоидности верхних дыхательных путей. У пациентов с нормальным дыханием $P_{CRIT} < -10$ см вод.ст., у пациентов с храпом P_{CRIT} в диапазоне от -10 до -5 см вод.ст., у пациентов с обструктивными гипопноэ P_{CRIT} в диапазоне от -5 до 0 см вод.ст. и у пациентов с обструктивными апноэ $P_{CRIT} > 0$ см вод.ст. [148, 182, 189]. Данные значения P_{CRIT} отражают пассивные механические свойства верхних дыхательных путей без учета нейромышечной компенсации. Технологии с определением активного P_{CRIT} показали существенное снижение нейромышечной компенсации у пациентов с ОАС [117, 148].

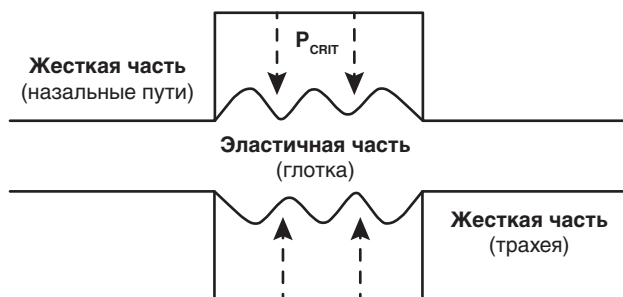


Рис. 17.13. Резистор Старлинга

Нейромышечные изменения

Сон сопровождается снижением тонической активности мышц верхних дыхательных путей, что приводит к уменьшению их просвета и способ-

ствует обструктивным нарушениям дыхания (см. раздел 17.1 «Физиология дыхания во время сна»). Данное снижение тонической активности — характерная реакция мышц верхних дыхательных путей на физиологию сна. Одновременно с этим в патогенезе ОАС имеет значение и состояние нейромышечного субстрата.

M. genioglossus рассматривается как наиболее важная мышца для поддержания просвета верхних дыхательных путей. Гистологические изменения в данной мышце у пациентов СОАС свидетельствуют о нейромышечных нарушениях [41]. Игольчатая электромиография оро-фарингеальных мышц у пациентов СОАС демонстрирует фокальную парциальную денервацию [200], что подтверждается при микроскопии нёбных тканей [26, 200]. При неинвазивных исследованиях нервной проводимости у пациентов СОАС выявлена гипоглоссальная мононейропатия [161]. Однако значение денервации оро-фарингеальных мышц и нейромышечной дисфункции в развитии ОАС противоречиво [53, 92]. Нейромышечная дисфункция ротоглотки может быть патогенетическим звеном ОАС или последствием повторных эпизодов гипоксемии, храпа и других проявлений ОАС.

Воспаление верхних дыхательных путей

У пациентов СОАС отмечается повышенная склонность к воспалительным изменениям в тканях верхних дыхательных путей [19, 93]. Причинами этого являются травматическое воздействие храпа, оксидативный стресс, кислотный рефлюкс, курение и прием алкоголя. Повышенный уровень воспалительной активности может сопровождаться отечностью и сужением верхних дыхательных путей, приводить к изменениям структуры мягких тканей (например, избыточное отложение коллагена) и их механических свойств, а также отрицательно влиять на мышечную сократимость и способствовать афферентной и эфферентной нейропатии верхних дыхательных путей [67, 93]. В исследованиях было показано, что противовоспалительная терапия с ингаляцией назальных стероидов дает позитивный эффект при легких формах ОАС [91].

Смещение жидкостей

Вертикальное и горизонтальное положение сочетаются с существенными изменениями в распределении жидкостей тела. При переходе в горизонтальное положение объем крови в нижних конечностях быстро уменьшается, и жидкость перемещается в грудную клетку, шею и голову [16, 77]. У здоровых лиц без ожирения при компрессии нижних конечностей с помощью специальных медицинских раздуваемых брюк было показано увеличение окружности шеи в сочетании с возрастающим фарингеальным сопротивлением [45], а также повышение коллаптоидности верхних дыхательных путей [197].

Анализ различных исследований свидетельствует, что смещение жидкостей в горизонтальном положении во время сна может способствовать развитию ОАС, особенно у лиц с сердечной недостаточностью и отеками нижних конечностей [218]. Величина спонтанного ночного смещения жидкостей у пациентов СОАС без ожирения коррелирует с ИАГ [168]. У пациентов с венозной недостаточностью использование компрессионных чулок для предупреждения аккумуляции жидкости в ногах ассоциируется с существенным уменьшением ночного смещения жидкостей и ИАГ [167]. Поэтому при ведении пациентов СОАС, особенно пожилого возраста и с наличием венозной недостаточности, следует обращать внимание на состояние нижних конечностей и проводить соответствующую терапию.

Нестабильность вентиляции

Для оценки нестабильности вентиляции во время сна используется концепция коэффициента обратной связи и реакций ЭЭГ-активации во время сна (см. 17.1 «Физиология дыхания во время сна»). Мышцы верхних дыхательных путей чувствительны к активности респираторной системы, поэтому циклические колебания вентиляционного контроля могут отражаться на активности данной группы мышц. В клинической практике у ряда пациентов наблюдается учащение расстройств дыхания в период неустойчивого NREM-сна и 1-й стадии сна. Исследования показывают, что снижение чувствительности респираторной системы при высоком уровне коэффициента обратной связи сопровождается снижением ИАГ [215].

Факторы, способствующие развитию обструктивного апноэ сна

Развитию ОАС способствует ряд состояний и факторов, которые необходимо учитывать в клинической практике как для своевременной диагностики ОАС, так и для выбора адекватной тактики лечения.

Ожирение

Ожирение — хорошо известный фактор риска развития ОАС. Избыточный вес имеют 58% взрослых лиц с СОАС средней и тяжелой степени [227]. В популяционном исследовании при 8-летнем наблюдении было показано, что увеличение массы тела на 10% прогнозирует увеличение ИАГ приблизительно на 32%, а снижение массы тела на 10% предопределяет снижение ИАГ на 26%. Кроме того, увеличение массы тела на 10% повышает в 6 раз вероятность развития ОАС средней и тяжелой степени [155]. Влияние изменения веса на ИАГ более выражено у мужчин, чем у женщин [131, 227].

Механизм воздействия ожирения на ОАС обусловлен сужением просвета верхних дыхательных

путей за счет отложения жира и снижения тракционных сил вследствие уменьшения легочных объемов (см. 17.1 «Физиология дыхания во время сна»). Следует отметить, что ожирение и ОАС сопровождаются оксидативным стрессом и системным воспалительным ответом, поэтому сочетание данных состояний может вести к усилению этих эффектов и их последствий [120].

В клинической практике необходимо учитывать, что ожирение не всегда сочетается с ОАС. Многие пациенты с ожирением не имеют ОАС, и приблизительно третья часть пациентов с ОАС не имеет ожирения. Поэтому адекватная диагностика — обязательное условие для правильной тактики лечения.

Анатомические аномалии верхних дыхательных путей

Применение современных количественных имиджевых технологий позволило выявить существенные отличия в краниофациальных структурах и в мягких тканях верхних дыхательных путей у пациентов с ОАС. Аномалии, способствующие возникновению ОАС, включают выраженные краниофациальные нарушения, как, например, при синдроме Пьера Робена [193], аденотонзиллярную гипертрофию, орофарингеальные злокачественные новообразования [149], макроглоссию и акромегалию [78]. Поэтому врач должен осмотреть полость рта и оценить краниофациальные структуры и носовое дыхание.

Гравитация, позиция тела

В положении на спине, когда язык оказывается наверху, воздействие гравитации будет сопровождаться наиболее выраженным изменением просвета верхних дыхательных путей, что может привести к увеличению ИАГ и ухудшению оксигенации крови. Позиционное ОАС определяют как увеличение ИАГ в положении на спине в 2 раза по сравнению с показателями в положении на боку [136]. Позиционный компонент обычно более выражен при легких и средних степенях тяжести СОАС [108]. Динамика ИАГ в зависимости от положения пациента может быть полезна в выборе адекватной терапии.

Генетические факторы

ОАС — заболевание с наследственной предрасположенностью. Исследования в различных популяциях показывают семейную склонность к ОАС. Вероятность развития заболевания у лиц, состоящих в первой степени родства к пациентам с СОАС, в 2 раза выше по сравнению со здоровыми лицами [143, 164, 170]. Поэтому семейный анамнез с вопросами о храпе и других симптомах ОАС должен быть рутинным элементом общего осмотра пациента.

Наследственность объясняет приблизительно одну треть вариаций ИАГ с существенным влия-

нием ожирения, также имеющего наследственную предрасположенность [147, 171]. Другие наследуемые признаки, которые предрасполагают к развитию ОАС, включают краниофациальную морфологию и вентиляционный контроль. Семейные внешние факторы, такие как физическая активность, режим и особенности питания, также могут способствовать возникновению ОАС. К настоящему времени генетические исследования не идентифицировали какой-либо конкретный ген или гены, ответственные за наследственность ОАС.

Эндокринные нарушения

ОАС выявляют у 25–35% пациентов с нелепеченным гипотиреозом [12, 74]. Предрасположенность к развитию ОАС у этих пациентов может быть обусловлена повышенным отложением в тканях верхних дыхательных путей мукополисахарида и протеина, а также нейропатией мышц верхних дыхательных путей и изменениями центрального респираторного контроля. У многих пациентов заместительная гормональная терапия дает позитивный эффект, хотя могут сохраняться остаточные обструктивные респираторные нарушения во время сна.

Нарушения дыхания во время сна с преобладанием обструктивных расстройств обнаруживают приблизительно у 70% пациентов с акромегалией [73]. Сужение верхних дыхательных путей обусловлено отложением глюкозамина, коллагена и отеком мягких тканей в сочетании с костными изменениями [78]. Коррекции эндокринных нарушений при акромегалии приводят к переменным улучшениям, и часто требуется терапия положительным давлением в воздушных путях (positive airway pressure — PAP) [12].

ОАС выявляют у 70% женщин с синдромом поликистоза яичников [204]. Возможные механизмы развития включают гормональные изменения с относительным избытком андрогенов и центральное ожирение.

Врачи, лечащие пациентов с данными эндокринными нарушениями, должны знать клинические проявления СОАС и в случае необходимости направлять пациентов на консультацию к специалистам по медицине сна.

Курение

В перекрестных эпидемиологических исследованиях была показана связь храпа и ОАС с курением [61, 195], при этом в подгруппе пациентов одного популяционного исследования был отмечен существенный позитивный дозозависимый эффект курения и тяжести СОАС [216]. Вместе с тем имеются и противоположные данные [132], поэтому данный вопрос требует дополнительного изучения. Возможные эффекты курения включают усиление воспаления верхних дыхательных путей и негативное влияние никотина на стабильность процесса сна.

Алкоголь и лекарственные препараты

Алкоголь — хорошо известный фактор, усиливающий храп и отягощающий проявления СОАС. Это может быть обусловлено прямым воздействием алкоголя на дыхательный центр, мышцы верхних дыхательных путей и процесс сна с подавлением реакций активации в ответ на нарушения дыхания во время сна [212]. Аналогичный эффект дают различные транквилизаторы, гипнотики, опиоиды и препараты, используемые при проведении наркоза. Поэтому (особенно у пациентов с тяжелым СОАС) необходим адекватный контроль при использовании данных средств.

Эпидемиология обструктивного апноэ сна

При оценке распространенности ОАС большое значение имеют критерии определения респираторных событий, показатели их частоты и другие проявления, из которых чаще всего учитывают избыточную дневную сонливость. В классическом висконсинском популяционном исследовании с проведением полисомнографии лицам в возрасте от 30 до 60 лет ИАГ ≥ 5 событий в час был выявлен у 9% женщин и 24% мужчин, ИАГ ≥ 15 — у 4% женщин и 9% мужчин, а с учетом дневной сонливости и ИАГ ≥ 5 СОАС был диагностирован у 2% женщин и 4% мужчин [226]. Учитывая спорные вопросы верификации сонливости, вероятно, что заболевание может оставаться не диагностированным у многих пациентов. Тем не менее, популяционные исследования в большинстве стран показывают, что ОАС в сочетании с дневной сонливостью отмечается у 3–7% мужчин и у 2–5% женщин [5].

Учитывая взаимосвязь ОАС с ожирением, следует полагать, что ранние исследования недооценивают распространенность ОАС в настоящее время. Исследователи висконсинской когорты опубликовали обновленные данные, согласно которым среди взрослых лиц в возрасте от 30 до 70 лет приблизительно 13% мужчин и 6% женщин имеют ОАС средней и тяжелой степени с ИАГ ≥ 15 , и у 14% мужчин и 5% женщин выявляется ИАГ ≥ 5 в сочетании с дневной сонливостью [154].

Эпидемиологические исследования показывают, что ОАС в 2–3 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Этому могут способствовать половые различия в распределении жировой ткани, анатомии верхних дыхательных путей и их коллаптоидности, а также защитный эффект женских половых гормонов, что подтверждается приблизительно 3-кратным увеличением ОАС у женщин после менопаузы [24, 224].

Отмечены некоторые этнические различия в распространенности ОАС. Так, возникновение ОАС выше среди афроамериканцев моложе

25 лет [165] и старше 65 лет [6]. В нескольких исследованиях показано, что несмотря на меньшую распространенность ожирения, возникновение ОАС у азиатов аналогично таковому у белого населения [81, 123]. Это объясняют особенностью краниофациальных структур этой группы населения.

Распространенность ОАС у взрослых лиц увеличивается с возрастом. Новые исследования в висконсинской когорте показали, что ИАГ ≥ 15 выявляется у 10% мужчин в возрасте от 30 до 49 лет и у 17% мужчин в возрасте от 50 до 70 лет. Для женщин данные показатели составили 3 и 9%, соответственно [154]. Вместе с тем противоречивы мнения экспертов о последствиях ОАС и подходах к терапии у лиц пожилого возраста [101, 113].

В настоящее время увеличивается количество информации, что ОАС может возникать и ухудшаться во время беременности. Имеются данные, что в третьем триместре беременности ОАС может наблюдаться у 20% женщин [42], хотя хорошо спланированные проспективные исследования отсутствуют. Изучение ОАС при беременности имеет важное клиническое значение, поскольку полагают, что обструктивные нарушения дыхания во время сна влияют на гипертонию беременных и преэклампсию, диабет беременных, активность плода и, возможно, снижение массы тела новорожденного [25, 139].

Клинические проявления синдрома обструктивного апноэ сна

Наиболее характерными симптомами СОАС, с которыми пациенты обращаются на консультацию к специалисту, являются интенсивный храп, остановки дыхания во время сна и повышенная дневная сонливость. Поскольку заболевание развивается постепенно и обусловлено нарушениями во время сна, то пациенты вынуждены адаптироваться к данным условиям, часто не осознают степень вреда здоровью и бывают мотивированы к консультации партнерами по сну, близкими или друзьями. Поэтому при сборе сомнологического анамнеза крайне полезна информация партнеров по сну.

Храп — один из наиболее частых симптомов СОАС, который наблюдается у 70–95% пациентов [219]. Отличительными особенностями храпа при СОАС являются интенсивность, регулярность, прерывистость и независимость от положения тела. Часто храп бывает настолько громким, что заставляет супругов спать в разных комнатах, мешает членам семьи и создает проблемы при поездках в поезде и проживании в отелях. Остановки дыхания во время сна, сопровождаемые резкими шумными вздохами и фырканием, обычно отмечают партнеры по сну. Данные явления их пугают, они пытаются разбудить пациента и поэтому часто сами страдают инсомнией. Нередко пациен-

ты просыпаются по ночам с ощущением удушья и паники. Поскольку обструктивные нарушения дыхания имеют тенденцию к усилению в период REM-сна, такие пробуждения могут иметь контекст сновидений с опасностью для жизни: «душат», «тону», «умираю».

Избыточная дневная сонливость, которую определяют как склонность заснуть в нежелательных ситуациях в часы нормального бодрствования — следующий кардинальный дневной симптом СОАС [54]. Избыточная дневная сонливость может развиваться постепенно и не восприниматься пациентом. Многие пациенты описывают данное состояние как усталость, утомляемость или снижение энергичности [44]. Поэтому у пациентов надо обязательно спрашивать, испытывают ли они сонливость при вождении автомобиля или засыпали ли они за рулем, поскольку это увеличивает риск дорожно-транспортных происшествий [196, 208]. Избыточная дневная сонливость также оказывает большое отрицательное влияние на качество жизни пациентов, их социальные взаимоотношения, работоспособность и профессиональную безопасность при работе с факторами, угрожающими здоровью.

Для измерения дневной сонливости используются опросники и объективные тесты. Наиболее часто используемым и простым опросником является шкала сонливости Epworth (табл. 17.1) [85]. Недостатки данной шкалы включают плохую корреляцию с тяжестью СОАС и обычные для самостоятельного теста ошибки в оценке сонливости и, возможно, ложные данные, поэтому всегда полезны ответы партнера [94]. Основные преимущества шкалы сонливости Epworth — простота, быстрота выполнения теста и достаточно высокая воспроизводимость [187]. Количественный показатель избыточной дневной сонливости зависит от особенностей населения региона, и обычно предлагается уровень обсчета $>9-10$.

Объективные оценки сонливости могут быть произведены в лаборатории сна во время серии структурированных по времени попыток заснуть с измерением времени засыпания (MSLT¹) или напротив, способности сохранять бодрствование в условиях для сна (MWT²) [105, 199].

Другие симптомы апноэ сна возникают либо в период сна, либо как следствие плохого сна, в период бодрствования. Во время сна пациент испытывает затрудненное дыхание и должен дышать через рот, что приводит к сухости во рту и заставляет его регулярно пить воду по ночам. Вследствие травматического воздействия храпа и сопутствующей воспалительной реакции возникают болезненность в глотке и скопление слизи, вынуждающее пациента «прочистить горло» при пробуждении.

¹ MSLT — multiple sleep latency test — тест множественной латенции ко сну.

² MWT — maintenance of wakefulness test — тест поддержания бодрствования.

Таблица 17.1. Шкала сонливости по Epworth

ФИО _____	
Дата _____ г. Возраст _____ лет	
Как часто вас начинает клонить ко сну или вы засыпаете в нижеуказанных ситуациях? Постарайтесь не путать желание спать с ощущением усталости. Все ситуации должны рассматриваться в контексте вашего обычного стиля жизни в последнее время и отражать ваше наиболее типичное поведение. Для оценки каждой ситуации выберите наиболее подходящие для вас значение (0, 1, 2, 3) из следующей шкалы	
0 = никогда нет сонливости	
1 = низкая вероятность сонливости и сна	
2 = умеренная вероятность сонливости и сна	
3 = высокая вероятность сонливости и сна	
Ситуации	Вероятность сонливости
Сидите и читаете	
Смотрите телевизор	
Сидите и физически активны (например, в театре, на собрании, лекции)	
Едете в течение часа без перерыва пассажиром в машине	
Прилегли отдохнуть после полудня, если позволяют обстоятельства	
Сидите и разговариваете с кем-либо	
Спокойно сидите после обеда без приема алкоголя	
При вождении автомобиля, если пришлось остановиться на несколько минут в потоке машин	

Следующий симптом обструктивного апноэ — повышенная потливость преимущественно головы и шеи по ночам. Ночная потливость ассоциируется с молодым возрастом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, гипертонией и симптомами инсомнии, при этом частота возникновения потливости снижается при лечении ОАС [10].

У пациентов с СОАС часто отмечается никтурия. Пациенты несколько раз за ночь просыпаются для посещения туалета. Для мужчин, с учетом возраста, данный симптом часто оценивается как проявление простатита, однако большинство пациентов отмечают свободное отделение достаточно большого количества мочи. В качестве возможных причин никтурии рассматривают продукцию предсердного натрийуретического пептида за счет избыточного притока крови к правым отделам сердца, а также частые пробуждения и повышенное внутрибрюшное давление, воздействующее на мочево́й пузырь.

У пациентов с СОАС нередко по утрам или при пробуждении возникают головные боли, которые могут самостоятельно купироваться в ходе обычной дневной активности. В качестве возможных причин данных болей рассматривают гиперкап-

нию, депривацию сна, мышечное напряжение, сосудистый фактор.

Ряд исследований показывают более высокую распространенность эректильной дисфункции у пациентов с СОАС [50, 177, 183], что связывают с ночной гипоксемией [68]. При этом лечение расстройств дыхания сна оказывает позитивный эффект на половую активность [35, 50].

Другие симптомы СОАС включают эзофагальный рефлюкс и слюнотечение по ночам, инсомнию, отсутствие ощущения свежести и восстановления сил по утрам, нарушения памяти, увеличение массы тела.

Диагностика синдрома обструктивного апноэ сна

Для диагностики СОАС разрабатывались различные опросники и выстраивались разнообразные прогностические модели с учетом антропометрических измерений [46, 49, 58, 109, 130]. Данные инструменты оказались полезными для скринирования пациентов, но недостаточно специфичными.

Пульс-оксиметрия показывает характерный для ОАС интермиттирующий паттерн десатураций (рис. 17.14), однако клинический анализ ее использования показал противоречивый характер интерпретации данных [162], широкий диапазон специфичности (от 41 до 100%) и чувствительности (от 31 до 98%) при сопоставлении со стандартной полисомнографией. Поэтому для диагностики СОАС необходима объективная регистрация во время сна соответствующих физиологических параметров. В настоящее время для этого используют полисомнографию, ночное кардиореспираторное мониторирование и технологию регистрации периферического артериального тонуса (технология периферического артериального тонуса). Поскольку два последних исследования могут проводиться без наблюдения, то в американской литературе их называют тесты апноэ сна на дому.

Полисомнография

Полисомнографию часто называют «золотым стандартом» диагностики ОАС. Полисомнография представляет метод одновременной регистрации процесса сна, дыхания, ЭКГ, положения в постели, мышечной активности и синхронного видеонаблюдения. Для регистрации и анализа сна используются определенные ЭЭГ-отведения (центральные, окципитальные и фронтальные), электроокулограмма и подчелюстная мышечная активность. Поскольку сон оказывает большое влияние на регуляцию дыхания (см. раздел 17.1 «Физиология дыхания во время сна»), при данном методическом подходе появляется возможность анализировать дыхание пациента в контексте процесса сна и в результате лучше понимать и вери-

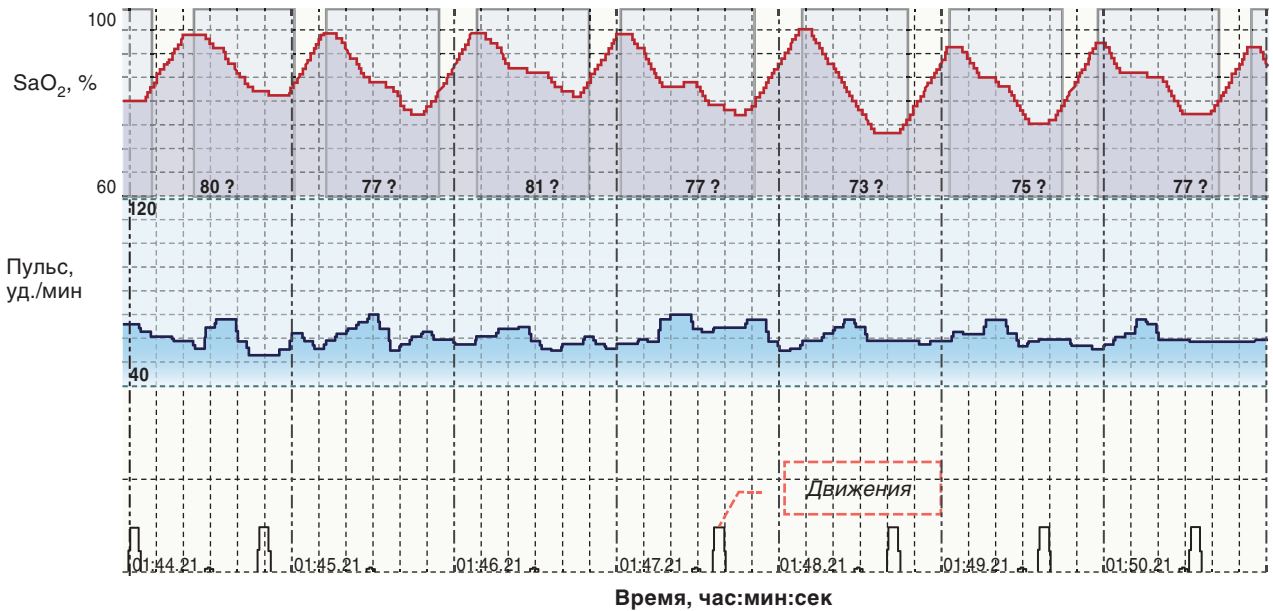



Рис. 17.14. Фрагмент записи пульс-оксиметрии пациента с синдромом обструктивного апноэ сна

фицировать причинно-следственные связи. Для регистрации дыхания используют oro-назальный поток дыхания, грудные и брюшные дыхательные усилия, храп, насыщение крови кислородом. ЭКГ отражает влияние расстройств дыхания во время сна на сердечный ритм. Положение в постели позволяет оценить влияние положения на спине на дыхание. Мышечная активность *m. anterior tibialis* позволяет диагностировать периодические движения конечностей и связанные с ними респираторные артефакты. Синхронное видеонаблюдение крайне полезно для анализа полисомнографии и работы с пациентом, который может видеть происходящие во время регистрации события, что обеспечивает его мотивированность к соответствующей терапии.

Технически за последние годы в полисомнографии произошли значимые изменения и наметились определенные тенденции. Полисомнографические системы стали компьютеризированными, что облегчает процесс регистрации и анализа данных. Наметилась тенденция к миниатюризации и использованию беспроводных коммуникаций (рис. 17.15, см. ). Стали применяться более чувствительные и точные респираторные датчики: для анализа oro-назального потока используют датчики давления, а для респираторных дыхательных усилий — датчики индуктивной плетизмографии с возможностью их калибровки при смене положения тела.

В настоящее время экспертами разрабатываются и — с учетом изменяющихся технологий и подходов — постоянно обновляются стандарты обсчета различных респираторных событий во время сна [20]. У взрослых лиц критерием обструктивного апноэ является падение амплитуды oro-назального потока дыхания при регистрации с помощью термистора на $\geq 90\%$ от исходного

уровня на протяжении ≥ 10 с в сочетании с сохраняющимися или нарастающими респираторными усилиями (рис. 17.16). Критерии обструктивного гипопноэ взрослых лиц включают: снижение амплитуды сигнала датчика назального давления на $\geq 30\%$ от исходного уровня в течение ≥ 10 с в сочетании с десатурацией на $\geq 3\%$ или реакцией ЭЭГ-активации (рис. 17.17, 17.18). Для обсчета ЭЭГ-активаций, обусловленных респираторными усилиями, необходимо наличие на протяжении ≥ 10 с нарастающих респираторных усилий или уплощение инспираторной фазы назального давления в сочетании с критериями обсчета реакций ЭЭГ-активации (рис. 17.19). При анализе данных критериев становится понятным, почему необходима регистрация процесса сна, позволяющая более физиологично оценить расстройства дыхания во сне. Для опытного специалиста гистограмма при полисомнографии — простая и крайне полезная информационная таблица, которая позволяет видеть причинно-следственные связи и выбирать тактику адекватной терапии (рис. 17.20).

Тесты апноэ сна на дому

Данные диагностические исследования можно проводить без контроля дежурного персонала как в условиях стационара, так и амбулаторно. Все датчики после небольшого обучения пациент может наложить самостоятельно, поэтому терминология «тесты на дому» означает нерентабельность проведения данных исследований в условиях стационара и отражает стремление удешевить процедуру и расширить диагностические возможности. Вместе с тем, при проведении подобных исследований врач не может оценить взаимовлияние расстройств дыхания и процесса сна. Отсутствие видеоряда нередко затрудняет интерпретацию данных исследования. Поэтому исследования ре-

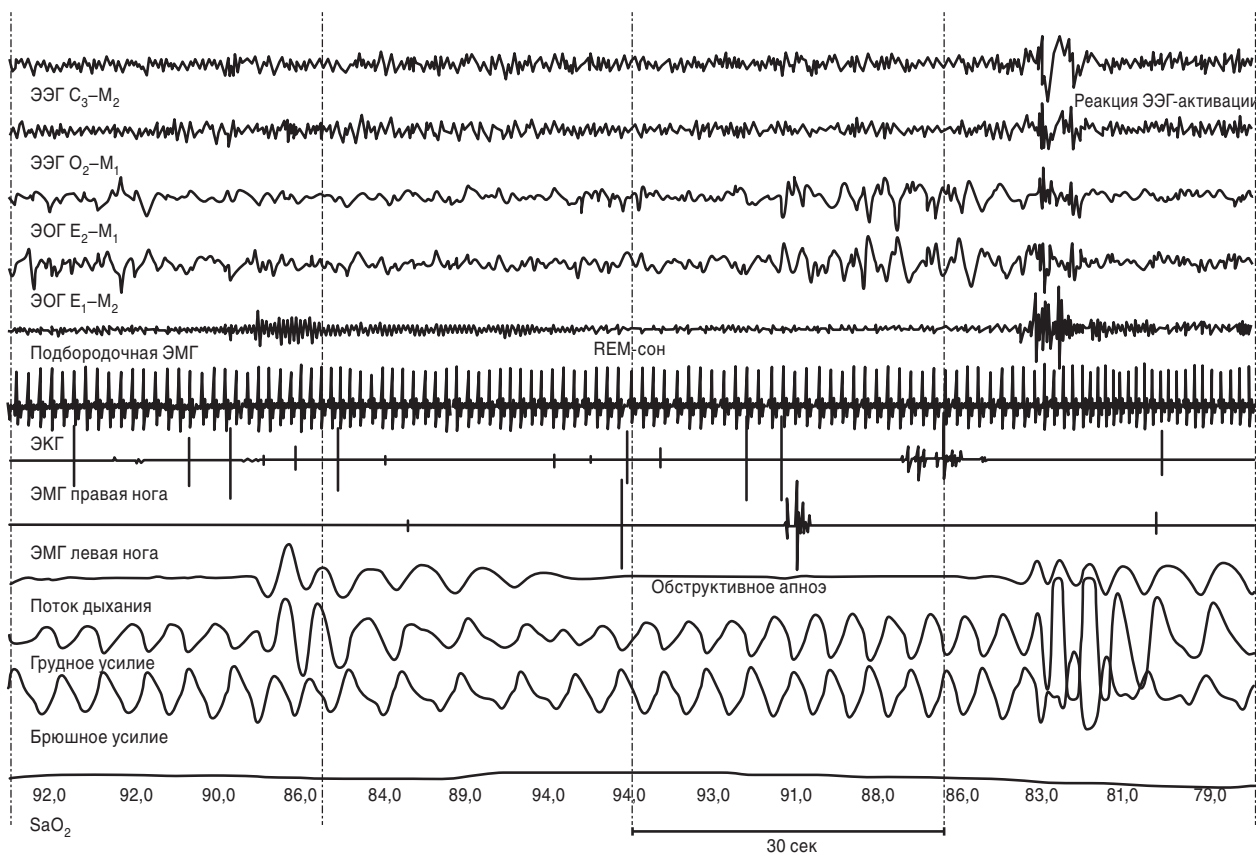


Рис. 17.16. Обструктивное апноэ во время сна с быстрыми движениями глаз (2-минутный фрагмент полисомнографии)

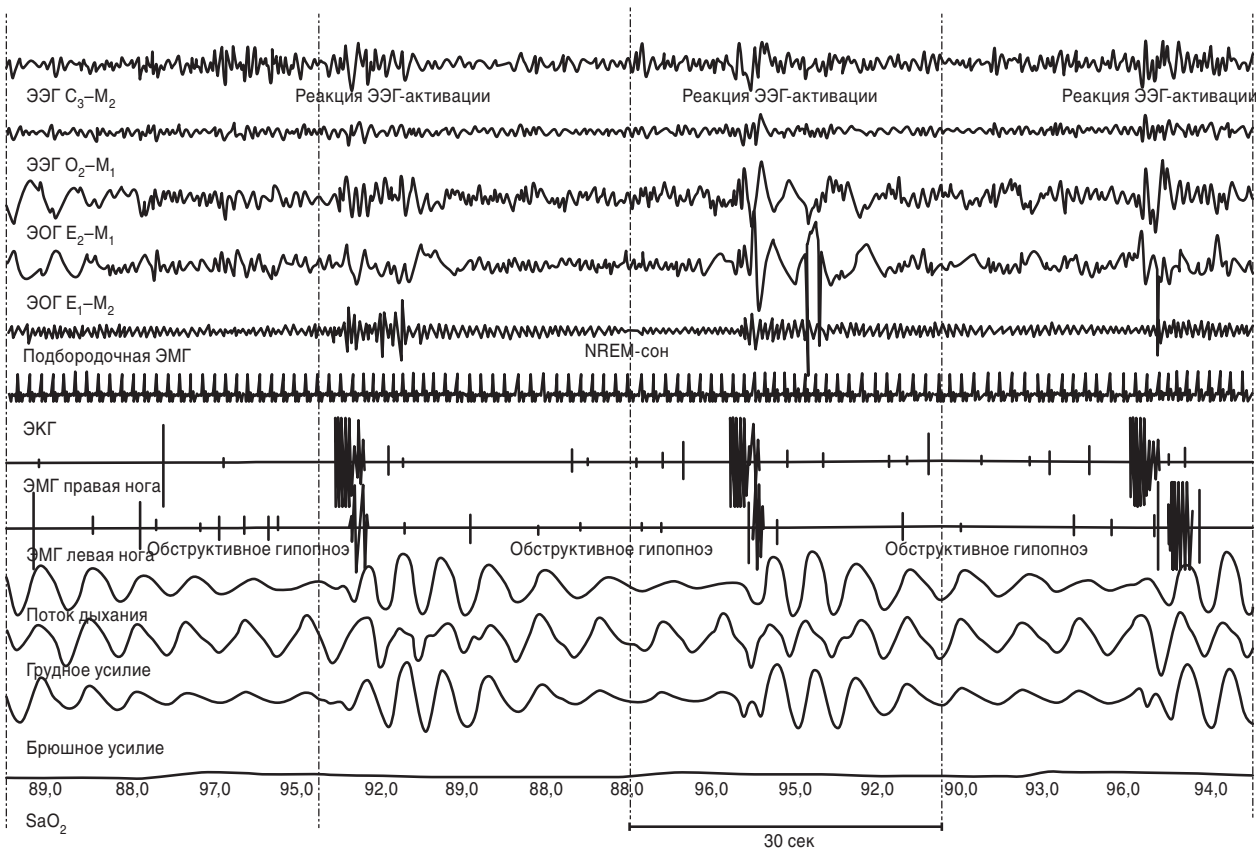


Рис. 17.17. Обструктивные гипопноэ во время сна без быстрых движений глаз в сочетании с десатурацией и реакциями ЭЭГ-активации (2-минутный фрагмент полисомнографии)

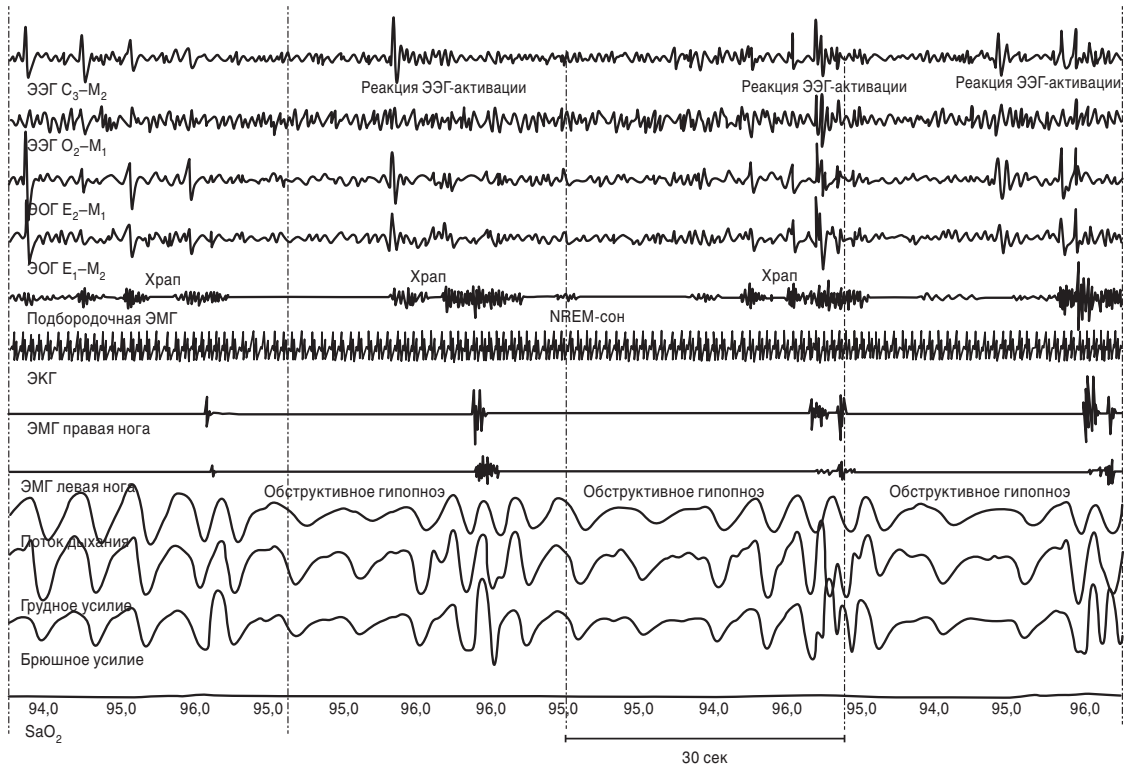


Рис. 17.18. Обструктивные гипопноэ во время сна без быстрых движений глаз в сочетании с реакциями ЭЭГ-активации без десатурации (2-минутный фрагмент полисомнографии)

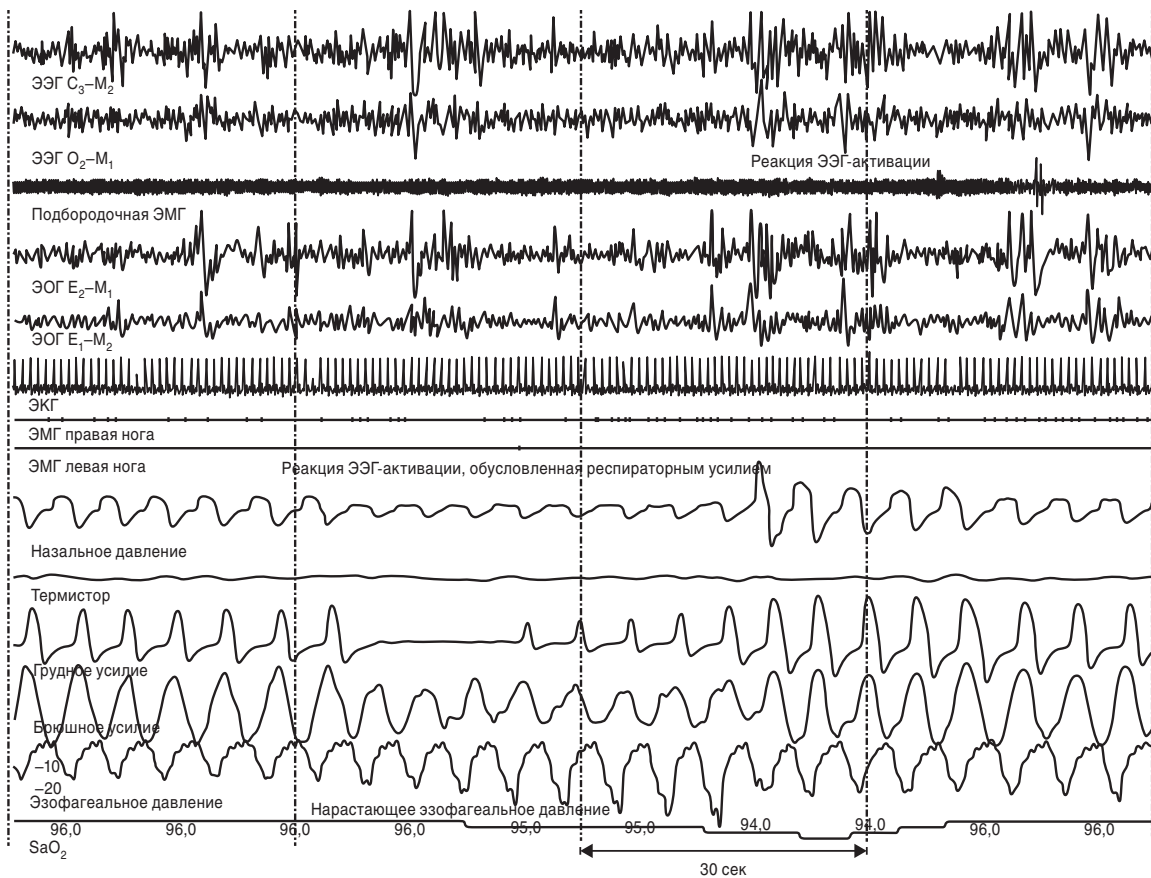


Рис. 17.19. Реакция ЭЭГ-активации, обусловленная респираторными усилиями. На обструкцию указывает уплощение кривой назального давления. Наличие нарастающих усилий подтверждает регистрация эзофагеального давления (2-минутный фрагмент полисомнографии)

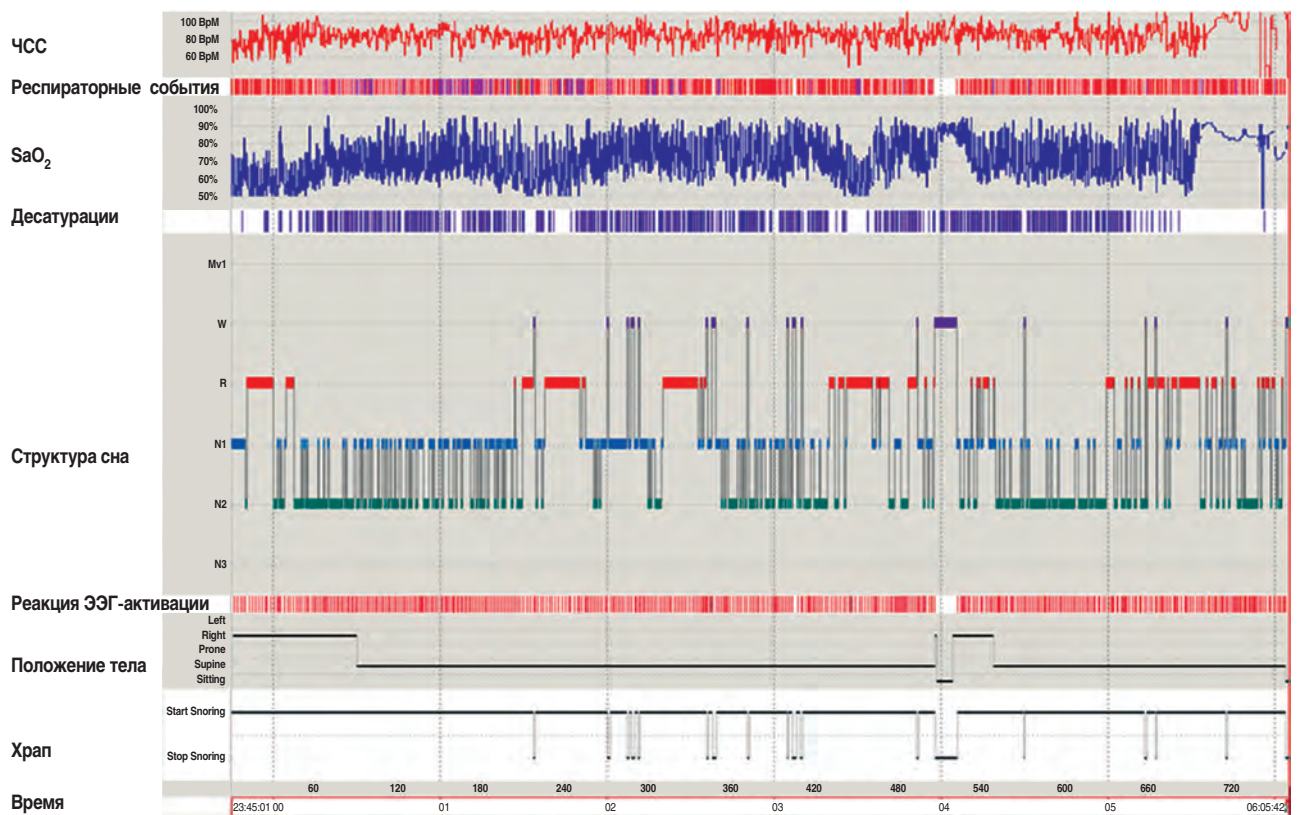


Рис. 17.20. Гистограмма сна. Нарушение процесса сна: неустойчивый сон, увеличение поверхностного сна (стадия N1), отсутствие глубокого сна (стадия N3). Большое количество реакций электроэнцефалографической активации, ассоциированных с респираторными событиями. Постоянный храп, не зависящий от положения тела. Тяжелая интермиттирующая десатурация

комендуются в первую очередь для пациентов с высокой предтестовой вероятностью среднетяжелого и тяжелого ОАС, особенно при наличии факторов, затрудняющих проведение полисомнографии. Ночное кардиореспираторное мониторирование показано для контроля эффективности терапии без применения респираторной поддержки. Напротив, пациентам с сопутствующими расстройствами сна, хроническими легочными и нейромышечными заболеваниями, а также при подозрении на центральные нарушения дыхания во время сна и в случаях малосимптомных форм ОАС данные исследования не рекомендуются, и приоритет отдается полисомнографии. Результаты

исследования должны оценивать хорошо подготовленные специалисты, а отрицательные результаты при высокой вероятности ОАС требуют проведения полисомнографии [47].

По современным стандартам, при проведении ночного кардиореспираторного мониторирования рекомендуется регистрировать воздушный поток дыхания, респираторное усилие, насыщение крови кислородом и сердечный ритм. Опциональными параметрами являются положение тела, храп и мониторинг сна [20]. Критерии обсчета респираторных событий аналогичны таковым при полисомнографии, за исключением возможности определения реакций ЭЭГ-активации (рис. 17.21).

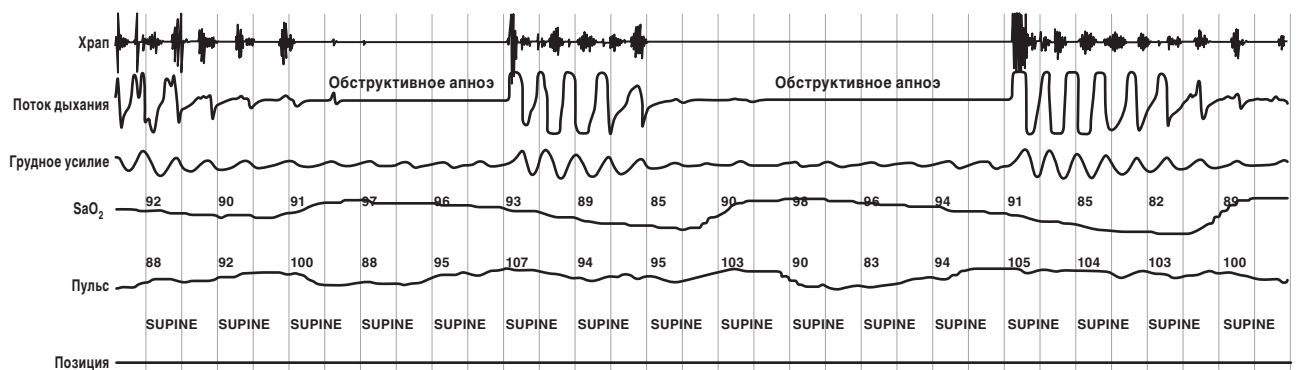


Рис. 17.21. Обструктивное апноэ сна (2-минутный фрагмент ночного кардиореспираторного мониторирования)

Технология тонуса периферических артерий — интересный метод анализа сна и расстройств дыхания. В основе метода лежит анализ изменений в кардиоваскулярной и автономной нервной системе при респираторных нарушениях во время сна. Технология оценивает изменения кровотока в дистальной зоне пальца кисти в сочетании с данными пульс-оксиметрии. Без сопутствующего анализа храпа данный метод не позволяет дифференцировать обструктивные и центральные апноэ. В силу специфичности исходных данных врачи не проводят их анализ, и поэтому при данном методе практически всегда доверяют автоматической обработке, что делает специалиста полностью зависимым от технологии. Дополнительную проблему вызывает достаточно высокая себестоимость датчиков, необходимых для каждого пациента, а также воздействие лекарственных препаратов на симпатическую систему.

Различия в возможностях разных методов находят свое отражение в диагностических подходах. Современные диагностические критерии ОАС представлены в табл. 17.2 [5].

Кардиоваскулярные осложнения обструктивного апноэ сна

Обструктивные нарушения дыхания во время сна сопровождаются избыточным отрицательным внутригрудным давлением, гипоксемией и реоксигенацией, гиперкапнией, активацией симпатической нервной системы, реакциями ЭЭГ-активации и нарушением процесса сна. Эти явления запускают каскад гемодинамических, автономных, биохимических, воспалительных и метаболических эффектов, которые могут вызывать острые и хронические кардиоваскулярные нарушения [27, 89].

Механические эффекты обструктивного апноэ сна

Негативное инспираторное внутригрудное давление, возникающее при окклюзии глотки, приводит к увеличению трансмурального давления левого желудочка и, следовательно, к повышению постнагрузки [28]. Возрастающий венозный возврат увеличивает преднагрузку правого желудочка, а одновременная гипоксемическая легочная вазоконстрикция ведет к нарастанию постнагрузки [194]. За счет растяжения правого желудочка и смещения влево во время диастолы межжелудочковой перегородки нарушается наполнение левого желудочка [30]. Комбинация данных эффектов приводит к снижению ударного объема и сердечного выброса, особенно у пациентов с застойной сердечной недостаточностью [144, 207] (рис. 17.22). Следует отметить, что повышенная нагрузка на миокард во время апноэ возникает на фоне гипоксемии, что может способствовать развитию ремоделирования, гипертрофии и нарушения функции миокарда.

Автономные эффекты обструктивного апноэ сна

При обструктивных нарушениях дыхания происходит активация симпатической нервной системы, что сопровождается пиковым повышением АД и частоты сердечных сокращений при открытии дыхательных путей [190]. Активация симпатической нервной системы обусловлена стимуляцией центральных и периферических хеморецепторов за счет гипоксемии и гиперкапнии [191], подавлением ингибирующего рефлекса с легочных рецепторов растяжения при апноэ [192], реакцией барорецепторов на снижение ударного объема и падение давления в начальный период апноэ. Реакция ЭЭГ-активации, возникающая при завершении апноэ, дополнительно усиливает симпатическую активность и уменьшает вагусное

Таблица 17.2. Критерии диагностики обструктивного апноэ сна

Критерий	Показатель
Для диагностики необходимы критерии А+В или С	
А Наличие одного или более из следующих критериев	1. Жалобы пациента на сонливость, не восстанавливающий силы сон, утомляемость или симптомы инсомнии. 2. Пациент просыпается с ощущением отсутствия дыхания, нехватки воздуха или удушья. 3. Партнер по сну сообщает о постоянном храпе и/или остановках дыхания во время сна. 4. У пациента диагностированы гипертоническая болезнь, расстройства настроения, когнитивные нарушения, ишемическая болезнь сердца, инсульт, застойная сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий или СД 2-го типа
В Полисомнография или тесты апноэ сна на дому показали следующее	5 или более преобладающих обструктивных респираторных событий (обструктивные или смешанные апноэ, гипопноэ и реакции ЭЭГ-активации, обусловленные респираторными усилиями) на каждый час сна при полисомнографии или на каждый час исследования при тестах апноэ сна на дому
С Полисомнография или тесты апноэ сна на дому показали следующее	15 или более преобладающих обструктивных респираторных событий (обструктивные или смешанные апноэ, гипопноэ и реакции ЭЭГ-активации, обусловленные респираторными усилиями) на каждый час сна при полисомнографии или на каждый час исследования при тестах апноэ сна на дому

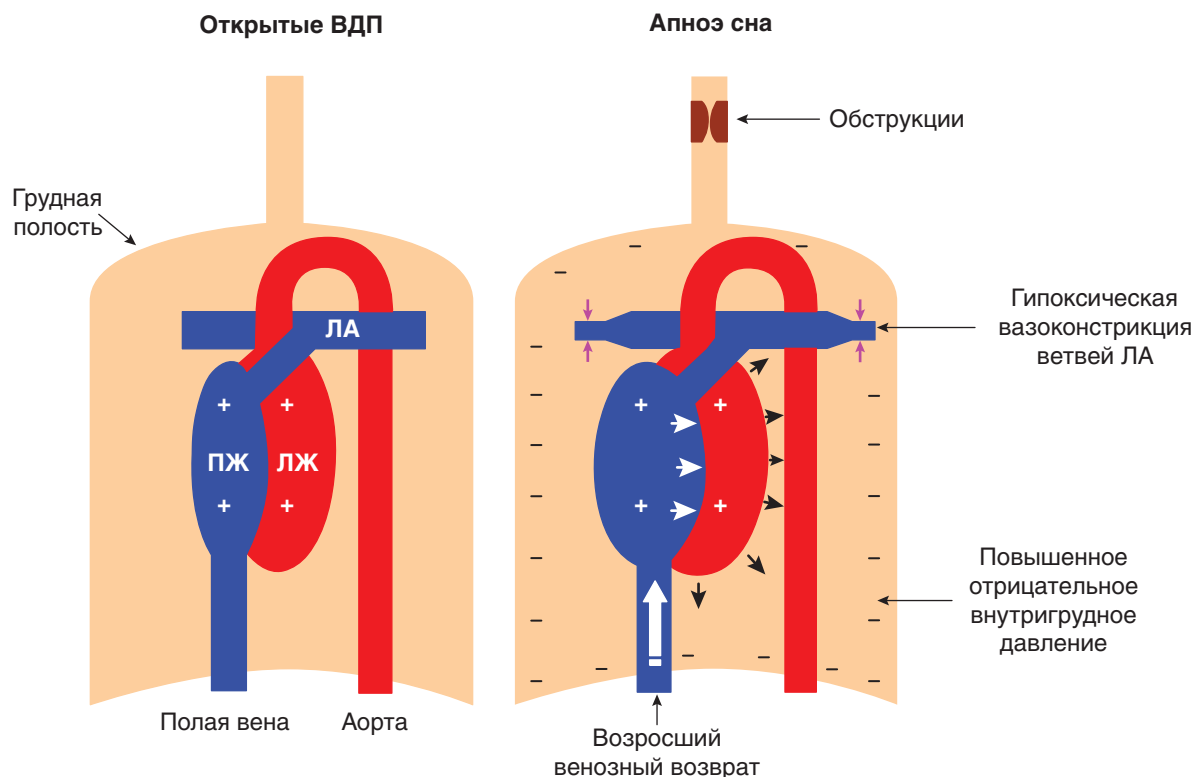


Рис. 17.22. Схема гемодинамических изменений за счет механического эффекта обструктивного апноэ сна: ЛА — легочная артерия; ПЖ — правый желудочек сердца; ЛЖ — левый желудочек сердца (адаптировано из: Kasai T., Bradley T.D. Obstructive Sleep Apnea and Heart Failure Pathophysiologic and Therapeutic Implications // J Am Coll Cardiol. 2011. Vol. 57 (2). P. 119–127)

кардиальное действие, что приводит к скачку АД и частоты сердечных сокращений [79]. При этом данные изменения активности автономной нервной системы могут сохраняться и в период бодрствования [31, 190, 222].

Оксидативный, воспалительный и эндотелиальный эффекты обструктивного апноэ сна

Интерmittирующая гипоксия и постапнойная реоксигенация вызывают оксидативный стресс, продукцию АФК и способствуют воспалению. Активные формы кислорода уменьшают уровень оксида азота и поэтому снижают обусловленную эндотелием вазодилатацию, что может привести к развитию артериальной гипертензии [40]. У пациентов с ОАС был выявлен более низкий уровень концентрации нитрита в плазме и снижение обусловленной эндотелием вазодилатации, при этом данные показатели повышались при проведении терапии постоянным положительным давлением [118].

Реактивные формы кислорода также активируют нуклеарные транскрипционные факторы, включая нуклеарный фактор каппа В, который стимулирует продукцию медиаторов воспаления, таких как ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, С-реактивный белок, а также адгезивные молекулы, такие как интрацеллюлярные и васкулярные клеточные адгезивные молекулы, селектин Е и CD15 [66].

Данные эффекты могут способствовать повреждению эндотелия и атерогенезу. У мышей воздействию интерmittирующей гипоксии в сочетании с высокохолестериновым питанием способствует перекисному окислению липидов и вызывает аортальный атеросклероз, тогда как каждый из этих стимулов в отдельности не дает подобного эффекта [178]. Поэтому комбинация ОАС с гиперхолестеринемией может быть атерогенной. По сравнению со здоровыми лицами, у пациентов с СОАС чаще отмечаются ранние признаки атеросклероза, включая утолщение каротидного комплекса интима—медиа, и большая распространенность «немых» инфарктов головного мозга [52, 121, 122]. Рандомизированные исследования, указывающие на уменьшение толщины каротидного комплекса интима—медиа на фоне лечения ОАС с помощью положительного давления в дыхательных путях, подтверждают наличие причинно-следственной связи между ОАС и атеросклерозом [51].

В настоящее время увеличивается количество информации, что данные патофизиологические механизмы ОАС оказывают важное влияние на кардиоваскулярную заболеваемость и смертность.

Артериальная гипертензия и обструктивное апноэ сна

Среди возможных кардиоваскулярных осложнений ОАС наиболее четко прослеживается

ся связь с развитием артериальной гипертензии. Экспериментальные исследования в моделях на животных показали, что артериальную гипертензию во время бодрствования вызывают повторяющаяся обструкция верхних дыхательных путей во время сна [31] и интермиттирующая гипоксия в период сна [59]. Перекрестные исследования демонстрируют независимую связь ОАС с артериальной гипертензией с учетом ожирения [23, 134], хотя результаты пролонгированных когортных исследований по развитию артериальной гипертензии у пациентов ОАС противоречивы [38, 135, 156]. В недавнем проспективном когортном исследовании было показано увеличение скорректированного риска развития артериальной гипертензии при наличии ОАС, при этом PAP-терапия ассоциировалась со снижением риска гипертензии [111]. Метаанализ исследований, изучавших эффект PAP-терапии ОАС на уровень АД, показал снижение АД. В дневное время снижение систолического АД составило 2,58 мм рт.ст., диастолического — 2,01 мм рт.ст., в ночное время — 4,09 и 1,85 мм рт.ст. соответственно. Статистически достоверное снижение АД наблюдалось в исследованиях, включавших более молодых и сонливых пациентов с более тяжелым СОАС и большей приверженностью к терапии [125]. Хотя для индивидуального человека указанные средние значения изменения АД клинически незначимы, в популяции они могут влиять на распространенность кардиоваскулярных заболеваний [48]. В нескольких исследованиях была показана высокая распространенность ОАС (от 50 до 60%) среди пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией, при этом возраст >50 лет, окружность шеи (мужчины ≥ 43 см, женщины ≥ 41 см) и храп являлись хорошими предикторами наличия ОАС [151]. В двух РКИ было показано существенное снижение АД при рефрактерной гипертензии, ассоциированной с ОАС, на фоне PAP-терапии [114, 150].

Аритмии и обструктивное апноэ сна

При ОАС возникают специфические патофизиологические изменения, усиливающие аритмогенную активность. Одной из возможных причин аритмий может быть автономная дисрегуляция, возникающая при ОАС и определяющая характер нарушений ритма. Интермиттирующая гипоксия может замедлять, ускорять или не изменять частоту сердечных сокращений в соответствии с преобладанием парасимпатической, симпатической нервной системы или их относительно одинаковой активности [104]. Другие факторы аритмогенности при ОАС, способствующие предсердным и желудочковым аритмиям, включают растяжение миокарда за счет механического воздействия [62], ишемию миокарда и активацию воспаления [14, 186].

Хотя эпидемиологические исследования не показали увеличения распространенности бра-

диаритмий при ОАС [119], гипоксия при апноэ может вызвать атриовентрикулярную блокаду и асистолию, которые купируются атропином или лечением ОАС [18, 71, 206]. Эти исследования подтверждают значение ОАС в возникновении данных нарушений ритма.

По сравнению с лицами без обструктивных нарушений дыхания во время сна, у пациентов с тяжелым ОАС чаще отмечаются фибрилляция предсердий, неустойчивая желудочковая тахикардия, желудочковая бигемения и тригемения [119]. Несколько исследований показали, что наличие ОАС прогнозирует возникновение фибрилляции предсердий [63, 127]. Нелеченное ОАС ассоциируется с более высокой частотой рецидивов фибрилляции предсердий после кардиоверсии [1, 64, 88] или катетерной абляции [1, 56]. Хотя для подтверждения эффективного влияния лечения ОАС на контроль фибрилляции предсердий необходимы РКИ, у пациентов с фибрилляцией предсердий следует диагностировать и адекватно лечить обструктивные нарушения дыхания во сне.

Ишемическая болезнь сердца и обструктивное апноэ сна

Эпидемиологические исследования показывают более высокую распространенность ОАС среди пациентов с коронарной болезнью по сравнению с общей популяцией. По данным различных исследований, ОАС выявляют у 26–69% пациентов с ишемической болезнью сердца [8, 65, 95, 102, 103, 176]. Увеличивается количество публикаций, рассматривающих ОАС как фактор риска ишемической болезни сердца [124], однако наличие совместных факторов риска делает точный анализ затруднительным. Результаты популяционного пролонгированного исследования после коррекции на другие факторы риска показали небольшое увеличение риска возникновения ишемической болезни сердца у пациентов с наиболее тяжелыми формами ОАС [69]. Напротив, в другом наблюдательном исследовании, включавшем 1000 пациентов, была выявлена значимая связь между ОАС и возникновением коронарных событий или кардиальной смертью после коррекции на другие традиционные факторы риска [184]. ОАС достаточно часто ассоциируется с острым инфарктом миокарда [65, 103]. Наличие ОАС у пациентов с ишемической болезнью сердца негативно влияет на исходы заболевания. При стабильной стенокардии данное сочетание сопряжено с повышенной частотой смертности, инфаркта миокарда и инсульта [126, 209]; при остром коронарном синдроме — с кардиальной смертью, рецидивами инфаркта, повторными реваскуляризациями, инсультом и сердечной недостаточностью [102, 229]. При проведении кардиоваскулярного магнитно-резонансного исследования пациентов с острым инфарктом миокарда было обнаружено, что ИАГ — независимый предиктор снижения ин-

декса восстановления миокарда и большей зоны инфаркта через 3 мес после инфаркта [32].

С учетом наличия эффективной терапии ОАС возникает вопрос о целесообразности и адекватности ее проведения при ишемической болезни сердца. Данные мультицентрового РКИ не показали наличия существенного эффекта РАР-терапии на кардиоваскулярные события среди пациентов с ОАС [17]. Однако в данном исследовании на результаты существенно влияла приверженность к РАР-терапии: у пациентов, проводящих данное лечение более 4 ч в день, было обнаружено существенное снижение кардиоваскулярных событий. Это согласуется с результатами других наблюдательных исследований [36, 113], что подтверждает гипотезу о кардиопротективном эффекте РАР-терапии при ОАС. В клиническом исследовании при 6-летнем наблюдении за пациентами с инфарктом миокарда было показано снижение риска рецидивов и повторной реваскуляризации среди пациентов ОАС, проводящих РАР-терапию с хорошим комплаенсом [65]. Следует отметить, что данные о позитивном эффекте РАР-терапии при сочетании ОАС и ишемической болезни сердца являются результатом наблюдательных исследований, поэтому для конкретных рекомендаций необходимы большие РКИ. В настоящее время проводятся 3 таких исследования: исследование SAVE по оценке влияния РАР-терапии на предупреждение кардиоваскулярных проявлений среди пациентов с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными заболеваниями [116], исследование RICCADSA с оценкой эффективности РАР-терапии у пациентов со стабильным характером ишемической болезни сердца после плановой реваскуляризации [152] и исследование ISAACC с оценкой РАР-терапии при остром коронарном синдроме [55]. Возможно, результаты этих исследований дадут желаемую практическую информацию.

Цереброваскулярные нарушения и обструктивное апноэ сна

Перекрестные и продолжительные эпидемиологические исследования показывают, что ОАС ассоциируются с нарушением мозгового кровообращения [11, 166, 223]. Метаанализ 5 исследований показал значимую связь ОАС с возникновением инсульта с вероятностью 2,2 [106]. Согласно современным данным, ОАС предрасполагает к инсульту, а инсульт негативно воздействует на дыхание во время сна. В большинстве случаев клинические исследования показывают, что ОАС предшествует инсульту [86, 145]. В целом ОАС широко распространено среди пациентов с инсультом и транзиторными ишемическими атаками. Метаанализ 24 исследований показал, что с учетом ИАГ >10 распространенность ОАС составляет 63% [86]. Наличие ОАС после инсульта ухудшает прогноз с возможностью повторного

го инсульта и постинсультной смертности [22]. Лечение у пациентов с инсультом ОАС с помощью РАР-терапии может улучшить исход заболевания, однако определенные методологические погрешности не позволяют сделать четкие клинические заключения [22].

Застойная сердечная недостаточность и обструктивное апноэ сна

Данные когортного исследования (Sleep Heart Health Study) показали, что ОАС с ИАГ ≥ 11 независимо ассоциируются с застойной сердечной недостаточностью с вероятностью 2,38 [185]. Возможно, промежуточным звеном этой взаимосвязи является артериальная гипертензия с отсутствием ночного падения АД, характерная для ОАС [158] и сочетающаяся с большим риском гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности по сравнению с лицами с нормальным снижением ночного АД [213]. При полисомнографических исследованиях ОАС диагностируют у 12–53% пациентов с застойной сердечной недостаточностью, что превышает распространенность в общей популяции [57, 83, 211, 230]. Факторами риска ОАС при застойной сердечной недостаточности являются более пожилой возраст, мужской пол и увеличение ИМТ [230].

ОАС может нарушать сократительную функцию левого желудочка. Экспериментальные модели ОАС на собаках показали изменения в размерах левого желудочка и снижение систолической функции через 8 нед [144]. Метаанализ 6 исследований, в которых изучалось влияние лечения ОАС на функцию левого желудочка, показал существенное улучшение фракции выброса со средним повышением на 5,2% [200]. Однако для выбора алгоритмов терапии необходимы РКИ, демонстрирующие оказание пролонгированного эффекта лечения ОАС на функцию миокарда.

Легочная гипертензия и обструктивное апноэ сна

При ОАС ЛГ может развиваться либо вторично за счет гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка (посткапиллярная гипертензия), либо за счет изменений в легочных сосудах в ответ на острые гемодинамические изменения при апноэ и гипоксическую вазоконстрикцию (прекапиллярная гипертензия) [128, 205]. ЛГ, определяемую при катетеризации сердца как среднее давление в легочной артерии >25 мм рт.ст., выявляют у 10% пациентов [43, 84]. У пациентов ОАС ЛГ обычно ассоциируется с другими заболеваниями, нарушающими респираторную функцию (хроническая обструктивная болезнь, ожирение, нейромышечные заболевания), и дневной гипоксемией и гиперкапнией [29, 43, 84, 99]. В одном контролируемом исследовании с изучением эффекта РАР-терапии при эхокардиографическом контроле было показано достоверное снижение систолического давления в легочной артерии с $28,9 \pm 8,6$ до

24,0±5,8 мм рт.ст., при этом наибольшая степень снижения давления отмечалась у пациентов с исходно повышенными показателями [9].

Таким образом, к настоящему времени имеется большое количество данных о негативном влиянии ОАС на сердечно-сосудистую систему с возможностью развития различных заболеваний, но одновременно существует немалое количество вопросов относительно точных механизмов развития различных патологических состояний с учетом причинно-следственных взаимосвязей. Поэтому для аргументированных клинических рекомендаций по тактике лечения необходимы РКИ.

Инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа и обструктивное апноэ сна

Увеличивается количество данных, указывающих, что, независимо от ожирения, ОАС является фактором риска развития инсулинорезистентности, гипергликемии и СД 2-го типа [140, 203]. Распространенность инсулинорезистентности и/или гипергликемии среди пациентов ОАС варьирует от 20 до 67%, что существенно превышает аналогичный уровень в общей популяции [140, 141]. СД 2-го типа выявляют у 15–30% пациентов с ОАС [140]. ОАС при СД 2-го типа выявляется с частотой от 58 [169] до 88% [60]. Поэтому возникает логический вопрос о влиянии адекватной терапии ОАС на чувствительность к инсулину и контроль глюкозы. При метаанализе РКИ с оценкой влияния PAP-терапии на инсулинорезистентность был показан благоприятный эффект PAP-терапии на инсулинорезистентность у пациентов ОАС без СД. Одновременно была подтверждена существенная связь ОАС и инсулинорезистентности [80]. В РКИ эффекта 12-недельной PAP-терапии на метаболизм глюкозы у пациентов с сочетанием тяжелого ОАС (ИАГ ≥30) и ожирения (ИМТ ≥40 кг/м² или ИМТ ≥35 кг/м² + сопутствующие заболевания) было выявлено улучшение толерантности к глюкозе без изменения инсулинорезистентности, что, вероятно, обусловлено улучшением периферической инсулинорезистентности на уровне скелетной мускулатуры [173].

Нейрокогнитивные и психические последствия обструктивного апноэ сна

Обструктивные нарушения дыхания во время сна сопряжены с нарушением процесса сна за счет частой фрагментации, обусловленной реакциями ЭЭГ-активации, увеличения поверхностного сна, подавления дельта-сна и REM-сна. Поскольку сон связан с процессами памяти, способностью

к обучению, контролем психического состояния и мышления, то данные нарушения негативно влияют на нейрокогнитивные функции. Другой вероятный фактор нейрокогнитивных расстройств при ОАС — интермиттирующая гипоксия. В опытах на мышах было показано, что интермиттирующая гипоксия снижает способность к обучению и ухудшает память, что, вероятно, обусловлено повреждением гиппокампа мозга [129]. Нейроимиджевые исследования у пациентов ОАС показали изменения в гиппокампальной области и других зонах мозга, отвечающих за когнитивные функции [15, 100]. У пациентов ОАС выявляют ухудшение внимания, бдительности, визуально-пространственных конструктивных способностей, эпизодической вербальной и визуально-пространственной памяти и субдоменов исполнительной функции [33, 137, 214]. Лечение ОАС может улучшить глобальную когнитивную функцию, внимание, бдительность, вербальную и визуальную память и исполнительные функции [33, 137]. В большинстве исследований оценивали краткосрочные эффекты терапии в течение первых месяцев, тогда как отдаленные эффекты остаются малоизученными. В одном РКИ при сопоставлении эффективной PAP-терапии и имитации лечения было показано небольшое транзиторное улучшение когнитивных функций через 2 мес адекватной терапии у пациентов с тяжелым СОАС [98].

У пациентов с СОАС, особенно женского пола, нередко отмечаются симптомы депрессии [75]. Хотя эпидемиологические исследования показывают, что наличие нелеченного ОАС является фактором риска развития депрессии [153], взаимосвязь между двумя данными заболеваниями остается малоизученной [75, 174]. Депрессия на фоне ОАС может усиливать симптомы сонливости и усталости [138]. Некоторые исследования показывают улучшение шкалы депрессии при лечении ОАС [174], однако ответы на терапию неодинаковы. Хотя распространенность ОАС среди пациентов с депрессией неизвестна [75], в клинической практике целесообразно оценивать симптомы ОАС у пациентов с депрессией для проведения соответствующей терапии.

Оперативные вмешательства и обструктивное апноэ сна

Нелеченное ОАС повышает риск операционных осложнений [90, 210]. Это связано с назначением седативных препаратов, анестетиков и наркотических средств, которые повышают фарингеальную коллаптоидность, снижают вентиляционный ответ на респираторные стимулы и подавляют ответные реакции активации [210]. При метаанализе было выявлено, что ОАС ассоциируется с повышением риска послеоперационных кардиологических событий в 2,1 раза, острой респираторной недостаточности — в 2,4 раза, послеоперационных десатураций — в

2,3 раза, перевода в палаты интенсивной терапии — в 2,8 раза и реинтубации — в 2,1 раза [90]. Несколько обществ выпустили рекомендации по оценке и ведению пациентов с ОАС в предоперационном, операционном и постоперационном периодах [2, 72, 87]. В предоперационном периоде следует выявлять пациентов с диагностированным ОАС и/или высокой вероятностью наличия ОАС. При отдельных видах хирургических вмешательств пациенты с подозрением на ОАС должны пройти диагностические тесты, и по показаниям в предоперационном периоде должна быть подобрана эффективная PAP-терапия, которую следует проводить весь период госпитализации. В ходе операции пациентов с подозрением на ОАС или с диагностированным ОАС следует вести как пациентов с трудными дыхательными путями, с минимизацией доз опиоидов, использованием седативных препаратов и анестетиков короткого действия и, по возможности, с проведением местной анестезии. В последующем необходимо проведение постоперационного наблюдения и, при возможности, PAP-терапии.

Смертность и обструктивное апноэ сна

Поскольку ОАС сопровождается кардиоваскулярными и метаболическими нарушениями, то наличие ОАС ассоциируется с нарастанием смертности. Среди лиц с тяжелым ОАС преобладает кардиоваскулярная смертность. При 18-летнем наблюдении в висконсинской когорте все случаи смертности с коррекцией на возраст, пол, ИМТ и другие факторы существенно возрастали с нарастанием тяжести ОАС. При тяжелом ОАС отрегулированная вероятность всех случаев смертности составила 3,8, а кардиоваскулярной смертности — 5,2 [225]. В другом когортном австралийском исследовании с использованием ночного кардиореспираторного мониторинга и наблюдением в течение 14 лет ОАС средней и тяжелой степени независимо ассоциировалось с риском всех случаев смертности с вероятностью 6,24 [112]. Следует отметить, что выживаемость пациентов с тяжелым ОАС не зависит от жалоб на сонливость [225], это подтверждает идею о проведении лечения пациентам ОАС без сонливости [17]. Данные двух групп исследователей свидетельствуют, что некоторое увеличение смертности при ОАС может быть связано с раком [37, 133]. Исследования на животных показали, что интермиттирующая гипоксия и фрагментация могут способствовать росту опухоли за счет вазогенного и других механизмов [4]. Однако для подтверждения взаимосвязи ОАС и смертности от рака необходимы новые исследования.

Лечение обструктивного апноэ сна

Обструктивные нарушения дыхания во время сна негативно влияют на общее состояние здоровья, качество жизни и сопряжены с высокими

рисками происшествий и аварий, обусловленных повышенной дневной сонливостью. Поэтому адекватная терапия ОАС является важной медицинской и социальной задачей.

С учетом патогенеза, для лечения ОАС используются различные устройства, расширяющие и стабилизирующие верхние дыхательные пути, а также хирургические вмешательства, увеличивающие их просвет, контроль массы тела и другие виды вмешательств.

Положительное давление в дыхательных путях

Первоначально для лечения тяжелых форм обструктивного апноэ сна применялась трахеостомия. В 1981 г. австралийский доктор и исследователь Colin Sullivan опубликовал статью об успешном лечении 5 пациентов ОАС с помощью положительного давления в дыхательных путях [198]. Сущность метода заключалась в создании за счет регулируемого назального потока воздуха «пневматической шины», которая расширяла верхние дыхательные пути, противодействуя их коллапсу. Данный метод оказался очень эффективным и востребованным в лечении ОАС, что привело к коммерческому производству данных приборов. Первоначально приборы создавали и поддерживали постоянное положительное давление в дыхательных путях во время вдоха и выдоха. Данная технология получила название «терапия постоянным положительным давлением в дыхательных путях» (continuous positive airway pressure — CPAP). «Золотым стандартом» для подбора необходимого уровня лечебного давления была ручная титрация CPAP под контролем полисомнографии. Эффективное давление зависело от положения тела и стадии сна, поэтому был разработан алгоритм титрации CPAP с выбором минимального давления, позволяющего обеспечить нормальное дыхание в различных условиях [96]. В последующем этот уровень давления устанавливался в индивидуальном приборе, и поэтому данная технология получила также название «фиксированный CPAP». Бесспорным преимуществом такого подхода был полный контроль дыхания с учетом сна, положения тела, индивидуальной реакции пациента и возможных проблем с респиратором. Большое количество исследований подтвердило клиническую эффективность CPAP-терапии и способствовало ее дальнейшему развитию, что выражалось в совершенствовании приборов и интерфейса. Пациентам, которым требовался высокий уровень CPAP, было трудно выдыхать, и это привело к появлению приборов с двумя уровнями давления: давление на вдохе и давление на выдохе — так называемое двухуровневое положительное давление в дыхательных путях [175]. Были разработаны алгоритмы титрации лечебного уровня двухуровневого PAP [96]. В последующем стало очевидно, что многим пациентам с тяжелым ожирением, легочными и нейромышечными забо-

леваниями требуется вентиляционная поддержка [97], и это стало основой развития неинвазивной вентиляции.

В дальнейшем развитие CPAP было направлено на повышение комплаенса к терапии. Для улучшения комплаенса были внедрены технологии сброса давления в начале выдоха, на смену помпам пришли более тихие и миниатюрные турбины, постоянно изменяется и совершенствуется интерфейс. Для оценки комплаенса в CPAP были интегрированы микропроцессоры, которые позволяют оценивать время проведения терапии, остаточные ИАГ и масочные утечки. Анализ данных показателей, особенно в начальный период лечения, позволяет корректировать недостатки и улучшить долгосрочную приверженность к терапии [34], однако необходима стандартизация подходов [180].

Следующий этап развития данной технологии был направлен на облегчение процесса титрации и адаптации лечебного уровня давления к изменяющимся условиям во время сна. В приборы были встроены датчики потока, которые мониторировали поток дыхания по принципу байпас, а микропроцессор, обрабатывающий сигнал, контролировал уровень лечебного положительного давления. В последующем были добавлены технологии оценки храпа и верификации центральных и обструктивных апноэ. Так появились авто-CPAP и авто-двухуровневое PAP. Метаанализ показал, что CPAP и авто-CPAP одинаково эффективны в снижении ИАГ, хотя при CPAP минимальное S_aO_2 немного выше [82]. Два метаанализа выявили, что объективный комплаенс и снижение сонливости по шкале Epworth близки для авто-CPAP и стандартного CPAP, с небольшим, вероятно, клинически незначимым, преимуществом авто-CPAP [82, 188]. Авто-CPAP различных производителей имеют разные, как правило, запатентованные алгоритмы обработки и воспроизведения данных. В стендовых испытаниях 11 коммерчески доступных авто-CPAP на модели респираторной системы с имитацией апноэ, гипопноэ и дыхания в период сна были выявлены большие различия в эффективности лечения и точности заключительного отчета между различными приборами [231]. Поэтому в клинической практике целесообразен периодический контроль эффективности авто-CPAP посредством пульс-оксиметрии или ночного кардиореспираторного мониторинга.

В настоящее время терапия положительным давлением в дыхательных путях рассматривается как основной метод выбора для лечения среднетяжелого и тяжелого ОАС. Согласно американским критериям, высокая приверженность к CPAP-терапии оценивается как использование CPAP на протяжении 30-дневного периода $>70\%$ ночей в течение ≥ 4 за ночь. Исследования показывают, что комплаенс зависит от профессиональной подготовки исполнителей [146].

Ротовые аппликаторы

Ротовые аппликаторы (РА) — это устройства, предназначенные для выдвижения и стабилизации нижней челюсти для поддержания просвета дыхательных путей во время сна [179]. РА изготавливаются индивидуально с учетом всех анатомических особенностей пациента. Одновременно с этим также выпускаются унифицированные ротовые пластины, изготовленные из гибкого термоподатливого материала, которые для адаптации необходимо нагреть в воде и прикусить. Безусловно, индивидуально изготавливаемые РА более комфортны и эффективны.

РА могут быть титруемыми и нетитруемыми. Титруемые РА имеют специальный механизм, позволяющий регулировать степень протрузии нижней челюсти. Увеличение протрузии аналогично повышению давления при титрации CPAP. В последнее время РА стали все более широко использоваться при лечении ОАС и храпа. Хотя PAP остается наиболее часто применяемым методом терапии, РА также показывают хорошую эффективность в лечении ОАС [157]. РА удобно использовать в поездках, поскольку они негромоздки и не зависят от электропитания. Анализ литературы выявляет, что РА показаны пациентам с ОАС легкой и средней степени тяжести, которые предпочитают их CPAP-терапии или у которых последняя оказалась неудачной [7].

В 2015 г. Американской академией медицины сна совместно с Американской академией дентальной медицины сна были изданы пересмотренные клинические практические рекомендации по лечению храпа и ОАС с помощью РА [160]. Для подготовки рекомендаций экспертами был проведен анализ публикаций в базах данных PubMed и Embase. Для ответа на большинство принципиальных вопросов использовались только рандомизированные исследования.

Рекомендации по лечению ОАС и храпа с помощью РА.

1. Назначать РА взрослым пациентам, обращающимся к сомнологу за лечением по поводу первичного храпа без ОАС (Стандарт).
2. При назначении РА взрослому пациенту с ОАС квалифицированному дантисту рекомендуется использовать индивидуально изготавливаемый, титруемый РА (Рекомендация).
3. Для взрослых пациентов с ОАС, не приверженных к CPAP-терапии или предпочитающих альтернативную терапию, сомнологу рекомендуется рассмотреть назначение РА (Стандарт).
4. Квалифицированному дантисту рекомендуется проводить осмотры взрослых пациентов ОАС, использующих РА, для контроля и снижения частоты возникновения дентальных побочных эффектов или нарушений окклюзии (Рекомендация).

5. Сомнологу рекомендуется проводить контрольные ночные исследования для улучшения или подтверждения эффективности лечения пациентов, использующих РА (Рекомендация).
6. Сомнологу и квалифицированному дантисту следует инструктировать взрослых пациентов, проводящих терапию ОАС с помощью РА, регулярно приходить к ним на консультации (Рекомендация).

Хирургическое лечение обструктивного апноэ сна

Для лечения ОАС были разработаны различные хирургические пособия. Цель данных хирургических вмешательств — уменьшить или ликвидировать анатомическую обструкцию верхних дыхательных путей на протяжении от носа до гипофаринкса. Наиболее часто производится редукция мягкого нёба с использованием традиционных хирургических методов (увулопалатофарингопластика) либо посредством лазерной увулопалатоластики или радиочастотной абляции. Хирургические вмешательства на носу и мягком нёбе, а также редукция или смещение языка относят к 1-й фазе хирургического лечения. Эти манипуляции могут выполняться в комбинации (мультиуровневая хирургия) или отдельно от 2-й фазы хирургического лечения, такого как максилломандибулярное выдвижение. В целом, у взрослых пациентов с ОАС трудно предсказать результат лечебных хирургических вмешательств, и эффективность их существенно ниже по сравнению с РАР-терапией [13, 39, 163]. Трахеостомия — эффективный способ лечения ОАС, но вследствие осложнений или плохой переносимости ее рекомендуют только когда исчерпаны все другие возможности [13]. Согласно недавним обзорам, увулопалатофарингопластика не дает нормализации ИАГ при тяжелом и среднетяжелом ОАС [39, 163], поэтому пациентам с тяжелым ОАС должна предлагаться РАР-терапия, а пациентам со среднетяжелым ОАС — РАР-терапия или РА [13]. Лазерная увулопалатоластика не рекомендуется для лечения ОАС любой степени тяжести, тогда как радиочастотная абляция может рассматриваться при легком и среднетяжелом ОАС у пациентов, которые не хотят или не способны проводить РАР-терапию и использовать РА [13]. Более инвазивные хирургические вмешательства, такие как максилломандибулярное выдвижение или мультиуровневая хирургия, имеют недостаточную доказательную базу и рекомендуются для лечения ОАС только когда альтернативные подходы оказались неудачными [13, 163]. Все пациенты, которые подвергаются хирургическому лечению по поводу ОАС, после нормализации состояния должны проходить повторные объективные диагностические обследования для оценки эффективности данной терапии.

Снижение массы тела при лечении обструктивного апноэ сна

Снижение массы тела ассоциируется со снижением ИАГ [131, 227]. Поэтому программы по организации правильного образа жизни и снижению массы тела должны всегда рассматриваться при лечении пациентов ОАС с повышенным весом. Снижение массы тела — достаточно сложная задача, которая требует либо высокой мотивированности пациента, либо использования дополнительных методов. Показано, что комбинация фентермина и топирамата пролонгированного действия у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ОАС ведет к существенно большему снижению массы тела и ИАГ, который на 28-й неделе лечения снижался на 31,5 против 16,6 в контрольной группе, с небольшим количеством побочных эффектов [220].

Бариатрическая хирургия при тяжелом ожирении может вызвать выраженное снижение массы тела и значительное улучшение ОАС [142]. При метаанализе результатов 12 исследований бариатрической хирургии при ОАС обнаружено уменьшение ИМТ с 55,3 до 37,7 кг/м² в сочетании с существенным снижением ИАГ с 54,7 до 15,8 [70]. Однако следует отметить, что остаточный индекс более 15 событий в час, требующий лечения, сохранился у 62% пациентов.

Другие способы лечения обструктивного апноэ сна

Снижение активности мышц дилаторов глотки во время сна способствует ее коллапсу у пациентов ОАС [217]. Поэтому стимуляция данных мышц во время сна стабилизирует просвет верхних дыхательных путей. В 2014 г. в США для клинического применения, как дополнительный подход к терапии ОАС, был сертифицирован стимулятор фирмы Inspire Medical Systems. Стимулятор состоит из 3 компонентов: 1) стимулирующего электрода, соединенного с дистальными ветвями подъязычного нерва, 2) датчика давления, расположенного в 4-м или 5-м межреберье, и 3) реагирующего на дыхание пульсового генератора, имплантированного подключично подкожно. В 3-летнем исследовании, включавшем 116 пациентов ОАС со среднетяжелым и тяжелым ОАС и ИМТ ≤ 32 , с полисомнографическим контролем, было показано устойчивое улучшение респираторных показателей и качества жизни пациентов с редкими побочными явлениями [221]. В группе полисомнографии у 74% пациентов ИАГ снизился с 28,2 в исходном до 8,7 через 12 мес и 6,2 через 36 мес. Следует, однако, отметить, что в данном исследовании не было контрольной группы, исключались лица с тяжелым ожирением и отбирались лица с наличием фарингального коллапса при эндоскопии с анестезией. Поэтому необходимы дополнительные исследования. Кроме того, следует отметить высокую себестоимость данного устройства.

В 2013 г. для лечения ОАС в США был предложен прибор (Winx, фирма ArniCure), создающий отрицательное давление в полости рта, которое притягивает язычок и мягкое нёбо к корню языка, стабилизируя их и увеличивая просвет верхних дыхательных путей. Устройство фиксировалось во рту посредством индивидуально изготавливаемой ротовой вкладки, которая тонкой трубочкой соединялась с вакуумной помпой и резервуаром для слюны. Устройство не получило широкого распространения, в частности из-за дискомфорта применения, и данные по оценке его эффективности недостаточны.

В течение нескольких лет для лечения ОАС используются назальные устройства для создания положительного экспираторного давления (Provent). На период сна их фиксируют на входе каждого носового отверстия. Устройство имеет фиксированное экспираторное сопротивление (50 см вод.ст./л/с), а инспираторное сопротивление довольно низкое. Данное устройство может быть эффективно при легком и среднетяжелом ОАС [21] и неэффективно при тяжелом ОАС [172].

Для лечения ОАС производителями предлагаются различные приспособления, вытягивающие и удерживающие язык, однако они малоэффективны, и пациенты плохо их переносят и отказываются продолжать лечение.

Имеется ограниченное количество краткосрочных данных о позитивном влиянии специальных физических упражнений на ОАС легкой и средней степени тяжести, при этом для поддержания эффекта упражнения должны проводиться постоянно [163].

С учетом фенотипирования ОАС для лечения могут использоваться с целью стабилизации процессов регуляции дыхания низкопоточный кислород или седативные препараты (см. раздел 17.1 «Физиология дыхания во время сна»). Однако в настоящее время данные подходы имеют ограниченное практическое значение в терапии ОАС.

Другие консервативные меры по контролю ОАС включают: отказ от приема перед сном алкоголя и/или седативных препаратов, расслабляющих мышцы и замедляющих ответные реакции, и позиционную терапию. У 50% пациентов выявляется существенное ухудшение ОАС в положении на спине [108]. Для таких пациентов может быть эффективна позиционная терапия с использованием теннисных мячиков, вшитых в верхнюю часть на спинке пижамы, специальных позиционных ремней и «горбачих» ночных рубашек. Однако эти приспособления могут оказаться неэффективными и дискомфортными для пациента, что ведет к низкому долгосрочному комплаенсу [163].

Следует отметить, что в настоящее время, несмотря на проведенные исследования, отсутствует эффективная специфичная фармакотерапия ОАС [115, 159].

Заключение

Обструктивные нарушения дыхания во время сна широко распространены в общей популяции взрослого населения и ассоциируются с высоким риском развития гипертонии, аритмий, сердечной недостаточности, ЛГ и значительным повышением смертности, в первую очередь за счет кардиоваскулярной. Обструктивные нарушения дыхания во время сна часто проявляются повышенной дневной сонливостью и сочетаются с увеличением дорожно-транспортных происшествий, нередко — с летальным исходом. Поэтому своевременная диагностика и лечение данных состояний являются важными медицинскими и государственными задачами. В настоящее время доступны эффективные способы лечения обструктивных нарушений дыхания во время сна, основным среди которых является терапия постоянным положительным давлением в дыхательных путях. Врачам важно понимать последствия обструктивных нарушений дыхания как для пациента, так и для общества в целом, правильно мотивировать пациентов к проведению адекватной терапии и контролировать ее эффективность.

Список литературы

См. 

17.3. Гипокапния и гиперкапния

В.А. Штабницкий

Одним из фундаментальных свойств и функций респираторной системы является газообмен — насыщение крови кислородом и удаление углекислого газа из организма. Постоянство внутренней среды, или гомеостаз — обязательное условие существования всех живых организмов. Согласно второму закону термодинамики, жизнь это процесс или система, вектор развития которой противоположен по направлению к остальным «неживым» объектам Вселенной и направлен на уменьшение собственной энтропии. CO₂ является одним из ключевых метаболитов в организме, он образуется практически у всех живых существ, и удаление углекислого газа — одна из основных функций не только дыхания, но и жизнедеятельности. Действительно, согласно определению жизни: «Жизнь есть способ существования белковых тел, существенным моментом которого является постоянный обмен веществ с окружающей их внешней природой, причем с прекращением этого обмена веществ прекращается и жизнь, что приводит к разложению белка» [1], обязательным условием функционирования живой клетки является обмен веществ, информации и энергии с окружающей средой. Данный постулат справедлив как для одноклеточных, так и для многоклеточных организмов. Нарушение обмена

веществ, накопление продуктов обмена, нарушение целостности клеточной мембраны приводят к гибели клетки и, как это хорошо известно, являются ключевыми моментами в патогенезе многих заболеваний. В данной статье будут рассмотрены одни из вариантов нарушения гомеостаза — гипокапния и гиперкапния.

Терминологически, гипокапния и гиперкапния означают, соответственно, снижение или повышение парциального давления углекислого газа в артериальной крови. Нормальные показатели углекислого газа в артериальной крови хорошо известны и составляют интервал в 10 мм рт.ст. — 35–45 мм рт.ст.

Гиперкапния

Известно, что показатель продукции углекислого газа составляет в норме у здорового взрослого человека 180–230 мл/мин [2]; по большей части, этот показатель постоянный и меняется только при повышении температуры, воспалении или изменении характера употребляемой пищи.

Углекислый газ, растворенный в венозной крови, поступает в малый круг кровообращения, где в легочной ткани происходит газообмен. Липофильность молекулы углекислого газа во много раз выше, чем у кислорода, и он с легкостью переходит через альвеоло-капиллярную мембрану в альвеолярное пространство. Переход осуществляется пассивно, за счет градиента давления: парциальное давление углекислого газа в смешанной венозной крови выше, чем в артериальной, и составляет 41–55 мм рт.ст. Парциальное давление углекислого газа в альвеоле составляет 30–41 мм рт.ст. Таким образом, проходя через легочные капилляры, кровь отдает углекислый газ в альвеолярное пространство, и парциальное давление углекислого газа снижается на 10 мм рт.ст. [3].

В дальнейшем удаление углекислого газа осуществляется за счет вентиляции легких. Нормальный показатель минутной вентиляции составляет 100 мл/кг/мин, т.е. взрослому мужчине для удаления углекислого газа из альвеолярного пространства требуется минутная вентиляция около 7–8 л/мин. Данная потребность легко осуществляется за счет дыхательного объема 600–800 мл и частоты дыхания 12–14 в минуту (минутная вентиляция есть произведение дыхательного объема на частоту дыхания: минутная вентиляция = дыхательный объем × частота дыхания). Не весь объем минутной вентиляции участвует в вентиляции альвеол; так, минутная вентиляция складывается из произведения альвеолярной вентиляции и вентиляции мертвого пространства (объем легких, не участвующий в газообмене). Обычно доля вентиляции мертвого пространства не превышает трети от минутной вентиляции. В свою очередь, объем мертвого пространства определяется не только «нормальными участками», не участвующими в

газообмене (например, крупные бронхи и трахея), но и патологическими участками, в которых отсутствует кровоток (участок тромбоэмболии малого круга кровообращения). Таким образом, альвеолярная вентиляция это произведение частоты дыхания на разницу между дыхательным объемом и объемом мертвого пространства: альвеолярная вентиляция = частота дыхания × (дыхательный объем – объем мертвого пространства). При формировании феномена гиповентиляции вследствие разных причин (обструктивная и рестриктивная патология легочной ткани, увеличение объема мертвого пространства) снижается показатель альвеолярной вентиляции, что в свою очередь ведет к росту парциального давления углекислого газа в альвеоле. При снижении градиента давления вдоль альвеоло-капиллярной мембраны обмен углекислого газа прекращается, однако продукция углекислого газа будет постоянной, что приведет к росту парциального давления в венозной крови. Поскольку вентиляция легких продолжается, то элиминация углекислого газа будет сохранена, но полноценно осуществлять удаление углекислого газа уже будет невозможно. Будет наблюдаться рост парциального давления в артериальной крови, что является синонимом формирования ДН.

Зависимость между парциальным давлением углекислого газа в артериальной крови и альвеолярной вентиляцией очевидна из этой физиологической формулы: $p_a\text{CO}_2 = K \times V\text{CO}_2 / V_a$ (где K — это респираторный коэффициент, $V\text{CO}_2$ — продукция углекислого газа, а V_a — альвеолярная вентиляция). Таким образом, формирование гиперкапнии является следствием невозможности легких к удалению углекислого газа. А нарушение элиминации CO_2 связано обратной математической связью с альвеолярной вентиляцией, которая, в свою очередь, зависит от общей минутной вентиляции и доли объема мертвого пространства.

Развитие ДН, связанной с накоплением углекислого газа (ДН 2-го типа, или вентиляционная ДН), всегда сопровождается не только гиперкапнией, но и гипоксемией. Механизм формирования гипоксемии при вентиляционной дыхательной недостаточности не связан с вентиляционно-перфузионными нарушениями, шунтированием крови или нарушением диффузии через альвеоло-капиллярную мембрану. Хотя все эти причины, порознь или вместе, могут встречаться у таких больных, но тогда корректно было бы говорить о сочетании двух типов ДН — паренхиматозной и вентиляционной. Гипоксемия у больных с изолированной вентиляционной дыхательной недостаточностью всегда связана с накоплением углекислого газа, что хорошо видно из упрощенного уравнения альвеолярного газа: $p_A\text{O}_2 = F_i\text{O}_2 \times (P_{\text{atm}} - P_{\text{H}_2\text{O}}) - 1,25 \times p_a\text{CO}_2$ (где $p_A\text{O}_2$ — парциальное давление кислорода на поверхности альвеолы, P_{atm} — атмосферное давление, $P_{\text{H}_2\text{O}}$ — давление

водяных паров, F_iO_2 — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе) [5]. Из уравнения очевидна обратная зависимость между парциальным давлением углекислого газа в артериальной крови и парциальным давлением кислорода в альвеоле. Действительно, при гиперкапнии увеличивается парциальное давление углекислого газа в альвеоле, что приводит к снижению парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе, а, как известно, переход кислорода также осуществляется по градиенту давления. В альвеолярном воздухе парциальное давление кислорода колеблется от 99 до 110 мм рт.ст., тогда как в смешанной венозной крови парциальное давление кислорода составляет 40–50 мм рт.ст. Кроме того, следует учитывать альвеоло-артериальный градиент для кислорода, который в норме составляет не более 10 мм рт.ст. (но повышается только при ДН I типа).

Таким образом, при снижении парциального давления кислорода в альвеоле до 60 мм рт.ст. и ниже такая альвеола перестает участвовать в газообмене (если только парциальное давление кислорода в смешанной венозной крови так же не снижается), так как для этого необходим градиент давления в 10 мм рт.ст. и более. К счастью, не все альвеолы находятся в одинаковых условиях, всегда есть участки легких с лучшими показателями вентиляции, где газообмен будет продолжаться. Оксигенированная кровь из хорошо вентилируемых альвеол будет смешиваться с ненасыщенной кислородом кровью, что приведет к гипоксемии и снижению сатурации гемоглобина кислородом [6].

Немаловажным фактом в патогенезе ДН является отсутствие линейной зависимости между парциальным давлением кислорода в артериальной крови и сатурацией гемоглобина кислородом. При падении парциального напряжения кислорода не происходит пропорционального падения сатурации; позже, при незначительном падении парциального напряжения кислорода, наблюдается резкое и значительное снижение показателя сатурации.

В организме был сформирован защитный механизм для коррекции гипоксемии, который называется гипоксической вазоконстрикцией, или рефлексом Эйлера–Лильестранда. Рефлекс заключается в селективной вазоконстрикции артериолы малого круга кровообращения в ответ на снижение парциального давления кислорода внутри альвеолы [3]. Таким образом, кровоток перераспределяется в область хорошо вентилируемых альвеол, и степень гипоксемии снижается.

Длительная гипоксическая вазоконстрикция приводит к гипертрофии мышечного слоя, пролиферации фибробластов в стенке сосудов малого круга кровообращения, что, в свою очередь, приводит к формированию хорошо известного феномена ЛГ (по классификации ВОЗ — ЛГ, связанная с легочными заболеваниями). Исходом ЛГ

является формирование легочного сердца и правожелудочковой сердечной недостаточности [4].

Для понимания механизмов развития гиперкапнии и ДН следует остановиться на механизмах регуляции вентиляции легких. Как хорошо известно, вентиляция легких осуществляется за счет работы дыхательных мышц, которые обеспечивают амплитуду дыхания и ее частоту. Дыхательный объем, который в норме у взрослого человека составляет 400–800 мл (8–10 мл/кг), с помощью усилия дыхательной мускулатуры, при максимальном вдохе, можно произвольно увеличить в несколько раз, до 2–3 л (а у спортсменов даже больше). Иначе говоря, в необходимые моменты легкие могут принять в себя объем воздуха, во много раз превышающий привычный. Данная возможность необходима человеку для адаптации к высоким потребностям в вентиляции в период выполнения тяжелой физической работы или в период болезни. Кроме этого, способность к увеличению вентиляции легких осуществляется также за счет увеличения частоты дыхания, таким образом, что максимальная вентиляция легких (или максимальная минутная вентиляция) составляет в норме 80–150 л/мин, что так же в 10 раз превышает показатель минутной вентиляции легких в состоянии покоя [7]. Возможность увеличения минутной вентиляции легких существует благодаря хорошо развитым основным и вспомогательным дыхательным мышцам, их скоординированной работе и свойствам легочной ткани, которая имеет хорошие показатели растяжимости и низкий показатель сопротивления дыхательных путей.

Любой патологический процесс, затрагивающий легочную ткань, приводит к нарушению растяжимости легких (воспаление, фиброз, отек легких и т.д.) или к нарушению механизма выдоха (снижение эластичности при эмфиземе). Кроме того, любой воспалительный процесс в бронхах приводит к сужению просвета дыхательных путей, что увеличивает сопротивление на вдохе и выдохе (уменьшение просвета бронха в 2 раза увеличивает сопротивление дыхательных путей в 16 раз). Все эти изменения приводят к повышению «цены» дыхания и нагрузки на дыхательную мускулатуру. Снижается возможность для увеличения частоты и глубины дыхания; при развитии утомления дыхательных мышц пациенты начинают ощущать одышку — специальное «охранное» ощущение, которое сигнализирует человеку об усталости дыхательной мускулатуры [8]. В определенный момент болезни, как правило, при снижении показателей ЖЕЛ менее 1 л, у пациента начинает формироваться ДН по описанным выше механизмам. Данный эпизод может носить характер острого инфекционного обострения или может протекать исподволь; в любом случае будут зафиксированы рост парциального давления углекислого газа, пропорциональное падение парциального давления кислорода и сатурации гемоглобина кислородом. В зависимости от

остроты процесса можно будет говорить о развитии ОДН или хронической ДН.

Регуляция процесса дыхания осуществляется при участии дыхательного центра, который расположен в продолговатом мозге. В дыхательный центр поступает информация от хемо- и барорецепторов о парциальном давлении кислорода и углекислого газа, об уровне рН в цереброспинальной жидкости и от проприорецепторов дыхательных мышц. Задачей работы дыхательного центра является поддержание необходимого гомеостаза — уровня кислорода, углекислого газа и рН. В случае нарастания уровня углекислого газа, падения рН или уровня кислорода дыхательный центр дает команду дыхательным мышцам увеличить частоту и/или амплитуду дыхания. Но, с другой стороны, задачей дыхательного центра также является поддержание нормальной работоспособности дыхательных мышц и предотвращение их чрезмерного утомления. В случае поступления сигнала от проприорецепторов мышц в дыхательный центр возникает защитная реакция в виде появления ощущения одышки, которое заставляет человека прекратить нагрузку и занять наиболее выгодное положение для дыхания [8, 9]. Таким образом, у пациентов со слабостью дыхательной мускулатуры или при развитии клинической ситуации, когда дыхательные мышцы не могут обеспечить адекватной вентиляции легких, в условиях изменения механических свойств легочной ткани (растяжимости и сопротивления дыхательных путей) формируется ситуация, когда в дыхательный центр одновременно поступает сигнал и о нарушении газового состава артериальной крови, и об утомлении дыхательных мышц. В данной ситуации чаще всего происходит адаптация работы дыхательного центра к уровню гиперкапнии и прекращается излишняя активация дыхательных мышц. Так, организм перестает пытаться поддерживать нормальный уровень рН и $p_a\text{CO}_2$ ценой сохранения функции дыхательной мускулатуры. В такой ситуации у пациента наблюдаются гиперкапния, респираторный ацидоз, при этом он не чувствует сильной одышки, так как за счет снижения активности дыхательного центра уменьшается нагрузка на дыхательные мышцы. Данные адаптационные изменения часто встречаются у больных с хронической вентиляционной дыхательной недостаточностью [10].

Обязательным компонентом гиперкапнии является развитие респираторного ацидоза. Молекула углекислого газа, растворенная в крови, взаимодействует с молекулой воды с формированием угольной кислоты. Угольная кислота диссоциирует на ион водорода и ион гидрокарбоната. Накопление углекислого газа напрямую связано с падением рН и формированием так называемого респираторного ацидоза.

В организме в ответ на падение рН формируются активация буферных систем крови. Накопление

иона гидрокарбоната, связанное с усиленной реабсорбцией в почечных канальцах, приводит к дополнительному связыванию ионов водорода и изменению уровня рН в нормальную сторону. Избыток ионов гидрокарбоната практически всегда указывает на длительную гиперкапнию у больных с хронической дыхательной недостаточностью.

Диагностика

«Золотым стандартом» диагностики гиперкапнии и ДН является проведение исследования газового состава артериальной крови. Анализ дает информацию о текущем парциальном давлении кислорода и углекислого газа, уровне рН и концентрации ионов гидрокарбоната.

Однако анализ дает информацию лишь о наличии ДН в текущий момент. Очень часто развитию вентиляционной ДН предшествует формирование дыхательных нарушений во сне. Для диагностики ДН во сне предусмотрены два подхода: неинвазивное определение парциального давления углекислого газа или сатурации гемоглобина кислородом. Для определения уровня углекислого газа в динамике наиболее оптимальным методом является чрескожное измерение уровня углекислого газа ($P_t\text{CO}_2$). Эта методика с большей степенью достоверности и соответствия позволяет получить данные об изменении уровня парциального давления углекислого газа в динамике [11].

Другим способом является неинвазивное измерение парциального давления углекислого газа в выдыхаемом воздухе. Парциальное давление в выдыхаемом воздухе соответствует парциальному давлению в альвеолярном воздухе, однако, с учетом вентиляции мертвого пространства, где газообмен не происходит, парциальное давление в выдыхаемом воздухе может быть занижено. Особенно у пациентов с большим объемом мертвого пространства в такой ситуации использование показателя концентрации углекислого газа в выдыхаемом воздухе в конце выдоха может привести к получению псевдонормальных результатов, что послужит источником неправильной тактики лечения [12].

В любом случае исследование уровня углекислого газа в динамике наиболее оптимально проводить ночью, во время сна. Это связано с тем, что дыхательные мышцы во сне расслаблены, а диафрагма движется с меньшей амплитудой и частотой. Измерение сатурации так же имеет смысл только в динамике, ночью, во время сна. Однократное падение сатурации и изменение $p_a\text{O}_2$ может быть связано со множеством причин и не позволяет судить о степени и тяжести гиперкапнии, хотя и связано с гиперкапнией напрямую. Длительное мониторирование сатурации — оптимальный способ скрининга ДН. Технически этот метод наиболее простой и позволяет выявить длительные эпизоды падения сатурации,

которые у больных с факторами риска нарушения альвеолярной вентиляции (ХОБЛ, ожирение, кифосколиоз, нейромышечная патология) являются ранним проявлением ДН во сне, связанной с накоплением углекислого газа [13].

О давности гиперкапнии позволяет судить кислотно-щелочной анализ артериальной крови: нормальный уровень рН и избыток HCO_3^- говорит о скомпенсированном ацидозе, т.е. о ситуации длительно не несколько часов, а несколько дней и более. Кроме того, высокий уровень гемоглобина будет отображать компенсаторные изменения при длительной гипоксемии, что также указывает на длительный характер течения ДН. Аналогичным признаком длительного течения хронической ДН является развитие ЛГ и признаков хронического легочного сердца.

Заключение

Гиперкапния является одним из ключевых проявлений ДН. Развитие гиперкапнии связано с формированием гиповентиляции вследствие obstructивной или рестриктивной патологии, роста объема мертвого пространства и/или утомления дыхательных мышц. Диагноз гиперкапнии и гиперкапнической ДН может быть основан на кислотно-щелочном анализе артериальной крови или неинвазивном мониторинге парциального давления углекислого газа. Дополнительно можно оценивать динамику изменения показателя сатурации, но она обладает меньшей специфичностью и не всегда соответствует изменению парциального давления углекислого газа.

Гипокапния

Наряду с формированием гиперкапнии при патологии респираторной системы часто встречается и гипокапния. Гипокапния определяется как снижение парциального давления углекислого газа ниже 35 мм рт.ст. В отличие от гиперкапнии, гипокапния не всегда соответствует патологии легких, но всегда отображает состояние гипервентиляции, когда за минуту времени объем вентиляции превышает необходимый и парциальное давление углекислого газа в альвеоле снижается. Это приводит к увеличению градиента, по которому происходит газообмен, что, в свою очередь, вызывает снижение $p_v\text{CO}_2$ (парциальное давление углекислого газа в центральной венозной крови) и затем $p_a\text{CO}_2$. Наблюдается феномен гипокапнии.

Среди причин, которые приводят к развитию гипокапнии, выделяют патологические, связанные с дыхательной или сердечной недостаточностью и расстройством дыхания, которые могут иметь под собой патологическую или психологическую причину. Так, развитие гипокапнии во многих случаях наблюдается у пациентов с острой и хронической гипоксемической дыхательной не-

достаточностью. В данном случае гипокапния и гипервентиляция носят компенсаторный характер. При сердечной недостаточности также может наблюдаться ДН I типа за счет интерстициального и альвеолярного отека легких, который приводит к нарушению диффузионной способности альвеоло-капиллярной мембраны, вентиляционно-перфузионному разобщению или шунтированию крови [14]. Кроме того, острая и хроническая сердечная недостаточность приводит к нарушению кровоснабжения дыхательного центра, который теряет способность точно контролировать уровень углекислого газа; в такой ситуации гипокапния усугубляется, часто осложняется развитием периодического дыхания Чейн–Стокса и/или синдромом центрального апноэ [15]. Поражение дыхательного центра вследствие нарушения мозгового кровообращения или наличия объемных образований также может привести к расстройству вентиляции различного генеза, в том числе с формированием гипокапнии и гипервентиляции. Также известным проявлением невроза является гипервентиляционный синдром (ГВС), обязательно выражаемый наличием гипокапнии [16].

Развитие ДН I типа не связано с нарушением альвеолярной вентиляции, однако всегда сопровождается гипоксемией и гипокапнией или нормокапнией. Среди причин ДН I типа выделяют: дыхание воздухом с низким парциальным давлением кислорода (нахождение в высокогорье), вентиляционно-перфузионное разобщение, нарушение диффузионной способности альвеоло-капиллярной мембраны и шунтирование крови. Во всех случаях, за исключением тяжелых случаев шунтирования, у пациентов развивается гипоксемия, однако элиминация углекислого газа не нарушается, и компенсаторная гипервентиляция приводит к выведению чрезмерного количества углекислого газа, что вызывает развитие гипокапнии. Дыхательный центр не может нормализовать концентрацию углекислого газа, так как снижение минутной вентиляции привело бы к ухудшению газообмена и ухудшению ДН. Лишь при развитии утомления дыхательных мышц может произойти нормализация уровня углекислого газа и даже развитие гиперкапнии; такое состояние, как правило, является очень серьезным осложнением и требует незамедлительной терапии и проведения респираторной поддержки.

ГВС — комплексное заболевание, к развитию которого приводят как психологические факторы, так и особенности реагирования дыхательного центра; у больных вследствие панических атак формируется гипервентиляция, что вызывает падение уровня углекислого газа. Гипокапния обладает рядом симптомов (похолодание конечностей, головокружение, страх, покалывание в конечностях), которые могут негативно восприниматься пациентом, приводя к большему возбуждению и нарастанию проявлений гипокапнии.

Диагностика

В диагностике гипоксии важно уделять внимание поиску причины развития данного состояния. Следует уделить особое внимание проблеме ДН, которая может манифестировать легкой гипоксемией и гиперкапнией. В рутинном обследовании важно исключить наличие альвеолярной инфильтрации и патологии легочного интерстиция. При проведении исследования кислотно-щелочного состояния артериальной крови важно определять не только показатели газообмена, но и индексы оксигенации. Так, снижение показателя p_aO_2/FiO_2 (индекс оксигенации, отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемом воздухе) и рост показателя альвеоло-артериального градиента (разница между парциальным давлением кислорода в альвеолярном газе и в артериальной крови) будут указывать на патологию легочной паренхимы или альвеоло-капиллярной мембраны; у больных с наличием внутрилегочных или внелегочных шунтов будет отмечаться рост показателя Q_s/Q_t (фракция шунта, отношение крови, которая проходит через легочные и внелегочные шунты, к общему объему крови, проходящему через малый круг кровообращения). Методом выбора оценки сердечной недостаточности является эхокардиография с определением типа сердечной недостаточности, фракции выброса и неинвазивным определением параметров центральной гемодинамики. Важным может оказаться мониторинг уровня про-

BNP, который является высоко специфичным маркером сердечной недостаточности. В диагностике ГВС важны рутинная консультация психолога и проведение исследования уровня выдыхаемого углекислого газа.

Заключение

Таким образом, гипоксия — важная и частая находка у больных с хронической дыхательной недостаточностью по гипоксемическому типу, но у них, в отличие от больных с вентиляционной дыхательной недостаточностью, изменение уровня углекислого газа является вторичным по отношению к падению парциального давления кислорода. Уровень гипоксии не может являться критерием для оценки степени тяжести гипоксемической ДН. Однако он — важное проявление заболеваний с расстройством центральной регуляции дыхания, у больных с сердечной недостаточностью гипоксия может быть связана с формированием дыхания Чейн—Стокса. Наконец, при отсутствии органической причины гипоксия может быть проявлением достаточно распространенного ГВС, который может сопровождаться развитием неприятных симптомов в виде одышки, панических атак. В отличие от больных с дыхательной недостаточностью при гиповентиляционном синдроме не будет наблюдаться снижения индекса оксигенации и альвеоло-артериального градиента.

Список литературы

См. +

Респираторные проявления внелегочных заболеваний. Болезни легких в сочетании с другими заболеваниями

18.1. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией

В.Ю. Мишин, А.В. Мишина

По данным ВОЗ, одной из основных причин роста заболеваемости населения планеты туберкулезом является ВИЧ-инфекция [1]. Впервые обнаруженное заболевание ВИЧ-инфекцией у человека в странах южнее Сахары в середине XX в. в большей или меньшей мере поразило все страны современного мира. В этих странах с высокой инфицированностью населения вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) более 70% больных туберкулезом оказываются и ВИЧ-инфицированными [2].

Эпидемиология туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией

Основным путем передачи ВИЧ-инфекции является парентеральный, который реализуется в подавляющем большинстве случаев при внутривенном введении наркотиков (86,8% случаев от числа установленных путей передачи), что определяет также возникновение у этих пациентов вирусного гепатита В и С. Среди остальных групп высокого риска заболевания (больные инфекциями, передаваемыми половым путем; лица с гомосексуальной ориентацией) процент выявленных случаев ВИЧ-инфекции значительно ниже (13,2%), однако в последние годы наблюдается рост заболеваемости при половом пути передачи [3–5].

При этом высокая инфицированность населения микобактериями туберкулеза (МБТ) при заражении ВИЧ приводит к переходу латентной туберкулезной инфекции в заболевание, в то же время туберкулез усиливает репликацию ВИЧ, и оба заболевания приобретают прогрессирующее течение.

Лица, инфицированные одновременно ВИЧ и МБТ, подвержены особенно высокому риску заболевания туберкулезом. У них ежегодная вероятность развития туберкулеза превышает 50–70%, в то время как в остальных контингентах, инфицированных только МБТ, подобная вероятность не превышает

10% на протяжении всей жизни. По прогнозам, даваемым экспертами ВОЗ [2], заболеваемость туберкулезом может утроиться, если 10% взрослого населения страны будет инфицировано ВИЧ.

Источником ВИЧ-инфекции является ВИЧ-инфицированный человек на всех стадиях заболевания. Наиболее вероятна передача ВИЧ от человека, находящегося в конце инкубационного периода, в момент первичных проявлений и в поздней стадии инфекции, когда концентрация вируса достигает максимума, но вирус в крови мало нейтрализуется антителами. Восприимчивость к ВИЧ у людей всеобщая [3].

Практически все биологические жидкости ВИЧ-инфицированного человека (кровь, сперма, влагалищный и цервикальный секрет, спинномозговая и плевральная жидкость, грудное молоко) в различной концентрации содержат вирусные частицы. В очень низких концентрациях вирус выявляется в слюне, моче, слезной жидкости и т.д. Однако наибольшую эпидемиологическую опасность передачи ВИЧ представляют кровь и семенная жидкость.

Распространение ВИЧ-инфекции внесло радикальные изменения в эпидемиологию туберкулеза. Именно эта инфекция стала одним из факторов нарастания эпидемии туберкулеза в мире. Показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза особенно возросли в развивающихся странах с характерным для них низким материальным и санитарным уровнем жизни населения. Именно в этих странах отмечено частое сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции [1, 2].

Данная сочетанная патология так же является серьезной проблемой и для общественного здравоохранения Российской Федерации [6–9]. Показатель заболеваемости туберкулезом у ВИЧ-инфицированных пациентов в РФ постоянно увеличивается: в 2011 г. он составлял 13,1, в 2012 г. — 14,3 и в 2013 г. — уже 15,7 на 100 тыс. населения, в то время как заболеваемость туберкулезом населения в целом за эти годы неуклонно снижалась, соответственно: 77,4, 68,2 и 63,1 на 100 тыс. населения. Заболеваемость туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией у всех больных, состоящих на учете в противотуберкулезных диспансерах РФ, в 2011 г. составляла 7,8%, в 2012 г. — 9,1% и

в 2013 г. — уже 12,7%, что составило 22,6 тыс. больных. В то время как в 2013 г. впервые было взято на учет 74,4 тыс. больных туберкулезом. Следует отметить, что из них на ВИЧ-инфекцию обследовано 95% пациентов [9, 10]. По прогнозам О.Б. Нечаевой и др. [7, 11], к 2020 г. до 30% всех впервые выявленных больных туберкулезом могут иметь одновременно и ВИЧ-инфекцию.

Крайне быстро ВИЧ-инфекция распространяется и в нашей стране. В 1995 г. был принят Федеральный закон «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)», определивший государственную политику профилактики ВИЧ-инфекции.

В настоящее время система эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в России осуществляется с помощью персонального мониторинга за больными ВИЧ-инфекцией, который позволяет отслеживать основные пути передачи вируса и анализировать состав контингента больных. Кроме того, проводится мониторинг по утвержденным Госкомстатом учетным и отчетным формам обследования групп высокого риска заболевания ВИЧ-инфекцией, лиц, у которых инфекция подозревается на основании клинических проявлений, а также состояния контингентов больных ВИЧ-инфекцией.

До 2012 г. диспансерное наблюдение и стационарное лечение больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, осуществлялось фтизиатрами в противотуберкулезном диспансере по месту жительства в общей массе всех больных туберкулезом совместно с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Это крайне затрудняло оказание специализированной помощи больным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 932 от 15 ноября 2012 г. был узаконен Порядок оказания медицинской помощи больным туберкулезом в Российской Федерации, где определены правила организации деятельности стационара и кабинета противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в противотуберкулезном диспансере [12].

Основное влияние ВИЧ-инфекции выражается в скорости прогрессирования клинически выраженного туберкулеза у лиц, ранее инфицированных МБТ, которое зависит от стадии ВИЧ-инфекции и количества CD⁺-лимфоцитов в 1 мкл крови. При этом туберкулез у ВИЧ-инфицированных больных в 4Б- и 4В-стадиях ВИЧ-инфекции и с количеством CD⁺-лимфоцитов менее 350 клеток в 1 мкл крови протекает злокачественно, имеет склонность к генерализации и прогрессированию из-за выраженного иммунодефицита. Следует отметить, что развитие и прогрессирующее течение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов происходит более чем в 7–9 раз чаще при отсут-

ствии своевременно назначенной антиретровирусной терапии [5, 13, 14].

У взрослых, больных туберкулезом, на ранних стадиях ВИЧ-инфекции при количестве CD⁺-лимфоцитов более 500 клеток в 1 мкл крови клинико-рентгенологические проявления заболевания такие же, как и у пациентов без ВИЧ-инфекции. При этом специфические поражения легких имеют характерные черты вторичного туберкулеза с преимущественным поражением верхних долей, с очаговыми и инфильтративными изменениями, нередко определяются каверны, а результаты микробиологического исследования мокроты (как при микроскопии, так и при посеве на питательные среды) дают положительные результаты.

На более поздних стадиях ВИЧ-инфекции при количестве CD⁺-лимфоцитов от 350 до 200 клеток в 1 мкл крови заболевание напоминает первичный туберкулез легких с поражением внутригрудных лимфатических узлов, в том числе с осложненным бронхолегочным компонентом. Нередко вместо каверн при рентгенологическом исследовании обнаруживаются обширные инфильтраты, а результаты микробиологического исследования мокроты нередко отрицательные. При этом отмечается снижение частоты наличия каверн в легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, где частота встречаемости каверн при различных формах туберкулеза легких колеблется в диапазоне от 7,1% до 36%.

При выраженном иммунодефиците при количестве CD⁺-лимфоцитов менее 200 клеток в 1 мкл крови увеличивается частота диссеминированных форм туберкулеза легких и полиорганных специфических поражений внелегочной локализации, а также других вторичных оппортунистических заболеваний [4, 13–18, 20–24].

Выявление больного с остро прогрессирующим диссеминированным и распространенным инфильтративным туберкулезом легких, а также с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов, особенно у взрослых, служит сигналом к необходимости его целенаправленного обследования на ВИЧ-инфекцию. В то же время ВИЧ-инфицированные должны рассматриваться как потенциальные больные туберкулезом.

Патогенез и патоморфология туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией

Факторами, объясняющими закономерность преимущественного сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции, являются особенности механизмов патогенеза обоих заболеваний [4, 6, 13, 20].

Попадая в организм человека, ВИЧ заражает CD4⁺-лимфоциты, макрофаги и некоторые другие типы клеток. Исчезает ответ на митогены и пролиферативный ответ на растворимые антигены

(в том числе на туберкулин), снижается продукция ИЛ-2, интерферона гамма, количество цитотоксических лимфоцитов и активность НК-клеток.

Проникнув в указанные типы клеток, ВИЧ начинает активно в них размножаться. В конечном счете это приводит к разрушению и гибели зараженных клеток и со временем вызывает нарушение иммунной системы из-за избирательного уничтожения им иммунокомпетентных клеток, преимущественно $CD4^+$ -лимфоцитов. Вирусы, вышедшие из этих клеток в кровь, внедряются в новые иммунокомпетентные клетки, и цикл повторяется. Постепенно число $CD4^+$ -лимфоцитов снижается настолько, что организм уже не может противостоять МБТ, оппортунистическим инфекциям [таким как нетуберкулезные микобактериозы, токсоплазмоз, кандидоз, аспергиллез, герпесвирусная и цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекции и др., неопасным или малоопасным для здоровых людей с нормально функционирующей иммунной системой], а также неопластическим процессам (саркома Капоши, лимфома, лимфогранулематоз).

В результате этих иммунологических нарушений развитие туберкулеза у ВИЧ-инфицированных может происходить как из-за снижения сопротивляемости к первичному или повторному заражению МБТ (экзогенная суперинфекция), так и в результате реактивации старых остаточных посттуберкулезных изменений (эндогенная реактивация).

Гистоморфологические проявления туберкулезного воспаления при ВИЧ-инфекции также обнаруживают явную корреляцию с количеством $CD4^+$ -лимфоцитов в периферической крови. По мере падения их уровня прослеживаются следующие изменения в зоне туберкулезного воспаления: уменьшается количество, а затем и совсем исчезают типичные туберкулезные гранулемы. В них значительно уменьшается количество макрофагов и эпителиоидных клеток и полностью отсутствуют клетки Пирогова–Лангханса [30, 31] (рис. 18.1).

Преобладает альтернативная воспалительная реакция с преимущественно творожистым некрозом с большим числом МБТ и очень слабо выраженными экссудативно-пролиферативными процессами. Это в значительной степени связано с увеличением экспрессии макрофагами ФНО- α , в результате повышенного выброса этого цитокина происходит разрушение макрофагов и воздействие вышедших из них на окружающую ткань лизосомальных и протеолитических ферментов с развитием некротического процесса в легких. Отсутствует способность отграничения и формирования типичной туберкулезной гранулемы с макрофагами, эпителиоидными и многоядерными клетками Пирогова–Лангханса. Формируется параспецифический васкулит с многочисленными периваскулярными очагами полиморфной ин-

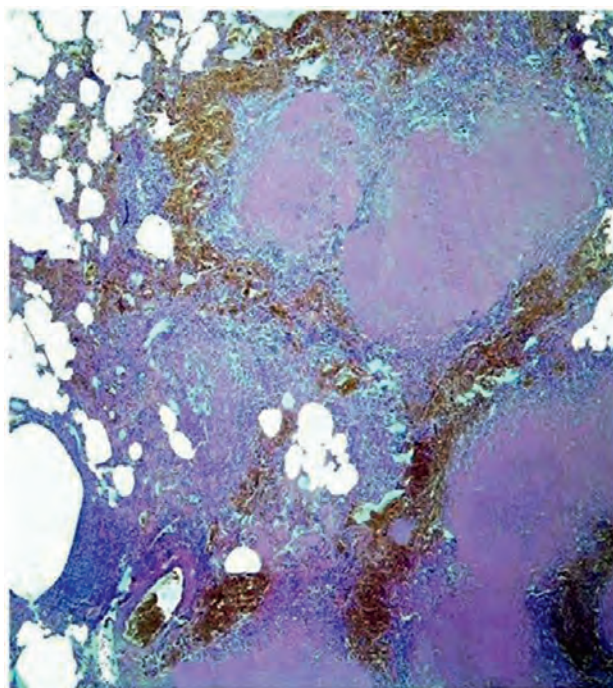


Рис. 18.1. Туберкулезная гранулема при ВИЧ-инфекции (по Ф.А. Батырову)

фильтрации и некроза практически во всех органах. Образуются участки некроза с большим числом МБТ.

При этом бурное размножения МБТ, не контролируемое иммунной системой, ведет к образованию большого количества спонтанных «диких» мутантов, устойчивых к противотуберкулезным препаратам (ПТП), что определяет высокий уровень множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), существенно осложняющей специфическое лечение больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

По данным многочисленных клинических исследований, у впервые выявленных больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, уровень МЛУ МБТ составляет 33,9–74%. Наиболее высокий уровень МЛУ наблюдается у пациентов с количеством $CD4^+$ -лимфоцитов менее 200 клеток в 1 мкл в периферической крови [4, 5, 11, 13, 15, 23–29].

Для терминального периода СПИДа при туберкулезе характерно наличие типичного творожистого некроза. Пораженные ткани быстро подвергаются массивному разжижению, они буквально нафаршированы МБТ. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции туберкулез почти в 90% случаев является основной причиной смерти. При этом, как правило, имеет место гематогенная генерализация туберкулеза с легочными и внелегочными метастазами практически во всех тканях органов. Поэтому обнаружение комбинированных легочных и внелегочных локализаций туберкулеза рассматривается как один из признаков СПИДа [30, 31] (рис. 18.2–18.4).

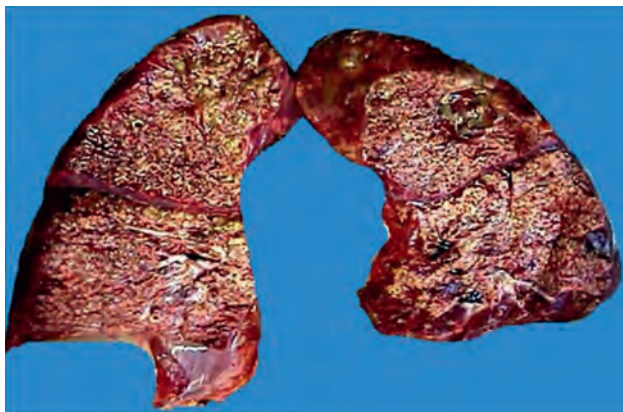


Рис. 18.2. Диссеминированный туберкулез легких (по Ф.А. Батырову)

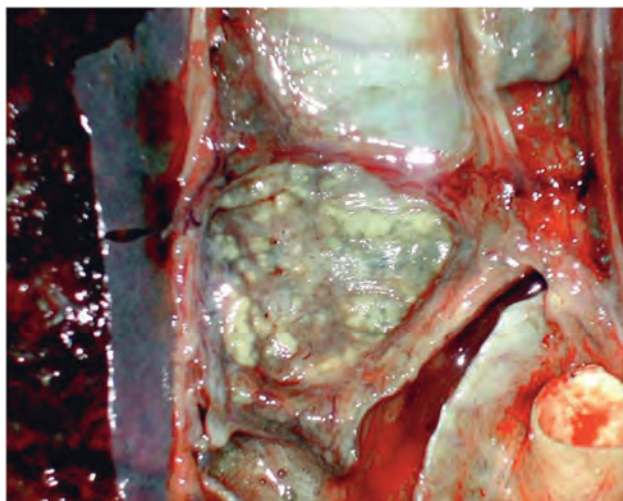


Рис. 18.3. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (казеозный бронхоаденит) (по Ф.А. Батырову)



Рис. 18.4. Туберкулез брыжеечных лимфатических узлов (казеозный лимфаденит) (по Ф.А. Батырову)

Нередки случаи сочетанного развития туберкулеза и других СПИД-индикаторных вторичных заболеваний (ПЦП, токсоплазмоз, ЦМВ-инфекция, нетуберкулезный микобактериоз, саркома Капоши и др.).

Данные литературы [5, 6, 13, 15, 16, 22, 27, 29] свидетельствуют о том, что на момент диагностики туберкулеза в 25–30% случаев выявляются и другие вторичные заболевания, одно заболевание у 20–25% пациентов, два — у 5–8% и три — у 3–5%. При этом наиболее часто встречаются кандидоз слизистых оболочек и кожи (в 15–20% случаев), ПЦП (6–8%), нетуберкулезный микобактериоз (3–6%), герпесвирусная и ЦМВ-инфекции (3–4%) и другие вторичные заболевания (саркома Капоши, лимфома, лимфогранулематоз) у единичных больных.

Клиническая картина

Тяжесть клинических проявлений туберкулезного процесса тем больше, чем меньшее количество $CD4^+$ -клеток циркулирует в периферической крови [13, 25, 27].

Основными клиническими проявлениями туберкулеза при сочетании с ВИЧ-инфекцией являются астения, энцефалопатия, полинейропатия, постоянная или интермиттирующая лихорадка, длительный кашель, значительное снижение массы тела, диарея, увеличение лимфатических узлов, преимущественно шейных и подмышечных, реже паховых, плотной консистенции, бугристых, плохо смещающихся при пальпации, анемия. Выраженность симптомов туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и больных СПИД в значительной мере зависит от степени угнетения клеточного иммунитета.

Заболевание чаще протекает по типу распространенного диссеминированного, инфильтративного туберкулеза, казеозной пневмонии или генерализованного процесса. Наиболее типичными жалобами являются слабость, кашель, высокая лихорадка и потливость. Характерно значительное похудание больного, потеря в весе может составлять 10–20 кг и всегда больше 10% от исходной массы тела.

Проявления туберкулеза, когда количество $CD4^+$ -лимфоцитов еще остается достаточно высоким (500 и более клеток в 1 мкл периферической крови), могут быть самыми типичными и ничем не отличаться от клинической и рентгенологической картины у ВИЧ-отрицательных больных. На этом этапе у больных доминируют обычные проявления преимущественно туберкулеза легких с сохранением положительных кожных туберкулиновых реакций. Развиваются верхнедолевые инфильтративные и, реже, очаговые процессы и туберкулемы, в половине случаев — с кавернами в легких. Поэтому комбинированная специфическая химиотерапия оказывается эффективной, и туберкулез излечивается.

По мере снижения количества CD4⁺-лимфоцитов от 200–100 клеток в 1 мкл периферической крови и менее у многих больных отмечается снижение туберкулиновой чувствительности как проявление анергии, при этом частота отрицательных реакций обратно пропорциональна уровню CD4⁺-лимфоцитов.

Клинические проявления туберкулеза у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, часто атипичные по сравнению с туберкулезом — без ВИЧ-инфекции. При поражении легких повышается частота диссеминированных поражений и распространенных инфильтративных процессов, а также с поражением внутригрудных лимфатических узлов. Атипичные изменения на рентгенограммах легких в основном характеризуются тем, что долевые инфильтраты не имеют типичной локализации с относительной редкостью образования каверн, часто процесс склонен к лимфогематогенной диссеминации. Особенность клинической симптоматики туберкулеза — часто выявляемые внелегочные поражения. При этом возможно развитие специфического процесса во внутригрудных, шейных, мезентериальных, реже — тонзиллярных лимфатических узлах, а также в мышцах грудной и брюшной полости и головном мозге с развитием специфических абсцессов и натечников. Особенно часто в патологический процесс вовлекаются лимфатические узлы и менингеальные оболочки, а также плевра и брюшина. Нередко это приводит к смерти больного, несмотря на комбинированную специфическую химиотерапию и хирургическое лечение.

При СПИДе выявляется глубокое поражение иммунной системы при содержании CD4⁺-лимфоцитов меньше 100–50 клеток в 1 мкл периферической крови, что свидетельствует о снижении Т-клеточного иммунитета вплоть до его исчезновения. Развиваются наиболее тяжелые, остро прогрессирующие и распространенные процессы, такие как полиорганный и генерализованный туберкулез и менингоэнцефалит.

Туберкулезные изменения в легких у больных СПИДом отличаются более частым развитием прикорневой аденопатии, милиарных высыпаний, наличием преимущественно интерстициальных изменений и образованием плеврального выпота. В то же время у них достоверно реже поражаются верхние отделы легких, не столь часто формируются характерные для туберкулеза каверны и ателектазы. Нередко у больных СПИДом вместо милиарных высыпаний на рентгенограммах легких обнаруживаются диффузные сливающиеся инфильтративные изменения, протекающие по типу бронхолобулярной казеозной пневмонии. Весьма характерным считается значительно более частое развитие туберкулезной микобактерии, которая у больных СПИДом осложняется инфекционно-токсическим шоком

с полиорганным нарушением функции многих органов и систем, что в конечном итоге приводит к летальному исходу.

Диагностика туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, осуществляется на основании стандартных методов обязательного клинического обследования, состоящего из:

- изучения жалоб и анамнеза пациента;
- объективного обследования;
- анализов крови и мочи;
- лучевых методов исследования (рентгенографии и КТ) органов грудной клетки и других органов;
- 3-кратного микроскопического исследования мокроты и крови, их посева на питательные среды и определения лекарственной чувствительности МБТ;
- оценки внутрикожной реакции Манту с 2 туберкулиновыми единицами очищенного туберкулина;
- иммуноферментного анализа антител/антигенов к МБТ;
- иммуноферментного анализа антител/антигенов к ВИЧ;
- определения количества CD4⁺-лимфоцитов методом проточной цитометрии;
- определения вирусной нагрузки: по количеству копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови при помощи тест-системы Abbot Real Time HIV-1 (линейный диапазон — от 40 до 10⁷ копий/мл).

Трудности диагностики туберкулеза возникают в основном на стадии вторичных заболеваний, которые чаще проявляются в 4Б- и 4В-стадиях ВИЧ-инфекции. Преобладание в этот период диссеминированных и внелегочных форм туберкулеза с резким уменьшением числа случаев распада легочной ткани существенно уменьшает количество больных, у которых в мокроте при микроскопии (по методу Циля–Нильсена) и при посеве на питательные среды выявляются МБТ. Однако необходимо учитывать, что в этот период течения ВИЧ-инфекции и СПИДа практически у всех больных определяется микобактериemia, и выявление возбудителя микробиологическими методами из периферической крови является важнейшим диагностическим тестом.

Учитывая высокую частоту внелегочных поражений у больных туберкулезом и СПИДом, немаловажную роль в диагностике отводят биопсиям лимфатических узлов, селезенки, печени, костного мозга и других органов, где в биоптатах более чем у 70% пациентов удается обнаружить кислотоустойчивые микобактерии.

При патологоанатомическом исследовании биоптатов нередко определяют признаки понижения реактивности организма, что проявляется в крайне слабом образовании гранул с преобладанием некрозов; причем более чем в половине случаев характерные для туберкулеза гранулемы отсутствуют.

Исследования туберкулиновой чувствительности по пробе Манту с 2 туберкулиновыми единицами очищенного туберкулина, с препаратом Диаскинтест® и иммуноферментный анализ определения противотуберкулезных антител и антигенов МБТ имеют ограниченную диагностическую значимость ввиду иммуносупрессии и анергии к туберкулину больных туберкулезом и СПИДом.

Частая внелегочная локализация процесса у больных туберкулезом и СПИДом предполагает широкое использование в диагностике неясных случаев компьютерной и магнитно-резонансной томографии [4, 6, 12, 13, 15–17, 20, 27].

Клиническое значение микробиологических и молекулярно-генетических методов определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза

Определение лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, является необходимым и решающим для правильного выбора комбинации ПТП для адекватной и эффективной химиотерапии данного контингента больных.

Это обусловлено, во-первых, высоким уровнем первичной региональной устойчивости МЛУ МБТ в РФ, которая в 2012 г. составляла 19,8% и в 2013 г. — 21,1% [10, 32]. Это определяет высокий риск экзогенной МЛУ инфекции для жителей Российской Федерации, не инфицированных ВИЧ, но риск экзогенной инфекции существенно возрастает для ВИЧ-инфицированных лиц, особенно с выраженным иммунодефицитом [8, 9, 17]. Во-вторых, у впервые выявленных больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, особенно у пациентов с количеством CD4⁺-лимфоцитов менее 200 клеток в 1 мкл периферической крови, уровень МЛУ МБТ составляет 33,9–74% [4, 11, 13, 16, 21–23, 25, 29].

В настоящее время доказанным и объективным микробиологическим методом в индивидуальном контроле лекарственной чувствительности МБТ и эффективности химиотерапии у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, является посев мокроты или другого биологического материала на твердые питательные среды или жидкие — с использованием автоматизированной системы ВАСТЕС MGIT [33, 34].

Молекулярно-генетические исследования в настоящее время еще не полностью соответствуют для определения точного типа мутации ко всем ПТП, применяемым для индивидуального лечения больных туберкулезом, а также практического отсутствия молекулярных генетиков в штате противотуберкулезных диспансеров в РФ.

В настоящее время из молекулярно-генетических методов исследования МЛУ МБТ в РФ применяются тест-системы «ТБ-Биочип-1» и «ТБ-

Биочип-2» для определения точного типа мутации, приводящей к устойчивости возбудителя туберкулеза к 3 ПТП: к рифампицину (ген *rpoB*), к изониазиду (ген *katG*) и офлоксацину (ген *gyrA*).

Тест-система «ТБ-Биочип-1» позволяет обнаруживать у больных туберкулезом легких не менее 95% рифампицин-устойчивых МБТ, но не более 60% изониазид-устойчивых МБТ, так как, кроме мутаций в гене *katG*, за резистентность к изониазиду более чем у 40% изониазид-устойчивых МБТ отвечают мутации в генах *kasA*, *acpM* и *inhA*.

Тест-система «ТБ-Биочип-2» вообще не позволяет достоверно обнаружить офлоксацин-устойчивые МБТ, так как устойчивость к фторхинолонам развивается только при одновременной мутации в двух генах, не только в гене *gyrA*, но и в гене *gyrB*, который в данной тест-системе не определяется [33, 34].

Следовательно, ориентация на тест-систему «ТБ-Биочип» (1 и 2) при определении МЛУ МБТ у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, должна применяться с осторожностью, так как без определения индивидуальной устойчивости МБТ ко всем ПТП, только при выявлении устойчивости к рифампицину изониазиду, делается вывод, что это МЛУ и назначается комбинации дорогостоящих и довольно токсичных и бактериостатических резервных ПТП на срок 18–24 мес, что является научно и экономически необоснованным и непоказанным для данной категории больных.

Клиническая классификация туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией

В основу клинической классификации туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, нами положены несколько принципов. Это патогенетические, морфологические, клинко-рентгенологические и иммунологические особенности туберкулезного процесса, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, с учетом локализации, распространенности, полиорганнысти и генерализации специфических изменений с поражением органов дыхания и других органов, его течения (т.е. фазы), наличия или отсутствия МБТ, характера лекарственной устойчивости, осложнений и состояния иммунного статуса [13].

Классификация туберкулеза органов дыхания:

- туберкулез внутригрудных лимфатических узлов;
- туберкулез внутригрудных лимфатических узлов с бронхолегочным компонентом (лимфогематогенная и бронхогенная диссеминация, поражение бронхов, ателектаз, деструкция легочной ткани);
- очаговый туберкулез легких;
- инфильтративный туберкулез легких;

- казеозная пневмония;
- кавернозный туберкулез легких;
- туберкулема легких;
- фиброзно-кавернозный туберкулез легких;
- туберкулезный плеврит (в том числе эмпиема);
- диссеминированный туберкулез легких;
- милиарный туберкулез легких;
- туберкулез бронхов, трахеи, верхних дыхательных путей.

Туберкулез других органов и систем:

- туберкулез мозговых оболочек и ЦНС;
- туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов;
- туберкулез селезенки;
- туберкулез печени;
- туберкулез костей и суставов;
- туберкулез мочевых и половых органов;
- туберкулез кожи и подкожной клетчатки;
- туберкулез периферических лимфатических узлов;
- туберкулез глаз;
- туберкулез уха, горла и носа;
- туберкулез перикарда.

Характеристика туберкулезного процесса дается по его локализации, клинико-рентгенологическим признакам и по наличию или отсутствию в диагностическом материале, полученном от больного, МБТ, и характера их лекарственной устойчивости.

Следует уточнить локализацию и распространенность в легких — по долям и сегментам, а в других органах — локализацию поражения.

Фаза туберкулезного процесса определяет активность туберкулезных изменений и отражает в динамике обратное его развитие:

- а) инфильтрация, распад, обсеменение;
- б) рассасывание, уплотнение, рубцевание, обызвествление.

Бактериовыделение:

- а) с выделением МБТ (МБТ+);
- б) без выделения МБТ (МБТ-);
- в) лекарственная устойчивость МБТ к ПТП.

Осложнения туберкулеза

К осложнениям туберкулеза относятся инфекционно-токсический шок, кровохарканье и легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс, легочно-сердечная недостаточность, ателектаз, свищи бронхиальные, торакальные, лимфоидные и др.

Состояние иммунного статуса по количеству CD4⁺-лимфоцитов в 1 мкл периферической крови:

- CD4⁺-лимфоцитов — более 500 в 1 мкл периферической крови;
- CD4⁺-лимфоцитов — от 350 до 500 в 1 мкл периферической крови;
- CD4⁺-лимфоцитов — от 350 до 200 в 1 мкл периферической крови;
- CD4⁺-лимфоцитов — от 100 до 200 в 1 мкл периферической крови;

- CD4⁺-лимфоцитов — от 100 до 50 в 1 мкл периферической крови;
- CD4⁺-лимфоцитов — менее 50 в 1 мкл периферической крови.

Данные литературы [4, 6, 13, 15, 16, 35] свидетельствуют о том, что у 30–35% больных выявляется диссеминированный и милиарный туберкулез легких, у 25–30% — инфильтративный туберкулез легких и казеозная пневмония, у 20–25% — туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, в том числе с бронхолегочным компонентом, а остальные клинические формы составляют всего 10–20%. Следует подчеркнуть, что при этом обязательным компонентом, выявляемым на рентгенограммах органов грудной клетки, является увеличение внутригрудных лимфатических узлов, чего не наблюдается у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции [4, 13, 28] (рис. 18.5–18.13).

В то же время в 40–50% случаев туберкулез органов дыхания сочетался с туберкулезом внелегочной локализации, причем 1 орган поражен в 20–25% случаев, 2 — в 5–7%, 3 — в 4–5%, 4 — в 2–3% и 5–7 — в 1–3%. Наибольшая частота туберкулезных внелегочных поражений наблюдалась у больных диссеминированным, инфильтративным туберкулезом легких и туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов с бронхолегочным компонентом. Наиболее частыми внелегочными локализациями были туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов (30–35% случаев) и туберкулез периферических лимфатических узлов (10–15%), который носит, как правило, рецидивирующий характер и требует оперативного удаления пораженного лимфатического узла (рис. 18.14).

Довольно часто также встречались туберкулез мочевых и половых органов (8–11% случаев) и туберкулез мозговых оболочек и ЦНС (7–9%). Несколько реже отмечались туберкулез плевры



Рис. 18.5. Диссеминированный туберкулез легких



Рис. 18.6. Милярный туберкулез легких. Левосторонний туберкулез внутригрудных лимфатических узлов



Рис. 18.7. Инfiltrативный туберкулез верхней доли правого легкого



Рис. 18.8. Инfiltrативный туберкулез нижней доли правого легкого



Рис. 18.9. Инfiltrативный туберкулез верхних долей обоих легких



Рис. 18.10. Казеозная пневмония верхних долей обоих легких. Левосторонний экссудативный плеврит

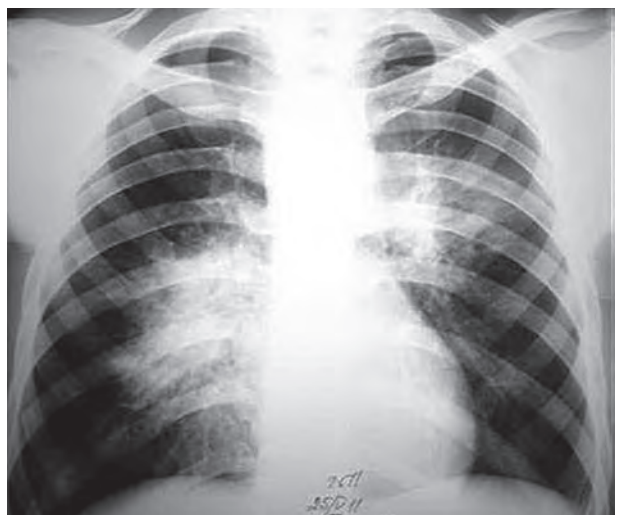


Рис. 18.11. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов



Рис. 18.12. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов с бронхолегочным компонентом (по типу правостороннего первичного комплекса)

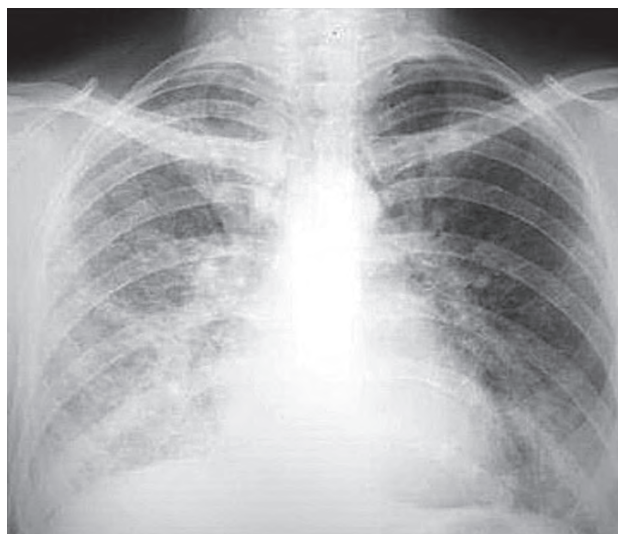


Рис. 18.13. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов с бронхолегочным компонентом (двусторонняя лимфогенная диссеминация)



Рис. 18.14. Туберкулез левосторонней группы шейных лимфатических узлов и рубцовые изменения после оперативного лечения

(5–8%), туберкулез селезенки (5–8%), туберкулез печени (5–8%) и туберкулез костей и суставов (2–3%). Остальные внелегочные локализации, такие как туберкулез щитовидной железы, туберкулез надпочечников, туберкулез перикарда и туберкулез внутреннего уха, встречаются у единичных пациентов [4, 5, 13, 15–19, 23, 27].

Лечение туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией

Лечение больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, носит комплексный характер и требует высокого уровня координации врачей-фтизиатров, инфекционистов, наркологов и психо-

логов. Это связано с необходимостью одновременного назначения специфической химиотерапии ПТП, антиретровирусной терапии антиретровирусными препаратами (АРВП), неспецифических antimicrobных, противовирусных, антигрибковых лекарственных средств, а также лечения наркотической зависимости и психологической поддержки [3, 13, 17, 26, 27, 34, 37–39]. Следует отметить, что лечение последнего указанного контингента больных имеет существенные сложности, связанные с тем, что эти пациенты постоянно или периодически употребляют внутривенные наркотики и алкогольные напитки, имеют другие вторичные заболевания и вирусный гепатит В и С, что не только затрудняет проведение противотуберкулезной химиотерапии, но и снижает их приверженность лечению.

Противотуберкулезная химиотерапия туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом, в принципе, ничем не отличается от режимов лечения ВИЧ-отрицательных больных и проводится по общим правилам в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 109 от 21 марта 2003 г., Национальным руководством по фтизиатрии от 2007 г. и Федеральным руководством по использованию лекарственных средств от 2015 г. [20, 36, 37].

ПТП классифицируются по их клинической эффективности с учетом воздействия на лекарственную устойчивость МБТ и их переносимости. К основным ПТП относятся изониазид, феназид, рифампицин, рифабутин, пипразинамид, этамбутол и стрептомицин. Их применяют для лечения впервые выявленных больных. К резервным — канамицин, амикацин, капреомидин, протионамид, циклосерин, теризидон, аминосалициловая кислота (ПАСК*) и фторхинолоны (офлоксацин, ле-

вофлоксацин, моксифлоксацин). Их применяют для лечения больных туберкулезом, выделяющих МБТ, устойчивые к основным препаратам, или при их непереносимости.

Режимы химиотерапии туберкулеза подразделяют на региональные и индивидуальные. Региональный режим назначают по эпидемиологическим данным распространенности первичной МЛУ МБТ (устойчивость по крайней мере к изониазиду и рифампицину) в конкретном регионе, применяют больным при неизвестной устойчивости к ПТП и проводят до получения индивидуальных микробиологических данных о лекарственной чувствительности. Индивидуальный режим назначают после получения данных о лекарственной чувствительности.

Режим лечения впервые выявленного туберкулеза определяется уровнем региональной первичной МЛУ МБТ. В регионах, где уровень первичной МЛУ менее 5%, химиотерапию начинают с назначения комбинации изониазида, рифампицина, пипразинамида и этамбутола. Химиотерапию туберкулеза в регионах, где уровень первичной МЛУ более 5%, начинают с назначения комбинации изониазида, рифампицина (рифабутина), пипразинамида, этамбутола, канамицина (амикацина) и фторхинолона (моксифлоксацина, левофлоксацина или офлоксацина). Данный режим химиотерапии проводят до получения данных об индивидуальной лекарственной чувствительности. После этого выполняют коррекцию лечения: отменяют ПТП с установленной устойчивостью и назначают 3–4 препарата, к которым сохранилась чувствительность МБТ.

В химиотерапии туберкулеза выделяют две фазы:

- 1) начальная, или интенсивная, направленная на прекращение размножения и уменьшение количества МБТ (назначают 4–6 препаратов на 3–4 мес);
- 2) фаза продолжения лечения, или менее интенсивная терапия, направленная на уничтожение оставшихся МБТ (назначают 3–4 препарата, к которым МБТ проявляют полную чувствительность, на 6–8 мес).

Химиотерапию туберкулеза с МЛУ МБТ проводят строго индивидуально и только препаратами, к которым сохранилась чувствительность МБТ. В интенсивную фазу применяют 5 резервных ПТП в течение 6–8 мес. Фаза продолжения определяется индивидуальной лекарственной устойчивостью и проводится 3–4 ПТП в течение 12–14 мес, а при затяжном течении туберкулеза — 18–24 мес. Лечение осуществляется фтизиатрами в специализированных отделениях противотуберкулезных учреждений.

Следует подчеркнуть, что химиотерапия туберкулеза окажет свое положительное влияние только при абсолютной приверженности больного туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, к лечению.

Необходимым элементом лечения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, является назначение АРВП в соответствии с Национальным руководством «ВИЧ-инфекция и СПИД» от 2014 г. [3] АРВП делятся на 3 группы.

1. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы вируса (зидовудин, диданозин, залцитабин, ставудин, ламивудин, абакавир).
2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (эфавиренз, делавирдин[®], невирапин).
3. Ингибиторы протеазы вируса (индинавир, саквинавир, ритонавир, нелфинавир).

У больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, с низким количеством CD4⁺-лимфоцитов менее 100 клеток в 1 мкл в периферической крови химиотерапию начинают с лечения туберкулеза. При хорошей переносимости ПТП в течение 2–3 нед присоединяют АРВП. Отложенное назначение АРВП может привести к возникновению новых вторичных СПИД-индикаторных заболеваний и летальному исходу.

При исходном количестве CD4⁺-лимфоцитов 100–350 клеток в 1 мкл в периферической крови также начинают лечение туберкулеза и АРВП присоединяют как можно раньше в течение первых 2 мес после применения ПТП. При плохой переносимости ПТП, появлении нежелательных побочных реакций и низкой приверженности пациента к лечению АРВП присоединяют через 2–3 мес интенсивной фазы терапии туберкулеза.

При низком количестве CD4⁺-лимфоцитов менее 100 клеток в 1 мкл периферической крови лечение туберкулеза незамедлительно сочетается с назначением АРВП.

При количестве CD4⁺-лимфоцитов более 350 клеток в 1 мкл периферической крови назначают ПТП и одновременно проводят контроль количества CD4⁺-лимфоцитов. Если на фоне лечения туберкулеза количество CD4⁺-лимфоцитов уменьшается до менее 350 клеток в 1 мкл периферической крови, немедленно назначают АРВП. При прогрессировании специфического процесса у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (даже у пациентов при количестве CD4⁺-лимфоцитов более 350 клеток в 1 мкл периферической крови), назначают АРВП.

Лечение туберкулеза ПТП и ВИЧ-инфекции АРВП проводят под строгим медицинским контролем фтизиатра и инфекциониста, поскольку имеется риск развития в интенсивной фазе химиотерапии на 2–3-м месяце лечения синдрома восстановления иммунной системы, который встречается у 12–32% больных [3, 24, 27, 28].

Синдром восстановления иммунной системы диагностируется на основании наличия больших и малых клинических критериев.

• Большие критерии:

- 1) появление/прогрессирование локального туберкулезного поражения тканей (клинико-лабораторное подтверждение);

- 2) появление/усиление выделения МБТ;
 - 3) появление/прогрессирование рентгенологических изменений.
- Малые критерии:
 - 1) появление/прогрессирование клинического ухудшения состояния;
 - 2) появление/прогрессирование респираторной симптоматики;
 - 3) появление/прогрессирование абдоминальной симптоматики.

При выявлении данных критериев и постановке диагноза «синдром восстановления иммунной системы» необходимо исключить другие клинические проявления, характеризующие истинное прогрессирование сочетанной патологии:

- развитие/прогрессирование других оппортунистических инфекций;
- лекарственная устойчивость МБТ;
- низкая приверженность больного к химиотерапии туберкулеза;
- тяжелые побочные реакции на комбинированную терапию и нежелательные взаимодействия препаратов.

Синдром восстановления иммунной системы в большинстве случаев купируется без дополнительного вмешательства. В этих случаях противотуберкулезная химиотерапия и антиретровирусная терапия должны быть продолжены. В редких случаях наблюдается тяжелое течение, при этом можно назначить преднизолон 1–2 мг/кг в течение 2–3 нед.

После эффективного завершения основного курса терапии туберкулеза, даже при количестве CD4⁺-лимфоцитов более 500 клеток в 1 мкл периферической крови, всем больным ВИЧ-инфекцией рекомендуется продолжать прием АРВП для профилактики рецидива туберкулеза.

При проведении комплексного лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, необходимо учитывать фармакологические взаимодействия между некоторыми ПТП и АРВП.

При совместном применении нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы следует учитывать определенные фармакологические особенности лекарственной совместимости этих препаратов с рифампицином, который индуцирует активность ферментов системы цитохрома P450, осуществляющих метаболизм, что снижает сывороточные концентрации этих АРВП и может привести к неэффективности антиретровирусной терапии. В этих случаях вместо рифампицина необходимо применять рифабутин, который лишен этих свойств, но при этом он обладает сопоставимой активностью с рифампицином по разрушительному воздействию на МБТ.

При совместном применении нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (диданозин, ставудин и др.) в сочетании с изониазидом взаимно усиливается нейротоксичность и гепатотоксичность, что требует отмены этих лекарств.

В этих случаях вместо изониазида лучше применять феназид.

Феназид ПТП, который был синтезирован в России С.П. Гладких [37], относится к производным гидразида изоникотиновой кислоты. Он представляет собой хелатный комплекс двухвалентного железа и изониазида. При этом благодаря блокаде хелатного центра молекулой железа феназид метаболизируется только в крови, а не в печени, как изониазид, и не вызывает токсического поражения печени. В то же время феназид не оказывает токсического поражения на сердечно-сосудистую, центральную и периферическую системы.

Проведенные в Российской Федерации многочисленные клинические исследования по лечению феназидом больных туберкулезом пожилого и старческого возраста, больных туберкулезом, сочетанным с СД, с заболеваниями периферической и центрально-нервной систем (эпилепсией, шизофренией), с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и страдающих алкоголизмом и наркоманией установили его высокую эффективность и отсутствие нежелательных побочных реакций [40, 41–45].

В 2013 г. В.Ю. Мишин и соавт. на основании клинических исследований впервые доказали, что использование феназида у впервые выявленных больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, при различном количестве CD4⁺-лимфоцитов в периферической крови и при применении АРВП является высокоэффективным и практически не вызывает побочных реакций, характерных для изониазида [28].

При совместном применении ингибиторов протеазы (индинавир) в сочетании с аминокозидами (стрептомицин, канамицин, амикацин) и полипептидом (капреомицин) может усиливаться нефротоксичность и панкреатотоксичность. В таких случаях данные лекарства должны применяться с осторожностью под постоянным клиническим и лабораторным контролем, а при нарастании нежелательных побочных реакций необходимо отменить данные ПТП.

Обследовано и наблюдалось в течение 3 мес 240 больных туберкулезом легких с выделением МБТ и МЛУ, в 37,1% случаев сочетанным с 4Б- и 4В-стадиями ВИЧ-инфекции. Диссеминированный туберкулез легких был у 58,8% больных, инфильтративный — у 25,8%, казеозная пневмония — у 17,9% и туберкулема — у 5,4%. При этом туберкулез легких у 32,9% пациентов сочетался с поражением других органов. Туберкулез кишечника, брюшины и брыжеечных лимфатических узлов был у 28,7% больных, туберкулез периферических лимфатических узлов — у 13,7%, туберкулез мочевых и половых органов — у 9,6%, мозговых оболочек и ЦНС — у 9,2%, плевры — у 7,9%, селезенки — у 7,5% и печени — у 5%. Среди других вторичных заболеваний

в 15,2% случаев был кандидоз слизистых оболочек и кожи, в 7,8% — ПЦП, в 5,6% — нетуберкулезный микобактериоз и в 5,6% — ЦМВ-инфекция. Необходимыми и обязательными условиями завершения клинического исследования у каждого пациента являлись полная приверженность к лечению и контролируемый прием ПТП в течение 3 мес лечения.

На основании данного многоцентрового рандомизированного исследования было доказано, что в интенсивной фазе химиотерапии наиболее оптимальной, эффективной и безопасной является комбинация ПТП: феназид, рифабутин, этамбутол, пиразинамид и фторхинолон (моксифлоксацин, левофлоксацин или офлоксацин) и амикацин (а при его непереносимости — протионамид). Эта комбинация ПТП позволила добиться лучших клинических результатов, быстрее нормализовать иммунный статус, прекратить выделение МБТ в 92,5% случаев и закрыть каверны в легких в 77,5%, преодолеть первичную МЛУ МБТ и предотвратить формирование вторичной МЛУ. При этом неустрашимых нежелательных побочных реакций практически не выявлялось.

В то же время комбинация ПТП без фторхинолонов позволяла добиться прекращения выделение МБТ только у 37,5% больных и закрытие каверн — у 22,5%, что было, соответственно, в 2,5 и 3,5 раза меньше, чем при комбинации ПТП с фторхинолонами.

Следовательно, проведенное многоцентровое РКИ убедительно доказало, что фторхинолоны обязательно должны использоваться в комбинации с другими ПТП для лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Полученные данные полностью соответствуют результатам многоцентрового рандомизированного исследования, представленного на XIX конференции по СПИДу (XIX International AIDS Conference) в 2012 г. в Вашингтоне, США [46, 47]. При этом особо подчеркивалось, что режимы химиотерапии туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, должны обязательно включать противотуберкулезные фторхинолоны, без которых химиотерапия этих пациентов является малоэффективной.

При сохраненной лекарственной чувствительности МБТ, отрицательных результатах микроскопии мокроты и положительной клинико-рентгенологической динамике туберкулезного процесса переходят на фазу продолжения химиотерапии в амбулаторных условиях противотуберкулезного диспансера, где применяют три ПТП еще в течение 9–10 мес.

При выявлении лекарственной устойчивости МБТ обязательно проводят коррекцию химиотерапии, назначают индивидуальный режим химиотерапии и по решению клинико-экспертной комиссии определяют сроки удлинения интенсивной фазы терапии на этом режиме химиотерапии.

При выявлении полирезистентности и МЛУ лечение продолжают по индивидуально подобранному режиму химиотерапии, состоящим из 5–6 ПТП, к которым сохранилась чувствительность. На новом режиме интенсивную фазу проводят при полирезистентности в течение не менее 4–6 мес, а при МЛУ — не менее 6–8 мес. При этом общий курс специфической химиотерапии продолжается в течение 14–18 мес.

Существенной проблемой в проведении эффективного (как стационарного, так и амбулаторного) курса комплексного лечения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, является дисциплинированность и приверженность больного к проводимому лечению, так как, по данным А.В. Мишиной и соавт. [5], на стационарном этапе проведения интенсивной фазы химиотерапии 82,2% пациентов в течение 2–3 мес не прерывали лечение и были привержены к нему. В основном этого удавалось добиться неоднократным объяснением пациентам тяжести их состояния по туберкулезу и по ВИЧ-инфекции, в том числе употребления наркотиков и алкогольных напитков. Но 11,8% больных продолжали постоянно употреблять наркотики и алкогольные напитки, были не привержены к лечению, самостоятельно покидали больницу, поэтому приходилось неоднократно посещать больных на дому, объяснять необходимость стационарного лечения.

На амбулаторном этапе проведения фазы продолжения лечения только 53,9% пациентов оставались привержены к продолжению контролируемого комплексного лечения, регулярно посещали противотуберкулезный диспансер для приема ПТП и центр СПИД для получения АРВП. 42,7% больных неоднократно прерывали амбулаторный этап лечения туберкулеза и ВИЧ-инфекции, что требовало постоянного посещения таких больных на дому, бесед с пациентами и их родственниками об эпидемиологической опасности для других здоровых лиц. При длительном перерыве в лечении больные нуждались в повторных госпитализациях для стационарного лечения.

После завершения основного курса лечения клиническое излечение туберкулеза было установлено в 9% случаев, значительное улучшение туберкулеза органов дыхания и внелегочной локализации — в 53,9%, прогрессирование туберкулеза — в 6,7% и летальный исход — у 30,3%.

Летальный исход был характерен в основном для больных с высокой социальной дезадаптацией, постоянным употреблением внутривенных наркотиков и алкогольных напитков и активным течением вирусных гепатитов В и С. Это вело к частым перерывам в химиотерапии туберкулеза, его прогрессированию в органах дыхания и нарастанию полиорганных внелегочных поражений, что вызывало развитие тяжелого инфекционно-токсического шока и летальный исход.

В то же время данные больные практически прекращали прием АРВП, что вело к прогрессированию ВИЧ-инфекции, сопровождающемуся резким снижением или полным исчезновением CD4⁺-лимфоцитов в периферической крови, анемией, нарастающей кахексией, развитию других вторичных заболеваний и терминальной стадии ВИЧ-инфекции, а также к летальному исходу.

В заключение отметим, что больные туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в силу своей специфической социальной дезадаптации и в большинстве случаев из-за употребления наркотиков и алкогольных напитков представляют определенные сложности в проведении контролируемой химиотерапии, в основном на амбулаторном этапе фазы продолжения лечения, что требует определенного времени у фтизиатра для психологической работы с пациентом и его родственниками. Определенным положительным воздействием в этом плане стало бы создание для данной категории больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, дневных стационаров в районных противотуберкулезных диспансерах с введением в штат психиатра-нарколога и клинического психолога, что существенно повысит приверженность к лечению таких пациентов.

В решении этой сложной проблемы уже наступило время для создания отдельной группы диспансерного учета в противотуберкулезных диспансерах и разработки отчетной формы для больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, что позволит качественно проводить эпидемиологический контроль с мониторингом статистических данных по эпидемиологии, лечению и реабилитации. Эти мероприятия должны привести к повышению клинического излечения больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, снижению контингента с лекарственной устойчивостью МБТ и инвалидов по туберкулезу.

Список литературы

См. [9]

18.2. Заболевания легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией

В.Ю. Мишин, А.Д. Протасов, А.В. Жестков

Заболевания легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией

В стареющей популяции ВИЧ-инфицированных пациентов все большее влияние на прогноз оказывают сопутствующие заболевания. Спектр легочных заболеваний включает типичные осложнения ВИЧ-инфекции, такие как туберкулез, ПЦП, бактериальные пневмонии, лимфомы, ЛГ, а также такие распространенные в общей популяции заболевания, как острый бронхит, БА, ХОБЛ, рак легкого, легочный фиброз (табл. 18.1). В эру высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) ПЦП и туберкулез стали встречаться реже, что привело к резкому снижению смертности от заболеваний легких. На ранних стадиях ВИЧ-инфекция оказывает влияние на систему неспецифической защиты посредством toll-подобных рецепторов, что может объяснять повышение риска возникновения пневмонии (Mortis, 2011). При прогрессирующем иммунодефицитном состоянии дифференциальная диагностика должна включать большой спектр нозологических форм.

Легочная форма саркомы Капоши и инфекции, вызванные *Toxoplasma gondii*, считаются редкими заболеваниями и чаще всего диагностируются при снижении уровня CD4⁺-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл. При снижении до уровня менее 50 клеток/мкл возникают проявления

Таблица 18.1. Легочные осложнения у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Инфекции	Новообразования	Другое
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Саркома Капоши	Лимфоцитарная интерстициальная пневмония
Бактерии	Неходжкинская лимфома	НИП
<i>S. pneumoniae</i>	Лимфома Ходжкина	КОП
<i>S. aureus</i>	Рак легкого	ЛГ
<i>H. influenzae</i>		ХОБЛ
<i>M. catarrhalis</i>		ГРБ
<i>P. aeruginosa</i>		Осложнения
<i>Rhodococcus equi</i>		Одышка + кашель в рамках реакции гиперчувствительности
<i>Nocardia asteroides</i>		Одышка + тахипноэ при лактацидозе
Микобактерии		Пневмония на фоне приема Т-20
<i>M. tuberculosis</i>		Инфильтраты, увеличение лимфатических узлов и/или лихорадка в рамках воспалительного синдрома восстановления иммунитета
Атипичные микобактерии		
Другие		
ЦМВ		
<i>Aspergillus</i> spp.		
<i>Cryptococc. neoformans</i>		
<i>Histoplasma capsulatum</i>		
<i>Toxoplasma gondii</i>		

ЦМВ-инфекции, инвазивного аспергиллеза легких, атипичных микобактериозов и эндемичных грибковых инфекций (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*). У пациентов с прогрессирующим иммунодефицитом легочная инфекция может распространяться и приобретать системный характер (к примеру, аспергиллезный или кандидозный сепсис). В связи с этим при уровне CD4⁺ менее 200 клеток/мкл показано быстрое выполнение инвазивных диагностических методов обследования.

Важен тщательный сбор анамнеза. Если пациент уже один раз перенес ПЦП, существует высокий риск повторного развития этого заболевания. У пациентов, имеющих ВИЧ-инфекцию в сочетании с ХОБЛ, могут наблюдаться инфекционные обострения данного заболевания.

Легочные симптомы и лихорадка могут развиваться в рамках воспалительного синдрома восстановления иммунитета. Реакция гиперчувствительности на абакавир также может сопровождаться такими проявлениями, как одышка, кашель и фарингит, однако в настоящее время это маловероятно, если пациент проходил предварительное перед назначением абакавира HLA-типирование (Keiser, 2003). При реакции гиперчувствительности могут даже обнаруживаться легочные инфильтраты. Было отмечено, что терапия препаратом Т-20 [энфувиртид (Фузеон[®])] в сочетании с курением повышает риск развития бактериальных пневмоний. В то же время одышка и тахипноэ неясной этиологии без легочных инфильтратов могут свидетельствовать о развитии лактацидоза на фоне приема нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

Распространенность табакокурения среди ВИЧ-инфицированных пациентов выше, чем среди пациентов без ВИЧ-инфекции (Crothers, 2011). Курение способствует формированию местного иммунодефицита в легочной ткани, который характеризуется снижением уровня альвеолярных CD4⁺-клеток, снижением уровня цитокинов и способности лейкоцитов к фагоцитозу (Elssner, 2004). У ВИЧ-инфицированных курильщиков чаще встречаются не только бактериальные пневмонии и ПЦП, но и БА, ХОБЛ, рак легких (Hirschtick, 1995; Crothers, 2011). Прогноз эффективности ВААРТ в данной категории пациентов менее благоприятен (Feldman, 2006). В связи с этим одной из приоритетных задач является мотивация ВИЧ-инфицированного пациента к отказу от курения.

При опросе ВИЧ-инфицированного пациента важно выяснить, откуда прибыл пациент. Гистоплазмоз и кокцидиомикоз широко распространены в некоторых регионах США, в то время как ПЦП в этих районах будет редкостью. В Юго-Восточной Азии крайне часто встречается криптококкоз; у мигрантов из Африки и пациентов, прибывших из стран Восточной Европы, важную роль играет туберкулез.

В настоящее время имеются рекомендации по вакцинации ВИЧ-инфицированных пациентов против пневмококковой инфекции с использованием полисахаридной вакцины. Тем не менее ее польза у пациентов с уровнем CD4⁺ менее 200 клеток/мкл не подтверждена. В одном исследовании по применению 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины ее эффективность составила 74%, а в подгруппе пациентов с уровнем CD4⁺-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл — 86% (French, 2010). Целесообразность применения 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины требует изучения. Пациентам рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа.

Наряду с ХОБЛ наиболее частым неинфекционным сопутствующим заболеванием легких у ВИЧ-инфицированных пациентов является БА. В связи с этим у ВИЧ-инфицированных пациентов с кашлем и одышкой неясной этиологии в сочетании с рецидивирующим бронхитом следует также предположить ГРБ и бронхиальную астму.

ХОБЛ наряду с пневмонией является наиболее частым легочным заболеванием у пациентов с ВИЧ-инфекцией (Crothers, 2011). Кроме того, у ВИЧ-положительных курильщиков чаще развивается эмфизема легких (Crothers, 2006), причем ВИЧ-инфицированные пациенты с ХОБЛ имеют более низкое качество жизни по сравнению с пациентами с ХОБЛ без ВИЧ-инфекции (Drummond, 2010). В исследовании, проведенном с участием потребителей инъекционных наркотиков, было установлено, что высокая вирусная нагрузка (но не иммунный статус) имеет прямую связь с развитием ХОБЛ (Drummond, 2011). В связи с этим у ВИЧ-инфицированных пациентов всегда следует напрямую спрашивать о наличии симптомов ХОБЛ, а в сомнительных случаях проводить оценку ФВД. Курение в настоящее время является предиктором развития патологических симптомов со стороны дыхательных путей и ХОБЛ (Madeddu, 2013).

Легочный фиброз у ВИЧ-инфицированных пациентов встречается чаще, чем в общей популяции (Crothers, 2011). Описаны различные проявления данного заболевания (в том числе КОП, НИП, ОИП), в отдельных случаях может наблюдаться АП.

ЛИП — крайне редкая у взрослых форма пневмонии, характеризующаяся хроническим или подострым течением, рентгенологически сходная с ПЦП. В типичных случаях данное заболевание сопровождается неопластическими и инфекционными (ВИЧ или вирус Эпштейна–Барр) процессами, реже встречается идиопатическая форма. Характерен CD8-доминирующий лимфоцитарный альвеолит без выделения возбудителя, при этом уровень CD4⁺ выше 200 клеток/мкл, уровень лактатдегидрогеназы — в пределах нормы. Для верификации диагноза часто требуется открытая биопсия легких. ЛИП считается стероид-чувствительным

заболеванием. Роль ВААРТ при этом пока остается неясной. ЛИП также может наблюдаться в рамках воспалительного синдрома восстановления иммунитета на фоне ВААРТ (Хоффман К., 2014).

Атипичный микобактериоз

Атипичные микобактериозы — это инфекции, вызываемые бактериями *Mycobacterium avium complex*, при которых возможно поражение легких. Несмотря на то что *Mycobacterium avium complex* является наиболее частым возбудителем, существует большое количество атипичных микобактерий, вызывающих сходную картину заболевания, к примеру, *M. celatum*, *M. kansasii*, *M. xenopi* или *M. genavense*. Для *Mycobacterium avium complex* бактерий характерно широкое распространение, они могут обнаруживаться в организме различных животных, в почве, воде и продуктах питания. Изоляция пациента при этом нецелесообразна. *Mycobacterium avium complex* бактерии могут обнаруживаться в мокроте или кале пациентов без симптомов заболевания (колонизация), однако заболевают только пациенты с уровнем CD4⁺-лимфоцитов менее 50 клеток/мкл (Horsburgh, 1999).

В настоящее время в развитых странах инфицирование *Mycobacterium avium complex* происходит редко (Karakousis, 2004). Данная инфекция сохраняет свое значение и в настоящее время. Тем не менее, если раньше она практически всегда носила хронический диссеминированный характер и ее можно было выявить у многих истощенных пациентов, теперь она чаще всего стала локализованной и обычно встречается только при синдроме восстановления иммунитета. При этом заболевание может принимать угрожающий характер и характеризоваться проявлениями, которые никогда ранее не наблюдались.

Клиническая картина

Симптомы диссеминированной *Mycobacterium avium complex* инфекции являются неспецифическими. Врача должны насторожить наличие лихорадки, потеря массы тела и диарея при снижении уровня CD4⁺-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл, в этом случае всегда следует думать об атипичном микобактериозе; также наблюдаются боли в животе. Как уже было сказано, диссеминированная *Mycobacterium avium complex* инфекция сегодня стала редкостью. Намного чаще встречаются локализованные формы. К ним относятся прежде всего абсцессы лимфатических узлов, которые могут локализоваться практически повсеместно (шейные, паховые, внутриабдоминальные лимфатические узлы). Иногда они могут образовывать плохо заживающие свищи. Любой абсцесс, возникший на фоне ВААРТ (при тяжелом иммунодефиците), должен вызывать подозрение в отношении воз-

можной *Mycobacterium avium complex* инфекции. Наряду с кожными поражениями встречаются также такие локализованные формы, как остеомиелит, в частности с поражением тел позвонков, возможно воспаление суставов.

Диагностика

Диагностика диссеминированной формы *Mycobacterium avium complex* инфекции затруднена. Для исследования используется венозная кровь (гемокультура). Несмотря на то что атипичные микобактерии чаще всего растут быстрее, чем микобактерии туберкулеза, до момента их культивирования и дифференцировки от туберкулезных бактерий может пройти несколько недель. При обнаружении *Mycobacterium avium complex* бактерий в кале, мокроте или БАЛ часто неясно, идет ли речь об инфекции, требующей лечения, или о колонизации. При отсутствии общей симптоматики в этих случаях терапию следует отменить. Это также относится к случаям обнаружения *Mycobacterium kansasii* (Kerbiriou, 2003).

Типичным изменением в лабораторных анализах является повышение уровня щелочной фосфатазы, поэтому ее высокий уровень при низком иммунном ответе всегда должен вызывать подозрение на наличие *Mycobacterium avium complex* инфекции. Кроме того, данное заболевание следует принимать во внимание при анемиях. Цитопения, в частности анемия, часто свидетельствует о поражении костного мозга.

При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости выявляется увеличение печени и селезенки. Часто бросается в глаза увеличение лимфатических узлов (Gordin, 1997). В рамках дифференциальной диагностики следует рассматривать внелегочный туберкулез и злокачественные лимфомы. При локализованных формах всегда должен выполняться прямой забор биологического материала. Чаще всего применяется выделение возбудителя из пунктата абсцесса.

Терапия

Mycobacterium avium complex инфекция, подтвержденная культуральным методом, требует комплексного лечения. Как и в случае с туберкулезом, монотерапии недостаточно; с 1996 г. многие врачи отдают предпочтение комбинации, содержащей макролид (кларитромицин или азитромицин), рифабутин и этамбутол (Shafran, 1996). До эры ВААРТ пациенты получали данную терапию на протяжении всей жизни. Сегодня считается, что она должна продолжаться не менее 6 мес, до повышения уровня CD4⁺ более 100/мкл на фоне ВААРТ (Benson, 2003).

Рифабутин должен быть отменен через несколько недель при наличии клинического улучшения в связи со значительным потенциалом межлекарственных взаимодействий. В случае с кларитромицином следует обратить внимание на

то, что не должна быть превышена доза 2×500 мг (Chaisson, 1994; Cohn, 1999). Азитромицин и кларитромицин в комбинации с этамбутолом обладают сопоставимой эффективностью (Ward, 1998). При лечении диссеминированного заболевания должен регулярно проводиться контроль гемокультуры. Анализ должен стать отрицательным не позднее 8 нед терапии. При локализованных формах ответ на лечение должен оцениваться клинически.

Резервные лекарственные средства, такие как амикацин, хинолоны или клофазимин, применяются только в порядке исключения. При всех атипичных микобактериозах, вызванных штаммами, отличными от *M. avium complex*, обязательна оценка профиля резистентности. Терапия локализованных форм *Mycobacterium avium complex* инфекции чаще всего заканчивается при заживлении абсцесса. Обычно на это уходит несколько месяцев.

Профилактика

Согласно результатам проведенных в США крупных плацебо-контролируемых исследований по макролидам — кларитромицину и азитромицину, а также рифабутину, первичная профилактика значительно снижает заболеваемость *Mycobacterium avium complex* инфекцией и смертность от нее у пациентов с выраженным иммунодефицитом (Navlir, 1996; Pierce, 1996; Oldfield, 1998).

У пациентов с ограниченными вариантами ВААРТ при уровне $CD4^+$ -лимфоцитов ниже 50 клеток/мкл следует рассмотреть возможность профилактического назначения макролидного препарата. Ежедневный прием азитромицина удобен для пациента и, согласно результатам нового кохрановского анализа, может считаться методом выбора в отношении профилактики (Uthman, 2013). Первичная профилактика и поддерживающая терапия могут быть прекращены при увеличении уровня $CD4^+$ -лимфоцитов выше 100 клеток/мкл (Currier, 2000; El Sadr, 2000; Shafran, 2002; Aberg, 2003).

Легочная артериальная гипертензия

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — группа заболеваний с поражением легочных артерий, характеризующихся прогрессирующим увеличением сопротивления сосудов легких и повышением давления в малом круге кровообращения.

Это увеличивает работу сердца по нагнетанию крови в легкие, что в конечном итоге приводит к развитию правожелудочковой недостаточности и смерти.

ЛАГ — это стойкое повышение давления в артериях легких >25 мм рт.ст. при давлении заклинивания легочного ствола ≤ 15 мм рт.ст. (Galiè, 2009).

ЛАГ диагностируется путем катетеризации правых камер сердца, во время которой измеряется давление в легочных артериях. Манипуляция

занимает 1–2 ч. Одной из разновидностей ЛАГ является связанная с ВИЧ-инфекцией ЛАГ.

Симптомы легочной артериальной гипертензии

На ранних стадиях симптомы могут быть немногочисленными или вовсе отсутствовать. В основе симптомов лежат сниженная оксигенация крови и повышенная потребность миокарда в кислороде. Начальные симптомы включают одышку при физической нагрузке, а также утомляемость и сердцебиение, возникающие на фоне стресса. Однако пациенты и врачи часто приписывают их другим патологическим состояниям, таким как ожирение, БА, тревожность (Traiger, 2007). В связи с этим ранняя диагностика ЛАГ представляет значительную проблему.

По мере прогрессирования заболевания симптомы (например, одышка) становятся заметны даже в покое. Недостаточность правого желудочка может сопровождаться другими проявлениями: отеками голеней и стоп (периферические отеки), увеличением массы тела в связи с задержкой жидкости, развитием асцита, чувством дискомфорта в животе.

Классификация легочной артериальной гипертензии

ЛАГ относится к первой разновидности ЛАГ, согласно действующей классификации, принятой во время IV Всемирного симпозиума по легочной артериальной гипертензии, проходившего в Дана Пойнт (Калифорния) в 2008 г. Она является модификацией первичной классификации, предложенной в 1998 г. на съезде ВОЗ в городе Эвиан во Франции, а также пересмотренной классификации, принятой во время III Всемирного симпозиума, посвященного ЛАГ, который проводился в Венеции в 2003 г.

Веноокклюзионная болезнь легких и/или капиллярный гемангиоматоз легких

Веноокклюзионная болезнь легких — очень редкое состояние, характеризующееся обширной облитерацией просвета легочных вен и венул рыхлой соединительной тканью. Прогрессирующая обструкция этих кровеносных сосудов приводит к повышению давления в легочных артериях и, как следствие, к развитию ЛАГ.

Капиллярный гемангиоматоз легких характеризуется патологическим ростом и развитием капилляров в соединительной ткани легких. Разрастание этих капилляров приводит к сдавлению кровеносных сосудов легких, что приводит к развитию ЛАГ.

Клинические проявления веноокклюзионной болезни легких и капиллярного гемангиоматоза легких сходны с таковыми при идиопатической ЛАГ. Факторы риска и сопутствующие заболевания также сходны, они включают ВИЧ-инфекцию, склеродермию, прием препаратов для подавления аппетита (Galiè, 2009).

Таблица 18.2. Клиническая классификация легочной гипертензии

1. ЛАГ
1.1. Идиопатическая
1.2. Наследственная
1.2.1. BMPR2
1.2.2. ALK1, эндоглин (с наследственной геморрагической телеангиэктазией или без нее)
1.2.3. Неизвестная
1.3. Вызванная лекарственными препаратами или токсинами
1.4. Ассоциированная с:
1.4.1. Заболеваниями соединительной ткани
1.4.2. ВИЧ-инфекцией
1.4.3. Портальной гипертензией
1.4.4. Врожденными заболеваниями сердца
1.4.5. Шистосомозом
1.4.6. Хронической гемолитической анемией
1.5. Персистирующая ЛГ новорожденных
1'. Веноокклюзионная болезнь легких и/или капиллярный гемангиоматоз легких
2. ЛГ, обусловленная заболеваниями левых отделов сердца
2.1. Систолическая дисфункция
2.2. Диастолическая дисфункция
2.3. Поражение клапанов сердца
3. ЛГ на фоне заболеваний легких и/или гипоксии
3.1. ХОБЛ
3.2. ИЗЛ
3.3. Другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями
3.4. Нарушения дыхания во сне
3.5. Заболевания с альвеолярной гиповентиляцией
3.6. Длительное пребывание в условиях высокогорья
3.7. Аномалии развития
4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ
5. ЛГ невыясненной и/или множественной этиологии
5.1. Болезни кроветворной системы: миелопролиферативные заболевания, спленэктомия
5.2. Системные заболевания: саркоидоз, гистиоцитоз Х, ЛАМ, нейрофиброматоз, васкулит
5.3. Нарушения обмена веществ: гликогенозы, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы
5.4. Другие: обструкция опухолью, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, требующая диализа

Примечание: ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией, составляет значительную долю причин смертности у этих пациентов (Orgravil, 1997). Несмотря на то что усовершенствование терапии ВИЧ-инфекции привело к увеличению выживаемости, распространенность ЛАГ в этой популяции пациентов остается неизменной. Распространенность ЛАГ у пациентов с ВИЧ-инфекцией составляет 0,46% (Sitbon, 2008).

Повреждение сосудов — изменения в кровеносных сосудах легких

ЛАГ — следствие повышенного сопротивления току крови по легочным артериям, которые в норме являются сосудами низкого сопротивления. Повышение сопротивления току крови — результат изменений в кровеносных сосудах или сосудистом русле. Основные изменения в сосудах, сопряженные с ЛАГ, включают (Farber, 2004; Humbert, 2004):

- вазоконстрикцию (сужение кровеносных сосудов);
- ремоделирование стенок кровеносных сосудов легких посредством пролиферации гладкомышечных и эндотелиальных клеток;
- тромбоз *in situ*;
- воспаление.

Считается, что нарушение функции или повреждение эндотелиальных клеток легких стимулирует выработку вазоконстрикторов, медиаторов пролиферации и прокоагулянтов. Параллельно отмечается уменьшение выработки вазодилататоров, медиаторов, угнетающих пролиферацию клеток, и антикоагулянтов (Farber, 2004).

Изменение концентраций этих разнообразных факторов приводит к спазму сосудов, пролиферации гладкомышечных и эндотелиальных клеток, а также к тромбозу *in situ*, что в результате вызывает сужение кровеносных сосудов легких и повышение давления крови.

Биологические механизмы развития легочной артериальной гипертензии

Существуют три основных биологических механизма вазоконстрикции и пролиферации клеток легочных артерий у пациентов с ЛАГ:

- эндотелиновый механизм;
- механизм, запускаемый оксидом азота (NO);
- простаглицлиновый механизм.

Каждый из этих механизмов является мишенью препаратов для лечения ЛАГ.

Эндотелиновый механизм

Эндотелин-1 является мощным вазоконстриктором и стимулятором пролиферации гладкомышечных клеток. Поврежденные или патологически измененные клетки эндотелия легочных артерий вырабатывают повышенное количество эндотелина-1. Для пациентов с ЛАГ характерна повышенная концентрация этого белка в плазме крови (Giaid, 1993).

Эндотелин-1 взаимодействует с двумя типами рецепторов сосудов: эндотелиновыми рецепторами типа А и В. Активация эндотелиновых рецепторов типа А приводит к спазму и пролиферации гладкомышечных клеток. Стимуляция эндотелиновых рецепторов типа В рецепторов эндотелиальных клеток, наоборот, способствует высвобождению NO и простаглицлина, что приводит к

вазодилатации (Spieker, 2001). Однако активация эндотелиновых рецепторов типа В рецепторов гладкомышечных клеток легочных артерий ведет к вазоконстрикции и пролиферации этих клеток (Hoerer, 2005). В настоящее время дебаты по поводу роли эндотелиновых рецепторов типа В в развитии ЛАГ продолжаются.

Механизм, запускаемый оксидом азота

При нарушении функции эндотелиальных клеток снижается выработка NO. У пациентов с ЛАГ отмечается пониженная концентрация NO-синтазы эндотелия, фермента, участвующего в синтезе оксида азота (II) в эндотелиальных клетках (Giaid, 1995). NO является мощным вазодилататором, ингибитором пролиферации гладкомышечных клеток и активации тромбоцитов.

NO способствует вазодилатации путем увеличения концентрации циклического гуанозинмонофосфата — молекулы, вызывающей расслабление гладкомышечных клеток, что приводит к усилению кровотока, циклический гуанозинмонофосфат при этом быстро разрушается фосфодиэстеразами. Действие последних блокируется ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа. Это повышает концентрацию циклического гуанозинмонофосфата и усиливает сосудорасширяющий эффект, в результате чего возрастает интенсивность кровотока и снижается давление в артерии.

Простациклиновый механизм

Простациклин подавляет пролиферацию и активацию тромбоцитов. Он является мощным вазодилататором. Тромбоксан A_2 оказывает противоположное действие: стимулирует пролиферацию клеток сосудов, активацию тромбоцитов и вызывает вазоконстрикцию. При ЛАГ выработка тромбоксана A_2 повышается, а простациклина снижается (Christman, 1992).

Функциональная классификация легочной артериальной гипертензии

Функциональная классификация ЛАГ характеризует тяжесть заболевания. Роль функциональной классификации заключается в том, что она является высоконадежным инструментом прогнозирования смертности (McLaughlin, 2004) и важным фактором при выборе лечения (Badesch, 2004).

На II Всемирном конгрессе по ЛГ, проводившемся в 1998 г., для пациентов с ЛАГ ВОЗ адаптировала классификацию симптомов сердечной недостаточности, разработанную Нью-Йоркской кардиологической ассоциацией. Предложены 4 функциональных класса в зависимости от степени затруднения дыхания и ограничения физической активности пациента (табл. 18.3).

В связи с трудностями выявления ЛАГ диагноз данного заболевания иногда устанавливается на 2–3 года позже появления первых симптомов

Таблица 18.3. Функциональная классификация легочной гипертензии в соответствии с критериями Нью-Йоркской кардиологической ассоциации/Всемирной организации здравоохранения

Функциональный класс	Описание
I	Пациенты с ЛГ без ограничения повседневной физической активности. Обычная физическая нагрузка не вызывает одышки, усталости, боли в груди или синкопальных состояний
II	Пациенты с ЛГ с незначительным ограничением повседневной физической активности. Дискомфорт в покое отсутствует, однако обычная физическая активность вызывает усиление одышки, усталость, боль в груди или синкопальные состояния
III	Пациенты с ЛГ со значительным ограничением повседневной физической активности. Дискомфорт в покое отсутствует, однако минимальная физическая активность вызывает усиление одышки, усталость, боль в груди или синкопальные состояния
IV	Пациенты с ЛГ, которые не выдерживают даже минимальной физической нагрузки и могут иметь признаки правожелудочковой недостаточности в покое. Одышка и/или усталость могут присутствовать в покое, выраженность симптомов усиливается при любой физической активности

(Humbert, 2006). К сожалению, большинство пациентов к этому времени уже имеют резко выраженные симптомы: до 75% с III или IV функциональным классом (Humbert, 2006).

До появления специфической терапии ЛАГ ориентировочная выживаемость с момента установления диагноза составляла около 2,8 лет (D'Alonzo, 1991). Функциональный класс коррелирует с выживаемостью. Так, выживаемость пациентов с I или II функциональным классом составляет 58,6 мес, с III — 31,5 мес, с IV — 6,0 мес (D'Alonzo, 1991). В последние десятилетия появилось несколько препаратов для лечения ЛАГ, увеличивающих выживаемость пациентов.

Поскольку функциональный класс предопределяет выживаемость, целью лечения является улучшение либо стабилизация функционального класса, т.е. предотвращение прогрессирования.

Диагностика легочной артериальной гипертензии

При наличии у пациента жалоб на утомляемость, одышку, слабость, головокружение врач должен исключить определенный набор потенци-

альных патологических состояний, способных вызывать данную симптоматику. Диагностический процесс включает определенное количество этапов. Для верификации диагноза ЛАГ необходим крайне широкий диапазон мероприятий и обследований.

Диагностический процесс включает 4 этапа: клиническое подозрение, выявление ЛГ, идентификация соответствующего клинического класса заболевания и окончательное установление диагноза ЛАГ. Необходимым диагностическим этапом является катетеризация правых отделов сердца, которая включает введение катетера в правые отделы сердца с целью прямого измерения давления в легочных артериях. В табл. 18.4 приведены этапы диагностического поиска при подозрении на ЛАГ.

В табл. 18.5 приведены клинические признаки и их практическое значение.

Описанные в табл. 18.5 признаки характерны для всех типов правожелудочковой недостаточности, а не только для ЛГ. ЛГ часто является диагнозом исключения при отсутствии других причин.

Следующий этап диагностического процесса — проведение ряда исследований, позволяющих выявить ЛГ. В рекомендациях по диагностике и лечению ЛАГ, созданных Европейским кардиологическим обществом и ERS (Galìè, 2009), указаны три диагностических теста, которые обычно используются на данном этапе. К ним относятся

ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки и трансторакальная эхокардиография с доплеровским исследованием.

При ЛГ может регистрироваться нормальная ЭКГ, однако могут быть выявлены следующие отклонения: синусовая тахикардия, гипертрофия правого желудочка.

О наличии ЛГ свидетельствуют следующие изменения при рентгенографии органов грудной клетки:

- дилатация центрального ствола легочной артерии;
- расширение правого желудочка;
- отсутствие сосудистого рисунка в периферических отделах (Galìè, 2009).

С помощью трансторакальной эхокардиографии можно выявить следующие патологические изменения:

- утолщение стенки правого и левого желудочка;
- расширение правых и левых отделов сердца;
- отклонение межжелудочковой перегородки влево;
- перикардиальный выпот;
- врожденные пороки сердца.

Для исключения другой патологии правых отделов сердца используются такие методы, как:

- трансторакальная эхокардиография;
- функциональное исследование легких;
- вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия;

Таблица 18.4. Этапы диагностики легочной артериальной гипертензии

Этап диагностики	Методы диагностики
1. Подозрение на наличие ЛГ	Симптомы и физикальное обследование
	Скрининговые методы
	Случайные находки при обследовании
2. Выявление ЛГ	ЭКГ
	Рентгенография органов грудной клетки
	Трансторакальная эхокардиография с доплеровским исследованием
3. Идентификация класса ЛГ	Функциональное исследование легких и анализ газового состава артериальной крови
	Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких
	КТВР
	Спиральная КТ
	Ангиопульмонография
4. Установление диагноза ЛАГ	Тип
	Исследование образцов крови и иммунологические тесты
	Исследование на ВИЧ-инфекцию
	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости
	Переносимость физической нагрузки
	Тест с 6-минутной ходьбой
	Пиковое потребление кислорода
	Гемодинамика
	Катетеризация правых отделов сердца
	Вазореактивный тест

Таблица 18.5. Клинические признаки и их практическое значение

Клинический признак	Его клиническое значение
Усиление 2-го тона в зоне легочной артерии	При нормальном сердцебиении выслушиваются два нормальных тона сердца: S_1 и S_2 . Для пациентов с ЛГ характерно усиление тона S_2 , обусловленное повышением скорости кровотока через трикуспидальный клапан
Пульсация яремных вен	У пациентов с ЛАГ наблюдается изменение характеристик венозного возврата, обусловленное повышением давления в правом предсердии
Пансистолический шум трикуспидальной регургитации	При аускультации можно прослушать характерный шум трикуспидальной регургитации между 1-м и 2-м тоном сердца
Диастолический шум недостаточности клапана легочного ствола	При недостаточности клапана легочного ствола выслушивается характерный шум, который может наблюдаться при большом количестве патологических состояний, в том числе при ЛГ
Правожелудочковый дополнительный тон S_3	Дополнительный сердечный тон S_3 (также известен как желудочковый ритм галопа) может свидетельствовать о правожелудочковой сердечной недостаточности
Сердечный толчок по левой парастеральной линии	Свидетельствует о дилатации правого желудочка/митральной регургитации

- КТ;
- МРТ;
- ангиопульмонография;
- полисомнография.

Одним из терапевтических подходов к лечению ЛАГ является назначение блокаторов кальциевых каналов. Тем не менее применение данных препаратов допустимо только в группе пациентов, имеющих признаки вазореактивности.

Вазореактивный тест выполняется следующим образом: на фоне выполнения процедуры катетеризации правых отделов сердца пациенту вводят вазодилататоры короткого действия, такие как внутривенный эпопростенол[®], аденозин, ингаляционный оксид азота[®] (Galiè, 2009). Вазореактивность оценивается по изменению показателя mPAP.

Снижение mPAP на ≥ 10 мм рт.ст. до уровня mPAP ≤ 40 мм рт.ст. в сочетании с повышенным или неизменным показателем сердечного выброса и острой дилатацией легочных сосудов считается положительным результатом острого вазореактивного теста. Препараты, используемые для выполнения острого вазореактивного теста, указаны в табл. 18.6 (Galiè, 2009).

Пациенты с положительным острым вазореактивным тестом являются подходящими кандидатами для назначения блокаторов кальциевых каналов, которые считаются эффективными у пациентов данной группы. Однако количество па-

циентов, подходящих для данной терапии, крайне невелико. Тем не менее при наличии ответа на терапию блокаторами кальциевых каналов прогноз лучше, чем при отсутствии ответа.

Лечение легочной артериальной гипертензии

- Лечение ВИЧ-инфицированных пациентов с ЛАГ занимаются различные специалисты в области здравоохранения, в том числе кардиологи, пульмонологи, ревматологи в сотрудничестве с врачами-инфекционистами.
- По возможности, пациенты с ЛАГ должны быть направлены в специализированный медицинский центр. В странах, где нет специализированных центров такого типа, лечение может осуществляться в крупных больницах, в штате которых есть кардиологи и пульмонологи.
- Существует большое количество методов лечения ЛАГ. Их можно разделить на две категории: общие терапевтические стратегии и специфическое лечение. К общим терапевтическим стратегиям относится применение антикоагулянтов с целью профилактики развития тромбозов, что сопровождается снижением кровяного давления.
- Специфическое лечение данного заболевания направлено на биологические механизмы, вовлеченные в процесс развития ЛАГ; к нему относится назначение антагонистов

Таблица 18.6. Препараты, используемые для проведения острого вазореактивного теста

Препарат	Путь введения	Период полувыведения	Диапазон доз ^a	Прирост ^b	Длительность ^c
Флолан [®]	Внутривенный	3 мин	2–12 нг/кг/мин	2 нг/кг/мин	10 мин
Аденозин	Внутривенный	5–10 с	50–350 мкг/кг/мин	50 мкг/кг/мин	2 мин
Оксид азота [®]	Ингаляционный	15–30 с	10–20 ppm	–	5 мин ^d

Примечание: ^a — начальная и максимальная доза, соответственно; ^b — прирост для каждого этапа; ^c — длительность применения на каждом этапе; ^d — для оксида азота используется единственный шаг в пределах диапазона доз; ppm = частей на миллион.

эндотелиновых рецепторов, ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа, экзогенных аналогов простаглицлинов и простаноидов. Также применяются хирургические вмешательства, такие как баллонная предсердная септостомия и трансплантация легких (или комплекса «сердце–легкие»). Существует тенденция к бо-

лее агрессивным методам лечения пациентов с ЛАГ, в том числе использование комбинированной терапии, которая включает прием двух или более специфических препаратов и/или раннее начало лечения.

В табл. 18.7 приведены основные препараты, применяемые для лечения ЛАГ.

Таблица 18.7. Основные препараты, применяемые для лечения легочной артериальной гипертензии

Торговое название (генерическое название)	Показания к применению	Дозировка
Трепростинил [®] (ремодулин [®])	Применяется для лечения ЛАГ у пациентов с симптомами II–IV класса по NYHA/ВОЗ с целью уменьшения симптоматики, связанной с физической нагрузкой	Применяется в форме длительных подкожных инфузий, начальная доза составляет 1,25 нг/кг/мин (или 0,625 нг/кг/мин при плохой переносимости). Решение о повышении дозы должно зависеть от клинического ответа (повышение дозы на 1,25 нг/кг/мин в неделю в течение первых 4 нед, далее — на 2,5 нг/кг/мин в неделю)
Илопрост (Вентавис [®]) (илопрост для ингаляционного применения)	Применяется для лечения ЛАГ (группа I по ВОЗ) у пациентов с симптомами классов III–IV по NYHA/ВОЗ	Ампулы по 1 мл, содержащие препарат в двух различных концентрациях: 10 или 20 мкг/мл. Пациенты должны получить 6–9 доз (ингаляций) в день; начальная доза составляет 2,5 мкг, далее она титруется до 5 мкг и сохраняется на данном уровне при хорошей переносимости. Препарат с концентрацией 20 мкг/мл предназначен для пациентов, которые принимают поддерживающую дозу 5 мкг и неоднократно допускают перерывы в приеме препарата, что может приводить к недостаточной дозировке
Эпопростенол [®] для в/в применения (флолан [®])	Применяется для лечения ЛАГ у пациентов с симптомами классов III–IV по NYHA/ВОЗ и с недостаточным ответом на традиционные методы лечения	Должна назначаться начальная доза, при этом начальная скорость долгосрочных инфузий должна быть на 4 нг/кг/мин ниже максимально переносимой (определяется в ходе краткосрочного исследования по подбору оптимальной дозы). Если максимально переносимая скорость инфузии составляет менее 5 нг/кг/мин, начальная скорость для долгосрочных инфузий должна составлять половину от максимально переносимой
Амбризентан (Волибрис [®])	Применяется для лечения ЛАГ у пациентов с симптомами классов II–III по NYHA/ВОЗ с целью повышения толерантности к физической нагрузке	5 мг (1 таблетка) 1 раз в день. Повышение дозы до 10 мг 1 раз в день обеспечивает дополнительную эффективность для пациентов, имеющих функциональный класс III или заболевания соединительной ткани
Бозентан (Траклир [®])	Применяется для лечения ЛАГ у пациентов с симптомами классов II–III по NYHA/ВОЗ с целью повышения толерантности к физической нагрузке и уменьшения выраженности симптоматики	62,5 мг (1 таблетка) 2 раза в день в течение 4 нед, затем повышение до общей дозы 125 мг (2 таблетки) 2 раза в день. Для пациентов с низкой массой тела (<40 кг) и возрастом > 12 лет начальная и поддерживающая дозы составляют 62,5 мг 2 раза в день
Ситаксентан натрия [®] (телин [®])	Применяется для лечения ЛАГ у пациентов с симптомами классов II–III по NYHA/ВОЗ с целью повышения толерантности к физической нагрузке	100 мг (1 таблетка) 1 раз в день
Силденафил (Ревацио [®])	Применяется для лечения ЛАГ у взрослых пациентов с симптомами классов II–III для повышения толерантности к физической нагрузке и замедления клинического ухудшения	Таблетированная форма: 20 мг (1 таблетка) 3 раза в день. Инъекционная форма: 10 мг (12,5 мл) 3 раза в день внутривенно болюсно
Тадалафил (адцирка [®])	Применяется для лечения ЛАГ у взрослых пациентов с симптомами классов II–III по NYHA/ВОЗ с целью повышения толерантности к физической нагрузке	40 мг (2 таблетки) 1 раз в день

Примечание: NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.

При лечении ЛАГ у пациентов с ВИЧ-инфекцией необходимо учитывать возможные межлекарственные взаимодействия с применяемой ВААРТ.

Пневмонии бактериальной этиологии

Бактериальные пневмонии возникают даже при относительно высоких показателях иммунного статуса, когда количество CD4⁺-лимфоцитов составляет более 200 клеток в 1 мкл. Связь бактериальных пневмоний с иммунодефицитом четко не выражена, поэтому снижение частоты пневмоний на фоне ВААРТ характеризуется средней степенью выраженности, в отличие от других оппортунистических инфекций. К СПИД-индикаторным заболеваниям относят исключительно повторные острые пневмонии, подтвержденные рентгенологическим и бактериологическим методами, когда за последние 12 мес наблюдается более одного случая бактериальной пневмонии. Как и в случае с ВИЧ-отрицательными пациентами, необходима дифференциальная диагностика между вне- и внутрибольничной пневмонией.

Наиболее частыми возбудителями внебольничных пневмоний у ВИЧ-инфицированных пациентов являются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Микоплазмы играют важную роль преимущественно у молодых пациентов. Частыми возбудителями также являются клебсиеллы, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, легионеллы встречаются реже. Среди лиц, зависимых от инъекционных наркотиков, внебольничные пневмонии регистрируются достоверно чаще, чем в других группах пациентов. К дополнительным факторам риска относятся никотиновая и алкогольная зависимость, а также заболевания легких в анамнезе (Grau, 2005; De, 2013; Gordin, 2008). Установлено, что отказ от курения достоверно снижает риск бактериальных пневмоний у ВИЧ-инфицированных пациентов (Bénaud, 2010). Низкий уровень CD4⁺-лимфоцитов в периферической крови и цирроз печени являются значимыми факторами риска тяжелого течения бактериальных пневмоний (Manno, 2009). Внутрибольничные пневмонии часто вызываются типичными госпитальными штаммами (клебсиеллы, стафилококки, псевдомонады) (Franzetti, 2006). Коррекция терапии должна проводиться с учетом профиля антибиотикорезистентности.

Клиническая картина и диагностика

Типичными проявлениями бактериальной пневмонии являются острое начало с подъемом температуры тела до высоких значений и кашель с отхождением мокроты. Сопутствующий плеврит вызывает боль при дыхании, однако одышка наблюдается редко. Для уточнения диагноза применяется рентгенография органов грудной клетки; также характерно значительное повы-

шение уровня С-реактивного белка. С целью выявления возбудителя используют посев крови на гемокультуру, анализ мокроты, обнаружение пневмококкового антигена в моче, а также другие методики.

Лечение

Лечение бактериальных пневмоний у ВИЧ-инфицированных пациентов аналогично лечению у пациентов без ВИЧ-инфекции. Стартовую антибактериальную терапию следует назначать эмпирически, не дожидаясь получения результатов бактериологического исследования. В большинстве случаев возможно амбулаторное лечение. Пациенты с низким иммунным статусом при уровне CD4⁺-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл должны быть госпитализированы (Madeddu, 2010). Это также касается пациентов с высокой температурой тела (выше 39,5 °С), низкой комплаентностью, признаками органной недостаточности, нарушениями со стороны ЦНС (спутанность сознания) или патологическими изменениями показателей жизненно важных функций (тахипноэ, тахикардия, гипотония), а также пациентов пожилого и старческого возраста (старше 65 лет).

При адекватной терапии улучшение состояния следует ожидать в течение 48–72 ч. У пациентов со стойкой лихорадкой, особенно при выраженной иммуносупрессии, адекватность предшествующей терапии следует оценивать не позднее 72 ч от начала лечения. Следует обратить внимание на то, что существующие схемы терапии первой линии не действуют на *Pseudomonas aeruginosa*.

Пневмоцистная пневмония

Это интерстициальная пневмония, смертность от которой в первые годы эпидемии ВИЧ-инфекции была очень высокой. Возбудителем данного заболевания являются пневмоцисты. В последние годы в изучении данного возбудителя наметился значительный прогресс, что прежде всего обусловлено появлением методов ДНК-диагностики (Thomas, 2004). Вид *Pneumocystis carinii*, который в 1910 г. был впервые описан итальянским ученым Антонио Карини, у человека практически не встречается, он характерен только для крыс. В связи с этим виды, вызывающие заболевание у человека, были переименованы из *P. carinii* в *P. jiroveci* (по имени чешского паразитолога Отто Йиоровеца). Однако для пневмонии сохранилось название «пневмоцистная пневмония», что соответствовало термину «carinii» (Stringer, 2002).

ПЦП сегодня заболевают преимущественно пациенты, которые не знали о том, что они ВИЧ-инфицированы (Mussini, 2008; Denis, 2014). ПЦП — это опасное заболевание, лечение которого требует обязательного участия специалистов по ВИЧ-инфекции; несмотря на это, даже сегодня летальность ВИЧ-инфицированных пациентов со-

ставляет около 10% (Walzer, 2008). Повышенный риск летального исхода наблюдается у пожилых пациентов, а также у лиц с плохими показателями газового состава крови и низким уровнем гемоглобина (Walzer, 2008, Miller, 2010). Отмечавшиеся ранее частые случаи рецидивирования данного заболевания в настоящее время стали редкостью благодаря ВААРТ и медикаментозной профилактике.

Фиброзирование на фоне ПЦП может приводить к рецидивирующему пневмотораксу. Для ПЦП характерна редкая встречаемость внелегочных проявлений; тем не менее возможны поражения печени, почек, брюшной полости, селезенки, мозговых оболочек, костей, среднего уха, щитовидной железы. Возможна диссеминированная инфекция, которая, однако, в большинстве случаев диагностируется только на вскрытии.

Клинические проявления

Классическими симптомами ПЦП является триада симптомов: сухой кашель, субфебрильная температура и медленно прогрессирующая одышка при физической нагрузке, которые должны выявляться при целенаправленном опросе пациента. Также особое внимание следует обращать на частоту дыхательных движений. Типичным является подострое течение. Эти симптомы зачастую позволяют провести дифференциальную диагностику с бактериальной пневмонией, для которой характерны продуктивный кашель без выраженной одышки, резкий подъем температуры тела до высоких значений, боль в грудной клетке. Часто наблюдаются кандидоз полости рта и потеря массы тела на несколько килограммов в течение нескольких недель до заболевания. До установления диагноза ПЦП часто проходит несколько недель, иногда даже месяцев. Важно отметить, что декомпенсация чаще всего наступает быстрее, чем можно было бы ожидать, как и при любой интерстициальной пневмонии. Нередко после нескольких недель антибиотикотерапии в амбулаторных условиях состояние пациента резко ухудшается, и возникает потребность в ИВЛ. В связи с этим пациент, имеющий четко выраженную одышку в покое или при физической нагрузке, должен быть немедленно госпитализирован.

Диагностика

При клиническом подозрении на ПЦП должно быть проведено физикальное обследование, после чего следует немедленно выполнить рентгенографию органов грудной клетки, а также, по возможности, КТВР легких. Рентгенологическая картина ПЦП типична: затемнение в форме бабочки (расширение корней с обеих сторон), соответствующее инфильтрации интерстициальной ткани. На ранних стадиях поражаются преимущественно средние и нижние легочные поля. Инфильтрация имеет нечеткие границы, изменения носят диффузный характер, в связи с чем их лучше видно

при КТ, чем на рентгенограмме органов грудной клетки. Кроме того, КТ также позволяет относительно достоверно отличить ПЦП от других легочных инфекций (Hidalgo, 2003).

При наличии патологических изменений при КТ необходимо быстро начать лечение даже без подтверждения диагноза — это решение должно быть основано, прежде всего, на наличии классической триады симптомов, низкого уровня CD4⁺-лимфоцитов в периферической крови и отсутствии предшествующей медикаментозной профилактики. Часто повышается уровень лактатдегидрогеназы, который условно является одним из показателей течения заболевания. Высокий уровень лактатдегидрогеназы — неблагоприятный показатель, который отражает тяжесть ПЦП; уровень С-реактивного белка при отсутствии сопутствующих инфекций, напротив, чаще всего остается нормальным.

Анализ мокроты на наличие возбудителя (Cruciani, 2002) чаще всего не помогает с постановкой диагноза, в связи с чем практически всегда требуется проведение БАЛ. Немедленное выполнение анализа БАЛ также позволяет своевременно диагностировать такие коинфекции, как ЦМВ и пневмококковая инфекция. Выполнение БАЛ может усугубить имеющуюся ДН. Сегодня для выявления возбудителя чаще всего используется метод иммунофлуоресценции. Вскоре этот метод будет заменен высокочувствительной полимеразной цепной реакцией, которая в настоящее время в рутинной клинической практике не применяется (Fillaux, 2008). При направлении материала в лабораторию необходимо предупреждать врача о наличии клинического подозрения на ПЦП, поскольку пневмоцисты легко не заметить.

Существует новый диагностический метод — оценка уровня S-аденозилметионина в крови. Данное вещество необходимо для метаболизма пневмоцист, однако они не способны производить его самостоятельно. Метод основан на снижении концентрации S-аденозилметионина в крови при ПЦП, что, по-видимому, позволяет достоверно поставить данный диагноз (Skelly, 2008). Тем не менее вопрос о включении данного метода в рутинную диагностику пока рассматривается. Это относится и к другим сывороточным маркерам, таким как бета-D-глюкан (Desmet, 2009; Watanabe, 2009; Sax, 2011).

Лечение

При клиническом подозрении на ПЦП следует немедленно начать лечение. При легком течении заболевания (PO₂ >70–80 мм рт.ст.) возможно амбулаторное лечение, в крайне легких случаях можно обойтись пероральным приемом препаратов, однако для этого необходимо налаженное сотрудничество с компетентными сотрудниками, осуществляющими уход за ВИЧ-инфицированными больными. Если наблюдение на дому невозможно,

то при ДН при ПЦП следует рекомендовать немедленную госпитализацию в стационар. В случае возникновения потребности в ИВЛ даже сегодня прогноз является неблагоприятным (Crothers, 2005; Walzer, 2008). Улучшение исхода потенциально возможно при раннем использовании неинвазивных методик. Одновременно с лечением ПЦП необходимо немедленное начало проведения ВААРТ (Zolora, 2009).

Терапия острого эпизода ПЦП должна продолжаться 21 день. Препаратом выбора является ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]. В легких случаях имеет смысл прием препарата в дозе 3 раза по 3 таблетки по 960 мг. Тем не менее прием столь высоких доз перорально часто характеризуется плохой переносимостью со стороны ЖКТ.

Во всех случаях тяжелого течения заболевания лечение должно осуществляться в стационаре и включать внутривенное введение препаратов. Ввиду опасности потенциального ухудшения, которое, вероятно, обусловлено пенистым разрушением пневмоцист в альвеолах, одновременно с основным лечением ПЦП всегда должна осуществляться адъювантная терапия преднизолоном в суточной дозе 1 мг/кг (в 1–2 введения) в течение 5–10 дней. При тяжелой ПЦП это вдвое снижает риск смерти, а также значительно уменьшает потребность в ИВЛ (Briel, 2006). Варианты коррекции первичной терапии следует рассмотреть не ранее чем через неделю после начала лечения и только после исключения коинфекций, к примеру, ЦМВ-инфекции.

На фоне приема высоких доз ко-тримоксазола [сульфаметоксазола + триметоприма] как минимум 3 раза в неделю должен выполняться контроль общего анализа крови, уровня электролитов, почечных показателей и трансаминаз. Существенной проблемой, наряду с миелотоксичностью, а также нарушением функции печени и почек, является лекарственная экзантема, которая чаще всего возникает на 2-й неделе лечения и нередко сопровождается лекарственной лихорадкой. Частота данного явления достигает 30% (Fisk, 2009), поэтому необходимо ежедневно осматривать кожу пациента на предмет подобных изменений. При выявлении экзантемы можно попытаться прервать лечение на 1–2 дня, после чего снова начать терапию в половинной дозе на фоне приема антигистаминных препаратов и стероидов. При повторном появлении экзантемы необходимо отменить ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] и назначить альтернативную терапию.

Все альтернативные препараты менее эффективны, чем ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]. При непереносимости или известной аллергии на сульфаниламиды в качестве терапии второго выбора рекомендуется внутривенное введение пентамидина, который сначала применяется в течение нескольких дней по схеме

индукционной терапии (200–300 мг в 500 мл 5% раствора декстрозы (Глюкозы[®]) или 0,9% раствора натрия хлорида), а с 6-го дня — в половинной дозе. Эта схема терапии характеризуется крайне высокой токсичностью. Возможны выраженные изменения содержания электролитов и глюкозы в крови, панкреатит, нарушения сердечного ритма, почечная недостаточность. На начальных этапах лечения контроль уровня гликемии, электролитов и почечных показателей должен проводиться ежедневно.

Согласно данным метаанализа, после неудачи на фоне приема ко-тримоксазола [сульфаметоксазола + триметоприма] максимальные шансы на успех имеет комбинация клиндамицина и примахина (Benfield, 2008). По-видимому, она более эффективна, чем пентамидин (Helweg-Larsen, 2009). Тем не менее на фоне подобного лечения существует опасность возникновения гемолитической анемии.

Медикаментозная профилактика

Пациенты с уровнем CD4⁺-лимфоцитов в периферической крови менее 200 клеток/мкл (или <14% от общего количества лимфоцитов) находятся в группе риска и нуждаются в медикаментозной профилактике. В идеале, она должна проводиться ко-тримоксазолом [сульфаметоксазолом + триметопримом]. Ежедневный прием препарата несколько более эффективен, чем прием 3 раза в неделю (El Sadr, 1999). При умеренно выраженной аллергии на ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] возможна десенсибилизирующая терапия (Leoung, 2001), которую обязательно следует назначать. Важно отметить, что ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм] надежно защищает от токсоплазмоза. У детей с целью десенсибилизации доза суспензии ко-тримоксазола [сульфаметоксазола + триметоприма] может постепенно повышаться в течение 6 дней по следующей схеме: 12,5, 25, 37,5, 50 и 75% от 100% дозировки, равной 480 мг в таблетированной форме. На фоне ВААРТ медикаментозную профилактику ПЦП можно прекратить, если уровень CD4⁺-лимфоцитов в периферической крови составляет не менее 200 клеток/мкл и сохраняется в течение как минимум 3 мес (Costiniuk, 2011).

Прекращение медикаментозной профилактики приводит не только к снижению частоты нежелательных явлений, но и к уменьшению риска развития резистентности, поскольку у ВИЧ-инфицированных пациентов постоянно увеличивается количество ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]-резистентных бактерий (Martin, 1999).

Рак легкого

В структуре смертности от онкологических заболеваний рак легкого в популяции лиц без ВИЧ-инфекции является наиболее частой причиной

смерти мужчин. У женщин также наблюдается тенденция к повышению доли данного заболевания. Для ВИЧ-инфицированных пациентов характерно повышение риска (Bonnet, 2009). Относительный риск является относительно стабильным, он 3–10 раз выше, чем у ВИЧ-отрицательных лиц (Engels, 2006; Cadranet, 2006; Dal Maso, 2009). Риск в целом возрастает с увеличением тяжести иммунодефицитного состояния (Reekie, 2010; Хоффман К., 2014).

Причина подобного подъема заболеваемости, с одной стороны, объясняется тем, что ВИЧ-инфицированные пациенты стали дольше жить, поэтому имеют больше времени на развитие рака легкого; с другой стороны, ВИЧ-инфицированные пациенты очень много курят. Безусловно, курение является одним из основных факторов риска (Hoffmann, 2013; Clifford, 2012) развития рака легкого. Таким образом, с пациентом обязательно следует проводить беседы о вреде курения: сегодня у него достаточно времени для отказа от этой привычки (Niaura, 2000).

Вероятно, существуют и другие факторы (кроме пожилого возраста и табакокурения), способствующие повышению риска возникновения рака легкого (Kirk, 2007; Chaturvedi, 2007). На это указывает тот факт, что максимальное повышение частоты характерно для тех подтипов аденокарциномы, которые в минимальной степени ассоциированы с табакокурением (Cadranet, 2006).

Поскольку в современных условиях у пациентов с ВИЧ-инфекцией часто отсутствует тяжелое иммунодефицитное состояние, следует предполагать влияние других факторов, таких как специфические инфекционные заболевания легких, повышенный уровень провоспалительных цитокинов в легких или снижение уровня глутатиона, которое можно выявить у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Эти факторы могли бы способствовать формированию поражений, обусловленных курением, или усиливать их. Установлено, что ВИЧ-инфицированные пациенты в целом более чувствительны к канцерогенам, чем люди без ВИЧ-инфекции (Engels, 2006; Kirk, 2007; Chaturvedi, 2007; Sigel, 2012). Также играет роль наследственная предрасположенность. Риск особенно высок у субъектов, чьи родители страдали раком легкого (Engsing, 2011).

Считается, как и в случае с ВИЧ-отрицательными пациентами, что шанс имеется лишь у тех больных, у которых рак легкого был выявлен на ранней стадии. Симптомы носят неспецифический характер, и, когда они возникают, чаще всего время уже упущено. У ВИЧ-инфицированных пациентов своевременная диагностика является редкостью. При выявлении опухоли на ранних стадиях лечение по возможности должно включать в себя оперативное вмешательство, что потенциально может обеспечить излечение.

Если показана только химиотерапия, то у ВИЧ-инфицированных пациентов с немелко-

клеточным раком легкого и удовлетворительным общим состоянием стандартная терапия на начальном этапе должна включать в себя цис- или карбоплатин + таксан (паклитаксел), или гемцитабин, или навельбин. Эти комбинации позволяют достичь частоты ответа на лечение, сравнимой с наблюдаемой у ВИЧ-отрицательных пациентов. Отдельных исследований по лечению ВИЧ-инфицированных пациентов практически не проводилось. Комбинация карбоплатин/гемцитабин характеризовалась хорошей общей переносимостью (Bridges, 2008). В рамках второй линии терапии следует рассматривать возможность назначения пеметрекседа или эрлотиниба, являющихся ингибиторами тирозинкиназы EGFR.

Результаты новых исследований свидетельствуют о том, что шансы ВИЧ-инфицированных пациентов с раком легкого на благоприятный исход как минимум не ниже, чем у ВИЧ-отрицательных пациентов (Rengan, 2012). Поэтому врач, занимающийся лечением ВИЧ-инфекции, всегда должен пытаться убедить своего коллегу-онколога, часто скептически настроенного в отношении лечения пациента из-за сопутствующей ВИЧ-инфекции, в том, что в данном случае ВИЧ-инфекция — не самая большая проблема. ВИЧ-инфекция не является противопоказанием для назначения медикаментозной терапии, а в процессе лечения следует ориентироваться на рекомендации по лечению рака легкого для ВИЧ-отрицательных пациентов. При плохом общем состоянии пациента можно применить хорошо переносимую комбинацию гемцитабин и навельбин, которая у некоторых пациентов может задержать прогрессирование заболевания хотя бы на короткое время.

Список литературы

См. 

18.3. Поражение легких при заболеваниях желудочно-кишечного тракта

З.Ф. Михайлова

Проблема взаимосвязи любых патологических процессов, протекающих в различных системах человеческого организма, является одной из наиболее актуальных и сложных в медицине. Одно из самых ранних высказываний о взаимосвязи между патологией органов дыхания и пищеварения было сделано еще во времена античности, упоминание об этом содержится в Талмуде, письменное изложение которого датируется II–IV вв. н.э.

С позиций современной медицинской науки отдельные аспекты взаимного влияния патологических изменений пищеварительной и дыха-

тельной систем объясняются их тесными анатомической и функциональной связями вследствие общности иннервации, крово- и лимфообращения. Кроме того, бронхолегочная система имеет общие морфологические признаки с ЖКТ вследствие их эмбрионального родства [1], так как обе системы формируются из одного зародышевого листка — энтодермы, а легкие являются выростом

первичной кишечной трубки [2]. Схемы формирования дыхательной системы из пищеварительной трубки представлены на рис. 18.15, 18.16 [3].

Сегодня медицина располагает многочисленными примерами, свидетельствующими о вовлечении бронхолегочной системы в патологический процесс при различных заболеваниях и патологических состояниях ЖКТ.

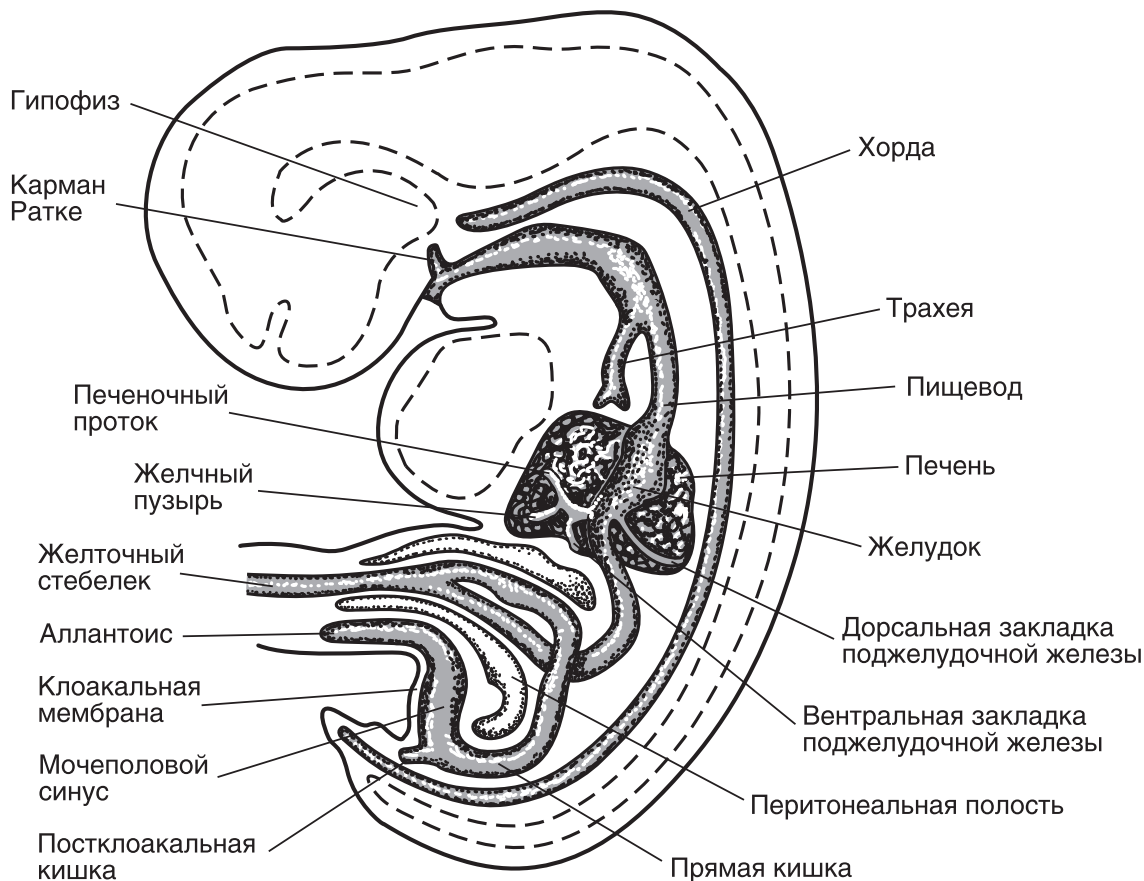


Рис. 18.15. Формирование дыхательной системы из пищеварительной трубки (С. Гилберт, 1993)

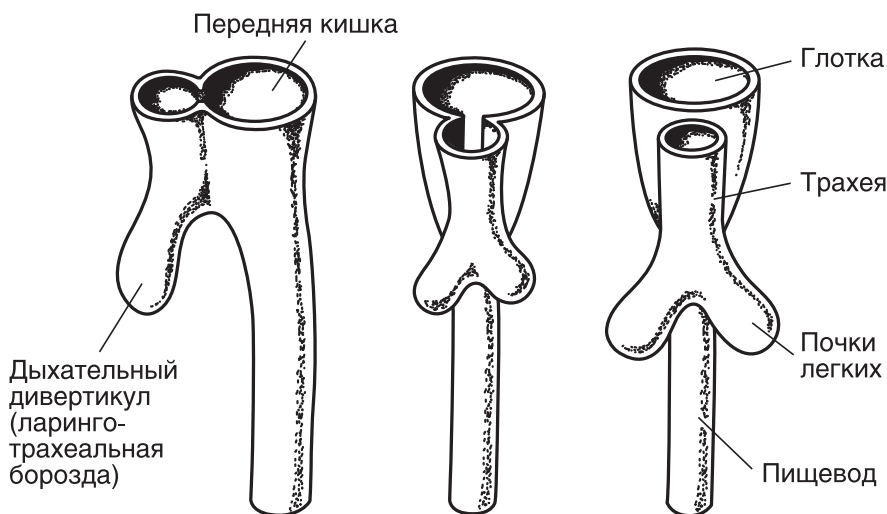


Рис. 18.16. Разделение передней кишки на пищевод и дыхательный дивертикул (трахею) в течение 3-й и 4-й недель беременности у человека (С. Гилберт, 1993)

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и патология бронхолегочной системы

В последние десятилетия внимание медицинского сообщества привлекает проблема гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), под которой понимают комплекс клинических симптомов и/или морфологических изменений, возникающих в результате рефлюкса желудочного содержимого в пищевод. Повышенный интерес к ГЭРБ определяется не только ее высокой распространенностью, продолжающимся ростом заболеваемости, но и весьма существенной проблемой — негативным влиянием на другие органы и системы, усугубляющим течение сопутствующих заболеваний и приводящим к удлинению сроков госпитализации, увеличению затрат на медицинское обслуживание и ухудшению качества жизни самих больных.

Значительное количество работ, посвященных изучению взаимосвязи патологии дыхательной системы с ГЭРБ, появилось в последние 30–35 лет, когда стали применять метод 24-часовой рН-метрии, позволяющий достоверно подтвердить или опровергнуть наличие кислого рефлюкса. Появляется все больше свидетельств, что гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), т.е. обратный заброс содержимого желудка в пищевод, отвечает за развитие таких респираторных симптомов, как кашель, одышка, хрипы, приступы затрудненного дыхания, повторяющиеся бронхопневмопатии (в том числе рецидивирующие пневмонии). В клинической практике данный симптомокомплекс обозначают как внепищеводный бронхолегочный синдром, ассоциированный с ГЭРБ. Кроме того, появляются данные, что ГЭР может способствовать развитию ИЗЛ или ухудшать его течение и приводить к дисфункции легочного трансплантата.

Неблагоприятное взаимодействие между ГЭР и бронхолегочной патологией со временем превращается в порочный круг: сначала ГЭР может вызывать и поддерживать хроническое рецидивирующее бронхолегочное воспаление и нарушение бронхиальной проходимости. Обструктивные заболевания легких, в свою очередь, способствуют развитию ГЭР посредством функциональных, анатомических и физиологических факторов (изменение механики дыхания, увеличение легочной гиперинфляции, нарушение антирефлюксного барьера и пр.), а также вследствие применения для лечения обструктивных заболеваний легких лекарственных препаратов, снижающих тонус гладкой мускулатуры желудка и пищеводного сфинктера (теофиллина, β_2 -адреноагонистов, ГК).

Установить частоту ассоциаций ГЭР и респираторных симптомов бывает трудно из-за разнообразия методов диагностики, применявшихся в

прошлом, и неоднородности исследуемой популяции. Вполне обоснованно мнение специалистов о том, что для объективной оценки роли ГЭР в развитии легочной патологии и для определения мероприятий, наиболее эффективных в предупреждении респираторных последствий ГЭР, необходимы дальнейшие клинические исследования с использованием всех диагностических процедур, указывающих на возможность аспирации желудочного рефлюктата: внутрипищеводной рН-импедансометрии, сцинтиграфии, определения биомаркеров рефлюкса (например, концентрации пепсина и желчных кислот в БАЛ) [4].

Обнаружению взаимосвязи между ГЭР и хроническими заболеваниями дыхательных путей способствует наличие в анамнезе у пациентов с клиническими проявлениями рефлюкса кашля, ночных респираторных симптомов, периодически возникающей осиплости голоса.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и бронхиальная астма

В 1802 г. Heberten описал случаи резкого затруднения дыхания у больных БА после обильного приема пищи. Позднее предположение о взаимосвязи бронхоспазма с ГЭР высказал и выдающийся английский клиницист Уильям Ослер, описавший в 1892 г. приступ удушья, возникший после еды, и первым указавший на роль стимуляции вагусных рецепторов дистальной части пищевода в развитии бронхоспазма. В 1946 г. Мендельсоном был описан случай развития бронхоспазма на фоне аспирации желудочного содержимого. Данные наблюдения легли в основу двух главенствующих теорий возникновения приступов астмы при ГЭРБ: рефлекторной и аспирационной [5].

Согласно рефлекторной теории, при невысоком дистальном рефлюксе заброс кислого желудочного содержимого в нижнюю часть пищевода вызывает раздражение расположенных в данной зоне вагусных рецепторов и стимулирует опосредуемый парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы бронхоспазм. Согласно второй теории, высокий проксимальный заброс желудочного содержимого из пищевода в просвет бронхиального дерева (микроаспирация) является мощным триггером для бронхоконстрикции вследствие активации афферентных волокон, ядер и эфферентных волокон блуждающего нерва и развития в дальнейшем хронического кашля, бронхита, химического пневмонита или рецидивирующих бактериальных пневмоний.

К факторам, провоцирующим ГЭР, относятся любые состояния, приводящие к повышению внутрибрюшного давления и/или снижающие тонус нижнего пищеводного сфинктера. К ним относятся метеоризм и запоры, дуоденостаз и пилороспазм, беременность, наклоны туловища и горизонтальное положение тела после приема пищи, ожирение, табакокурение, чрезмерное упо-

требление алкоголя и некоторых пищевых продуктов (кофе, шоколада, цитрусовых, томатов, перца, острых приправ и блюд, жиров и пр.), отдельные лекарственные препараты (нитраты, антагонисты кальция, м-холиномиметики, ксантины и пр.).

Ведущая роль в антирефлюксном барьере принадлежит нижнему пищеводному сфинктеру, снижение тонуса и дисфункция которого являются основными факторами в патофизиологии ГЭРБ. Развитию патологического ГЭР способствует также замедление пищевого клиренса, связанное с ослаблением перистальтики пищевода. Одним из факторов, нарушающих тонус нижнего пищеводного сфинктера, моторику и клиренс пищевода, является грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Важную роль при ГЭРБ играет и состояние верхнего пищеводного сфинктера, который наряду с перистальтикой пищевода является важным защитным механизмом, препятствующим аспирации желудочного содержимого в респираторный тракт.

Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют, что сочетание БА и ГЭРБ встречается в 34–89% случаев. Последние данные подтвердили высокую распространенность ГЭРБ среди пациентов с астмой [6]. Симптомы ГЭРБ испытывают 33–90% больных БА [7, 8] по сравнению с 5–10% в общей популяции [9]. У данной категории лиц чаще всего выявляются следующие симптомы: изжога (90%), отрыжка воздухом (75%), боль за грудиной (20%), тяжесть в эпигастральной области (65%), избыточная саливация во время сна (70%), кашель на фоне диспепсии (80%) [10].

С. Ozcan и соавт. [11] установили, что среди пациентов детского возраста с сочетанием ГЭРБ и респираторных симптомов количество астматиков встречается примерно в 7 раз чаще, чем среди больных ГЭРБ без бронхолегочных проявлений — у 35,3% против 5,3%, соответственно. Данное обстоятельство диктует необходимость тщательного обследования детей, имеющих респираторные симптомы и ГЭРБ, на наличие скрытой астмы.

ГЭР, как известно, не всегда сопровождается появлением симптомов ГЭРБ, тогда речь идет о так называемом немом рефлюксе, выявляемом с помощью 24-часовой рН-метрии. Бессимптомное течение ГЭРБ имеет место, по разным данным, у 24–30% больных БА [7, 12].

Среди больных, страдающих сочетанием БА и ГЭРБ, отмечена высокая распространенность грыж пищеводного отверстия диафрагмы (до 60%), рефлюкс-эзофагитов (до 42%). О.В. Иванова и соавт. [13] выявили наличие патологического ГЭР у 65% таких пациентов. Только в горизонтальном положении тела ГЭР имел место в 20% случаев, только в вертикальном — в 10%, в обоих положениях — у 35% пациентов.

Взаимосвязь ГЭР с одними проявлениями бронхолегочной патологии считается доказанной, с другими — не совсем определенной. Согласно

Монреальской классификации ГЭРБ [14], БА и хронический кашель относятся к внепищеводным проявлениям ГЭРБ, связь которых с рефлюксом установлена.

В 1977 г. Irwin и соавт. опубликовали обзор, посвященный вопросам установления причин хронического кашля с помощью анатомического диагностического протокола [15], согласно которому знание анатомического строения кашлевого рефлекса позволяет выявлять причины кашля, находящиеся за пределами бронхолегочной системы. Использование этого системного протокола позволяет установить причину возникновения кашля у обследуемых, а применение специфической терапии приводит к разрешению кашля в 50–60% случаев. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что у некурящих пациентов с хроническим кашлем прежде всего должны быть исключены три его возможные причины: постназальный затек, астма и ГЭРБ, на долю которых приходится до 90% случаев хронического кашля, при этом ГЭРБ является его причиной в 10–70% случаев [16–18].

В связи с вышесказанным исследователи закономерно задаются вопросом: могут ли изменение образа жизни и подавление выработки соляной кислоты предотвратить неблагоприятные последствия ГЭР на дыхательную систему? Вопрос до настоящего времени остается открытым. Существует мнение, что тщательное консервативное лечение или хирургическая коррекция ГЭР приводит к снижению респираторных симптомов в большинстве случаев [19], поэтому в клинической практике для своевременного и эффективного лечения рекомендовано регулярно рассматривать возможную связь между легочными заболеваниями и ГЭР.

В то же время анализ последних данных показывает несколько противоречивые результаты, касающиеся улучшения контроля астмы на фоне лечения ГЭРБ. Некоторые зарубежные национальные руководства рекомендуют пробное лечение ГЭРБ для симптоматических больных астмой даже без симптомов ГЭРБ. Однако недавно проведенное крупное многоцентровое исследование продемонстрировало, что лечение бессимптомной ГЭРБ ингибиторами протонной помпы не улучшает контроль астмы по оценкам легочной функции, не влияет на частоту возникновения симптомов и обострений астмы и на показатели качества жизни больных. Полученные результаты обосновывают вывод, что практика проведения антирефлюксной терапии пациентам с плохо контролируемой легкой и умеренной астмой как с симптомами ГЭРБ, так и без них не является полезной [20]. Специалисты по детской астме К. Blake и соавт. не только отмечают отсутствие эффекта от рутинного использования антирефлюксной терапии на течение плохо контролируемой астмы, но и сообщают о превалировании побочных эффектов в виде симптоматических респираторных инфекций на

фоне данного лечения [21]. При этом не исключается, что крупные контролируемые исследования в будущем, возможно, смогут продемонстрировать пользу от подобной терапии, превышающую описанные риски.

Проведение пробной эмпирической терапии ингибиторами протонной помпы рекомендуется пациентам с подозрением на ГЭРБ-ассоциированные внепищеводные проявления в качестве первоначальной их диагностики. В тех случаях, когда пациенты с предполагаемыми внепищеводными проявлениями ГЭРБ не дают положительного ответа на пробную терапию, дальнейшее ее проведение не показано, так как сопутствующие ГЭРБ симптомы, предположительно, имеют другую причину [22].

Имеются данные, что ГЭР может стать причиной обструктивного апноэ, которое отвечает за внезапную необъяснимую смерть у грудных детей. Эти выводы базируются на сходных эпидемиологических характеристиках обеих патологий и на подтверждении эпизодов рефлюкса, предшествующих началу обструктивного апноэ [19].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и идиопатический легочный фиброз

Работы последних лет свидетельствуют о возросшем интересе исследователей к проблеме возможного влияния патологического ГЭР на развитие ИЛФ. Хотя патогенез ИЛФ до сих пор неизвестен, появляется все больше свидетельств, что патологический рефлюкс и аспирация желудочного содержимого могут играть определенную роль в развитии данного заболевания, однако доказать подобную связь непросто. В связи с этим ИЛФ, в отличие от астмы и хронического кашля, в соответствии с вышеупомянутой Монреальской классификацией относится к внепищеводным проявлениям ГЭРБ, связь которого с ГЭР лишь предполагается.

Учитывая всю серьезность проблемы ИЛФ (медиана выживаемости больных после установления диагноза составляет 2–3 года), активно ведутся поиски возможных причин развития заболевания и факторов, усугубляющих его течение. ГЭР рассматривается как один из факторов, могущих негативно влиять не только на состояние легких у больных с легочным фиброзом, но и на состояние легочного трансплантата [23], о чем свидетельствуют результаты отдельных исследований. Так, M.G. Patti и соавт. [24] выявили ГЭРБ у 66% обследованных ими больных с ИЛФ. G. Raha и соавт. [25] в своем исследовании 46 больным с ИЛФ провели 24-часовую рН-метрию, по результатам которой 68,6% обследованных имели риск микроаспирации. Об этом же свидетельствует обнаружение пепсина в бронхоальвеолярной жидкости больных с обострением ИЛФ [26].

В двух ретроспективных когортных исследованиях, включивших 204 [27] и 242 [28] больных

ИЛФ, установлено, что в случаях подтвержденного диагноза ГЭРБ подавляющая кислота терапия ингибиторами протонной помпы или блокаторами H₂-гистаминовых рецепторов замедляет прогрессирование легочного фиброза и значительно увеличивает продолжительность жизни.

М.Е. Allaix и соавт. [29] обследовали 80 пациентов с изолированной ГЭРБ и 22 пациента с сочетанием ГЭРБ и ИЛФ. В результате выявлены достоверное снижение тонуса верхнего пищеводного сфинктера, более частый проксимальный рефлюкс и замедление клиренса кислоты у пациентов с сочетанием ГЭРБ и ИЛФ по сравнению с пациентами с изолированной ГЭРБ. Авторы приходят к выводу, что на ранних стадиях диагностики ИЛФ в сочетании с ГЭРБ у пациентов с риском аспирации должен рассматриваться вопрос о хирургическом лечении ГЭРБ, которое может оказаться более эффективным в предотвращении прогрессирования болезни легких.

Этот вопрос особенно актуален в контексте проблемы легочной трансплантации. Последние данные показали потенциальную роль ГЭРБ в развитии легочного фиброза и облитерирующего бронхоолита у больных с легочным трансплантатом [30]. Отмечено, что антирефлюксные операции могут быть эффективными для реципиентов, если есть доказательства дисфункции аллотрансплантата, связанной с ГЭР [4, 31]. Согласно другим данным, антирефлюксная хирургия в виде фундопликации по Ниссену у больных с легочным трансплантатом и ГЭРБ не оказывает существенного влияния на легочную функцию в течение 3 мес наблюдения после операции, однако может быть полезна для облегчения симптомов ГЭРБ [32].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и облитерирующий бронхоолит с организуемой пневмонией

Имеются отдельные примеры взаимосвязи ГЭР с облитерирующим бронхоолитом и организуемой пневмонией у взрослых. J.R. Liu и соавт. [33] впервые описали случаи развития облитерирующего бронхоолита и ОП, подтвержденные биопсией легких, у 2 пациентов детского возраста которым диагноз ГЭР был выставлен на основании 24-часовой рН-метрии. Учитывая, что других причин для развития облитерирующего бронхоолита и ОП у данных пациентов не имелось, сделан вывод о взаимосвязи между ГЭР и облитерирующим бронхоолитом и ОП. Косвенным подтверждением прямой связи между ними стало обратное развитие облитерирующего бронхоолита и ОП на фоне антирефлюксной и кортикостероидной терапии.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и хроническая обструктивная болезнь легких

Особое место в изучении роли ГЭРБ в развитии бронхолегочной патологии занимает проблема

взаимосвязи ГЭР и ХОБЛ. Механизмы, лежащие в основе обострения ХОБЛ, до сих пор недостаточно изучены. Эти вопросы всегда были предметом клинических исследований, поскольку обострения ХОБЛ связаны с ухудшением качества жизни, ускоренным снижением функции легких, частыми госпитализациями, повышенным риском смерти и высоким уровнем использования ресурсов здравоохранения. Согласно имеющимся данным, определенная роль в развитии обострений ХОБЛ принадлежит сопутствующим заболеваниям, в том числе ГЭРБ.

Распространенность ГЭРБ при ХОБЛ, по разным сведениям, колеблется от 17 до 78% [34]. Имеются убедительные данные, что ГЭРБ может влиять на тяжесть легочного заболевания и может быть признана существенным предиктором обострений ХОБЛ, хотя конкретные причинно-следственные связи между ГЭРБ и ХОБЛ окончательно не выяснены [35].

Как было отмечено ранее, ГЭР является фактором, способствующим микроаспирации с последующим развитием нейтрофильного воспаления в дыхательных путях. Данный тип воспаления характерен также для ХОБЛ, поэтому ассоциация ГЭРБ с ХОБЛ может способствовать усилению воспалительных изменений в респираторном тракте. Данное предположение подтверждается рядом работ, свидетельствующих об увеличении числа обострений ХОБЛ, связанных с ГЭР [36–40], однако подтверждение их взаимосвязи требует дальнейших исследований с использованием адекватного многофакторного анализа.

Как свидетельствуют результаты метаанализа, проведенного Т.М. Sakaе и соавт. [41], объективное суждение о роли ГЭРБ в ухудшении течения ХОБЛ затруднено в связи с отсутствием в различных исследованиях «золотого стандарта» диагностики ГЭРБ. Это обстоятельство затрудняет обеспечение однородности полученных данных, так как возможна недооценка или переоценка имеющихся симптомов. Согласно исследованию М.Р. Sweet и соавт. [42], типичные симптомы ГЭР (изжога, регургитация и дисфагия), выявленные на основании анкетирования, имеют ограниченную корреляцию с объективно подтвержденным рефлюксом: чувствительность составляет 89,5%, а специфичность — только 47,1%. Эти данные делают результаты исследований на основе вопросников менее точными по сравнению с теми исследованиями, в которых используются более специфичные методы выявления ГЭР, такие как 24-часовая рН-метрия и сцинтиграфия пищевода. Данные, полученные с привлечением объективных критериев рефлюкса, демонстрируют тесную ассоциацию между симптомами ГЭР и обострением ХОБЛ [43]. Тем не менее, несмотря на различные методы диагностики ГЭР в ряде приводимых исследований [39, 40, 43–47], все они демонстрируют однородность данных о по-

вышенном риске обострений ХОБЛ у пациентов с ГЭР.

Результаты того же метаанализа Т.М. Sakaе и соавт. подтвердили, что ГЭР является фактором, способствующим прогрессированию ХОБЛ. Как свидетельствуют его результаты, риск обострения ХОБЛ у больных с ГЭРБ в 7 раз превышал таковой у больных, не имевших ГЭРБ в анамнезе ($n=341$). Больные с ГЭР демонстрировали большее число обострений в год ($n=2418$) по сравнению с больными, не имевшими ГЭР. Согласно данным I.E. Rascon-Aguilar, среди пациентов, получавших антирефлюксную терапию и не имевших симптомов ГЭРБ, число ежегодных обострений ХОБЛ имеет тенденцию к снижению [39]. Отмечена также большая распространенность ГЭР среди пациентов с ХОБЛ по сравнению с пациентами без ХОБЛ [41, 45].

Исходя из вышесказанного, можно заключить, что, объективно оценивая наличие ГЭР у больных с ХОБЛ, можно определить будущую стратегию для уменьшения или контроля симптомов рефлюкса с целью последующего снижения частоты обострений ХОБЛ.

Неменьший интерес вызывает вопрос о неблагоприятном влиянии ХОБЛ на состояние органов ЖКТ. Накапливаются факты корреляции легочной патологии с изменениями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. В ряде исследовательских работ показано, что примерно у четверти больных хроническим бронхитом выявляется язвенная болезнь, в остальных случаях имеют место различные формы хронического гастрита и дуоденита. При этом морфологические признаки хронического гастрита диагностируются у всех больных без исключения. Важное место в развитии патологии гастродуоденальной зоны у больных с длительно текущей ХОБЛ и дыхательной недостаточностью отводится респираторной гипоксии и системной гипоксемии, опосредованно и напрямую влияющим на слизистую оболочку ЖКТ с последующей активацией цитокинов и повышением проницаемости слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Кроме того, кислородное голодание приводит к расстройствам кровообращения вследствие агрегации тромбоцитов и тромбообразования в микроциркуляторном русле желудка [48]. Поэтому изучение состояния слизистой оболочки пищеварительного тракта у больных с хронической обструктивной легочной патологией является важным аспектом для разработки адекватных подходов к лечению ХОБЛ с сочетанной патологией верхних отделов ЖКТ.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и муковисцидоз

В последние годы появился интерес к изучению влияния ГЭРБ на респираторную симптоматику у взрослых и детей, больных муковисцидозом. Имеется ряд работ, свидетельствующих о

том, что кашель у больных муковисцидозом не всегда связан с основным заболеванием, а может быть ассоциирован с кислым ГЭР. Последний выявляется значительно чаще у данной когорты пациентов по сравнению с общей популяцией. Предполагается, что раннее выявление бессимптомного патологического ГЭР и своевременно проведенная антирефлюксная терапия помогут защитить легочную функцию у больных муковисцидозом [49, 50].

Воспалительные заболевания кишечника и патология бронхолегочной системы

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — язвенный колит и болезнь Крона — являются одними из наиболее тяжелых соматических заболеваний пищеварительной системы из-за тяжести течения, частоты осложнений и уровня летальности. По тяжести течения, частоте осложнений и потере трудоспособности в молодом возрасте ВЗК занимают одно из первых мест в структуре болезней ЖКТ.

Установлено, что хронические неспецифические ВЗК сопровождаются повышенной циркуляцией цитокинов с различными функциональными свойствами. Продуцируемые Т-хелперами I и II типа цитокины стимулируют как клеточный, так и гуморальный иммунные ответы, регулируют межклеточные связи и развитие интегрированной реакции со стороны иммунной системы. Имеются данные об участии ИЛ (-1, -2, -4, -8), ФНО и интерферона в развитии не только локального патологического процесса, но и общих воспалительных реакций.

Причина внекишечных поражений при ВЗК точно не установлена. Считается, что все эти осложнения представляют собой аномальные реакции иммунной системы, проявляющиеся выработкой антител к собственным клеточным белкам, в том числе антилимфоцитарных антител и циркулирующих иммунных комплексов. Активация иммунной системы приводит к развитию гранулематозного воспаления и васкулитов не только в кишечнике, но и в других органах. Доказано, что у больных с внекишечными осложнениями значительно увеличена концентрация IgG, IgA и циркулирующих иммунных комплексов, что подтверждает активацию гуморального иммунитета. Кроме того, в формировании патологического воспалительного ответа участвуют чужеродные, в том числе токсические, агенты, поступающие в организм из просвета кишки. Не исключается также метастатическое поражение различных органов, влияние кишечных бактерий-комменсалов и генетических факторов на развитие системной патологии. Нарушения барьерной функции слизистой оболочки толстой кишки с повышенной

выработкой серотонина и гистамина и нарушением микроциркуляции могут не только являться причиной поддержания хронического воспаления в кишечнике, но и вызывать формирование различных внекишечных проявлений.

Поражение дыхательной системы при ВЗК является одной из малоизученных проблем современной гастроэнтерологии. До середины 1970-х годов поражения легких у больных ВЗК считались крайне редким явлением и не ассоциировались с основным заболеванием. Бронхолегочная патология была впервые внесена в список системных проявлений ВЗК благодаря появившейся в 1976 г. статье S.C. Kraft и соавт., в которой сообщалось о необъяснимых бронхолегочных поражениях у больных ВЗК [51].

Между тем еще представители античной медицины, объединив легкие и толстую кишку в пару связанных между собой органов, отметили, что патологические изменения в одном из них приводят к изменениям в другом органе. Помимо упомянутого ранее эмбрионального родства, обуславливающего общность морфологического строения бронхиального и кишечного эпителия, взаимосвязь пищеварительной и дыхательной систем сравнительно недавно была подтверждена на молекулярном уровне трудами иммунологов Канзасского университета. J.M. Luo и соавт. [52] обнаружили молекулы сурфактантного протеина А в резецированных сегментах кишки у больных язвенным колитом и болезнью Крона; причем, содержание сурфактантного протеина А в пораженных участках слизистой оболочки кишки превосходило таковое в окружающей неповрежденной ткани. Учитывая, что сурфактантный протеин А является важной молекулой местной защиты легких от повреждающих факторов, учеными сделан вывод о тесной взаимосвязи легких и кишечника, проявляющейся при иммунологической защите поврежденного органа.

Появившиеся в течение последних десятилетий новые технологии в области обработки рентгеновских изображений привели к более глубокому пониманию анатомии и физиологии легочных нарушений у больных ВЗК и значительно повысили интерес исследователей к данной проблеме. Благодаря применению КТВР и функциональных методов исследования дыхательной системы появились доказательства более частого, чем принято считать, вовлечения респираторной системы в патологический процесс при ВЗК [53, 54].

Как свидетельствуют данные литературы и результаты наших собственных исследований [55], в патологический процесс при ВЗК могут вовлекаться все структуры респираторной системы: дыхательные пути, легочная ткань и плевра. Ряд публикаций свидетельствует также о возможном синдроме перекреста при ВЗК. Н. Black и соавт. [56] упоминают о большей частоте саркоидоза и БА среди больных ВЗК по сравнению с общей популяцией

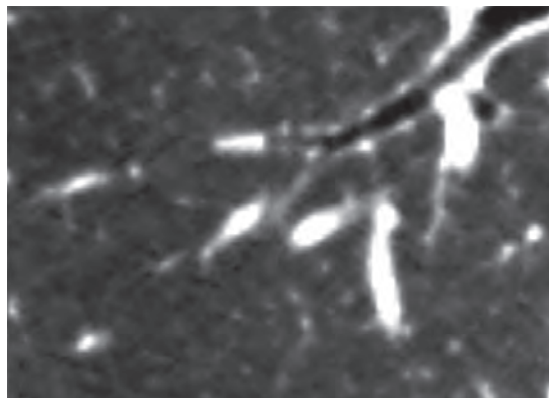




Рис. 18.17. Признаки бронхита у некурящей больной язвенным колитом без бронхолегочной патологии в анамнезе: симптом «трамвайных рельсов» (слева), неравномерное утолщение и уплотнение стенок бронхов (справа) (собственные данные)

Поражения трахеобронхиального дерева у больных ВЗК считаются наиболее частой бронхолегочной патологией и характеризуются развитием трахеита, бронхита (рис. 18.17), трахеобронхита, бронхиолита, воспалительных стенозов трахеи и бронхов, бронхоэктазов (рис. 18.18).

При бронхоскопическом исследовании у больных с патологией крупных дыхательных путей обычно отмечают их выраженное воспаление, в ряде случаев — сужение трахеи и бронхов вплоть до развития выраженных стенозов (рис. 18.19).

Гистологические исследования подтверждают наличие воспалительных клеток и изъязвлений слизистой оболочки дыхательного тракта (рис. 18.20, см. ) [57–59].

Изменения легочной ткани у больных ВЗК могут быть представлены облитерирующим бронхиолитом с ОП (рис. 18.21, см. ; 18.22), НИП, ДИП, гранулематозной интерстициальной пневмонией (у больных болезнью Крона), эозинофильной пневмонией, альвеолитами, вторич-

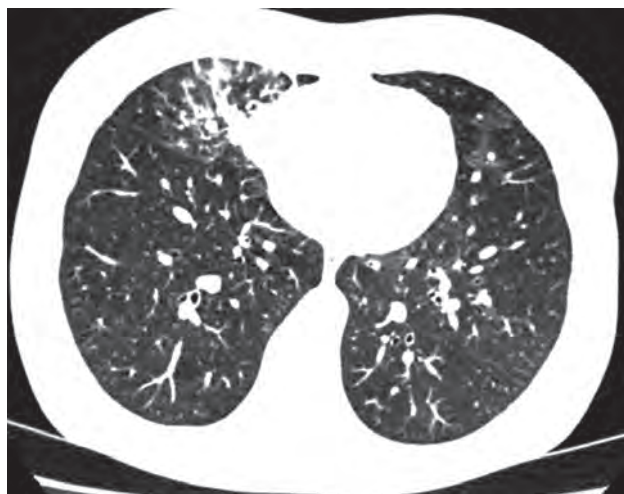


Рис. 18.18. Бронхоэктазы, симптом «матового стекла» и мозаичность пневматизации легочной ткани у некурящей больной язвенным колитом без бронхолегочной патологии в анамнезе, выявленные на фоне длительного непродуктивного кашля (собственные данные)

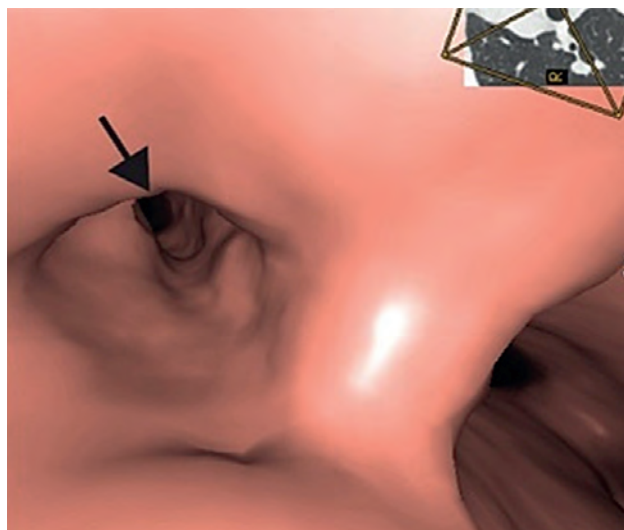
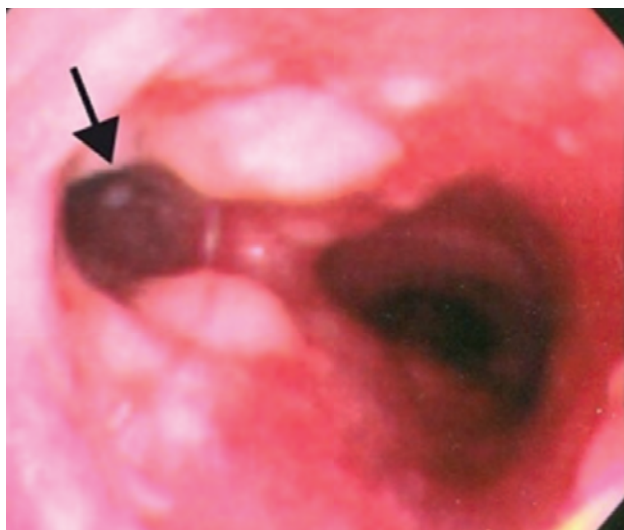


Рис. 18.19. Стеноз левого главного бронха у больного язвенным колитом (M. Bhat, D. Dawson, 2007)

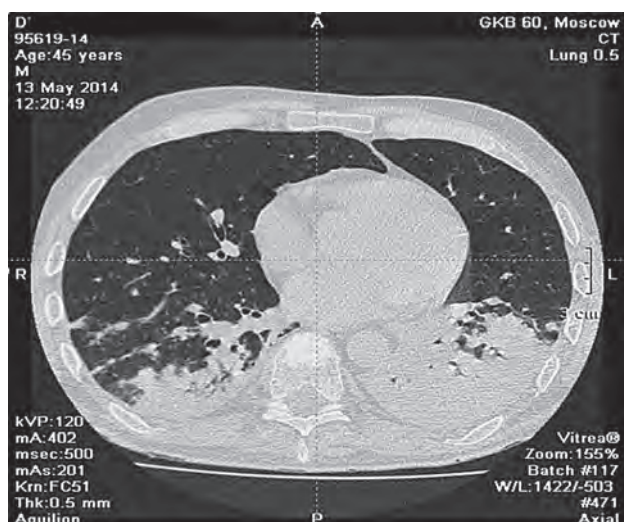


Рис. 18.22. Компьютерная томограмма органов грудной клетки больного язвенным колитом: признаки двусторонней организуемой пневмонии (собственные данные)

ной пневмонией у больных с бронхоэктазами [60–63].

Патология плевры у больных ВЗК обычно представлена плевральными утолщениями и наслоениями, могут иметь место плевриты и плевроперикардиты [64].

Как свидетельствуют имеющиеся данные, бронхолегочная патология обычно возникает после манифестации ВЗК, реже предшествует заболеванию кишечника, может иметь и не иметь связи с обострением кишечных симптомов. В ряде описанных случаев точный диагноз и связь бронхолегочных расстройств с ВЗК не были установлены в течение многих лет, отодвинув тем самым начало адекватного лечения. Имеются также данные, что колэктомия является фактором риска развития легочной патологии в послеоперационном периоде [64]. Доказаны случаи формирования бронхоэктазов у больных ВЗК после перенесенной колэктомии [65, 66].

Определение легочных функциональных тестов у больных ВЗК показывает, что при язвенном колите и болезни Крона может отмечаться легочная дисфункция, необъяснимая иными причинами, кроме основного заболевания. Среди наиболее распространенных нарушений легочной функции упоминаются снижение ДСЛ, обструктивные и/или рестриктивные нарушения вентиляции. В подавляющем большинстве случаев данные нарушения не сопровождаются клинической симптоматикой, что свидетельствует о более частом субклиническом течении бронхолегочной патологии при ВЗК [55, 67, 68]. Кроме того, у большинства больных ВЗК с нарушением ФВД отсутствуют изменения на обычной рентгенограмме легких, что свидетельствует о низкой чувствительности рутинного рентгенологического исследования. Поэтому при выявлении у больных ВЗК наруше-

ний ФВД с целью уточнения их природы и дальнейшей тактики ведения целесообразно выполнение КТВР как более чувствительного метода для выявления возможной бронхолегочной патологии.

Достаточно надежным неинвазивным способом выявления легочной патологии при ВЗК считается исследование индуцированной мокроты. Используя данный метод, Z. Fireman и соавт. [69] обнаружили высокий процент легочных изменений среди пациентов с болезнью Крона без респираторных симптомов. Об этом же свидетельствуют данные В. Wallaert и соавт. [70], изучавших клеточный состав БАЛ у 18 больных болезнью Крона с нормальной рентгенограммой органов грудной клетки и не имевших легочных клинических симптомов. Отмечена высокая доля латентного лимфоцитарного альвеолита по оценке БАЛ, что также предполагает скрытое участие легких в системных проявлениях болезни Крона.


Клинически значимые проявления бронхолегочной патологии при ВЗК, по мнению многих исследователей, достаточно редки. Подобное суждение может объясняться тем, что больные ВЗК, сосредоточенные на тяжелой кишечной симптоматике, не всегда придают значение респираторным симптомам и тем более не предъявляют подобных жалоб врачу-гастроэнтерологу. При возникновении выраженных респираторных симптомов они, как правило, обращаются за помощью к терапевтам или пульмонологам, которые чаще всего также не ассоциируют легочную симптоматику с ВЗК. Поэтому при тщательном сборе анамнеза истинная частота клинических проявлений бронхолегочной патологии у больных ВЗК может оказаться выше, чем принято считать. Об этом свидетельствуют А. Spiga и соавт. [71], описавшие случаи появления у больных ВЗК стойких и необъяснимых респираторных симптомов в виде хронического продуктивного кашля. Последующая КТ органов грудной клетки выявила у них признаки хронического бронхита и бронхоэктазы. Бронхоэктатическая трансформация признается одним из наиболее частых легочных внекишечных осложнений ВЗК.

Патогенез ВЗК-ассоциированной бронхолегочной патологии до настоящего времени точно не известен. Существуют доказательства, что неспецифические воспалительные изменения под бронхиальным эпителием при ВЗК гистологически аналогичны изменениям, которые наблюдаются под эпителием толстой кишки из-за эмбрионального родства пищеварительной и дыхательной систем и морфологического сходства эпителия бронхов и толстой кишки [1, 72]. Более того, существует мнение, что сходство в иммунной системе слизистой кишечника и легких ответственно за формирование бронхиальной гиперреактивности у больных ВЗК в активной стадии [73].

Первоначально предполагали, что основную ответственность за изменения бронхов и толстой

кишки при ВЗК несут системные иммунологически опосредованные явления (циркулирующие иммунные комплексы) и свободные радикалы кислорода, высвобождающиеся при воспалении слизистой оболочки толстой кишки. Согласно этому, колэктомия должна приводить к нивелированию бронхолегочной патологии у оперированных больных ВЗК. Однако доказанные случаи возникновения и прогрессирования хронического бронхиального нагноения после колэктомии [64, 74] послужили поводом для отказа от признания эффектов циркулирующих медиаторов воспаления или активных радикалов кислорода в качестве основной причины бронхолегочной патологии у больных язвенным колитом и болезнью Крона.

В качестве доказательства причинно-следственной связи между патологией пищеварительной и дыхательной систем был предложен перенос воспалительного феномена из ЖКТ в легкие [75]. Существует мнение, что именно системный иммунологически опосредованный феномен может быть перенесен из кишки в бронхолегочную систему (перенос воспалительных медиаторов, циркулирующих антигенов, активированных иммунных клеток) [76]. Общие патогенные антигены могут служить триггером для активации Т-клеток и макрофагов, которые, в свою очередь, способны вызывать однонаправленные воспалительные изменения одновременно в слизистой оболочке бронхов и толстой кишки.

Сочетание повреждений слизистой оболочки толстой кишки с воспалительной реакцией в бронхах и легочной ткани подтверждено нами с помощью экспериментальной модели острого колита у интактных животных (крыс) [55, 77]. В ходе эксперимента установлено, что, в отличие от контрольных животных, повреждения слизистой оболочки толстой кишки у крыс при индуцированном колите сочетаются с воспалительной реакцией в легких: наряду с изменениями в слизистой оболочке толстой кишки крыс (рис. 18.23, см. )⁺, гистологически в стенке бронха и перибронхиально выявлена воспалительная инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками, сегментоядерными нейтрофилами; отмечено утолщение межальвеолярных перегородок, инфильтрация их лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, сегментоядерными нейтрофилами, эозинофилами (рис. 18.24). Предполагается также, что в развитии бронхолегочной патологии при ВЗК определенную роль может играть и общий дефект регуляции локального иммунного ответа [78].

В патогенезе бронхолегочной патологии при ВЗК значимое место может быть отведено избыточной экспрессии провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5 и пр.), которая отмечается при язвенном колите и болезни Крона. Известно, что ключевым цитокином в патогенезе хронических заболеваний легких (БА, хрониче-

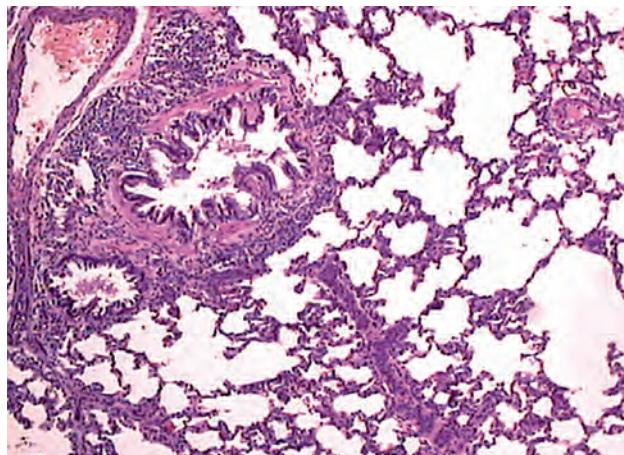


Рис. 18.24. Микрофотография легких крысы в острый период повреждения слизистой оболочки толстой кишки: перибронхиально и в стенке бронха отмечается воспалительная инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками с примесью сегментоядерных нейтрофилов. Межальвеолярные перегородки утолщены, инфильтрированы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 120$

ского бронхита, ХОБЛ, острого повреждения легких и ОРДС) признается ФНО- α [79]. В физиологических условиях гомеостаза биологические функции семейства ФНО включают защитные эффекты, участие в кроветворении, органогенезе и механизмах клеточной пролиферации и апоптоза. Однако в условиях патологии, при гиперэкспрессии ФНО- α его высокие уровни оказывают повреждающее действие на клетки и ткани организма. Основными мишенями ФНО- α в бронхах являются эпителиальные, эндотелиальные и гладкомышечные клетки. В экспериментальных моделях на животных подтверждено, что гиперэкспрессия ФНО- α приводит к патологическим изменениям, сходным с эмфиземой и легочным фиброзом [80].

Обсуждается вопрос о значении генерализованного нарушения проницаемости слизистых оболочек в патогенезе бронхолегочной патологии при ВЗК. S. Gursoy и соавт. [81] изучили состояние альвеолярного эпителия с использованием аэрозоля технеция-99m диэтилена триамина пентауксусной кислоты для скинтиграфии у 32 больных активным язвенным колитом, 10 больных с неактивным язвенным колитом без респираторных симптомов и у 31 здорового добровольца. В результате установлены ранние изменения проницаемости легочного эпителия у больных язвенным колитом, предшествующие появлению клинических симптомов и не связанные с активностью заболевания.

В целом патогенез бронхолегочной патологии при ВЗК сводится к трем основным теориям. Теория общего антигена является самой популярной в связи с аргументом, что общий эмбриогенез легких и ЖКТ делает возможным активацию (запуск) определенных общих антигенов (например, антигена Р40), участвующих в иммунологическом

повреждении пищеварительной и дыхательной систем. Вторая теория заключается в том, что иммунные комплексы (например, рANCA) с осаждением сопутствующего компонента выборочно осаждаются в пределах кишечника, гепатобилиарной системы и легких. Третья теория придерживается предположения об общем воздействии чужеродных ингалированных и проглоченных антигенов, инициирующих одновременные органоспецифические повреждения. Вероятнее всего, у больных с ВЗК, которые рассматриваются как системные заболевания с множественной иммунопатией, могут иметь место все перечисленные механизмы легочного повреждения.

Необходимо отметить, что в настоящее время благодаря достижениям современной медицинской генетики достигнут существенный прогресс в изучении генетической основы язвенного колита и болезни Крона, выявлены 163 локуса генов, ассоциированных с развитием ВЗК. Было показано, что выявленные генетические факторы риска взаимодействуют с путями развития заболеваний. Точно так же были выявлены генетические факторы риска возникновения внекишечных проявлений ВЗК, некоторые из них имели связь с заболеванием. Анализ перекрестных генетических локусов показал, что патогенетический перекрест между ВЗК и внекишечными проявлениями (рис. 18.25) частично связан с генетической предрасположенностью и ограничивается не только общими генами риска, но и отдельными общими биологическими путями [82].

Эти данные очень важны, в первую очередь для понимания патогенетических механизмов, ведущих к возникновению иммуноопосредованных внекишечных проявлений ВЗК. Во-вторых, определение пациентов в группы на основании отдельных биологических путей поможет стратифицировать пациентов и прогнозировать развитие внекишечных проявлений в будущем, а также разработать специальные протоколы скрининга определенных заболеваний.

Как известно, бронхолегочная патология может быть связана с ВЗК не только определенными патогенетическими механизмами, но и быть следствием лекарственно обусловленных или инфекционных повреждений легких. Поэтому выявление легочной патологии у больных ВЗК ставит перед клиницистами сложную задачу дифференциальной диагностики ВЗК-ассоциированных, лекарственно обусловленных и инфекционных легочных поражений.

Имеются многочисленные данные о токсическом влиянии на легочную ткань лекарственных препаратов, применяемых для лечения ВЗК: сульфасалазина, аминосалициловой кислоты, метотрексата, азатиоприна, инфликсимаба и др. Описаны случаи развития фиброзирующего альвеолита и облитерирующего бронхиолита и ОП на фоне применения сульфасалазина, азатиоприна и меркаптопурина, эозинофильной пневмонии, связанной с приемом месалазина, гиперсен-

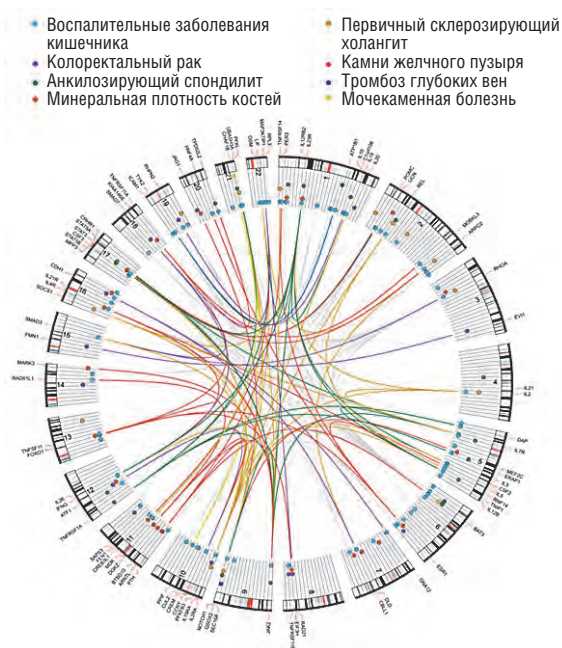


Рис. 18.25. Белок-белковые взаимодействия между локусами воспалительных заболеваний кишечника и внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. Каждая точка представляет положение локуса, связанного с воспалительными заболеваниями кишечника или с одним из внекишечных проявлений на хромосоме. Названия генов-кандидатов в ассоциированных локусах представлены на внешней стороне круга. Цветные линии представляют белок-белковые взаимодействия, которые значимы после пермутаций между генами воспалительных заболеваний кишечника и генами внекишечных проявлений. Для разных внекишечных проявлений используются разные цвета. Серые линии представляют белок-белковые взаимодействия, не значимые после пермутаций (Suzanne van Sommeren и соавт., 2014)

тивного пневмонита и легочного фиброза при использовании метотрексата.

Приводимые в литературе примеры диагностических и лечебных ошибок, приведших к фатальным последствиям [83, 84], свидетельствуют о важности своевременного определения причин бронхолегочной патологии у больных ВЗК. Последнее диктуется различной тактикой ведения таких больных. Накопленный до настоящего времени опыт свидетельствует об эффективности системных стероидов для лечения ВЗК-ассоциированной и медикаментозно-индуцированной бронхолегочной патологии с той разницей, что лекарственно обусловленные легочные поражения требуют обязательной отмены проводимой патогенетической терапии. Дозы стероидов и режим введения зависят от степени выраженности патологии и накопленного клинического опыта. При доказанной бактериальной природе бронхолегочной патологии у больных ВЗК необходимо назначение соответствующих антибактериальных препаратов.

Список литературы

См. +

18.4. Легочные осложнения при эндокринных заболеваниях

Г.Ю. Бабаджанова

Связь эндокринных нарушений с патологией органов дыхания замечена давно, однако целенаправленных клинических и больших эпидемиологических исследований в этой области недостаточно. Ведь многие эндокринные нарушения могут затрагивать дыхательную систему самыми разными способами: от повышения риска специфических инфекций у пациентов с диабетом до снижения проходимости дыхательных путей у пациентов с нарушениями функции щитовидной железы. Имеется ряд исследований, посвященных физиологии органов дыхания у пациентов с эндокринными нарушениями, некоторые из которых с достоверностью утверждают, что основное эндокринное заболевание может стать причиной функциональных нарушений легочной системы. В то же время имеются и такие исследования, которые не подтверждают данную точку зрения и удостоверяют, что физиологические нарушения не влияют на клиническую дисфункцию. Серьезное изучение таких состояний может помочь дополнить наше понимание о росте и развитии легочной паренхимы как таковой и понять — как экстраторакальные воздействия и даже возраст пациентов влияют на основное заболевание. Данная глава посвящена обзору эффектов различных эндокринных нарушений на дыхательную систему.

Ожирение

Сегодня можно констатировать: ожирение — это наиболее часто встречающееся эндокринное заболевание в мире. А взаимосвязь между ожирением и легочной патологией имеет давние исторические, литературные и научные корни. В 1837 г. Чарльз Джон Хаффем Диккенс в своем романе «Посмертные записки Пиквикского клуба» описывает персонаж — слугу Джо, толстяка с короткой шеей и красным лицом, который постоянно засыпал и начинал храпеть в самых неподходящих местах. В 1889 г. на заседании Лондонского клинического общества доктор R. Caton представил больного с выраженным ожирением, страдавшего от императивных приступов засыпаний, сопровождавшихся храпом и остановками дыхания [1]. Позднее W. Osler использует термин «пиквикский» для описания тучного пациента с гиперсомнией [2], а в 1956 г. Burgwell и соавт. издадут историю болезни «Пиквикский синдром — чрезвычайное ожирение, ассоциированное с альвеолярной гиповентиляцией» [3]. Возникает данный синдром в возрасте 40–60 лет, встречается в основном у мужчин. Это состояние, при котором люди с крайней степенью ожирения испытывают

альвеолярную гиповентиляцию (они не способны дышать достаточно глубоко и быстро), что ведет к низкому уровню кислорода и высокому уровню углекислого газа в крови, в настоящее время считают подтипом ОАС.

Хорошо известно, что ожирение и избыточный ИМТ существенно повышают риск разнообразной сопутствующей патологии, при этом чем выше ИМТ, тем выше риск сопутствующих заболеваний. Поэтому сегодня так важно, чтобы врачи и пациенты не оказывались перед лицом двойного бремени заболеваний. Для этого необходимо, во-первых, правильно оценивать масштабы распространения ожирения и, во-вторых, понимать характер взаимосвязи ожирения и связанного с ним риска развития разнообразной сопутствующей патологии.

Эпидемия ожирения простирается далеко за пределы развитых стран мира — таковы выводы авторов нового глобального обзора, опубликованного 29 мая 2014 г. в онлайн-версии журнала «Lancet». За последние 33 года доля людей с избыточной массой тела и ожирением выросла на 27,5% среди взрослых и на 47,1% — среди детей. За последние десятилетия модернизация и развитие технологий привели к снижению физической активности человека на всех уровнях [4]. Масса тела зависит от многих факторов, но самые главные из них — это потребление энергии и ее расход. Расход энергии происходит в трех процессах: обмен веществ, переваривание пищи, работа мышц. Поэтому, учитывая, что ожирение — это серьезная болезнь, которая нуждается в лечении, необходимо ограничивать потребление пищи и увеличивать физическую активность пациента. Известно, что гиподинамия приводит к утрате контроля над пищевым поведением, что способствует формированию замкнутого порочного круга, ставшего причиной глобальной эпидемии ожирения.

Авторы исследования изучили информацию из 188 стран в 21 регионе, а также проанализировали научные публикации за 1980–2012 гг. Они показали, что в целом число людей с избыточной массой тела и ожирением увеличилось с 857 млн человек до 2,1 млрд. Среди мужчин доля таких лиц увеличилась с 28,8 до 36,9%, среди женщин — с 29,8 до 38,0%. Распространенность избыточной массы тела и ожирения также растет среди детей и подростков. По данным за 2013 г., в развитых странах доля таких детей составляла 23,8% среди мальчиков и 22,6% — среди девочек. Более 50% всех людей с избыточной массой тела и ожирением на Земле живут в 10 странах: США, Китае, Индии, России, Бразилии, Мексике, Египте, Германии, Пакистане и Индонезии [5].

Итак, мы живем в то время, когда эпидемия ожирения, охватив все развитые страны мира, стремительно распространяется по всей планете. Сопровождающие ожирение инсулинорези-

стенотность, гиперинсулинемия, дислипидемия, артериальная гипертензия ведут к развитию таких тяжелых заболеваний, как СД, атеросклероз, остеопатии, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. Важнейшим в изучении ожирения явилось открытие эндо-, пара- и аутокринной функций жировой ткани и ее ключевой роли в патогенезе разнообразных метаболических последствий ожирения. Открытие гормона лептина, продуцируемого жировой тканью, доказало, что она является гормонально активным органом. Выделяемые адипоцитами активные вещества (лептин, адипонектин, резистин) обладают разнообразными биологическими эффектами, оказывают влияние на метаболические процессы в различных органах и тканях, взаимодействуют с нейроэндокринной системой. Более четко определена роль ожирения в развитии метаболического синдрома, ряд компонентов которого связан с гиперпродукцией кортизола жировой тканью. Важной вехой в изучении энергетического баланса организма явилось выделение ряда сложных субстанций, влияющих на потребление пищи: холецистокинин, нейропептид Y, агутин-протеин, орексин [6].

В ходе генетических исследований найден ряд моногенных форм ожирения, встречающихся очень редко. Однако у многих пациентов имеется сочетание неблагоприятных генетических структурных нарушений генов, обуславливающих не только само ожирение, но и его осложнения.

Для средней и тяжелой форм ожирения характерны крайне неблагоприятные изменения конфигурации и объема грудной клетки. Чрезмерное увеличение грудного кифоза вследствие возросшей нагрузки на позвоночник, высокое стояние и малая подвижность диафрагмы, массивные жировые отложения в средостении ведут к резкому ограничению подвижности легких. Так, по данным клинических исследований, у большинства тучных больных отмечается уменьшение резервного объема выдоха, общей ЖЕЛ и показателей максимальной легочной вентиляции.

Таким образом, у людей, страдающих ожирением, часто наблюдаются *нарушение функции дыхания, синдром, обусловленный ожирением гиповентиляции, и обструктивное апноэ во время сна*. Однако пока не проводились большие эпидемиологические исследования, в которых были бы систематически проанализированы распространенность или природа возникновения болезней дыхательной системы у людей, страдающих ожирением.

Ожирение, особенно абдоминальное, может *механически затруднять работу легких*. Наличие избыточной жировой ткани в области грудной клетки или внутригрудном пространстве снижает возможность легких полностью расправляться, создает необходимость усиленного дыхания, приводит к рестрикции (уменьшается ЖЕЛ, форсиро-

ванная жизненная емкость и максимальная вентиляция), ухудшает вентиляцию легких вплоть до возникновения ателектазов, вентиляционно-перфузионное соотношение и увеличивает альвеолярно-артериальный градиент.

Синдром гиповентиляции

У пациентов с синдромом гиповентиляции вследствие ожирения наблюдается гиперкапния, поскольку у таких больных снижена чувствительность к гиперкапнии и/или гипоксии; кроме того, дыхательные мышцы не могут выполнять необходимую работу при увеличении потребности в вентиляции ввиду механического ограничения в виде жировой ткани. Альвеолярная вентиляция уменьшается из-за поверхностного и неэффективного дыхания, снижается общий объем вдоха и выдоха, появляется усиленный вдох и поднимается диафрагма. В положении лежа симптомы нарастают, так как на диафрагму воздействует внутрибрюшное давление, что в свою очередь приводит к увеличению внутригрудного давления, изменению респираторного объема и нарушению легочной функции. Тяжелая форма синдрома известна под названием вышеописанного синдрома Пиквика и включает: тяжелую степень ожирения, нарушение ритма дыхания, сонливость, цианоз, вторичную полицитемию и дисфункцию правого желудочка.

Синдром обструктивного апноэ во время сна

Синдром обструктивного апноэ во время сна характеризуется наличием эпизодов апноэ или гипопноэ во время сна, возникающих из-за частичной или полной обструкции дыхательных путей при сохранении нормальных дыхательных движений. Прерывание ночного сна и артериальная гипоксемия вызывают дневную сонливость, усталость и нарушение функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Апноэ во время сна чаще всего возникает у пациентов с ИМТ более 30 кг/м², с абдоминальным типом ожирения и большим обхватом шеи. Кроме того, увеличение окружности талии в возрасте около 30 лет само по себе является фактором риска развития апноэ во время сна в пожилом возрасте. Однако апноэ во время сна встречается и у худощавых пациентов, что свидетельствует о наличии и других факторов риска, таких как атипичные размеры черепа и др.

Таким образом, ожирение является одним из значимых факторов снижения вентиляционной функции легких. Достоверно снижены ФВД (ЖЕЛ, объем форсированного выдоха, пиковая объемная скорость и МОС) [7]. Степень нарушения вентиляционных показателей определяется типом ожирения; причем, наиболее значимые изменения показателей наблюдаются при абдоминальном типе у мужчин. Морфологические изменения диафрагмы и межреберной мускулатуры в виде исчезновения поперечной исчерченности, истончения деструкции отдельных волокон, за-

мешения разрушенной ткани жировыми клетками с формированием прослойки жировой ткани приводят к нарушению сократительной функции диафрагмы и нарушению ФВД. Снижение вентиляционной функции легких при ожирении, кроме того, определяется и нарушением иннервации диафрагмы, обусловленный хронической гипоксической нейропатией *N. phrenicus*.

Скрининговые программы по выявлению ожирения и его осложнений должны проводиться врачами и медицинским персоналом, работающим в первичном звене здравоохранения, следует выявлять детей с ожирением и его осложнениями при профилактических осмотрах. Дети с ожирением должны проходить скрининг на выявление гипертензии, дислипидемии, синдрома ночного апноэ, инсулинорезистентности и при их обнаружении должны направляться к соответствующим специалистам для уточнения диагноза и терапии [8].

Ожирение и бронхиальная астма

Ожирение и БА в силу высокой распространенности и медико-социальной значимости относятся к глобальным проблемам здравоохранения. Существуют убедительные эпидемиологические данные подтверждающие взаимосвязь между предшествующим ожирением и риском развития астмы, ожирением и выраженностью симптомов, ожирением и потребностью в большем объеме терапии. Кроме того выделен особый фенотип ожирения и тяжелой астмы [9–14]. Проводились также кластерный анализ, тесты по контролю астмы, — все они подтвердили, что ожирение является причиной нарушения физиологии дыхания, может приводить к одышке, которая отмечается значительно чаще у астматических пациентов с тучностью или ожирением.

Факторы прямого влияния ожирения на физиологию дыхания обусловлены увеличением массы и снижением растяжимости стенок грудной клетки при отложении жира вокруг ребер, а также связанным с этим затруднением в увеличении объема грудной клетки на вдохе и выдохе. Отложение жировой ткани в средостении ограничивает подвижность легких, при избыточном отложении жира в брюшной полости развивается дисфункция диафрагмы, которая заключается в диспропорции соотношения длины и напряжения мышечных волокон вследствие их перерастяжения, что ограничивает экскурсию диафрагмы [15].

Связанная с ожирением рестрикция легочной механики индуцирует серию биофизических эффектов в легких, нарушающих физиологию дыхания, в том числе сокращение легочных объемов, увеличение сопротивления в мелких дыхательных путях, вариабельность пикового потока, повышение бронхиальной гиперреактивности, которые способствуют развитию астмы. Однако у отдельных больных с ожирением хорошо описанное влияние на функцию легких и легочную механику

приводит к появлению симптомов одышки, не связанных с патофизиологией астмы [16].

Ассоциация ИМТ и астмы на генетическом уровне изучалась многими исследователями, но ни одна из этих ковариаций не была значительной (после коррекции для многократного тестирования), никакой преобладающей ассоциации не обнаружено. Это объясняет гетерогенность патологических процессов и требует изучения других звеньев патогенеза, которые влияют на характер течения астмы, определяют или модифицируют подходы к диагностике и лечению и связаны с функционированием жировой ткани.

Сегодня хорошо известно, что жировая ткань обладает эндо-, ауто- и паракринной функциями, здесь вырабатываются различные адипокины с про- и противовоспалительным эффектами: лептин, ИЛ-6, свободные жирные кислоты; протектин, стимулирующий ацетилирование; ингибитор активатора плазминогена-1; трансформирующий ростовой фактор В; ангиотензиноген и другие. Жировая ткань содержит важные регуляторы липопротеинового метаболизма: липопротеиновую липазу, гормончувствительную липазу; протектин, переносящий эфиры холестерина. Баланс между противовоспалительными (адинопектин) и провоспалительными (лептин, резистин) адипокинами играет важную роль в ассоциативной связи ожирения и астмы [17].

Лептин — пептидный гормон (так называемый гормон голода), регулирующий энергетический обмен. В физиологических условиях регулирует потребление энергии и ее расходование. Сегодня он рассматривается как регулятор основного обмена, кроветворения, термогенеза, репродукции ангиогенеза. Как цитокин, лептин обеспечивает тимический гомеостаз и может влиять на секрецию цитокинов острой фазы, таких как ИЛ-1 и ФНО- α . Лептин связан со статусом питания и противовоспалительным Th1-иммунным ответом. Снижение концентрации лептина плазмы во время лишения пищи приводит к нарушению иммунной функции. Подобно другим противовоспалительным цитокинам, он, способствуя дифференциации Th1-клеток, может модулировать начало и прогрессирование аутоиммунных реакций [18].

Современные концепции предполагают, что в ходе развития ожирения гипертрофия жировой ткани приводит к местной тканевой гипоксии, фокальному некрозу адипоцитов и, как следствие этого процесса, к усилению рекрутирования макрофагов через активацию толл-подобных рецепторов. В результате активации макрофагов повышается секреция ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, активируются молекулы адгезии, фагоцитоз, оксидативный стресс. Лептин влияет на воспаление путем усиления синтеза и высвобождения лейкотриенов из альвеолярных макроцитов и лимфоцитов [19, 20]. Такую гипотезу подтверждают

результаты исследований, продемонстрировавшие то, что лептин *in vitro* и *in vivo* регулирует системы ИЛ [21]. Примечательно, что в детстве уровень лептина выше у мальчиков, а не у девочек, что может объяснять превалирование астмы у мальчиков, чем у девочек, а уровень лептина среди взрослых выше у женщин, а не у мужчин, как и уровень заболеваемости БА. Специфическая роль лептина в развитии астмы еще далека от полной ясности. Роль и место активации других клеток, изменения процессов сигнальных путей, поляризация Т-клеток и активация Th2-ответа, роль трансформирующего фактора роста- β , эотаксина продолжают изучаться [17].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о важной роли хронического воспаления жировой ткани, которое рассматривается как следствие и причина ожирения и связанных с ним многочисленных заболеваний. Это воспаление характеризуется клеточной инфильтрацией, фиброзом, изменениями микроциркуляции, сдвигом секреции адипокинов и нарушениями метаболизма жировой ткани, повышением в крови С-реактивного белка, фибриногена, выдыхаемого оксида азота, лейкоцитов, коррелирующих с выраженностью процесса [22]. При воспалении жировой ткани, как и при других воспалительных процессах, развивается фиброз. Адипоциты и преадипоциты под влиянием активированных макрофагов продуцируют компоненты экстрацеллюлярного матрикса, локализующиеся в виде аморфной массы вокруг адипоцитов и свидетельствующие о повреждении жировой ткани. Так, снижение массы тела в результате хирургического лечения приводило к уменьшению системных параметров воспаления и инфильтрации жировой ткани макрофагами, но не снижало степень фиброза. Такая необратимость фиброза и объясняет в определенной степени безуспешность терапии ожирения [23].

В развитии как астмы, так и ожирения принимают участие тучные клетки, являясь источником и мишенью для адипоцитокинов. Под действием сигнальных молекул изменяется секреция ИЛ-9, ИЛ-33, стрессорных молекул, включая кортикотропин-высвобождающий гормон и нейротензин, которые в свою очередь оказывают синергический эффект на секрецию тучными клетками VEGF. ИЛ-3 усиливает высвобождение VEGF, индуцированное субстанцией P, и высвобождение ФНО, индуцированное нейротензином. Как ИЛ-9, так и ИЛ-33 способствуют инфильтрации легких тучными клетками и увеличивают аллергическое воспаление, малочувствительное к ГК и бронходилататорам. Эти молекулы, экспрессированные на тучных клетках человека, оказывают аутокринный эффект [24].

Патогенетическое значение воспаления жировой ткани для развития БА имеют медиаторы воспаления, продуцируемые жировой тканью. Они, с

одной стороны, модулируют иммунные реакции в легких, с другой — хроническое, неустойчивое, хотя и невысокое по интенсивности воспаление жировой ткани влияет на готовность дыхательных путей к развитию обструкции. Ожирение приводит к снижению эластичности легких, падению легочных объемов и уменьшению калибра дистальных дыхательных путей, а также ГРБ, изменению легочного кровотока, вентиляционно-перфузионному несоответствию, формированию хронической обструкции дыхательных путей из-за нарушения тонуса и сокращения гладких мышц. Это становится важным механизмом усугубляющего воздействия ожирения на течение астмы и тяжесть ее проявлений [25].

В последнее время выделен фенотип тяжелой БА, которая характеризуется поздним началом, большей распространенностью среди женщин, страдающих ожирением и имеющих неэозинофильное воспаление дыхательных путей. Однако механизм неэозинофильного воспаления до конца не ясен. В то же время ожирение связано с большим количеством различных изменений в структуре жировой ткани, включающих не только адипогенез, ангиогенез, но и протеолиз внеклеточного матрикса. Их активация может модифицировать структуру дыхательных путей и обуславливать снижение функции легких. Такое нейтрофильное воспаление при БА ослабляет ответ на терапию противоастматическими препаратами, что характерно для фенотипа астмы с ожирением [26].

Среди опубликованных в последние годы работ представлены данные с разным уровнем доказательности о том, что снижение веса больных с избыточным ИМТ оказывает благоприятное действие на общий статус здоровья и улучшает контроль астмы, функцию легких, уменьшает тяжесть симптомов астмы и улучшает состояние здоровья. Поэтому особую ценность представляет Руководство Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, включающее анализ 30 исследований, соответствующих критериям отбора. Показано, что ожирение повышает риск развития астмы в 1,82 раза у взрослых и в 1,98 раз у детей [27].

Таким образом, ассоциация между ожирением и астмой не является обычным статистическим совпадением или систематическим сочетанием двух распространенных заболеваний. Взаимосвязь между астмой и ожирением строго соответствует критериям коморбидности, включающим наличие: причинно-следственных связей; общих факторов риска, обусловленных взаимодействием генетики и окружающей среды; дозозависимых взаимоотношений; биологической вероятности, соответствующей по времени последовательности наступления событий. Поэтому так важно соблюдать рекомендации по снижению факторов риска: баланс между питанием и расходом энергии, управление массой тела, физическая активность,

отказ от курения при астме в сочетании с мониторингом программ лечения.

Ожирение и хроническое обструктивное заболевание легких

В современном обществе к группе заболеваний с высоким уровнем социального бремени ВОЗ относят ХОБЛ [28]. ХОБЛ входит в группу хронических воспалительных заболеваний легких, характеризующихся частично обратимым ограничением воздушного потока [29]. Согласно Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ, ХОБЛ — заболевание со значительными внелегочными системными проявлениями, такими как СД 2-го типа, кахексия, ожирение, дислипидемия, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, остеопения, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, синдром ночного апноэ, легочное сердце, ЛГ, рак легких, тревожные расстройства и депрессия. Внелегочные системные проявления заболевания существенно отягощают течение болезни. С другой стороны, во всем мире наблюдается существенный рост числа пациентов с метаболическим синдромом — до 25% взрослого населения, что связано с большой распространенностью избыточной массы тела и ожирения [30].

Внимание ученых в последнее время было обращено на исследование природы метаболического синдрома у категории больных с ХОБЛ. Доминирующим фенотипом при ХОБЛ является эмфизематозный, кахектический тип. В противоположность данной клинической форме стали выделять группу больных с метаболическим синдромом. Известно, что продолжительность жизни больных ХОБЛ коррелирует с ИМТ. Так, Schols и соавт. в своем исследовании показали, что продолжительность жизни при ИМТ менее 20 в два раза ниже, если сравнить с группой больных, у которых ИМТ более 29. Избыточная масса тела имеет непосредственное отношение к развитию хронического бронхита. У тучных, мало двигающихся людей с ИМТ более 30 отмечается высокое стояние диафрагмы, что затрудняет легочную вентиляцию, нормальное продвижение воздуха по бронхо-легочной системе, уменьшается глубина дыхания и ухудшается мукоцилиарный клиренс.

Ключевым звеном, связывающим ХОБЛ и ожирение, является развитие системного субклинического воспаления [31]. При развитии чрезмерного по интенсивности или продолжительности воспалительного ответа теряется его физиологическая функция, что ведет к напряженной работе эндокринной системы с выбросом в кровь огромных концентраций гормонов и нейромедиаторов, активации цитокиновых механизмов с дисбалансом в системе про- и противовоспалительных цитокинов, депо которых является и жировая ткань.

Следовательно, при нарастании степени ожирения клиническая картина ХОБЛ характеризуется прогрессирующим ухудшением в виде увеличения частоты ежегодных обострений, нарастания степени ДН и ЛГ. Повышаются концентрация провоспалительных и дефицит противовоспалительных цитокинов, отмечается прогрессивное нарастание уровня орексигенных (лептин, резистин, инсулин) и снижение анорексигенных гормонов (адинопектин). Следствием этого является активное накопление жировой массы на фоне редукции состава тела по содержанию тощей и активной клеточной массы [32].

В этом плане интересно исследование по изучению особенностей клинического течения и лабораторных проявлений системного воспаления при сочетании ХОБЛ и метаболического синдрома в зависимости от ИМТ [33]. Изучались пациенты с изолированным течением ХОБЛ (без ожирения, ИМТ 19–24,9 кг/м²) и пациенты с сочетанием ХОБЛ и метаболического синдрома (с ожирением, ИМТ ≥ 30 кг/м²). Жалобы были однотипны, но разной степени выраженности и частоты. Одышка и кашель были ведущими симптомами у больных ХОБЛ в обеих группах. Однако у пациентов без ожирения кашель был сухой со скудной мокротой слизистого характера. У пациентов с ожирением кашель был продуктивный, с обильным отделением мокроты слизисто-гнойного характера. Причем, различия были статистически значимыми.

У пациентов ХОБЛ с ожирением чаще наблюдались обострения (более 4 раз в год), преобладали диффузный цианоз, сухие разнотембровые хрипы, тахикардия, периферические отеки и увеличение печени. При спирографии у них были верифицированы дыхательные нарушения смешанного типа (обструктивные и рестриктивные), в отличие от пациентов ХОБЛ без ожирения, у которых были выявлены изменения лишь обструктивного типа. Это связано с присоединением абдоминального ожирения в рамках метаболического синдрома, что подтверждается при дисперсионном однофакторном анализе, который установил связь между развитием рестриктивных нарушений и развитием ожирения, — ИМТ $\geq 30,0$ кг/м² ($r = -0,534$; $p < 0,05$).

Также в этой группе выявлены значимые нарушения бронхиальной проходимости на уровне бронхов всех калибров. Необходимо отметить, что отмечался синдром участия вспомогательных мышц в акте дыхания у 24,5% всех пациентов с ХОБЛ, который свидетельствует о дисфункции (утомлении и слабости) респираторных мышц. Дыхание у больных было не только частым, но и поверхностным, что является компенсаторным механизмом, позволяющим избежать синдрома утомления дыхательных мышц, хотя расплатой за этот путь является задержка углекислоты.

Так, показатели сатурации крови составили у группы ХОБЛ с ожирением — $94,8 \pm 0,4\%$ и у группы без ожирения — $93,4 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$). Рентгенограмма грудной клетки у всех больных ХОБЛ имеет классические признаки эмфиземы легких. Однако у 56% пациентов с ожирением в данном исследовании отмечено усиление легочного рисунка, особенно в базальных отделах, что связано с высокой плотностью и инфильтрацией стенки бронхов, — признаки воспалительного процесса в бронхиальном дереве. У пациентов ХОБЛ без ожирения такой симптом встречался реже — в 25%.

Выбухание *conus pulmonale* выявлялось у 31,3% пациентов с ожирением, что отражало повышение давления в системе легочной артерии. Признаки перегрузки правых отделов сердца, признаки гипертрофии правого желудочка на ЭКГ также достоверно чаще проявлялись у пациентов ХОБЛ с ожирением.

Таким образом, результаты исследования свидетельствовали о преобладании эмфизематозного характера дыхательных нарушений у больных группы ХОБЛ без ожирения и о доминировании признаков обструктивного бронхита с формированием *cor pulmonale* у пациентов ХОБЛ с ожирением.

О воспалительной реакции были получены следующие данные: при сочетании ХОБЛ с ожирением уровень ИЛ-6 увеличился на 44,57%, уровень ИЛ-8 — на 25,1%, концентрация ФНО — на 24,96% по сравнению с ХОБЛ без ожирения. Все показатели были достоверны. Установлено, что содержание ИЛ-6 и ИЛ-8 тесно взаимосвязано с длительностью течения ХОБЛ и частотой обострений данного заболевания.

При анализе концентраций ИЛ наиболее выраженные патологические сдвиги с увеличением уровня провоспалительных цитокинов обнаружены у больных ХОБЛ с ожирением, что объясняется наличием в данной группе выраженного скопления абдоминальной жировой клетчатки, являющейся источником гиперпродукции данных веществ.

Таким образом, в случае сочетанного течения ХОБЛ и ожирения необходимы комплексный подход к профилактическим мероприятиям и специальная разработка программ лечебной реабилитации.

Углеводные нарушения и сахарный диабет

Международная федерация диабета опубликовала недавно обновленные данные, показавшие, что во всем мире диабетом болеют уже более 382 млн человек [34], что втрое выше, чем в 1990 г. Каждые 5 с кто-то заболевает, каждые 7 с кто-то умирает от этой болезни, которая получила статус неинфекционной эпидемии XXI в.

В 1985 г. эта цифра составляла 30 млн человек, в 2000 г. — более 150 млн, сегодня она приближается к 400 млн человек, половина из которых в возрасте 20–60 лет. В России в 2014 г. этот диагноз был поставлен 3,96 млн человек, но реальная цифра выше. По неофициальным данным, она составляет более 11 млн человек.

Многие исследования показывают повышенный риск развития легочной патологии при плохом контроле за состоянием глюкозы крови. В этих случаях всегда имеется риск для развития астмы, воспалений легких, хронического бронхита курильщиков, ХОБЛ и легочного фиброза. Пока среди экспертов не решен вопрос о так называемой диабетической пневмопатии (диабетическое заболевание легких), однако исследование при СД 2-го типа — Freemantle Diabetes Study — показало, что легочная функция диабетиков за 7 лет наблюдения снизилась в 2 раза по сравнению с лицами без диабета.

В другом исследовании наблюдалось 1600 пробандов без диабета в возрасте 40–60 лет со сниженной легочной функцией. Было установлено, что чем выше уровень глюкозы крови через 2 ч после еды, тем хуже легочная функция, и это — на фоне выраженного повышенного уровня гликозилированного гемоглобина и повышенной инсулинорезистентности [35]. Показано также, что нарушенная толерантность к глюкозе, ухудшая тот же гликозилированный гемоглобин и инсулинорезистентность, соответственно, воздействует и на легочную функцию. В этом же исследовании показано, что у диабетиков уже при уровне гликозилированного гемоглобина выше 9% имеется повышенный риск развития астмы и ХОБЛ.

Обмен кислорода между мелкими кровеносными сосудами и альвеолами легких у диабетиков со стажем ограничен. Это микроциркуляционное нарушение определяют сегодня как диабетическую микроангиопатию сосудов легких.

Так, оценка распространенности нарушений дыхания во сне у лиц с различными нарушениями углеводного обмена проведена недавно у 744 человек, проживающих в Можайском районе Московской области [36]. Группа формировалась с помощью опросника для оценки риска СД FINDRISK (Финляндия). В исследование включались лица, набравшие 12 и более баллов по шкале данного опросника. Для выявления наличия синдрома апноэ сна и сочетанной дневной сонливости применялись эпфортовский опросник сонливости и анкета скрининга апноэ сна (использовались общий балл и отдельно вопросы о храпе и остановках дыхания во сне). Показано, что распространенность абдоминального ожирения, диагностируемого по окружности талии, составляла 59,3% у мужчин и 54,1% — у женщин. Обнаружены положительные корреляции между ИМТ и храпом — 0,3 ($p=0,0001$), ИМТ и остановкой дыхания — 0,2 ($p=0,0001$), ИМТ и сон-

ливостью в дневные часы — 0,1 ($p=0,007$), прямая корреляция между возрастом и храпом — 0,2 ($p=0,0001$), возрастом и остановкой дыхания во сне — 0,1 ($p=0,028$). Было обнаружено также увеличение риска развития остановки дыхания во сне в 4,7 раза у больных с артериальной гипертензией.

После стратификации больных по возрасту сохранялся повышенный риск остановки дыхания у больных СД-2 — в 2,8 раза, у лиц с нарушением толерантности к глюкозе — в 1,9 раза, у лиц с нарушением метаболизма глюкозы натощак — в 1,6 раза.

После стратификации больных по ИМТ у больных с СД-2 оставалось повышение риска остановки дыхания в 2,7 раза. Относительный риск возникновения храпа у лиц с различными нарушениями углеводного обмена по сравнению с нормогликемией составлял 1,1–1,2. Все виды нарушения углеводного обмена увеличивают риск нарушений дыхания в 1,2–1,6 раза. Авторы исследования констатируют, что нарушения углеводного обмена, избыточная масса тела, ожирение являются факторами, увеличивающими риск возникновения храпа и нарушений дыхания во сне и рекомендуют обследовать указанные контингенты пациентов при помощи как анкетирования, так и дальнейшего углубленного диагностического обследования.

Астма и диабет

Астма и диабет — это сочетание активно изучается по настоящее время. Триада — астма, диабет и ожирение — иногда рассматривается как комплексное заболевание, частота которого растет с 1990-х годов. Показано, что распространенность астмы составляет около 10% среди пациентов с СД 1-го типа моложе 20 лет и 16,1% у пациентов с СД 2-го типа в различных этнических группах [37].

БА традиционно считается заболеванием с сильной Th2-цитокиновой экспрессией, а при инсулинзависимом диабете 1-го типа имеется экспрессия Th1-клеток. Было бы логично предположить, что эти два заболевания не должны развиваться совместно. Однако эпидемиологические исследования свидетельствуют об обратном. Согласно гипотезе гигиены, ранняя стимуляция инфекциями способствует созреванию иммунного ответа и оказывает протективный эффект на развитие в последующем как диабета, так и БА [38].

Эпидемиологические исследования подтверждают также, что окружающая среда оказывает влияние на развитие как аутоиммунного (СД 1-го типа), так и иммунозависимого заболевания — БА. У больных БА выявлена высокая корреляционная связь обратного характера между содержанием инсулина и кортизола в крови. Популяционные исследования подтверждают, что риск возникновения БА у детей, страдающих диабетом 1-го типа, выше, чем у пациентов без аутоиммунного заболевания.

Особо необходимо отметить состояние диабетического кетоацидоза, который занимает первое место по распространенности среди острых осложнений эндокринных болезней. Диабетический кетоацидоз возникает из-за абсолютного или относительного дефицита инсулина, который развивается за несколько часов или дней. Дефицит инсулина приводит к гипергликемии с осмотическим диурезом. В результате развиваются дегидратация и теряются электролиты плазмы. Для этих состояний характерны *гипервентиляция* либо *дыхание Куссмауля*. Изменяется главным образом глубина дыхания, а не частота. Выраженность нарушений дыхания зависит от степени метаболического ацидоза. В связи с этим, помимо всех необходимых параметров, нужно следить за уровнем азота мочевины крови и газами артериальной крови.

Диабет и другие болезни легких

ОРДС рассматривается как осложнение диабетического кетоацидоза. Однако сам по себе СД (исключая диабетический кетоацидоз), не ассоциируется с повышенным риском развития данного синдрома, что доказано при сравнении с пациентами без диабета. Диабет ассоциируется с повышенным риском развития *идиопатического легочного фиброза*.

СД 2-го типа (инсулиннезависимым) в основном страдают люди после 40 лет и пожилые. В целом, между БА и СД 2-го типа патогенетической связи нет, однако современный подход к профилактике каждого из них имеет немало общего. Поскольку функция β -клеток частично или полностью сохранена, большинство больных не нуждаются в инсулинотерапии. По этой же причине очень редко встречается диабетический кетоацидоз. Однако при лечении СД 2-го типа производными сульфаниламочевины иногда имеют место побочные эффекты, проявляющиеся как аллергические реакции, — *зуд*, *крапивница*, *отек Квинке*.

Гиперосмолярная кома — синдром гипергликемической дегидратации — встречается преимущественно у пожилых людей с СД 2-го типа. Для гиперосмолярной комы характерны чрезвычайно высокие уровни глюкозы в крови. Несмотря на то что практически у 90% больных с развившейся гиперосмолярной комой имеется почечная недостаточность, частой причиной ее развития считаются инфекционные заболевания, в том числе *пневмонии*.

Особого подхода требует диабет беременных. Под этим названием объединяют любые нарушения толерантности к глюкозе, возникшие во время беременности. Как правило, диабет беременных бывает инсулиннезависимым, т.е. 2-го типа, реже он развивается как инсулинзависимый — 1-го типа и тогда требует лечения инсулином. Важным вопросом при этой ситуации является контроль глюкозы крови, роды на 38-й неделе или позже, чтобы снизить заболеваемость

новорожденных, связанную с преждевременными родами. Если на протяжении III триместра сохранялась значительная гипергликемия, то незадолго до родов нужно оценить *зрелость легких плода*. Для этого определяют отношение *лецитин/сфингомиелин* или содержание *фосфатидилглицерина* в околоплодных водах. Если отношение лецитин/сфингомиелин $>3,5$ или если выявляется фосфатидилглицерин, то риск болезни гиалуриновых мембран у новорожденного высок.

Болезнь гиалуриновых мембран — это состояние, при котором легкие не могут расправиться из-за отложения гиалиноподобного вещества (плотных белковых масс) в структурах легкого, отвечающих на газообмен. Часто встречается именно при диабете беременных с плохим контролем гликемии.

Совершенно другой вариант — ятрогенный диабет, возникающий у больных, длительно применяющих для лечения БА системные ГК. И хотя такое сочетание считается более редким (по сравнению с кортикостероид-индуцированным остеопорозом), нельзя не отметить данный факт.

Известно, что при лечении БА широко распространено применение стероидных препаратов, эффективность которых обусловлена двумя факторами: подавлением в бронхах аллергического воспаления и повышением чувствительности β_2 -рецепторов бронхов к симпатомиметикам и катехоламинам. С другой стороны, хорошо известно и негативное, контринсулярное влияние стероидных препаратов на углеводный обмен, выраженное стимуляцией глюконеогенеза в печени, уменьшением проницаемости мембран для глюкозы, гипергликемией, глюкозурией вплоть до развития ятрогенных углеводных нарушений и СД.

Эти нарушения, требующие сахароснижающей медикаментозной коррекции вплоть до инсулинотерапии, часто сохраняются во время ремиссии основного заболевания. У пациентов БА, подвергшихся лечению стероидами, углеводные нарушения развиваются по типу нарушенной толерантности к глюкозе, латентного диабета и СД 2-го типа [39]. Учитывая схожесть клинических проявлений индуцированного стероидами СД, его терапии и развития типичных диабетических осложнений с таковыми при классическом СД 2-го типа, стало ясно, что знания об этиопатогенезе, эпидемиологии и генетике СД 2-го типа помогают лучше понять природу возникновения данных углеводных нарушений у пациентов с БА и, тем самым, возможности их лечения и профилактики.

На большом популяционно-генетическом материале [40] на основе генеалогического метода показано распределение СД 2-го типа в семьях больных БА и распределение БА в семьях больных СД 2-го типа. Установлена положительная корреляция между развитием углеводных нарушений и индуцированного стероидами СД у больных БА на стероидной терапии и семейной отягощенностью

по СД 2-го типа и метаболическому синдрому у родственников 1-й степени родства.

Показано также, что у больных БА, отягощенных в семье СД 2-го типа и метаболическим синдромом, отмечается тенденция к более ранней манифестации индуцированного стероидами СД и неблагоприятному его течению. Данная корреляция свидетельствует о том, что внутрисемейное сходство по факту присутствия СД 2-го типа и характеру течения индуцированного стероидами СД в значительной степени обусловлено генетическими факторами. В этом же исследовании показано, что больные СД 2-го типа и больные БА с индуцированным стероидами СД — носители XbaI-полиморфизма гена гликоген-синтазы имели поздний возраст манифестации СД. Это позволило отнести полиморфизм данного гена к вероятным маркерам позднего диабета.

Активное курение сигарет — фактор риска для развития СД 2-го типа. Проспективные исследования показали, что пробанды, которые первоначально не страдали диабетом, но являлись курильщиками, имели достоверно повышенную массу тела, больший объем талии и высокий риск для развития диабета, чем пробанды, которые никогда не курили. Причем, такие метаболические изменения наблюдались у людей старшего возраста с длительным периодом курения. Даже когда они бросали курить, эти тенденции сохранялись и через 3 года после отказа от курения, и диабет все-таки развивался.

Таким образом, больным, страдающим диабетом и астмой, следует как можно раньше проводить профилактику развития осложнений, своевременную коррекцию терапии, желательно — с максимальным исключением необходимости приема системных ГК. Наибольшее значение следует придавать таким факторам, как питание больного, исключение гиподинамии, борьба с ожирением и табакокурением. Необходимо назначать оптимальную антиастматическую терапию с использованием современных препаратов, позволяющих применять как можно более низкие дозы ГК.

Нельзя не упомянуть о синдроме Alstrom — редком аутосомно-рецессивном заболевании детей. Здесь имеет место сочетание БА с диабетом на фоне ретинопатии, ожирения и нейросенсорной тугоухости.

Диабет и хроническая обструктивная болезнь легких

Диабет и ХОБЛ чаще преобладают среди лиц старше 40 лет. При этом установлено, что на фоне СД ХОБЛ протекает тяжелее: более выражена ДН, чаще возникают обострения, значительнее изменения микрососудов паренхимы легких. МСКТ выявляет патологию микрососудов паренхимы легких как проявление универсальной диабетической микроангиопатии, которая, вероятно, играет решающую роль в неблагоприятном

течении заболевания. Данные литературы свидетельствуют о недостаточной изученности проблемы ХОБЛ и СД [41]. Интересно исследование клинко-инструментальных и КТ-особенностей течения ХОБЛ с диабетом [42]. Выявлен целый ряд особенностей: во-первых, у больных ХОБЛ с сопутствующим СД сердечная недостаточность по правожелудочковому типу протекала тяжелее. Кроме этого, ГРБ, частота обострений более 3 раз в год чаще наблюдались у этих пациентов. И хотя пациенты ХОБЛ с СД курили менее длительно и интенсивно, у них была выявлена более тяжелая одышка.

У больных ХОБЛ с сопутствующим СД боль в грудной клетке отмечалась реже, а участие в дыхании вспомогательной мускулатуры — чаще, чем у пациентов ХОБЛ без СД. Отмечено также, что у пациентов с СД чаще наблюдались полицитемия и гипоксемия, чем у пациентов без СД.

КТ-изменения легких у пациентов ХОБЛ и СД можно разделить на 2 группы:

- 1) признаки, характерные для ХОБЛ и перенесенного воспалительного процесса;
- 2) признаки микроциркуляторных нарушений.

К признакам ХОБЛ и неспецифических изменений можно отнести утолщенные и деформированные бронхи, эмфизему, кисты, бронхоэктазы, утолщение плевры и плевральные спайки, интрапульмональные кальцинаты. Признаки нарушения микроциркуляции (расширенные сосуды паренхимы, в том числе очаговоподобные тени размерами 2–5 мм, четкообразное расширение сосудов) встречались у больных СД и ХОБЛ в сочетании с СД. Расширенные и деформированные сосуды наблюдались и у больных ХОБЛ, однако у них чаще имели место утолщенные и деформированные бронхи, бронхоэктазы и выявлялась эмфизема.

Наблюдаемые пациенты ХОБЛ с СД при наличии хронического легочного сердца имели более выраженную сердечную недостаточность по правожелудочковому типу. По данным литературы, при СД развивается дисфункция правого желудочка, которая не зависит от сопутствующей артериальной гипертензии [43]. Выявленное в обсуждаемом исследовании повышение легочного сосудистого сопротивления у больных ХОБЛ с СД, свидетельствующее о микроциркуляторных нарушениях, может играть важную роль в прогрессировании правожелудочковой сердечной недостаточности.

По клиническим проявлениям ДН группы ХОБЛ с диабетом и без него не различались. Однако у пациентов с СД определялись более выраженная гипоксемия и степень тяжести ДН по уровню p_aO_2 . Эти изменения связаны с нарушением альвеолярно-капиллярного транспорта при СД. Кроме этого, в исследовании показано снижение насыщения крови кислородом и ДСЛ у пациентов с хронической гипергликемией.

Преобладание полицитемии у больных ХОБЛ с диабетом связано с компенсаторной реакцией на более значимую гипоксемию. И хотя пациенты были рандомизированы по полу, возрасту и стадиям ХОБЛ, было отмечено, что ХОБЛ с СД протекает заметно тяжелее: более выражены гипоксемия, сердечная недостаточность, более частые обострения ХОБЛ. В этом основную роль играет диабетическая микроангиопатия легких.

Как было отмечено выше, ГРБ у пациентов ХОБЛ с СД встречается чаще, что также подтверждено данным и другими исследованиями. Выше упомянутое более редкое возникновение боли при сочетании ХОБЛ с СД связано с диабетической нейропатией.

Измененные сосуды по данным МСКТ наблюдались у пациентов СД и ХОБЛ. Однако только при ХОБЛ эти признаки сочетались с утолщением и деформацией бронхов, бронхоэктазами, эмфиземой и являлись следствием ХОБЛ и перенесенного воспалительного процесса.

При СД признаки нарушения микроциркуляции легких рассматриваются как проявление диабетической микроангиопатии, что морфологически манифестируется в виде внутрисептальных перикапиллярных узелков, гранулематоза в стенках мелких артерий. МСКТ выявляет микроангиопатию легких у диабетиков как одно из проявлений универсальной ангиопатии. Таким образом, микроангиопатия легких играет решающую роль в неблагоприятном течении ХОБЛ у больных СД.

Диабет и туберкулез

Диабет и туберкулез, взятые по отдельности, являются серьезными заболеваниями, а при их сочетании возможна непредвиденная динамика болезни. Одним из первых указал на частое осложнение диабета туберкулезом Мортон (1694). Специфические поражения легких у больных СД встречаются в 5 раз чаще, чем в общем среди населения [44]. При этом больные диабетом мужчины подвержены риску заболевания туберкулезом в 3 раза больше, чем женщины.

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о большом риске развития туберкулеза у больных некомпенсированным СД. Установлено, что состояние толерантности к углеводам в значительной степени зависит от течения легочного процесса: чем выше стресс, вызванный инфекционным процессом, тем большая потребность в инсулине. При скрытой несостоятельности инсулярного аппарата любой инфекционный процесс может спровоцировать нарушение углеводного обмена.

Доказано, что интенсивность роста микобактерий туберкулеза в культуре зависит от избытка глюкозы [45]. Значит, можно выделить 3 варианта сочетания СД и туберкулеза:

- 1) оба заболевания развиваются самостоятельно без взаимного неблагоприятного влияния;

- 2) туберкулез является причиной перехода преддиабета в истинный диабет с одновременным ухудшением туберкулезного процесса;
- 3) туберкулез обнаруживают у больных СД.

Считается, что одним из первых клинических признаков туберкулеза у больных СД нередко является повышение потребности в инсулине, что объясняется отрицательным влиянием туберкулезной интоксикации на углеводный обмен.

По данным многих исследований, для сочетанной патологии туберкулеза и СД характерны прогрессирующее течение с выраженными инфильтративными изменениями в легких и быстрое образование деструкции в легких. Отмечено, что у больных с СД 1-го типа при легком и средне-тяжелом течении наблюдают более ограниченные формы туберкулеза без деструкции или очень ограниченными деструкциями. При тяжелом течении — это инфильтративный туберкулез с большой экссудативной воспалительной реакцией и быстрым развитием кавернозного некроза с большими кавернами. У больных СД 2-го типа туберкулез чаще развивается в результате реактивации старых очагов, характеризуется подострым или бессимптомным началом заболевания, медленным прогрессированием и более поздним проявлением при уже сформировавшихся кавернах.

Одной из особенностей инфильтративного туберкулеза у больных с нелеченым СД, по сравнению с пациентами без диабета, является множественность инфильтративных образований в легких, которые определяются не только в верхних, но и в прикорневых зонах, в нижних долях. У пациентов СД с сочетанным туберкулезом почти в 2 раза чаще регистрируют поражения в обоих легких, чаще туберкулез охватывает всю долю целиком и почти в 3 раза чаще распространяется на обе доли.

Применение комбинированной противотуберкулезной терапии вызывает трудности в связи с наличием разных осложнений и нарушений функции печени и почек. Изменения функции печени при туберкулезе ведут к стертым и явным гипогликемиям. Эффективность лечения туберкулеза у пациентов с диабетом существенно ниже, чем без диабета. У них чаще формируются выраженные остаточные специфические изменения, которые обуславливают высокий риск рецидива туберкулеза.

В настоящее время очень актуальной проблемой стало увеличение количества больных с химиорезистентным туберкулезом среди пациентов с СД, что приводит к увеличению частоты развития рецидива туберкулеза у данной категории больных. Поэтому своевременные выявление и диагностика сочетания туберкулеза легких и СД, полноценное лечение специфического процесса с обязательным учетом резистентности МБТ к ПТП, адекватное лечение СД и его осложнений позволят сохранить жизнь человека.

Заболевания щитовидной железы

Заболевания щитовидной железы занимают одно из ведущих мест в структуре эндокринной патологии. По данным ВОЗ, йоддефицитные заболевания являются самой распространенной неинфекционной патологией в мире. Около 2 млрд людей имеют риск их развития, в том числе более 500 млн людей проживают в регионах с тяжелым дефицитом йода и высокой распространенностью эндемического зоба [46].

Вопрос о взаимосвязи течения заболеваний щитовидной железы и бронхолегочной системы на сегодняшний день остается актуальной проблемой современной медицины. Но, к сожалению, все исследования, связанные с изучением их взаимосвязи, сводились в основном лишь к изучению функции щитовидной железы при обострении БА. Ведь БА — сильно действующий стрессорный фактор, а щитовидная железа остро реагирует на любые эндо- и экзогенные изменения, играя одну из ведущих ролей в процессе адаптации, и, стараясь сохранить гомеостаз организма, включает механизмы компенсации.

Щитовидная железа участвует в формировании аллергических реакций и адаптационно-компенсаторных механизмов в условиях приступа астмы. Она является важным звеном эндокринной регуляции, через которое осуществляются реализация антистрессорного эффекта и адекватная защита организма от антигена [47]. БА прямо или опосредованно влияет на функцию щитовидной железы.

В структуре заболеваний щитовидной железы значительную долю составляют аутоиммунные тиреопатии: диффузный токсический зоб и аутоиммунный тиреоидит, которые являются основной причиной развития первичного гипотиреоза. По данным многих исследований, БА часто сочетается с аутоиммунным тиреоидитом.

Тиреоидит

Тиреоидит — его различные формы составляют неоднородную группу воспалительных заболеваний с разной этиологией и многообразными клиническими проявлениями. Дыхательная симптоматика нехарактерна для этой группы заболеваний, однако некоторые проявления имеют место.

Так, причиной *подострого гранулематозного тиреоидита* является *вирусная инфекция*. О вирусной этиологии свидетельствуют длительный продромальный период, эпидемический характер и сезонное (зимой и осенью) учащение случаев заболевания. Предрасполагающими факторами для развития *подострого гранулематозного тиреоидита* являются бактериальные и вирусные инфекции *верхних дыхательных путей*. Предполагают, что возбудителями могут быть вирус Коксаки, аденовирусы, вирус эпидемического паротита, вирусы гриппа. Существует генетическая предрасположенность к подострому гранулематозному тиреоидиту.

оидиту, поскольку заболеваемость выше у лиц с HLA-Bw 35. В продромальном периоде отмечают субфебрильную температуру, *ларингит*, иногда *дисфагия*. У детей часто наблюдается *дисфагия*.

Не так давно было описано заболевание — *пнеумоцистный тиреоидит*, вызванный *Pneumocystis carinii*. Этот тиреоидит следует заподозрить у больных СПИДом, особенно у больных, получающих пентамидин в виде аэрозоля для профилактики ПЦП. Такое лечение защищает легкие от *Pneumocystis carinii*, но не препятствует размножению этого микроорганизма в других органах.

Подострый лимфоцитарный тиреоидит характеризуется внезапным появлением симптомов тиреотоксикоза, повышением трийодтиронина и тироксина, снижением поглощения радиоактивного йода и безболезненным зобом. Это аутоиммунное заболевание с выявляющимися антитиреоидными антителами. Существует генетическая предрасположенность, так как у больных с высокой частотой встречаются HLA-DRw3 и HLA-DRw5. Этиология — вирусная. У пациентов часто наблюдаются *дисфагия* и *охриплость голоса*, аналогичные симптомы имеют место при *первичном идиопатическом гипотиреозе*.

Хронический лимфоцитарный тиреоидит (тиреоидит Хашимото) — органоспецифическое аутоиммунное заболевание. Считается, что основной причиной служит дефект CD8-лимфоцитов (Т-супрессоров), вследствие которого CD4-лимфоциты (Т-хелперы) получают возможность взаимодействовать с антигенами клеток щитовидной железы. Часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями. У пациентов, помимо основных жалоб (увеличение щитовидной железы, ощущение давления и боль на шее), также имеют место *дисфагия* и *охриплость голоса*. При быстром растущем зобе возникают симптомы сдавления возвратного *гортанного* нерва.

Хронический фиброзный тиреоидит — это очень редкое воспалительное заболевание, характеризующееся выраженным фиброзом щитовидной железы и окружающих тканей. Причина его неизвестна. Заболевание проявляется симптомами сдавления возвратного *гортанного* нерва, больные жалуются на сдавление в области шеи, имеют место *затруднение дыхания* и глотания. При больших размерах зоба показано хирургическое лечение, так как при смещении и сдавлении окружающих тканей возникает *обструкция дыхательных путей*.

Рак щитовидной железы

Рак щитовидной железы — выявляется примерно у 20% больных с одиночным узлом щитовидной железы и у 4,8% больных с множественными узлами. Число новых случаев ежегодно увеличивается. При физикальном обследовании больных с узлами щитовидной железы бросаются в глаза симптомы сдавления соседних органов, например *обструкция дыхательных путей* и пи-

шевода. Отмечаются *дисфагия*, *охриплость голоса* из-за *паралича голосовых связок*. Паралич голосовых связок считается классическим признаком злокачественного новообразования, однако при обследовании 10 больных с узлом щитовидной железы и параличом голосовых связок у 4 обнаруживается доброкачественное образование. Если опухоль растет быстро и есть риск обструкции дыхательных путей, показана *трахеостомия*.

Гипотиреоз

Гипотиреоз — это синдром, обусловленный снижением действия тиреоидных гормонов тироксина и трийодтиронина на ткани-мишени. Поскольку тироксин и трийодтиронин влияют на рост и развитие организма и регулируют многие внутриклеточные процессы, гипотиреоз приводит к многочисленным системным нарушениям. *Система дыхания* также страдает при гипотиреозе: вентиляторные реакции на гипоксию и гиперкапнию ослаблены; при тяжелом гипотиреозе из-за гиповентиляции альвеол и задержки CO₂ может возникнуть тяжелая гиперкапния.

В плевральном выпоте содержится много белка. Иногда недостаток гормонов щитовидной железы приводит к так называемой тиреопривной анемии, причиной которой является уменьшение образования эритропоэтина. Происходит изменение уровня нейротрансмиттеров — серотонина и гистамина в участках мозга, вовлеченных в контроль дыхания. Также среди дыхательных нарушений при гипофункции щитовидной железы отмечают мышечную дискоординацию, центральные регуляторные нарушения. В соединительной ткани бронхов могут откладываться муцин и гликозаминогликаны, обладающие гидрофильными свойствами. Их уровень нарастает по мере тяжести гипотиреоза.

Тиреоидные гормоны абсолютно необходимы для развития ЦНС во внутриутробном периоде и в первые три года жизни. Типичных дыхательных нарушений у новорожденных, как правило, не наблюдается, однако у них пороки развития встречаются в 3 раза чаще, чем у остальных новорожденных: в их числе — *стеноз легочной артерии*. Неясно, обусловлены ли пороки генетическими нарушениями, тератогенными факторами или внутриутробным гипотиреозом. Врожденный гипотиреоз чаще встречается и у детей с синдромом Дауна (трисомия по 21-й хромосоме) или трисомией по 18-й хромосоме. *Муковисцидоз* также иногда сопровождается скрытым гипотиреозом.

Тиреотоксикоз

Тиреотоксикоз — это синдром, обусловленный действием избытка тироксина и трийодтиронина на ткани-мишени. Иногда этот синдром называют гипертиреозом, а термином «тиреотоксикоз» обозначают состояние, вызванное избытком экзогенных тиреоидных гормонов. При тиреотокси-

козе уменьшается ЖЕЛ. Может возникать *одышка*. Активность работы дыхательной мускулатуры также снижается. У таких пациентов увеличиваются *частота и минутный объем дыхания*, что вызвано повышенной потребностью тканей в кислороде. Замечено, что данные больные, особенно в тяжелой форме, часто подвержены заболеванию *пневмонией*.

Пневмония также является провоцирующим фактором развития тиреотоксического криза — опасного осложнения нелеченного или неправильно леченного тиреотоксикоза. При этом состоянии, помимо резкой тахикардии, мерцательной аритмии, лихорадки, часто развивается *тахипноэ*. Тиреотоксикоз у новорожденных — редкое и обычно преходящее заболевание. Оно характерно для новорожденных, матери которых страдали диффузным токсическим зобом либо до, либо во время беременности. Почти у половины новорожденных с тиреотоксикозом пальпируется зоб, который может сдавливать *верхние дыхательные пути*. При *обструкции дыхательных путей* большим зобом голову ребенка запрокидывают, под шею подкладывают подушку; в более тяжелых случаях прибегают к ИТ.

Отмечено, что имеется ассоциация между атопией, астмой и болезнью Грейвса (диффузный токсический зоб). Почти 30% этих пациентов имеют повышенные уровни иммуноглобулина Е в сыворотке крови и наличие атопии в семье.

Кроме этого, правильное лечение тиреотоксикоза с нормализацией гормонального статуса приводит к улучшению состояния больных с легочной гипертонией. Объяснение такой ассоциации пока не найдено, но прямое воздействие тиреоидных гормонов на легочный метаболизм явно прослеживается.

Принимая во внимание тот факт, что 20% населения планеты проживают в йодэндемических регионах, в которых недостаточно эффективно проводится йодная профилактика (в том числе в России, в сибирском регионе), большая часть населения имеет увеличение объема щитовидной железы [48].

Заболевания щитовидной железы и бронхиальная астма

БА изучена достаточно разносторонне, но по сей день в литературе нет единого мнения о клинике и лечении БА в сочетании с различными заболеваниями щитовидной железы. Известно, что увеличенная щитовидная железа при различных формах зоба, сдавливая трахею и бронхи, способствует развитию клиники *обструктивных заболеваний легких*.

Влияние гормонов щитовидной железы и их коррекции на течение БА изложено в литературе достаточно противоречиво. Так, у пациентов с необъяснимым ухудшением течения БА частота тиреотоксикоза была выше, чем в популяции, а

после начала антитиреоидной терапии и терапии радиоактивным йодом, по одним авторам, у больных отмечалось улучшение состояния, по другим — тиреотоксикоз не оказывал одинакового влияния на течение заболевания у пациентов с различными патофизиологическими вариантами.

На фоне субклинического гипотиреоза ряд авторов отмечает улучшение контроля над БА. При этом другие исследователи демонстрируют, что у больных БА с гипотиреозом медленный переход к эутиреозу приводит к ухудшению течения астмы [49].

В исследовании [50] оценили клиническую картину БА по наличию *одышки*, приступов *удушья*, *кашля* и *мокроты* у больных с заболеваниями щитовидной железы. Было отмечено, что на течение БА влияют как нарушение функции, так и изменение структуры щитовидной железы, приводящие к более тяжелому течению астмы.

В целом, у больных БА в сочетании с патологией щитовидной железы были частые ночные приступы *удушья*. Наиболее частые дневные приступы *удушья* и наиболее выраженная *одышка* были у больных с зобом без нарушения функции железы. Реже дневные приступы *удушья* отмечались у больных с гипотиреозом и тиреотоксикозом. Наличие *приступообразного кашля* чаще отмечали больные с гипотиреозом, при этом кашель у них был с более скудным количеством мокроты, что объясняется преобладанием атрофических изменений слизистой бронхов у больных с гиподисфункцией щитовидной железы [51].

Охриплость голоса и *потливость* отмечали все больные БА, но более выражены у больных БА с зобом без нарушения функции щитовидной железы: у таких больных возникали периодическая охриплость или потеря голоса и резко выраженная потливость. Сердцебиение, потеря массы тела, бессонница были наиболее выражены у больных с тиреотоксикозом, а запоры и увеличение массы тела — у больных с гипотиреозом. У больных с изолированной БА таких симптомов как дисфагия, сердцебиение и запоры не отмечалось.

Таким образом, БА имеет клинические особенности в зависимости от структурного и функционального состояния щитовидной железы. У больных с зобом без нарушения функции щитовидной железы при наличии БА отмечались частые и тяжелые приступы *удушья*, *одышка* в покое и приступообразный *кашель*. У больных с дисфункцией щитовидной железы отмечены частые приступы *удушья* в ночное время, *одышка* в покое и также приступообразный *кашель*, при этом у больных БА с гипотиреозом имел место кашель со скудным количеством мокроты.

Полученные данные подтвердили мнение тех авторов, которые утверждают, что изменение уровня тиреоидных гормонов и наличие зоба ухудшают течение астмы, что обуславливает тяжесть и

трудный контроль БА у больных с заболеваниями щитовидной железы.

Таким образом, распространенность БА и заболеваний щитовидной железы в современном обществе постоянно увеличивается, что связано с многочисленными экзогенными и эндогенными факторами, влияющими на организм человека. С одной стороны, при патологическом изменении структуры и функции щитовидной железы происходит утяжеление течения БА, усиливается бронхоспастический синдром; с другой стороны, астма приводит к развитию транзиторного гипертиреоза, транзиторного и манифестного гипотиреоза. Сочетание нарушения тиреоидного статуса и БА сопровождается формированием иммунного дисбаланса, а именно изменением цитокинового спектра с повышением содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов и снижением уровня противовоспалительных цитокинов. Вместе с тем, вопросы нарушения иммунного статуса и перекисного окисления липидов при сочетании БА с заболеваниями щитовидной железы раскрыты пока недостаточно и требуют дополнительных исследований.

Нарушения минерального обмена

Главные регуляторы обмена кальция и фосфора — паратиреоидный гормон, витамин D и кальцитонин. Паратиреоидный гормон синтезируется в паратиреоидных железах в виде предшественника — препаратиреоидного гормона, содержащего 115 аминокислот. В ходе процессинга превращается в зрелый паратиреоидный гормон. Главная функция паратиреоидного гормона — поддержание постоянства концентрации кальция в крови. Скорость его секреции прежде всего зависит от концентрации кальция и магния в сыворотке. Паратиреоидный гормон — главный регулятор перестройки костей. В результате различных нарушений возникают гиперкальциемия и гипокальциемия. Чаще всего гиперкальциемия обусловлена гиперпаратиреозом, злокачественными новообразованиями, гранулематозами, лекарственными средствами.

Гиперкальциурия

Гиперкальциурия в сочетании с гиперкальциемией наблюдается у больных с *активным саркоидозом легких*. Причина гиперкальциемии при саркоидозе легких — эктопический синтез и секреция $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Его синтезируют *альвеолярные макрофаги*, входящие в состав саркоидных гранул. Кроме того, при саркоидозе нарушается регуляция метаболизма $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; его синтез не подавляется при повышении уровня кальция и не зависит от паратиреоидного гормона. Необходимо отметить, что *туберкулез* так же часто сопровождается эктопической продукцией $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Гипокальциемия

Гипокальциемия: симптомы гипокальциемии зависят от уровня кальция, магния и калия в сыворотке, сопутствующих нарушений кислотно-щелочного равновесия, а также от тяжести и продолжительности основного заболевания и возраста больного. Имеет значение и характер основного заболевания. Так, при гипокальциемии, вызванной гипопаратиреозом, некоторые симптомы обусловлены дефицитом паратиреоидного гормона. Напротив, при гипокальциемии, вызванной авитаминозом D или резистентностью к паратиреоидному гормону, наблюдаются симптомы гиперпаратиреоза. Самые частые проявления гипокальциемии — неврологические, офтальмологические и сердечно-сосудистые нарушения; поражения соединительной ткани.

Однако у таких пациентов наблюдаются также парестезия, *ларингоспазм*, *бронхоспазм*, спазмы кишечника, гиперрефлексия (генерализованные рефлексы). Эти симптомы провоцируются или усиливаются *гипервентиляцией*, вызывающей *алкалоз*. Только после устранения гипокальциемии эти симптомы постепенно исчезают.

Идиопатическая гиперкальциемия новорожденных

Идиопатическая гиперкальциемия новорожденных — *синдром Вильямса* обусловлен усилением всасывания кальция в кишечнике. У 90% больных выявляются мутации гена эластин на 7q11.23. У таких детей обнаруживаются лицо эльфа, надклапанный стеноз аорты и *стеноз периферических ветвей легочной артерии*, нарушение речи и когнитивных функций.

Ранняя гипокальциемия новорожденных

Ранняя гипокальциемия новорожденных обычно возникает у недоношенных и больных новорожденных детей в возрасте от 1 до 4 дней. Характерны повышенная возбудимость, пронзительный крик, подергивания, судороги, *апноэ* и аритмия. При изолированной гипокальциемии прогноз чаще благоприятный, но при тяжелых сопутствующих заболеваниях гипокальциемия повышает смертность новорожденных.

Рахит

Рахит — поражение скелета у детей, вызванное недостаточной минерализацией костной ткани. Нарушение минерализации костной ткани при рахите вызвано дефицитом кальция, фосфора и обоих веществ во внеклеточной жидкости. И хотя основные симптомы рахита всегда связаны с нарушениями в костной ткани, другие органы также могут пострадать. Так, при тяжелой гипокальциемии у детей возникают судороги, *ларингоспазм* или *бронхоспазм*. При деформации грудной клетки отмечается *одышка*, повышается риск развития *пневмонии*.

Несовершенный остеогенез

Несовершенный остеогенез — группа наследственных заболеваний, характеризующихся генерализованной остеопенией и хрупкостью костей. Несовершенный остеогенез обусловлен мутациями, нарушающими первичную структуру, синтез и сборку коллагена I типа. Этот тип коллагена входит в состав рыхлой и плотной соединительной ткани, но преобладает в костной ткани. Поэтому самые тяжелые поражения при несовершенном остеогенезе — это поражения костей. Если болезнь выявлена у новорожденного, то это несовершенный остеогенез II типа (традиционное название — врожденный несовершенный остеогенез). Ребенок рождается с множественными переломами длинных трубчатых костей, после заживления переломов кости укорачиваются, утолщаются и деформируются. Рождение мертвого плода или ранняя смерть новорожденного обычно вызваны *дыхательной недостаточностью* или повреждением ЦНС. При несовершенном остеогенезе III типа переломы отмечаются реже; нет врожденного укорочения и деформаций конечностей. Такие дети живут несколько лет, причем деформации длинных костей прогрессируют. И в этом случае непосредственной причиной смерти обычно бывает ДН.

Акромегалия

Акромегалия — это тяжелое нейроэндокринное заболевание, вызванное хронической избыточной секрецией гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 у лиц с законченным физиологическим ростом, характеризующееся патологическим диспропорциональным периферическим увеличением костей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением функционального состояния сердечно-сосудистой и *дыхательной системы*, периферических эндокринных желез, нарушением различных видов обменных процессов.

Почти у всех больных обнаруживаются секретирующие гормон роста аденомы гипофиза, происходящие из соматотропных клеток. В большинстве случаев причиной опухолевой трансформации этих клеток являются активирующие мутации гена белка Gsa. Мутантный белок Gsa непрерывно стимулирует аденилатциклазу, что приводит к усилению пролиферации соматотропных клеток и к усилению продукции гормона роста. В единичных случаях гиперсекреция гормона роста бывает вызвана гиперплазией гипофиза или избыточной секрецией соматолиберина. *Бронхиальные карциноиды и мелкоклеточный рак легких* вызывают гиперсекрецию соматолиберина, который и стимулирует избыточную продукцию гормона роста.

У пациентов с акромегалией развиваются макроглоссия, носовые полипы, фарингиты, изменения голоса.

Наиболее частыми причинами смертности при акромегалии являются сердечно-сосудистые, цереброваскулярные заболевания, а также патология дыхательной системы. *Нарушения дыхания во сне* встречаются у большинства больных акромегалией — они ухудшают качество жизни и повышают риск смерти от сердечно-сосудистых катастроф. Апноэ во сне при акромегалии может быть вызвано как *обструкцией дыхательных путей*, так и *угнетением дыхательного центра*.

В 2003 г. появился Консенсус по диагностике и лечению акромегалии и ее осложнений, в 2011 г. эксперты вновь собрались для обновления Руководства. Среди прочих рекомендаций оговорено, что одним из недооцененных осложнений акромегалии является *апноэ во сне* [52].

Распространенность соннозависимых расстройств дыхания у больных акромегалией достигает 90%. Следовательно, каждый пациент должен быть опрошен в этом контексте, и ему требуется проведение ночного исследования.

Ночные исследования делятся на 4 категории. Все они подразумевают запись ряда параметров в течение всей ночи.

- Категория 1 — это полисомнография, которая включает мониторинг активности мозга, глаз, скелетных мышц, сердца, дыхательных усилий, потока воздуха, а также насыщение крови кислородом. Исследование проводится в лаборатории сна под контролем специалиста.
- Категория 2 включает те же параметры, но исследование может проводиться на дому, без наблюдения специалиста.
- Категория 3 подразумевает запись меньшего числа каналов — от 4 до 7. Исследование проводится на дому, без наблюдения и обычно включает в себя запись дыхательных усилий, потока воздуха, частоты сердечных сокращений и насыщения крови кислородом.
- Категория 4 включает 1 или 2 канала (обычно оксиметрию и поток воздуха) и считается скрининговой.

В развитии дыхательных нарушений, а именно синдрома обструктивного апноэ во сне, можно выделить несколько этиологических факторов. К ним относятся: неврологические заболевания, ведущие к снижению мышечного тонуса, *миопатии, миодистрофии*, развивающиеся в *дыхательной мускулатуре*. Кроме этого, отек и гипертрофия слизистых оболочек глотки и гортани, увеличение верхней челюсти и языка, утолщение голосовых связок, снижение чувствительности барорецепторов к гипоксии.

Наряду с многокомпонентным механизмом формирования артериальной гипертензии у пациентов с активной акромегалией СОАС играет значимую роль. Ведущими причинами являются патологические изменения баланса между активностью парасимпатической и симпатической нервных систем. Состояние сна влияет на реак-

ции, возникающие при активации центральных и периферических хеморецепторов вследствие гипоксии и гиперкапнии, а также на центральные регуляторные механизмы. В физиологических условиях во время сна повышается тонус парасимпатической нервной системы.

Период апноэ и связанные с ним неполные пробуждения ведут к активации ЦНС, включая гипоталамо-гипофизарную область. В результате повышается и активность симпатической нервной системы, что сопровождается повышением уровня катехоламинов в плазме крови и выраженной периферической вазоконстрикцией. Постоянная чрезмерная стимуляция симпатической нервной системы ведет к снижению чувствительности барорецепторов и нарушению функций симпатической нервной системы, а также к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы со снижением чувствительности почек к предсердному натрийуретическому пептиду, что способно вызвать стойкую артериальную гипертензию [53].

Таким образом, при акромегалии важны комплексный подход в диагностике и как можно более раннее начало патогенетического лечения с коррекцией дыхательных и метаболических расстройств.

Болезни надпочечников

Синдром Кушинга

Под названием «синдром Кушинга» объединяют состояния, обусловленные избытком ГК. Эндогенный синдром Кушинга вызван избыточной секрецией кортизола в коре надпочечников. Различают три разновидности эндогенного синдрома: гипофизарный, надпочечниковый, эктопический.

Гипофизарный синдром Кушинга (болезнь Кушинга) чаще всего обусловлен гиперсекрецией адренокортикотропного гормона микроаденомой гипофиза.

Экзогенный синдром Кушинга (его называют также лекарственным или ятрогенным) обусловлен длительным лечением ГК или другими стероидами, связывающимися с рецепторами ГК (об этом упомянуто выше).

Эктопический синдром Кушинга обусловлен нерегулируемой избыточной секрецией адренокортикотропного гормона негипофизарными злокачественными новообразованиями и характеризуется сильным повышением уровня адренокортикотропного гормона в плазме. В большей части случаев эктопический синдром Кушинга вызван *злокачественным новообразованием легких* (например, мелкоклеточным раком), который встречается преимущественно у взрослых мужчин. Уровень адренокортикотропного гормона в плазме иногда очень высок, тогда как при *карциноме бронхов* он находится в пределах нормы или слегка увеличен.

Рентгенологическое исследование грудной клетки выявляет опухоль легких примерно у половины больных (обычно — мелкоклеточный рак легкого). С помощью КТ удается выявить секретирующие адренокортикотропный гормон опухоли легких у большего количества больных, поэтому они являются методами выбора.

Секреция адренокортикотропного гормона некоторыми эктопическими опухолями — *карциномой бронхов* — подавляется высокими дозами дексаметазона, т.е. эти опухоли имитируют гипофизарный синдром Кушинга. Поскольку такие опухоли поддаются хирургическому лечению, их выявление и визуализация — важная задача диагностики. Эктопический синдром Кушинга у детей встречается очень редко.

Под *надпочечниковой недостаточностью* объединяют болезни, вызванные гипофункцией коры надпочечников. Клинические проявления надпочечниковой недостаточности обусловлены дефицитом ГК и реже — дефицитом минералокортикоидов.

Болезнь Аддисона

Болезнь Аддисона — это следствие первичного заболевания надпочечников, при котором разрушается более 90% клеток коркового вещества, секретирующих кортикостероиды.

В первой половине XX в. ведущей причиной хронической первичной надпочечниковой недостаточности был *туберкулез*. В наши дни только 10–20% случаев первичной надпочечниковой недостаточности обусловлены туберкулезными поражениями. Остальные случаи первичной надпочечниковой недостаточности обусловлены аутоиммунным процессом, приводящим к лимфоцитарной инфильтрации и разрушению коры надпочечников.

Вторичная надпочечниковая недостаточность обусловлена заболеваниями гипоталамуса или гипофиза. Надпочечниковая недостаточность бывает и ятрогенной природы — как результат экзогенного введения ГК или как результат заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы. Угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы иногда проявляется резкой слабостью во время или после незначительных стрессов и недомоганий, например при *респираторных заболеваниях*.

Хроническая надпочечниковая недостаточность бывает как первичной, так и вторичной. В последнее время самой распространенной причиной надпочечниковой недостаточности является аутоиммунное поражение коры надпочечников, которое сопровождается другими *аутоиммунными заболеваниями*.

В развитых странах 70–80% случаев болезни Аддисона имеют аутоиммунную природу, в бедных же странах это в большинстве случаев туберкулез. Проведение КТ иногда помогает в диагностике болезни Аддисона, так как туберкулез и гистоплазмоз могут приводить к кальцификации надпочечников.

Феохромоцитома

Феохромоцитома — доброкачественная опухоль, происходящая из хромаффинных клеток симпатoadреналаовой системы. В 90% случаев феохромоцитомы возникают в мозговом веществе надпочечников, в 8% — в аортальном поясничном ганглии, менее 2% — в брюшной и *грудной* полости и менее 0,1% — в области шеи. Злокачественными бывают менее 10% феохромоцитом; как правило, злокачественные феохромоцитомы локализируются вне надпочечников и секретируют дофамин. Опухоли синтезируют и секретируют в кровь катехоламины, но также и адреналин и норадреналин. Кроме катехоламинов феохромоцитома может продуцировать серотонин, адренкортикотропный гормон, соматостатин, опиоидные пептиды и нейропептид Y — сильный вазоконстриктор. Многообразные эффекты этих веществ могут затруднять диагноз. Главными клиническими проявлениями феохромоцитомы являются артериальная гипертония и гипертонические кризы, головная боль, сердцебиение и потливость, однако *одышка* и *ощущение комка в горле* часто сопровождают такие состояния.

Для приступов — катехоламиновых кризов — всегда характерны одни и те же симптомы: чаще всего в начале приступов ощущаются сердцебиение и *нехватка воздуха*. Тяжелые или длительные приступы могут сопровождаться тошнотой, рвотой, нарушениями зрения, *болями в грудной клетке* и брюшной полости. Приступы могут быть вызваны давлением на область локализации опухоли, психической и физической нагрузкой, натуживанием и *гипервентиляцией*. Приступы могут быть также спровоцированы ангиографией, ИТ, родами и оперативными вмешательствами.

Феохромоцитому называют «великой притворщицей», поскольку ее клинические проявления чрезвычайно разнообразны и могут имитировать около сотни разных заболеваний. Некоторые из них также сопровождаются повышением катехоламинов, поэтому дифференциальная диагностика затруднена. Так, из заболеваний, сопровождающихся резкими колебаниями АД, дифференциальный диагноз необходимо проводить с *фибросаркомой легочной артерии*. Также необходимо помнить, что уровень катехоламинов может повышаться и в отсутствие феохромоцитомы, что имеет место, в том числе, и при курении.

Необходимо упомянуть об идиопатической атрофии надпочечников — это аутоиммунное поражение надпочечников у детей, которое может приводить к *бронхопульмональной дисплазии новорожденных* [54].

Нарушения полового развития

Как правило, различные нарушения полового развития не имеют каких-либо серьезных дыха-

тельных осложнений, однако при некоторых редких синдромах они наблюдаются.

Синдром Нуна

Данный синдром — редкое заболевание, встречается у 1 из 8000 новорожденных (у 1 из 16 000 мальчиков); кариотип при этом нормальный. Наследование аутосомно-доминантное, генетический дефект неизвестен.

По основным клиническим проявлениям у пациентов отмечаются крыловидные складки на шее, вальгусная деформация локтевых суставов, низкорослость, лимфатические отеки кистей и стоп (весьма сходен с синдромом Тернера).

Другие признаки синдрома: *птоз*, *впаляя грудная клетка*, пороки правых отделов сердца (*стенная легочной артерии*), треугольное лицо и умственная отсталость. У мальчиков также встречаются крипторхизм или микропенис.

Синдром Клайнфельтера

Синдром Клайнфельтера, распространенность которого среди мужчин составляет 1:500, является самой частой причиной нарушений полового развития и бесплодия. Синдром обусловлен полисомией по X-хромосоме, для классического варианта характерен кариотип 47,XXY. У 30–50% больных симптомы гипогонадизма сочетаются с ожирением и варикозным расширением вен ног. Однако часто наблюдаются заболевания щитовидной железы, СД и ХОБЛ.

Первичная цилиарная дискинезия

Первичная цилиарная дискинезия — это аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, характеризующееся нарушением подвижности жгутиков сперматозоидов и *ресничек эпителия дыхательных путей* и обусловленное дефектами микротрубочек. Эти дефекты выявляются с помощью электронной микроскопии. Распространенный вариант первичной цилиарной дискинезии — *синдром Картагенера (situs inversus)*, бронхоэктазы, полипоз носа). Необходимо иметь в виду, что вторичная цилиарная дискинезия имеет совершенно другую природу, она наблюдается после облучения и лечения колхицином — ингибитором полимеризации микротрубочек.

Синдром гиперсекреции антидиуретического гормона

Синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона характеризуется гипонатриемией, гипоосмолярностью плазмы и выведением достаточно концентрированной мочи. Синдром может быть обусловлен избыточной нерегулируемой секрецией антидиуретического гормона или усилением действия антидиуретического гормона на клетки дистальных отделов нефрона. Уровень секреции антидиуретического гормона повышен у

95% больных с гипонатриемией. Этиологическими факторами при этом синдроме являются:

- опухоли, особенно *мелкоклеточный рак легкого*. Почти у 66% больных с мелкоклеточным раком нарушена способность почек выводить воду; степень этого нарушения зависит от тяжести опухолевого процесса. Клетки опухоли секретируют антидиуретический гормон или антидиуретический гормонподобные пептиды (обладающие иммунологическими и биологическими свойствами антидиуретического гормона), а также нейрофизин;
- синдром может быть вызван различными неопухолевыми процессами в легких: пневмониями, туберкулезом, БА, пневмотораксом, каверной, абсцессом, ИВЛ под положительным давлением, эмпиемой плевры, муковисцидозом. Патогенетическая связь между такими заболеваниями и синдромом гиперсекреции антидиуретического гормона до сих пор до конца неясна;
- дыхание под постоянным положительным давлением, активизируя барорецепторы системы низкого давления, также может вызывать синдром гиперсекреции антидиуретического гормона.

АПУДомы

Термин АПУД (аббревиатура английских слов: *amine* — амин, *precursor* — предшественник, *uptake* — поглощение, *decarboxylation* — декарбоксилирование) был предложен Н.С.Е. Pearse в 1966 г. для обозначения общих свойств разнообразных нейроэндокринных клеток. Совокупность этих клеток была названа системой АПУД. Все клетки АПУД способны накапливать триптофан, гистидин и тирозин и превращать их путем декарбоксилирования в медиаторы — серотонин, гистамин и дофамин. Кроме того, любая клетка системы АПУД способна синтезировать многие пептидные гормоны.

Клетки системы АПУД локализируются в гипоталамусе, гипофизе, периферических ганглиях автономной нервной системы, параганглиях, мозговом веществе надпочечников, ЦНС, С-клетках щитовидной железы, парашитовидных железах, слизистой ЖКТ, меланоцитах, а также в *слизистой дыхательных путей* (нейроэндокринные клетки легких).

Как правило, каждая клетка системы АПУД секретирует какой-либо один медиатор или гормон. Однако некоторые из них одновременно секретируют и медиатор, и гормон. Так, *мелкоклеточный рак легкого* нередко секретирует адренокортикотропный гормон и вызывает синдром Кушинга. Интересно, что в 1928 г., за 4 года до того, как Н.В. Cushing описал симптомокомплекс, которому было присвоено его имя, W.H. Brown наблюдал у больного раком легкого клиническую картину,

характерную для повышенной активности коры надпочечников.

Ортоэндокринные АПУДомы желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы

Ортоэндокринные АПУДомы ЖКТ и поджелудочной железы — карциноиды — встречаются чаще всего. Они развиваются в любом месте ЖКТ, включая пищевод, желудок, двенадцатиперстную кишку, тонкую кишку, аппендикс, толстую и прямую кишку, желчные протоки, поджелудочную железу и печень. Но кроме этого, карциномы могут возникать в гортани, тимусе и в *легких*, секретируя при этом серотонин, брадикинин, гистамин и др. У больных с этими опухолями развивается *карциноидный синдром*.

ВИПома

ВИПома — эта опухоль исходит из островковых клеток поджелудочной железы и секретирует вазоактивный интестинальный пептид. В норме вазоактивный интестинальный пептид образуется только клетками слизистой кишечника. Но источником вазоактивного интестинального пептида оказываются также *мелкоклеточный рак легкого* и нейробластома.

Синдром множественно эндокринной неоплазии

Как ортоэндокринные, так и параэндокринные АПУДомы довольно часто встречаются в определенных сочетаниях. Заболевания, вызванные несколькими АПУДОмами, из разных эндокринных желез, относят к синдромам множественно эндокринной неоплазии. Эти синдромы генетически детерминированы и наследуются аутосомно-рецессивно. Они могут быть обусловлены не только АПУДОмами, но и гиперплазией клеток системы АПУД. Разные нарушения могут проявляться одновременно, но чаще проявляются последовательно, с интервалом в несколько лет.

Так, панкреатический полипептид в норме секретируется РР-клетками островков и в физиологических концентрациях действует как антагонист холецистокинина, т.е. подавляет секрецию панкреатического сока и расслабляет гладкие мышцы желчного пузыря. Но у больных *муковисцидозом* с поражением поджелудочной железы уровень панкреатического полипептида понижен. Таким образом, его действие как антагониста холецистокинина ослаблено.

Заключение

Необходимость разобращения порочных кругов развития легочных осложнений при эндокринных заболеваниях не вызывает сомнения. Это в очередной раз подчеркивает важность комплексного подхода в диагностике, как можно более раннего патогенетического лечения, а также коррекции дыхательных и метаболических расстройств.

К сожалению, невозможно с уверенностью предсказать динамику развития различных расстройств дыхания у эндокринных больных, но необходимо разрабатывать и проводить комплекс лечебных и профилактических мероприятий, приводящих к стойкой ремиссии основного заболевания.

Список литературы

См. 

18.5. Нейромышечные заболевания и респираторные осложнения

Е.Р. Лебедева, И.В. Лещенко

Введение

Респираторные осложнения, главным образом пневмония и ДН, являются одними из наиболее частых случаев заболеваемости и смертности при нейромышечных заболеваниях [1, 2]. Нейромышечные заболевания могут воздействовать на функцию дыхательной системы на различных уровнях нейромышечного аппарата, начиная со спинного мозга и заканчивая периферическими нервными волокнами, нейромышечной передачей и собственно на уровне мышц. В табл. 18.8 перечислены нейромышечные заболевания, влияющие на дыхание.

Таблица 18.8. Нейромышечные заболевания, влияющие на систему органов дыхания

Локализация	Заболевание
Спинальный мозг	Травма Опухоли Сирингомиелия Полиомиелит Боковой амиотрофический склероз Столбняк Отравление стрихнином
Двигательные нервы	Травматические поражения Нейропатии. Инфекция СД
	Хронический алкоголизм Идиопатические причины
Нервно-мышечное соединение	Миастения Ботулизм Отравление фосфорорганическими соединениями Токсическое влияние антибиотиков
Мышцы	Прогрессирующие дистрофии Миотония. Миопатии

Нарушения дыхательной функции при нейромышечных заболеваниях

Функция легких

Основным респираторным проявлением нейромышечных заболеваний является ограничение дыхательной функции в связи с ослаблением сократительной активности дыхательной мускулатуры, в силу чего становится невозможным создание отрицательного давления внутри грудной клетки для полного вдоха или положительного давления, необходимого для полного выдоха. Кроме того, для пациентов с нейромышечной патологией характерно частое поверхностное дыхание, что нарушает респираторную функцию и приводит к увеличению отношения мертвого пространства к объему воздуха, циркулирующего в легких. Это также предрасполагает к возникновению базальных ателектазов и, возможно, более распространенных микроателектазов. И для детей, и для взрослых, страдающих нейромышечными заболеваниями, характерна ригидность грудной клетки, что, возможно, связано с хроническим нарушением ее подвижности [3].

При тяжелых нарушениях функции инспираторной мускулатуры может возникнуть ДН даже при отсутствии выраженных нарушений со стороны легких или грудной клетки. В случае же их сочетания даже относительно небольшое ослабление функции инспираторных мышц приводит к ДН [4]. Ослабление функции экспираторных мышц в меньшей степени нарушает дыхательную и вентиляционную функцию легких, что обусловлено эластичностью всех отделов дыхательной системы, за счет чего создается дополнительное давление, необходимое для выдоха.

Сжатие ткани легких или ригидность грудной клетки является еще одним наиболее частым осложнением нейромышечных заболеваний [5]. Это напрямую связано со снижением объема легких, что является характерным для всех нейромышечных заболеваний. Непосредственными причинами могут быть формирование микроателектазов, снижение поверхностного натяжения, нарушения эластичности волокон интерстициальной ткани легких, а также комбинация нескольких из этих факторов. Очевидно, что нарушение подвижности легочной ткани возникает только при сравнительно длительно текущих заболеваниях.

Нарушения регуляции дыхания

Повышенная регуляторная активность

При большинстве нейромышечных заболеваний, даже осложненных дыхательной недостаточностью, уровень регуляции дыхания остается нормальным или несколько повышенным [6], но уровень механического ответа на нервные импульсы снижен [6, 7].

Снижение регуляторной активности

В противоположность этому для пациентов с тетрапарезом и врожденной миопатией или миотонической дистрофией характерно снижение уровня регуляторной активности, что проявляется в виде недостаточного вентиляторного ответа при гиперкапнии, гипоксии или при обоих состояниях. Причиной этого могут быть нарушения функции каротидного тела или хеморецепторов продолговатого мозга. У таких пациентов, как правило, наблюдаются небольшие или умеренные нарушения функции дыхательных мышц, и у них часто сохранен вентиляционный ответ на физическую нагрузку. Гиперкапния при этом присутствует во время сна.

Нарушения дыхания, связанные со сном

Нарушения сна очень часто наблюдаются при нейромышечных заболеваниях. Высокая частота возникновения апноэ первично центрального происхождения и гипопноэ наблюдается при различных нейромышечных патологических состояниях, в том числе при параличе диафрагмы, постполиомиелитном синдроме, боковом амиотрофическом склерозе и миотонической дистрофии [8]. Первично обструктивные апноэ характерны для пациентов с тетрапарезом и детей с различными нейромышечными заболеваниями. Гипопноэ и снижение S_aO_2 , чаще происходят в фазе быстрого сна, когда подвижность мышц шеи и грудной клетки угнетена. Наиболее важными следствиями нарушений дыхания во время сна при нейромышечных заболеваниях являются гипоксемия, нарушения функции правого желудочка, а также снижение когнитивных функций [9].

Аспирация и кашель

Многие пациенты, страдающие нейромышечными заболеваниями, склонны к повторным аспирациям, особенно при состояниях, при которых страдают структуры продолговатого мозга, как например: при боковом амиотрофическом склерозе, миастении или рассеянном склерозе. Следствием этого может быть возникновение острой обструкции дыхательных путей, пневмония или формирование бронхоэктазов. В силу того, что экспираторная группа мышц имеет особое значение для эффективного откашливания, ослабление их сократительной функции нарушает элиминацию легочно-бронхиального секрета и понижает сопротивляемость к легочной инфекции.

Обструкция верхних дыхательных путей

При нейромышечных заболеваниях повышается риск обструкции верхних дыхательных путей в связи с аспирацией в них пищи или инородных тел. Кроме того, пациенты со сниженной сократительной способностью бульбарных мышц склонны к развитию функционального типа обструкции верхних дыхательных путей по причине

неадекватной абдукции верхних дыхательных путей во время фазы вдоха [10].

Кифосколиоз

При выраженном и несбалансированном нарушении со стороны мышц, поддерживающих позвоночник, кифосколиоз является часто встречающимся осложнением при некоторых нейромышечных заболеваниях, например при полиомиелите и мышечной дистрофии Дюшена [11]. В выраженных случаях кифосколиоз приводит к повышенному расходу кислорода во время дыхательных движений. Кифосколиоз в сочетании со снижением сократительной функции дыхательных мышц приводит к повышению риска развития ДН.

Тромбоэмболия легочной артерии

Риск развития тромбоэмболии легочной артерии всегда высок у лежащих больных, в том числе при нейромышечной патологии. Этот риск особенно высок у пациентов с параличами вследствие травм или повреждений спинного мозга. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии с помощью антикоагулянтов приносит высокий эффект и, несмотря на существенную возможность возникновения геморрагических осложнений, снижает общий уровень смертности у таких пациентов [12].

Оценка дыхательной функции при нейромышечных заболеваниях

Общий осмотр

Уровень сознания пациента и особенности дыхательных движений позволяют сделать выводы о риске аспирации или об угрозе или развитии дыхательного ацидоза. Исследования легких позволяют обнаружить симптомы ателектатических осложнений или пневмонии, а также различную подвижность легких, как, например, при одностороннем параличе диафрагмы. С помощью пальпации видимых мышц, принимающих участие в дыхании (грудинно-ключично-сосцевидных, лестничных, межреберных, мышц передней брюшной стенки), можно установить уровень их сократительной активности и признаки атрофии. Движения брюшной стенки во время вдоха, наиболее хорошо видимые в положении лежа, дают информацию о сокращении диафрагмы. Парадоксальное втягивание брюшной стенки на вдохе свидетельствует о диафрагмальных нарушениях или парезах.

Инструментальная диагностика

Рентгенография грудной клетки дает важную информацию о таких осложнениях как пневмония, ателектазы, кифосколиоз и др. С ее помощью могут быть обнаружены специфические признаки некоторых состояний, как, например, односто-

ронне приподнятый купол диафрагмы при одностороннем параличе диафрагмального нерва. В силу того что мнимое или реальное поднятие купола диафрагмы может наблюдаться и при ряде других односторонних заболеваний легких и плевры (долевые ателектазы, диафрагмальная грыжа и др.), в этих случаях всегда необходимо проверить функциональное состояние диафрагмы и *n. phrenicus* с помощью дополнительных исследований, прежде всего рентгеноскопического или (еще лучше) ультразвукового мониторинга подвижности диафрагмы [13]. При резком вдохе, при котором происходит кратковременное, но сильное сокращение диафрагмы, здоровая ее половина резко опускается, а пораженная поднимается вследствие возникающего разрежения в грудной клетке.

Газовый состав артериальной крови

Пульсоксиметрия широко используется для диагностирования гипоксемии как во время движения, так и во время сна. Тем не менее, этот метод оказывается недостаточным для дифференциальной диагностики причин этого состояния, которыми могут быть как гиповентиляция легких, так и другие причины. При подозрении на ДН необходимо измерение рН и $p_a\text{CO}_2$.

Функциональные тесты

Характерными являются признаки ограничения функции дыхания с хорошо сохранными показателями форсированного выдоха, так как эластичность и упругость легких при этом выше нормальных, а дыхательные пути свободны. Остаточный объем, как правило, сохранен [13]. ЖЕЛ обычно снижена. У пациентов с ослабленной функцией бульбарных мышц, но с сохраненной функцией мышц инспираторной группы *петля потока—объема* может иметь более плоский инспираторный участок, на основании чего можно предполагать обструкцию в экстраторакальных отделах дыхательных путей. Однако при низких показателях потока воздуха, связанных со слабым вдохом или снижением функции инспираторных мышц, может наблюдаться аналогичная картина. Все пациенты с нарушениями функции мышц должны в обязательном порядке проходить обследование с помощью легочных и респираторных функциональных тестов.

Характеристика дыхательных нарушений при нейромышечных заболеваниях

Диафрагмальный паралич

Одно- или двусторонний паралич диафрагмы, часто называемый эвентрацией диафрагмы, является довольно частой клинической находкой.

Наиболее частой причиной одностороннего паралича диафрагмы являются состояния после оперативных вмешательств на открытом сердце, а также у пациентов, перенесших трансплантацию легкого. Повреждение диафрагмального нерва наблюдается у 2–20% пациентов при таких операциях [15].

Клиническая манифестация диафрагмального пареза зависит от степени мышечного поражения, одно- или двусторонней локализации процесса, скорости его развития, наличия или отсутствия других заболеваний органов дыхания.

Послеоперационная диафрагмальная дисфункция

Сравнительно умеренные и временные формы изолированной диафрагмальной дисфункции возникают после перенесенных операций на верхних отделах брюшной полости и после торакотомии [17]. После абдоминальных операций происходит снижение общей емкости легких, ЖЕЛ, объема форсированного выдоха. Их восстановление происходит через 2–7 дней. Послеоперационная диафрагмальная дисфункция, несомненно, приводит к возникновению ателектазов, гипоксемии и увеличивает риск хирургической заболеваемости. Меры для улучшения экскурсии легких включают в себя дыхательную гимнастику и в тяжелых случаях подачу кислорода под давлением через нос.

Поражения спинного мозга

Общие аспекты

Причины серьезных поражений функции спинного мозга могут быть различными, но примерно 3/4 из них связано с травмами. Остальные причины включают СД, эпидуральные абсцессы, опухоли (особенно метастатические новообразования), сосудистые нарушения, поперечный миелит и сирингомиелию. Очевидно, что начало заболевания является острым в случае травмы, но в остальных случаях оно может быть подострым или хроническим. Тем не менее конечный результат одинаков, и мы сфокусируемся на поражениях спинного мозга травматической этиологии.

Повреждение спинного мозга носит катастрофический характер с многочисленными тяжелыми последствиями. Многие проявления, которые не имеют изначально прямого воздействия на систему дыхания, оказывают непрямой эффект на нее. Главные нереспираторные осложнения включают в себя тяжелую депрессию, неподвижность, потерю функций мочеиспускания, сексуальной функции, возникновение пролежней и трофических язв, а также инфекции кожи и мочевыводящих путей. Эти состояния, а также иногда меры, используемые при их лечении, predispose к нарушению трофики, снижению массы непарализованных мышц, а также к инфекциям дыхательных путей, прежде всего пневмонии, которая

является наиболее частой причиной смерти таких больных [2, 13].

Поражения верхних шейных отделов спинного мозга

Клинические проявления

Поражения выше сегмента С3 приводят к полному параличу дыхательных мышц. Такие пациенты абсолютно неспособны дышать и говорить, а также кашлять. Повреждения ретикулоспинальных путей в передней части верхних шейных отделов спинного мозга полностью устраняют возможность авторегуляции дыхания, за исключением ограниченной части *mm. Sternocleidomastoidei* и *m. trapezius*, которые получают дополнительную иннервацию от *n. Accessorius* (XI). В связи с этим подобные повреждения приводят к формированию синдрома центральной альвеолярной гиповентиляции. При повреждениях более латерально расположенных кортикоспинальных путей самостоятельное дыхание становится невозможным, но сохраняются механизмы центральной регуляции дыхания [14].

Среди симптомов доминируют апноэ и одышка, которые усиливаются в положении сидя, и нарушение выведения секрета из дыхательных путей. Физикальное исследование при кратковременном прерывании механической вентиляции позволяет установить наличие апноэ или выраженное инспираторное сокращение грудино-ключично-сосцевидной и трапециевидной мышц. Наблюдается их гипертрофия при одновременном развитии атрофии остальных мышц. Диафрагмальные дыхательные экскурсии отсутствуют, положение диафрагмы не изменяется при переходе из положения лежа в положение сидя.

Функция легких

Показатели легочной функции у таких больных имеют большой разброс. Как правило, дыхание частое и поверхностное [17]. ЖЕЛ — не более 20% от нормы. У пациентов с поражением верхних шейных отделов спинного мозга в процесс вдоха наряду с грудино-ключично-сосцевидными мышцами также вовлекаются *mm. Trapezius, mylohyoideus, sternohyoideus, platysma*. У пациентов с повреждением спинного мозга на уровне шейных сегментов наблюдается ГРБ.

Поражения средних и нижних отделов спинного мозга

Клинические проявления

Наиболее важным клиническим проявлением является степень корреляции дефицита вдоха и выдоха с уровнем повреждения спинного мозга, что определяется при обследовании периферических сенсорных и моторных функций. Гипотетически считается, что на это оказывает влияние ряд факторов, что любая травма приводит к многочисленным анатомически непостоянным, а не четко топически локализованным повреждениям спинного мозга. Имеет значение и то, что в процесс респираторных движений включаются

мышцы, которые обычно не участвуют в дыхательных движениях [18].

Функция дыхательных мышц

Можно ожидать, что при квадриплегиях невозможен выдох более сохраненной функциональной остаточной емкости, так как при этом парализованы экспираторные мышцы [19].

Генерализованные нейромышечные заболевания

Заболевания имеют разнообразную этиологию. Их общей чертой является вовлеченность всей дыхательной мускулатуры, и ослабление тонуса дыхательных мышц носит симметричный характер. Они могут быть разделены на заболевания с острым началом и с более прогрессирующим по времени развитием.

Заболевания с острым началом развития

Острая воспалительная полинейропатия — синдром Landry–Guillain–Barr–Strohl

Острая воспалительная полинейропатия относится к приобретенным демиелинизирующим нейропатиям. Факторами риска являются грипп и гриппоподобные инфекции, некоторые вирусные экзантемы и другие заболевания вирусной и микоплазменной этиологии. При острой воспалительной полинейропатии ярко проявляются эффекты острого ослабления дыхательных мышц, потому что восходящий характер паралича вовлекает в процесс изначально мышцы передней брюшной стенки и грудной клетки, и лишь позже — мышцы гортани и глотки, а также в связи с отсутствием иных осложнений, характерных для ботулизма и заболеваний токсической этиологии. Клиническая картина развивающейся ОДН за счет ослабления тонуса дыхательных мышц характеризуется симптомами прогрессирующего пареза и одышки, затруднениями откашливания и позднее дисфагией и нарушением речи [19]. Физикальное исследование выявляет симптомы пареза конечностей и тела, но исследование функции дыхания изначально показывает лишь тахипноэ. Впоследствии присоединяются поперхивание и нарушение голоса.

Основными показателями для анализа являются ЖЕЛ, максимальное давление на вдохе и трансдиафрагмальное давление. Со стороны показателей газового состава крови наблюдается гипоксемия с повышением альвеолярно-артериального градиента $p\text{CO}_2$, и низкого $p_a\text{CO}_2$. $p_a\text{CO}_2$ повышается выше нормы только при снижении ЖЕЛ до очень низких значений, обычно менее 1/3 от нормы. Особо следует отметить, что сочетание одышки, тахипноэ, снижения ЖЕЛ и низкого $p_a\text{CO}_2$ является предвестником развития ДН, по поводу чего пациенты должны получать адекватную терапию для предотвращения гиперкапнии.

Основными осложнениями во время лечения являются тромбоэмболия легочной артерии и мозжечковые кровоизлияния. К осложнениям относятся аспирация, ателектазы, пневмония, пролежни и трофические язвы, трофические нарушения [19]. Продолжительное течение острой воспалительной полинейропатии является показанием для трахеостомии.

Myasthenia gravis

Myasthenia gravis является заболеванием моторного звена нейромышечной дуги. Мышечный парез сопровождается повторяющимися мышечными сокращениями. Развитие заболевания может быть ограничено только глазными и глазодвигательными мышцами, но оно очень часто захватывает также мышцы конечностей и тела. ДН является одним из наиболее тяжелых осложнений. При слабой степени выраженности *Myasthenia gravis* наблюдается небольшое снижение мышечного тонуса, более выраженного со стороны экспираторных мышц, чем инспираторных [20].

Снижение функциональных показателей дыхания пропорционально выраженности пареза мышц, но остаточный объем сохранен. Респираторные мышцы могут быть вовлечены в процесс больше, чем остальные группы мышц [21]. Основными проблемами при лечении пациентов с *Myasthenia gravis* являются хирургические осложнения (особенно после тимэктомии) [22], миастенические кризы [23] и холинергические кризы, каждый из которых приводит к развитию ОДН, в ряде случаев — на длительный период времени.

Эффект антихолинэстеразной терапии проявляется в снижении пареза респираторных мышц, улучшении показателей объема легких и потоковых показателей на вдохе и выдохе, не влияя на частоту дыхания [24]. Остаточный объем легких и транспульмональное давление при этом объеме увеличиваются, что позволяет сделать вывод, что на фоне улучшения тонуса мышц происходит повышение упругости и эластичности наружной части грудной клетки. Неостигмина метилсульфат повышает сократительную активность мышц, но имеет сравнительно небольшой эффект на их утомляемость. Развитие *Myasthenia gravis* связано с появлением антител к IgG, которые связываются с ацетилхолиновыми рецепторами скелетных мышц. Действие антихолинэстеразных препаратов связано с временным повышением концентрации ацетилхолина. Кортикостероиды в некоторых случаях имеют более продолжительный эффект, но их применение не всегда приводит к успеху в лечении. В таких случаях для удаления антител к IgG из плазмы крови показан плазмаферез. Может понадобиться от 3 до 5 сеансов, так как в периферической крови содержится не более половины антител, а для достижения ремиссии заболевания необходимо снижение концентрации антител на 70%. Есть сообщения об эффективности внутри-

венного введения иммуноглобулина при обострении *Myasthenia gravis*, с небольшими побочными явлениями, эффект при этом сохраняется до нескольких месяцев [25].

Синдром Ламберта–Итона

Развитие синдрома Ламберта–Итона, как и *Myasthenia gravis*, связано с аутоиммунными нарушениями, приводящими к нарушениям нейромышечной передачи. В отличие от *Myasthenia gravis*, при синдроме Ламберта–Итона мышечный тонус повышается при проведении повторных тестов [26]. Почти в 50% случаев синдром Ламберта–Итона возникает на фоне мелкоклеточного рака легких. При этом продуцируются антитела к пресинаптическим калиевым каналам. Общим симптомом является снижение сократительной активности диафрагмы, достаточное для развития ДН. Улучшение достигается на фоне успешной терапии первичного онкологического процесса. Внутривенное введение иммуноглобулина [27] или производных аминопиридина, блокирующих калиевые каналы, приносит кратковременное улучшение.

Ботулизм

Ботулизм — серьезное заболевание с высокой смертностью, обусловленное нейротоксином, выделяемым *Clostridium botulinum*. Токсин адсорбируется из ЖКТ или раневых поверхностей, а также из воздуха. В связи с этим в последнее время обращается особое внимание на его возможное использование при террористических актах [28]. Нейротоксин приводит к пресинаптической блокаде нейромышечной передачи, нарушая таким образом высвобождение ацетилхолина. Классическими симптомами являются нарушение зрения, глотания, речи, сухость во рту, одышка, тошнота, рвота, диарея, слабость и головокружение. Внешние симптомы включают в себя птоз, парез мышц, окружающих глазное яблоко, нарушение реакции зрачка, дизартрию и выраженный парез мышц.

ДН развивается часто. Пациенты, нуждающиеся в ИВЛ, имеют более выраженную одышку, гастроинтестинальные симптомы, птоз, тахипноэ и снижение мышечного тонуса, чем пациенты, не нуждающиеся в ИВЛ. Развитие ДН может быть неожиданным, даже в случае если лечащий врач оказывает все необходимое внимание с учетом тяжести одышки, тахипноэ, снижения ЖЕЛ и максимального респираторного давления. Как и при других нейромышечных заболеваниях, гиперкапния развивается быстро на фоне прогрессирования пареза дыхательных мышц.

Течение заболевания может быть длительным, при этом длительное время могут сохраняться одышка и повышенная утомляемость. Тем не менее на фоне адекватной терапии удалось достигнуть снижения уровня смертности при ботулизме до 10% за счет применения тривалентного лошадиного антитоксина [29].

Одышка и повышенная утомляемость могут сохраняться в течение нескольких лет после перенесенного заболевания, даже после того, как функциональные показатели дыхания вернулись к норме [30]. Снижение переносимости к физической нагрузке проявляется одышкой, развитием поверхностного частого дыхания, снижением максимального потребления кислорода. Это может быть связано с низкой адаптированностью сердечно-сосудистой системы, быстрой утомляемостью мышц нижних конечностей или с низкой мотивацией. В ряде случаев при этом возникало нарушение нормальной функции дыхательных мышц.

Отравления органическими фосфатами

Высокотоксичные органические фосфаты и карбонаты (паратион, малатион, карбарил) используются в виде инсектицидов в сельском хозяйстве. Подобные им четвертичные органические фосфаты используются в нейропаралитических газах. Эти соединения вызывают мышечный паралич и другие побочные эффекты, потому что, как и антимиастенические лекарственные средства (эндрофоний[®], физостигмин, неостигмина метилсульфат, пиридостигмина бромид), ингибируют ацетилхолинэстеразу и приводят к избыточному накоплению ацетилхолина в нейромышечных синапсах и других холинергических синаптических образованиях. При отравлениях проявляются М- и Н-холинергические эффекты. Первые выражены в виде повышенной потливости, слюноотделения, тошноты, рвоты, диареи, брадикардии и снижения АД. К Н-холинергическим симптомам относятся слабость, мышечные подергивания и паралич. К симптомам со стороны ЦНС относятся нарушение ориентации, атаксия, снижение рефлексов, судороги и кома. Респираторные проявления возникают в виде спазма гортани, повышенной трахеобронхиальной секреции, бронхоспазма, пареза дыхательных мышц и снижения центральной регуляции дыхания.

Для снижения мускариноподобных симптомов применяются высокие дозы атропина, для восстановления нейромышечной передачи назначается пралидоксим. Начальные дозы атропина — 2–4 мг, лучше внутривенно, с повторным введением через каждые 5–10 мин до полного исчезновения мускариноподобных симптомов. Пралидоксим вводится взрослым в дозе 1–2 г внутривенно как можно скорее.

Токсические эффекты антибиотиков

ДН может развиваться после введения антибиотиков из группы аминогликозидов и полимиксина [31]. Риск особенно высок у больных с *Myasthenia gravis* и почечной недостаточностью. Симптомы сходны с симптомами при ботулизме: диплопия, дисфагия, дизартрия, одышка. Симптомы могут спонтанно исчезать через несколько часов или дней после отмены антибиотиков. Антихолинэстеразные

препараты эффективны для снятия симптомов аминогликозидной блокады нейромышечной передачи, однако они не эффективны при развитии токсических эффектов полимиксина В.

Многие другие лекарства, среди которых блокаторы кальциевых каналов, β -блокаторы, антиревматические препараты и диуретики, могут влиять на функцию дыхания [31]. В большинстве случаев их побочные эффекты клинически не проявляются. Тем не менее, пациенты с миопатиями иного генеза могут быть более подвержены побочным нейропатическим и миопатическим эффектам этих препаратов.

Заболевания с постепенным развитием

Этиология

В большинстве случаев симптомы генерализованных нейромышечных заболеваний развиваются подостро или хронически, хотя в отдельных случаях они могут возникать быстро. К наиболее важным генерализованным нейромышечным заболеваниям относятся боковой амиотрофический склероз, различные виды мышечных дистрофий и многие миопатии. Миопатии, при которых в процесс вовлекаются дыхательные мышцы, разнообразны по этиологии: они могут быть врожденными, связанными с инфекциями или СД, индуцированными стероидами, алкоголем или нарушениями в питании, а также могут быть связаны с аутоиммунным воспалением.

Клинические проявления

Продолжительность клинического течения может варьировать в зависимости от этиологии. При боковом амиотрофическом склерозе ожидаемая продолжительность жизни составляет 3–4 года с момента появления симптомов, смерть при этом, как правило, наступает в связи с пневмонией или ДН [32]. Некоторые врожденные миопатии могут прогрессировать быстро, в большинстве случаев у взрослых они развиваются постепенно. Приобретенные миопатии развиваются медленно или быстро, состояние пациентов может стабилизироваться или может наблюдаться выздоровление в зависимости от устранения основной причины развития или адекватности лечения.

Как правило, пациенты отмечают слабость мышц конечностей еще до развития у них респираторных симптомов. В некоторых случаях заболевание начинается с респираторных симптомов. Парез мышц может быть со стороны верхних, нижних или обоих поясов конечностей. При отсутствии других заболеваний органов дыхания основными респираторными симптомами являются одышка на вдохе и утомляемость. По мере развития заболевания одышка наблюдается и в покое, возникают затруднения при откашливании, нарушения речи и глотания. У ряда пациентов могут быть утренние головные боли, сонливость в течение дня.

Дыхательная недостаточность

Снижение сократительной активности дыхательных мышц

При генерализованных нейромышечных заболеваниях сама по себе ДН не развивается только за счет снижения сократительной активности мышц. На ранних стадиях дыхательный дефицит возрастает, а $p_a\text{CO}_2$ снижается [33]. ДН, как правило, развивается быстро, даже если снижение сократительной активности мышц до критического уровня происходило длительное время. ДН часто сопровождается инфекциями органов дыхания не только потому, что дополнительная дыхательная нагрузка сопровождается повышенной секрецией, бронхоспазмом, отеком и тахипноэ, но также, вероятно, за счет цитокинин-индуцированного снижения сократительной активности мышц [34].

Лечение

При генерализованных нейромышечных заболеваниях всегда необходимы меры для улучшения откашливания и оттока секрета из дыхательных путей. Предложено несколько методов для улучшения откашливания при дисфункции дыхательных мышц. Например, синхронизация кашлевых толчков со сжиманием ассистентом мышц передней брюшной стенки. Эффективны также отдельные виды лечебной гимнастики. β_2 -агонисты способствуют улучшению оттока бронхиального секрета даже при отсутствии бронхиальной обструкции. При повышенной вязкости секрета рекомендуются муколитики, например ацетилцистеин в небулах. Следует иметь в виду, что использование ацетилцистеина в небулайзере может спровоцировать бронхоспазм у пациентов с БА или гиперреактивностью дыхательных путей. Назотрахеальная эвакуация, перкуссия, постуральный дренаж и даже бронхоскопия могут быть необходимыми для освобождения дыхательных путей от секрета.

Может использоваться дыхательная гимнастика, тренирующая инспираторные мышцы. При повреждениях на уровне нижних сегментов спинного мозга 6-недельная дыхательная гимнастика с форсированным вдохом и выдохом, совмещенная с мануальной инсuffляцией воздуха, позволяет удвоить ЖЕЛ, увеличить общую емкость легких на 10% и уменьшить остаточный объем на 25% [35]. Дополнительные исследования эффективности дыхательной гимнастики в менее продолжительные промежутки времени (4, 6, 8, 16 нед) показали меньшие, но также значительные улучшения функции дыхательных мышц [36], их выносливости, а также ЖЕЛ [36, 37]. Показатели ФВД возвращались к исходным значениям после прекращения исследования [36], что говорит о необходимости постоянной дополнительной дыхательной нагрузки.

Десять основных правил для лечения респираторных осложнений у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями

1. Оценка функции легких должна быть сделана у всех больных с нервно-мышечными заболеваниями, даже при отсутствии настоящих симптомов; кроме того, необходим последующий мониторинг.
2. Для выбора тактики лечения очень важно отличать быстро и медленно прогрессирующие заболевания.
3. Необходимо оценить наличие сердечно-сосудистых заболеваний и связанных с ними осложнений.
4. При наличии затруднений дренирования дыхательных путей необходимо применение физических методов улучшения дренажной функции бронхов (кинезистерапия).
5. Вентиляционная помощь показана, когда есть значительные нарушения ФВД ($\text{ОФВ}_1 < 50\%$ и/или $\text{ФЖЕЛ} < 50\%$), симптомы диафрагмальной дисфункции (ортопноэ) и/или тяжелая ДН, из-за гиповентиляции с гипоксемией и/или гиперкапнией и с признаками декомпенсированного ацидоза.
6. Правильный выбор оборудования и вентиляционного режима является основополагающим. Рекомендуются портативные респираторы, предназначенные для адекватного жизнеобеспечения.
7. Показания к использованию инвазивной механической вентиляции легких или НВЛ, трахеостомии должны быть индивидуализированы и требуют адекватного ухода.
8. В начале лечения постоянная связь с пациентом и его семьей, планирование тактики ведения больного имеют важное значение для выбора оптимальных терапевтических мероприятий, особенно инвазивной механической вентиляции и/или НВЛ.
9. Паллиативное лечение не должно быть отсрочено, если имеются показания для этого.
10. Желательна многопрофильная, скоординированная помощь всех специалистов, занимающихся ведением этих больных.

Оценка и последующее наблюдение за респираторными осложнениями у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями (E. Farrero и соавт., 2013)

1. При наличии респираторных нарушений: клиническая оценка, методы визуализации (лучевые методы диагностики органов дыхания), функциональные методы диагностики орга-

- нов дыхания (спирометрия, пикфлоуметрия), полисомнография; носовая сила вдоха, а также исследования в положении лежа на спине (по показаниям), бодиплетизмография и ДСЛ (по показаниям), пульсоксиметрия.
2. При наличии: клиническая оценка, скрининг-тесты, видеофлюороскопия.
 3. Оценка сердечно-сосудистых осложнений (при их наличии).
 4. *Медленно прогрессирующие нервно-мышечные заболевания:*
 - а) диспансерное наблюдение: последующие исследования каждые 6–12 мес;
 - б) клиническая оценка симптомов, функциональные методы диагностики органов дыхания (спирометрия, пикфлоуметрия), полисомнография; носовая сила вдоха, а также исследования в положении лежа на спине (по показаниям), бодиплетизмография и ДСЛ (по показаниям), пульсоксиметрия.
 5. *Быстро прогрессирующие нервно-мышечные заболевания:*
 - а) диспансерное наблюдение: последующие исследования каждые 2–4 мес;
 - б) клиническая оценка симптомов, функциональные методы диагностики органов дыхания (спирометрия, пикфлоуметрия), полисомнография; носовая сила вдоха, а также исследования в положении лежа на спине (по показаниям), бодиплетизмография и ДСЛ (по показаниям), пульсоксиметрия;
 - в) рекомендуется последующее лечение в многопрофильной клинике.

Поддержка дыхания

При прогрессирующих генерализованных нервно-мышечных заболеваниях с нарастающей угрозой развития ДН или уже развившейся ДН поддержка дыхания абсолютно необходима. Многие пациенты отказываются от традиционных методов поддержки дыхания: с помощью трахеостомии и ИВЛ, а также неинвазивных методов [38]. Действительно, качество жизни на фоне ИВЛ крайне низкое. Несомненно, обременительность методик и громоздкость оборудования, постоянная зависимость от него и риск его отключения при возникновении проблем с электроснабжением, поддержка его работы, а также его стоимость создают дополнительные психологические нагрузки для пациентов и членов их семей.

Несмотря на то что трахеостома облегчает доступ к дыхательным путям для удаления мокроты с помощью отсасывающего катетера, она лишает пациента возможности создавать высокое давление на выдохе для эффективного откашливания. Таким образом, если возможно, отсутствие трахеостомы несет в себе дополнительные выгоды.

Алгоритм лечения респираторных осложнений при нервно-мышечных заболеваниях (E. Farrero и соавт., 2013) (рис. 16.26)

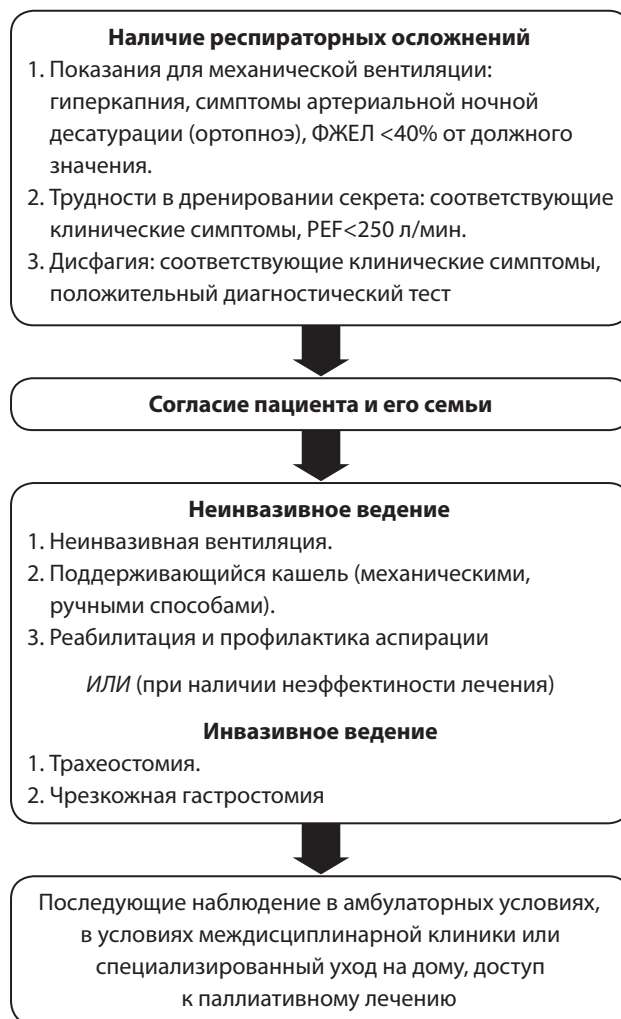


Рис. 18.26. Алгоритм лечения респираторных осложнений при нервно-мышечных заболеваниях

Методики неинвазивной механической поддержки дыхания

Основные методы неинвазивной механической поддержки дыхания основаны на следующих принципах: использование силы тяжести (функциональная кровать с изменяемым профилем), создание дополнительного внешнего давления на тело (абдоминальный пояс), отрицательного внешнего давления и дополнительного давления в дыхательных путях (маска).

Заключение

Различные типы нейромышечных расстройств приводят к развитию сходных респираторных нарушений. Функциональные тесты выявляют рестриктивные отклонения со снижением ЖЕЛ и общей емкости легких, остаточный объем часто повышен. В некоторых случаях наблюдается обструкция верхних отделов дыхательных путей. Тахипноэ является общим симптомом при большинстве нейромышечных заболеваний со снижением объема вдоха и выдоха. Остальные симптомы зависят от специфического заболевания и степени его тяжести.

Часты респираторные осложнения. Наиболее серьезным является ДН. Задержка CO_2 наблюдается при снижении сократительной активности инспираторных мышц более чем вдвое от нормы. Выраженность гиперкапнии зависит от выраженности снижения сократительной активности мышц. Существует постоянная угроза развития пневмонии в связи с нарушением откашливания, развития микроателектазов в связи с поверхностным дыханием и аспирацией у ряда пациентов. В некоторых случаях возможно развитие тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.

Специфическое лечение возможно при развитии ДН при некоторых нейромышечных заболеваниях. Тем не менее, поддерживающая терапия (дополнительная оксигенация, стимулирование кашля) и внимание к трофике могут предотвратить развитие ДН. Последние достижения в развитии неинвазивных методов поддержки дыхания и профилактики ДН в значительной степени способны повысить качество жизни таких больных.

Список литературы

См. @*

18.6. Респираторные проявления кифосколиоза

Г.Е. Баймаканова, С.Н. Авдеев

Введение

Сколиоз — боковое искривление позвоночника, которое было описано еще Гиппократом в 500 г. до нашей эры. Кифоз — это искривление позвоночника назад. Лордоз — искривление позвоночника вперед в передне-задней (медиальной) плоскости. Многие пациенты, у которых есть грудной сколиоз, ошибочно описываются как имеющие кифосколиоз, так как угол выпуклости ребер неверно принимается за кифотический компонент. Большинство случаев идиопатического сколиоза грудного отдела позвоночника включают элементы лордоза и скручивающего вращения (торсии) позвоночника вокруг своей оси [1].

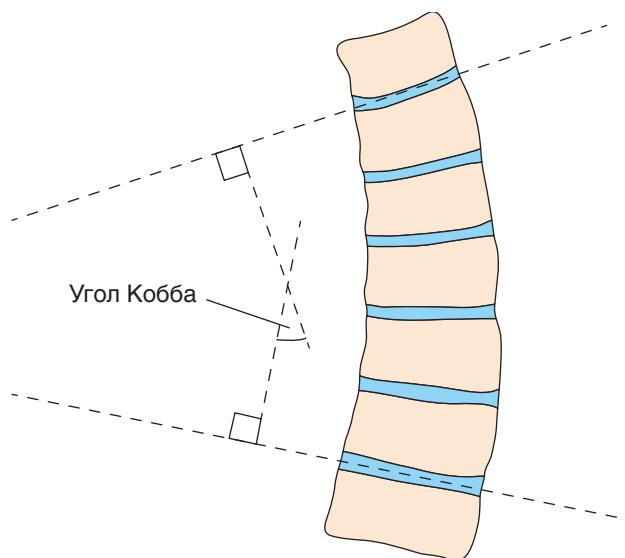


Рис. 18.27. Вычисление угла Кобба

Степень боковой кривизны выражается углом Кобба, который рассчитывается по рентгенологическим снимкам (рис. 18.27).

Эпидемиология и факторы риска

Искривление позвоночника является наиболее частой причиной деформации грудной стенки. Причины деформации грудной клетки приведены в табл. 18.9.

Наиболее часто встречается идиопатический сколиоз (80% случаев), когда причина его развития неизвестна. Врожденные формы сколиоза связаны с пороками развития позвоночника из-за неправильной сегментации, сращения позвонков, их недоразвития (полупозвонки) или ассоциированы с генетическими синдромами (спондило-костальный дизостоз, синдром Клиппел–Фейла или Гольденхара) [2].

Сколиотическое искривление более 35° наблюдают у 1 на 1000 населения, более 70° — у 0,1 на 1000 населения, и чаще у женщин. Примерно 3–4 ребенка на 1000 населения требуют наблюдения специалиста, а 1/3 пациентов — корректирующих или фиксирующих операций.

Идиопатический сколиоз у детей чаще встречается вместе с увеличением возраста матери и в более высоких социально-экономических группах населения. Связей между частотой сколиоза и порядком или сезоном рождения ребенка не обнаружено [2].

Классификация идиопатического сколиоза основывается также на возрасте наступления изменений позвоночника, приводящих к его искривлению:

- инфантильный (от рождения до 3 лет);
- детский (от 3 до 11 лет);
- подростковый (11 лет и старше).

Таблица 18.9. Классификация деформаций позвоночника

Деформации	Заболевания
1. Идиопатические	Идиопатический сколиоз
	Идиопатический кифоз
2. Врожденные	Костные аномалии
	Сколиоз
	Кифоз
	Аномалии спинного мозга
	Миелодисплазия
3. Синдромы, при которых развивается сколиоз	Нейрофиброматоз
	Синдром Марфана
	Несовершенный остеогенез
	Синдром Клиппел–Фейла
	Мукополисахаридозы
	Синдром Тричер–Коллинза
	Синдром Гольденхара
	Синдром Аперта
	Синдром Элерса–Данлоса
	Позвоночная и эпифизарная дисплазия
	Артрогрипоз
4. Деформации, связанные с нервно-мышечными заболеваниями	Церебральный паралич
	Полиомиелит
	Мышечные дистрофии
	Миопатии
	Наследственные сенсомоторные невропатии
	Атаксия Фридрейха
	Сирингомиелия
5. Приобретенные деформации	Операция/травма
	Инфекционное заболевание (туберкулез и др.)
	Лучевая терапия
	Опухоли (нейробластома, остеома, гемангиома, хордома, эозинофильная гранулема)

Сколиоз ассоциируется с различными врожденными синдромами. Так, при синдроме Марфана, который встречается у 1 на 5000 населения, приблизительно у 70% пациентов развиваются деформации позвоночника. Диагноз может быть подтвержден обнаружением гена синдрома Марфана, белка, синтезируемого фибриллином. Корреляции генотипа-фенотипа синдрома Марфана показывают взаимосвязь с тяжелыми мутациями у 25% лиц, при этом у 50% — во второй половине экзона (экзоны от 33 до 63) [3].

Ассоциации с другими синдромами могут возникнуть в результате мутаций в микроволокнах, которые взаимодействуют с фибриллином во внеклеточной матрице. Врожденная контрактурная арахнодактилия (синдром Билса), при кото-

рой часто встречается сколиоз, так же вызвана дефицитом фибриллина. Нейрофиброматоз типа I является мультисистемным заболеванием, где сколиоз — наиболее распространенное проявление костной патологии (10–30% больных), за который отвечает вероятный хромосомный локус на 17q11.

Генетическая основа идиопатического сколиоза до конца не известна, причинно-следственная связь может быть многофакторной. Предпосылкой для генетической причины послужили данные, показавшие заболеваемость идиопатическим сколиозом у 6,94%, 3,69% и 1,55% в первой, второй и третьей линиях родственников. Эти данные согласуются с результатами либо аутосомно-доминантного, либо многофакторного типа наследования.

Аутосомно-доминантный идиопатический сколиоз ассоциируется с хромосомным локусом 17p11. Напротив, врожденный сколиоз является относительно распространенной патологией среди лиц с врожденными пороками развития, врожденными аномалиями развития сердца и почек. Аутосомно-рецессивная форма врожденного сколиоза наблюдалась у мужских и женских сиблингов с единокровными родителями и была связана с отсутствием сегментации позвонков и сращением ребер [3].

Искривления позвоночника сопровождаются и нервно-мышечными заболеваниями. Сколиоз развивается у более чем 50% мальчиков с мышечной дистрофией Дюшена, часто у больных со спинальной мышечной атрофией типа I и типа II. Введение стероидной терапии в детском возрасте при мышечной дистрофии Дюшена предполагает уменьшение выраженности сколиоза за счет снижения скорости потери мышечной массы. Зависимость от инвалидной коляски в таких случаях наступает позже в подростковом возрасте. Увеличивается и ЖЕЛ, хотя количество проспективных РКИ по данному вопросу немногочисленно.

Сколиотическая деформация часто развивается как последствие торакотомии, проведенной в детстве или молодом возрасте.

Разработаны экспериментальные модели идиопатического сколиоза на мышцах, и список генов-кандидатов продолжает расти, что указывает на сложность взаимодействия генетических, экологических и связанных с развитием индивидуума факторов.

Идиопатический кифоз встречается редко. Степень выраженности кифоза увеличивается с возрастом и усугубляется при пероральной кортикостероидной терапии, развитии остеопороза.

Болезнь Потта, или туберкулез позвоночника, по-прежнему является частой причиной приобретенного кифоза в эндемичных по туберкулезу географических зонах.

Патофизиология

Деформация грудной клетки влияет на дыхательную и сердечную функцию. Значительный сколиоз или кифоз приводит к потере роста, поэтому для определения должных нормальных легочных объемов используется размах рук. Как правило, у пациентов, которые имеют искривление позвоночника больше 70°, наблюдаются значительные рестриктивные нарушения вентиляции.

Несмотря на то, как сколиоз и кифоз уменьшают объемы легких с развитием рестриктивных нарушений вентиляции, боковое искривление позвоночника имеет более значительное влияние на механические свойства грудной клетки. Общая емкость легких снижается при всех патологиях грудной клетки. При изолированном сколиозе ЖЕЛ и резервный объем выдоха уменьшаются

при относительной сохранности остаточного объема (табл. 18.10) [4]. Экспираторный поток снижен вследствие рестрикции, а не патологии воздухоносных путей. Обструктивные нарушения возникают редко, если человек не курит, не имеет сопутствующей астмы или перекручивания бронхов из-за сколиоза.

Таблица 18.10. Функция дыхания у больных с идиопатическим сколиозом

Параметры	Эффекты
ФЖЕЛ	Снижена
ОФВ ₁	Снижен
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	Нормальный
Остаточный объем	Нормальный
Общая емкость легких	Снижена
ДСЛ	Снижена
Коэффициент ДСЛ	Выше нормы, но снижена при наличии ЛГ

Взаимосвязь между легочными нарушениями и деформацией грудной клетки является сложной и не может быть определена только углом Кобба.

Выделяют четыре основные причины уменьшения ЖЕЛ: число позвонков, формирующих кривую искривления; близость кривой искривления к голове; угол Кобба; степень потери нормального грудного кифоза.

При паралитическом сколиозе легочные объемы снижаются не только из-за жесткости грудной клетки, но и из-за слабости инспираторных мышц.

Важным фактором, определяющим легочные объемы и работу дыхания, является комплаенс (податливость) грудной клетки. У пациентов с углом Кобба менее 50° комплаенс грудной клетки снижен минимально, при угле Кобба больше 100° — значительно. У пациентов с нервно-мышечными заболеваниями прямой связи между углом Кобба и комплаенсом грудной клетки не наблюдается, потому что слабость грудных мышц вносит независимый вклад в податливость грудной клетки. Изменения свойств грудной клетки при сколиозе не могут быть отнесены исключительно к механической деформации, так как снижение комплаенса грудной клетки отмечается и у пациентов, страдающих хронической мышечной слабостью дыхательных мышц при отсутствии сколиоза.

Первичная легочная патология у пациентов с идиопатическим сколиозом встречается редко. Сниженный комплаенс (растяжимость) легочной ткани обусловлен свойствами грудной клетки, кривая давление—объем смещается вправо. Это возникает в основном из-за изменения свойств альвеол вследствие хронической гиповентиляции.

У больных с нервно-мышечными заболеваниями осложняют течение болезни микро- и макротелектазы. По результатам КТВР легких микроателектазы встречаются относительно редко у меньшинства пациентов, страдающих слабостью дыхательных мышц. Пациенты с нервно-мышечными заболеваниями, бульбарными нарушениями и неэффективным кашлем подвергаются повышенному риску рецидивирующих пневмоний.

Выраженное боковое искривление позвоночника у некоторых пациентов может привести к перекручиванию бронхов и их обструкции. Это, в свою очередь, способствует развитию инфекции ниже места скручивания бронха.

Легочный фиброз, бронхоэктазы наблюдаются у пациентов с перенесенным туберкулезом, кисты встречаются у некоторых пациентов с нейрофиброматозом.

У пациентов со сколиозом коэффициент ДСЛ имеет тенденцию к повышению при низких значениях ДСЛ (см. табл. 18.10), так как экстраторакальная компрессия сжимает больше воздуха, чем кровь в легких, тем самым уменьшая альвеолярный объем [1].

При идиопатическом сколиозе отмечается нарушение функции дыхательных мышц. Снижение трансдиафрагмального давления и статического инспираторного давления было продемонстрировано у пациентов со сколиозом или подвергшихся торакопластике, даже при относительно небольших деформациях грудной клетки.

Другим фактором потери силы дыхательных мышц является снижение тонуса межреберных мышц во время REM-фазы сна с ночной гипоксемией, что не компенсируется дополнительной работой дыхания.

Нарушенный вентиляционный ответ на гиперкапнию, как правило, является вторичным по отношению к хронической задержке CO_2 у больных сколиозом. Однако нарушенный центральный драйв может осложнять течение некоторых нервно-мышечных заболеваний, например миотонической дистрофии, и может быть приобретенным у пациентов с полимиелитом. В целом, вентиляционный ответ увеличивается у больных с нервно-мышечными заболеваниями, чтобы компенсировать слабость дыхательной мускулатуры.

ЛГ является осложнением конечной стадии выраженной, нелеченной деформации грудной клетки [1]. Давление в легочной артерии повышается в покое и обратно коррелирует с $p_a\text{O}_2$. У некоторых пациентов с выраженным сколиозом наблюдается непропорциональное повышение давления в легочной артерии при физической нагрузке в отсутствие гипоксемии, так как жесткая грудная клетка не способна справиться с увеличением сердечного выброса при физической нагрузке. Дополнительной нагрузкой на гемодинамику являются ночная гиповентиляция и по-

вышение давления в легочной артерии. Точный уровень ночной гипоксемии, который приводит к развитию ЛГ, неизвестен, но тяжелая ночная гипоксемия при отсутствии лечения неизбежно ведет к ЛГ.

Взаимосвязь между легочной функцией, силой мышц, физической толерантностью изучалась в исследовании случай-контроль у пациентов с подростковым сколиозом и величиной угла Кобба больше 40° ($n=60$). Результаты сравнивали с данными 25 субъектов контрольной группы. У больных с подростковым сколиозом были легкие-среднетяжелые рестриктивные нарушения (ФЖЕЛ 86% от должных величин). Сила их дыхательных мышц, мышц конечностей и толерантность к физическим нагрузкам были снижены по сравнению с контрольной группой. В группе больных с подростковым сколиозом физическая толерантность составила 58% от должных величин с максимальным потреблением кислорода (60% от должных величин). Значения $p_a\text{O}_2$ при физической нагрузке оставались в пределах нормы. Следует отметить, что никакой связи между величиной угла Кобба, функцией легких и физической толерантностью не обнаружено [5]. Однако физическая активность коррелировала с функцией инспираторных, экспираторных мышц. Основной вклад, по данным множественного регрессионного анализа, вносила слабость мышц конечностей. Это позволяет предположить, что генерализованная дисфункция мышц является ключом объяснения ограничения физической активности пациентов при отсутствии выраженных вентиляционных нарушений [5].

Клиническая картина

Аномалии позвоночника лучше всего оценивают путем определения возраста манифестации, этиологии и расположения дуги сколиоза. При физикальном обследовании следует обращать внимание на кожные пятна цвета кофе с молоком, нейрофибромы. Синдром Марфана ставится на основании 2 из 3 критериев (поражение глаз, сердца и скелета). Тщательный поиск патологии сердца является обязательным у пациентов с ранним началом сколиоза, что связано с увеличением числа случаев врожденных пороков сердца. Каркасные поражения (полупозвонки, сращение ребер), обнаруженные рентгенологически, предполагают наличие врожденного сколиоза.

Пациент осматривается в положении стоя, затем при наклоне вперед, чтобы получить представление о степени боковой деформации ребер. Информативна оценка плечевой, тазовой симметрии, длины ног, походки. Нижняя часть спины осматривается для обнаружения стигм спинального дизрафизма. Каждому пациенту должно быть проведено полное неврологическое обследование.

Детальные исследования естественного течения нелеченного идиопатического сколиоза встречаются редко. Но чем моложе возраст манифестации, тем больше риск прогрессирования. Человек продолжает расти по крайней мере до 25 лет, в ходе роста позвоночник должен адаптироваться. Высокие и низкие грудные искривления вместе с грудопоясничными аномалиями — наименее устойчивые, чем поясничные деформации. Искривления, подверженные риску прогрессирования, чаще имеют врожденную недостаточность сегментации, инфантильный идиопатический сколиоз, нейрофиброматоз, выраженные паралитические искривления и сколиоз, связанный с прогрессирующим с детства нервно-мышечным заболеванием.

При подростковом идиопатическом сколиозе ключевыми факторами прогрессирования являются исходный потенциальный рост ребенка и величина дуги искривления. Оценка с использованием стандартных показателей зрелости скелета показала, что у детей с более выпуклой дугой (от 20° до 29°) при первоначальной постановке диагноза был риск прогрессирования 68%, в то время как у более зрелых подростков со сходными искривлениями позвоночника риск прогрессирования составил 23%. Наоборот, у незрелых детей с меньшей кривизной (5–19°) вероятность прогрессирования была 22%, в то время как зрелые дети имели лишь 1,6% вероятности прогрессирования. Кроме того, было показано, что дети при скелетной зрелости с дугой искривления менее 30° не наблюдали прогрессирования сколиоза в зрелом возрасте, в то время как большинство сколиозов с дугой >50° прогрессировали со скоростью примерно 1° в год.

У большинства пациентов, у которых есть искривление грудного отдела позвоночника, не развиваются кардиореспираторные проблемы. Однако важно определить минимальную вероятность возникновения таких проблем, проводить соответствующий мониторинг и коррекцию. Легочное сердце — основная причина смерти у пациентов с идиопатическим сколиозом грудного отдела позвоночника, в развитии которого играет важную роль возраст постановки диагноза. Branthwaite и соавт. показали, что у 90% пациентов с кардиореспираторными проблемами манифестация сколиоза была в возрасте до 5 лет [6].

ЖЕЛ $\leq 50\%$ от должных величин является предиктором респираторных проблем. В исследовании Branthwaite и соавт. средний возраст пациентов с идиопатическим сколиозом и дыхательной недостаточностью, которым была рекомендована респираторная поддержка, составил 49 лет, для лиц с перенесенным полиомиелитом — 51 год, с перенесенным туберкулезом позвоночника — 62 года [6]. Pehrsson и соавт. измеряли функцию легких в течение 20 лет у пациентов с идиопати-

ческим сколиозом. ДН развилась у 25% больных. Все пациенты имели ЖЕЛ менее 45% от должных величин, угол Кобба больше 110° [4].

Мониторинг пациентов с высоким риском должен включать:

- оценку одышки, переносимости физических нагрузок и ассоциированных лимитирующих факторов, частоты респираторных инфекций и симптомов ночной гиповентиляции;
- клиническое обследование;
- легочную функцию;
- анализ газов артериальной крови;
- измерение силы дыхательных мышц;
- рентгенографию органов грудной клетки и позвоночника.

Дополнительные исследования могут включать:

- МРТ позвоночника для визуализации спинного мозга и позвоночных аномалий;
- КТ грудной клетки для исключения пороков развития легких, структурных изменений бронхов (перекручивание);
- эхокардиографию, ЭКГ (являются обязательными для всех пациентов с врожденным или ранним началом сколиоза).

Снижение ЖЕЛ более чем на 15% от должных величин в положении лежа указывает на значительную слабость диафрагмы.

Дневная гиперкапния ассоциируется с ротовым давлением на вдохе менее 30% от должных величин. Важно вовремя заметить симптомы ночной гиповентиляции (утренние головные боли, плохое качество сна, частые пробуждения, ночная спутанность сознания, утрення анорексия). При наличии любого из этих признаков пациент должен пройти обследование во время сна (полисомнография). У больных наблюдается характерная картина ночной гиповентиляции с эпизодами десатурации, а также задержка элиминации CO_2 , наиболее выраженная в REM-сне.

У больных с выраженным сколиозом и астмой хрипы в легких могут быть не слышны из-за низкого воздушного потока. В этих случаях полезно проведение спирометрии и домашней пикфлоуметрии. Однофокусные хрипы могут указывать на перекрут, перегиб бронха, который может возникать у пациентов с выраженными формами сколиоза. Это, в свою очередь, может быть связано с развитием бронхоэктазов или гиперинфляцией дистального отдела легких. В этих случаях успешно используется стентирование бронхов.

Лечение

Консервативное лечение

Успех консервативного подхода зависит от возраста пациента, величины сколиотического угла на момент постановки диагноза и риска прогрессирования. Например, инфантильный идиопати-

ческий сколиоз может спонтанно регрессировать, в то время как подростковый сколиоз, скорее всего, склонен к прогрессированию.

Широко используются устройства крепления, бандажи Milwaukee и Cotrell, которые продолжают усовершенствоваться [1]. Цель бандажа — воссоздание нормального грудного кифоза, гиперэкстензии позвоночника, а также ограничение сгибания позвоночника вперед. Бандажи более эффективно работают при кифозе, чем сколиозе. При параличе периферическая скобка поддерживает позвоночный ствол, что особенно удобно в положении сидя. В этих случаях ЖЕЛ у пациентов обязательно измеряется с бандажом и без него.

Пациенты должны быть предупреждены о неблагоприятных последствиях курения и ожирения, при необходимости следует проводить интервенционные программы. Больным с рестриктивными нарушениями рекомендована вакцинация против гриппа и пневмококка.

Терапия бифосфонатами снижает риск развития остеопороза у женщин в постменопаузе, а также полезна и мужчинам. У пациентов с торакопластикой нужно не пропустить реактивацию туберкулеза.

Пациентам с синдромом Марфана может потребоваться терапия β -адреноблокаторами для уменьшения риска диссекции аорты. Поощряется физическая реабилитация, кроме больных с ЛГ и пациентов с синдромом Марфана.

ДН успешно лечится НВЛ в ночное время. Устройства с отрицательным давлением эффективны, но были вытеснены аппаратами НВЛ с положительным давлением. У пациентов на НВЛ со сколиозом показатель 5-летней выживаемости составляет около 80%, с перенесенным полиомиелитом — 100%, с перенесенным туберкулезом — более 90%. Вероятность нормальной или почти нормальной продолжительности жизни высока у лиц без прогрессирования сколиоза и использующих НВЛ до развития тяжелой ЛГ. НВЛ при развитии хронической ДН у больных со сколиозом нивелирует симптомы гиповентиляции, снижает число повторных госпитализаций [7–9]. Пациенты, использующие НВЛ, отмечают хорошее качество жизни, многие из них возвращаются на работу.

У больных со сколиозом НВЛ обеспечивает более благоприятный исход, чем длительная кислородотерапия. Так, в бельгийском ретроспективном исследовании пациентов с кифосколиозом, которые использовали только длительную кислородотерапию или НВЛ, однолетняя выживаемость была выше в группе НВЛ (100% против 66%) и была лучшей динамика уровней p_aO_2 и p_aCO_2 . Совсем недавно эти результаты были подтверждены в более крупной шведской когорте, у которых выживаемость была в 3 раза выше при использовании НВЛ, чем длительной кислородотерапии,

и не была связана с исходными значениями газов артериальной крови, полом или легочной коморбидностью [10].

НВЛ сочетают с кислородотерапией в ночное время, если не удастся достигнуть средней S_aO_2 выше 90%, несмотря на адекватный контроль p_aCO_2 . Доказательств того, что какой-либо один тип НВЛ/ИВЛ является лучшим у пациентов со сколиозом, недостаточно. Однако некоторые пациенты с врожденным или идиопатическим сколиозом могут потребовать относительно высоких уровней инфляции давления.

НВЛ может использоваться и для облегчения симптомов (одышка, легочное сердце) у пациентов с прогрессирующим течением болезни и при присоединении других условий. Выживаемость за 5 лет у пациентов с мышечной дистрофией Дюшена в настоящее время достигает 73%, многие пациенты доживают до 30–40 лет.

Показатель приверженности к НВЛ у больных с кифосколиозом колеблется в пределах 79 и 90% [11–13].

Инфекции органов дыхания резко ухудшают дыхание этих пациентов и могут вести к развитию ОДН, которая обычно требует госпитализации в ОРИТ и проведения НВЛ или ИВЛ [14]. В случае развития сепсиса/септического шока в ОРИТ у больных с кифозами, сколиозами не рекомендуется использовать НВЛ [15, 16], показана ИВЛ.

Хирургическое лечение сколиоза

Операции выполняются для исправления выраженной деформации и предотвращения прогрессирования, но не для улучшения функции легких. Сколиозы с углом более 45° считаются неприемлемыми. Меньший угол сколиоза связан с большей степенью вращения, с возможным развитием реберного горба. Однако даже самый лучший метод оперативного лечения полностью не выпрямляет позвоночник. У примерно 50% больных с наименьшим углом Кобба наблюдается эффект от инструментальной коррекции. Лучший результат отмечается при исходной хорошей гибкости позвоночника. Кроме того, чем больше степень вращения, тем меньше гибкость искривления позвоночника.

Спондилодез с последующим литьем в настоящее время во многих ситуациях заменен инструментальными системами. Эти системы обеспечивают distraction к вогнутой стороне позвоночника и сжатие с выпуклой стороны, что улучшает стабилизацию и уменьшает любую тенденцию к вращению. Инструментарий используется для стабилизации дуги сколиоза, а спондилодез — для предотвращения роста.

Чаще применяется задний доступ, но при выраженной деформации или очень жесткой дуге искривления требуется передний доступ, чтобы освободить дисковое пространство. Сочетание переднего и заднего доступа ассоциировано с

соматических нарушений, встречающихся в рамках патологии респираторной системы [37, 50, 59, 108].

Анализ эпидемиологических показателей частоты встречаемости психической патологии у пациентов с легочными заболеваниями затруднен в связи с тем, что оценка распространенности психических расстройств при патологии дыхательной системы в ряде случаев ограничивается малыми выборками, отдельными вариантами течения болезни (например, хрупкая или угрожающая жизни БА, БА легкого течения и т.д.), узкой профилизацией изучаемой патологии (туберкулез, ХОБЛ и пр.), а также применением различных инструментальных, оценочных методов и дескрипторов, затрудняющих достоверную валидизацию полученных данных.

Спектр психических нарушений при хронической легочной патологии достаточно широк и включает, по данным ряда авторов, преимущественно депрессивные (в пределах от 13,2 до 42%) [101, 141], тревожные (20,6–55%) [80, 101, 151], соматоформные (ипохондрические) (до 7%) [114] и личностные расстройства.

На сегодняшний день очевидно, что в патогенез ряда состояний, квалифицируемых в рамках патологии органов дыхания (БА, ХОБЛ, ГВС), существенный вклад вносит фактор личностного предрасположения. В многочисленных исследованиях сообщается о личностном факторе и сопряженности конституционального паттерна и легочной патологии. При этом большинство фундаментальных работ о значимости преморбидных свойств личности для формирования психических расстройств у больных легочными заболеваниями [57, 84, 85] выполнено в рамках психологически ориентированных исследований [7, 34, 70]. Патогномичный для пациентов с легочными заболеваниями (в частности БА) профиль личности ассоциируется с проявлениями алекситимии (затруднение в выражении и дифференциации собственных эмоций и телесных ощущений) [42, 54, 64, 74], повышенным уровнем нейротизма (неспособностью эффективно регулировать негативные эмоции (по van Egeren, 2009) [149, 25, 118, 119, 120, 121] и тревожности [63].

Необходимо отметить избирательность накопления психических расстройств, так или иначе связанных с патологией респираторной системы. Так, при ряде легочных заболеваний (в первую очередь саркоидоз и др.) преобладают астенические нарушения, при других (БА, ХОБЛ, ИЛФ) накапливаются нозогенные (тревожно-фобические, депрессивные, гипонозогнозические) и соматогенные расстройства (туберкулезная эйфория). И наконец, при некоторых нозологиях (в частности, при туберкулезе) отмечена высокая коморбидность с психическими заболеваниями.

Психические расстройства, реализующиеся в пределах системы органов дыхания (ипохондрическая *sinemateria*¹)

Соматизированные расстройства конституционального уровня (соматоперцептивная конституция/акцентуация²)

Одной из наиболее часто встречающихся аномалий соматопсихической сферы является невропатическая конституция [87, 126] с акцентуацией на функционировании органов респираторной системы.

Таких пациентов характеризует фиксация на деятельности дыхательного аппарата и акте дыхания. Душевные волнения, как положительные (радость), так и отрицательные (скорбь, страх, гнев), вызывают у них дыхательное беспокойство, оказывающее влияние на респираторную кривую (спазмы при вдохе, склонность к шумному дыханию с затруднениями выдоха, приступы углубленного и учащенного дыхания). Различные проявления диспноэ (тоскливые вздохи, приступообразная зевота, аэрофагия) чаще проявляются в субъективно значимых ситуациях (например, конфликты в семье или на работе, просмотр волнующей передачи, речевая нагрузка) и обычно не расцениваются как болезненные, а интерпретируются пациентами как «врожденная чувствительность к духоте» и/или следствие воздействия неблагоприятных средовых факторов [67]. Так, признаки диспноэ усугубляются в закрытых, «душных» помещениях, возникают в присутствии субъективно неприятных запахов (парфюмерия, алкоголь и пр.), а также могут провоцироваться условно патогенными факторами (ношение украшений на шее, «тяжелая» одежда, тесные воротники и пр.).

¹ Ипохондрическая без соматического субстрата.

² Соматоперцептивная конституция/акцентуация [113] соотносится с расстройствами личности в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (F60–F69). Основная аномалия соматопсихической сферы (особое свойство расстройства личности), приобретающая ключевое значение в генезе и проявлениях психосоматических расстройств, представлена *невропатическим диатезом (невропатией)*. Невропатия определяется следующими основными характеристиками: гиперчувствительность к проявлениям телесной сферы (алгии, сердцебиение, одышка) и к воздействиям окружающей среды (изменение температурного режима, загрязнение воздуха поллютантами), врожденная неполноценность вегетативных функций — экссудативный диатез, склонность к анафилактическим и идиосинкратическим реакциям, сосудистые кризы, головокружения, ортостатические обмороки, гипергидроз, явления термоневроза, гипостения (повышенная утомляемость). Наряду с невропатией среди проявлений соматоперцептивных акцентуаций встречаются *соматотония* (гипертрофированное сознание телесной активности с потребностью в физических нагрузках и толерантностью к ним) и *сегментарная деперсонализация* (несформированность сознания телесного Я с игнорированием проблем физического здоровья и рациональным восприятием угрожающего жизни соматического заболевания).

С юного возраста пациенты с диспноэ предпочитают хорошо проветриваемые помещения, спят (даже зимой) с открытой форточкой. Для поддержания «идеального» микроклимата и контроля потока воздуха пациенты устанавливают регуляторы на батареях, очистительные системы, «увлажнители» и «мойки» воздуха.

Наряду с такого рода проявлениями пациенты с невропатической конституцией сообщают об особой избирательной чувствительности к факторам окружающей среды, почти «аллергической» непереносимости самых разнообразных химических и летучих веществ (духи, табак, пыль, домашние животные), даже если последние совершенно не ощущаются окружающими [56]. При этом нередко пациенты ставят перед необходимостью отказа близких от курения, использования «неприятно пахнущих» веществ.

Невропатии, акцентированные на функциях респираторной системы, нередко обнаруживают сенсibilизацию к инфекционным агентам: на фоне интеркуррентных заболеваний у них возникают приступы спастического кашля с астматическим компонентом и др. [30].

Для этого контингента характерна и так называемая фобия холода [22]. Из-за страха простуды, заболевания ринитом пациенты избегают выходить на улицу в ветреную, дождливую погоду. При малейших проявлениях насморка жалуются на выраженное недомогание, встревожены возможным ухудшением здоровья. При возникновении респираторной вирусной инфекции неизменно берут больничные листы, выполняют все назначения врачей, охотно прибегают к ингаляциям. Будучи фиксированы на сохранении собственного здоровья, пациенты «берегут» свой дыхательный аппарат, «легочную систему», избегают резких перемен в климатических условиях, а также повышенной инсоляции.

Наряду с функциональными нарушениями со стороны дыхательной системы лиц с невропатической конституцией характеризует общая лабильность вегетативной нервной системы (сосудистые кризы, головные боли, головокружения, немотивированный субфебрилитет, метеопатия), склонность к разного рода псевдоаллергическим (крапивница, дерматит), соматическим (длительные периоды реконвалесценции, астенические проявления — повышенная утомляемость, нарушения сна) и ипохондрическим (нозофобии и пр.) реакциям, обостряющимся в том числе в условиях соматической патологии [46].

При расстройствах личности истерического круга нередко наблюдается «актерское дыхание» (по L. Braun, 1925 [72]) — нарушение ритма дыхания с явлениями тахипноэ, демонстрирующее душевное волнение. Несмотря на нарушения дыхания, вспомогательная дыхательная мускулатура в этих случаях не напрягается, объективные признаки кислородного голодания отсутствуют.

Соматизированные расстройства невротического уровня (функциональные респираторные синдромы — гипервентиляционный синдром, дисфункция голосовых связок, психогенный кашель)

Гипервентиляционный синдром

ГВС (соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы органов дыхания — Международная классификация болезней 10-го пересмотра) — состояние, характеризующееся избыточной вентиляцией, приводящей к гипокапнии и респираторному алкалозу, сопровождающиеся разнообразными клиническими проявлениями [6, 14, 66, 152]. Термин «гипервентиляционный синдром» был введен W.J. Kerretal в 1938 г. для описания пациентов с соматизированными симптомами, обусловленными гипокапнией и тревожностью.

В клинической практике необходимо разграничивать понятия «гипервентиляционный синдром» и «гипервентиляция» [20]. Если под гипервентиляцией в большинстве случаев понимают увеличение минутного объема дыхания как компенсаторную реакцию при некоторых физиологических (физическая нагрузка, пребывание на высокогорье) и патологических (хроническая сердечная недостаточность, анемия, лихорадка и др.) состояниях, то ГВС рассматривается прежде всего как показатель неадекватной регуляции дыхания, приводящей к избыточному увеличению объемов легочной вентиляции.

Распространенность ГВС в популяции варьирует в пределах 5–9% [56, 71, 139], в общесоматической сети достигает 11% [89, 91]. Причем, чаще всего пациенты с проявлениями ГВС встречаются в практике терапевта (до 38%), специалистов семейной медицины (до 21%), невропатологов (до 20%) и пульмонологов (до 18%). В соответствии с традиционными представлениями, проявления ГВС примерно в три раза чаще встречаются у лиц женского пола, однако, по данным ряда исследований [1], соотношение мужчин и женщин в аспекте распространенности ГВС примерно равное.

Преобладанием в клинической картине ГВС жалоб со стороны дыхательной системы объясняется особая актуальность диагностики данного соматизированного расстройства в практике врачей-пульмонологов. Коморбидность проявлений ГВС и БА [2, 14, 38, 41], достигающая, по данным ряда авторов, 28–36% [123, 147], является значимой диагностической проблемой: сочетание ГВС и БА затрудняет адекватную оценку степени тяжести и контроля симптомов легочной болезни. С учетом пароксизмального характера клинических проявлений и преобладания одышки в клинической картине ГВС и БА, на практике не всегда бывает просто отличить истинную БА от астмаподобных симптомов при невротических состояниях.

Предваряя данные о клинической картине ГВС, следует сразу отметить, что проявления гипервентиляционных нарушений формируются как в условиях интактной соматической почвы (до 76% наблюдений), так и у больных БА (до 30%), саркоидозом (до 40%) [17, 77] и другой соматической патологией [41, 124].

На современном уровне знаний диагностика ГВС базируется на характеристиках клинической картины и анамнестических данных пациента, а также результатах лабораторно-инструментального исследования [37]: одышка, проявляющаяся неудовлетворенностью вдохом; чувство нехватки воздуха; сухой кашель; псевдоаллергия — усиление симптомов при эмоциональной, речевой нагрузках, в присутствии объективно неприятных запахов; взаимосвязи перечисленных проявлений с результатами физикального, лабораторного и инструментального обследования. При этом следует обращать внимание на несоответствие скудной аускультативной картины в легких и многочисленных жалоб пациента с нерезко выраженными нарушениями ФВД. Для больных с ГВС, формирующимся в рамках соматизированного расстройства, характерны высокие значения минутного объема дыхания при спирометрии, снижение уровня $p_A\text{CO}_2$ в альвеолярном воздухе ниже 5 об.% при капнографическом исследовании, увеличение продолжительности восстановительного периода (более 5 мин) после форсированного дыхания (у больных с нормальным уровнем $p_A\text{CO}_2$ (5–6 об.%) при проведении пробы с произвольной гипервентиляцией, а также изменение газов крови, характерное для дыхательного алкалоза ($p_A\text{CO}_2 < 40$ мм рт.ст.; $pH > 7,45$; pO_2 в норме или незначительно повышен) при анализе крови на кислотно-основное состояние.

Клиническая картина ГВС в структуре соматизированного расстройства (в отсутствие значимой легочной патологии) формируется, как правило, у лиц с невропатической конституцией. У пациентов по данным ФВД отмечаются высокие значения показателей бронхиальной проходимости на уровне мелких и средних бронхов. Одним из объяснений таких высоких значений проходимости бронхиального дерева может служить слабость соединительной ткани бронхиального дерева, приводящая к неэффективному процессу внутрилегочного газообмена в условиях динамического увеличения показателей бронхиальной проходимости [56].

На первый план в картине ГВС выступают проявления так называемой поведенческой, или привычной одышки [117]³ — различные нару-

³ В англоязычной литературе наряду с привычным термином «одышка» для характеристики клинических проявлений дыхательного дискомфорта используются и другие понятия (breathlessness — потеря дыхания, shortness of breathing — короткое дыхание, sighing dyspnea — одышка с глубокими вдохами).

шения ритма и регулярности дыхательных циклов. Например, после короткого вдоха (грудная клетка при этом поднимается, а надчревная область выпячивается) наступает кратковременная остановка дыхания. Затем грудная клетка быстро возвращается в экспираторное положение. Иногда остановке дыхания предшествуют глубокие напряженные дыхательные движения. Отмечаются также протяжные вздохи, навязчивый кашель, усиливающийся от эмоциональной и речевой нагрузки, отрывка воздухом [6]. При этом в ряде случаев изменения паттерна дыхания не всегда заметны самим пациентам, поскольку проявления ГВС в первую очередь связаны с увеличением глубины (а не частоты) дыхания и появлением так называемых гипервентиляционных эквивалентов — частые вздохи, зевота, сопение, покашливание и пр. [11].

Следует отметить, что проявления ГВС, манифестирующего в рамках функциональных органо-невротических состояний, отличаются (по сравнению с ГВС при БА) выраженным ощущением поверхностного дыхания [106]: воздух на первоначальном этапе акта дыхания, «натолкнувшись» на «преграду» в груди или горле, не проникает глубоко в легкие, что провоцирует необходимость осуществлять более глубокие вдохи за счет участия дополнительной дыхательной мускулатуры, что, однако, не вызывает должного положительного эффекта. Пациенты утверждают, что «дышат, но не могут надыхаться», при этом сам дыхательный процесс совершается беспрепятственно (паттерн «пустого дыхания» по [11]).

Нарушения дыхания по типу ГВС могут формироваться в структуре панического (F41.0) и других тревожных расстройств. Так, по данным С.В. Иванова [23], ГВС чаще всего реализуется в рамках панических атак (ПБА) (89,7%), в то время как коморбидность с другими тревожными расстройствами регистрируется в минимальной пропорции: агорафобия (избегающее поведение) выявляется у 9,3% пациентов, ипохондрические фобии — у 16,5%, явления генерализованной тревоги — у 2,1%.

Согласно современным представлениям, для «респираторной» ПБА⁴ (ПБА «гипервентиляционного типа» по [93]) предпочтительны функциональные нарушения дыхания (затрудненное дыхание, удушье, потеря автоматизма дыхания), преобладающие над другими соматовегетативными расстройствами, сопутствующими типичным проявлениям пароксизмальной тревоги. Кроме того, фобические симптомокомплексы обнаруживают непосредственную связь с проявлениями диспноэ: ощущение ужаса, страх смерти от удушья, опасения невозможности глубоко ды-

⁴ В ряде исследований содержатся указания на соучастие в патогенезе ПБА респираторных патофизиологических механизмов [144].

шать. Наряду с респираторными и фобическими проявлениями в рамках ГВС коморбидного ПБА формируются и соматоформные симптомы, прежде всего телесные сенсации (алгии, истералгии) в области грудной клетки, выраженность которых тесным образом связана с дыханием (болезненность, возникающая при вдохе или выдохе, кашле). Проявления ГВС ассоциируются также с соматоформными расстройствами иной локализации: это прежде всего кардиалгии, нарушения сердечного ритма (тахикардия, экстрасистолия), парестезии и пр. Так, чувство нехватки воздуха, приобретающего оттенок приступообразного удушья, «воздушного голода» либо частого поверхностного дыхания («дыхание загнанной собаки») может сопровождаться в структуре ПБА кратковременным (до 10–15 мин) сердцебиением, чувством дурноты, онемением пальцев рук по типу «перчаток». Причем сами пациенты в меньшей степени озабочены нарушениями деятельности сердца и других органов, тогда как содержание страха и ипохондрических фобий ограничивается изменениями дыхания.

Пациенты с ПБА нередко относятся врачами к контингенту страдающих ургентной респираторной патологией, нуждающихся в неотложной скорой медицинской помощи. При этом психопатологическая природа страдания врачами первичной медицинской сети не всегда своевременно распознается, что ведет к ошибкам в проводимых лечебных мероприятиях [68]. Типичные ПБА нередко манифестируют в связи с психогенной и соматогенной провокацией, начинаются внезапно, достигая пика тревожных расстройств на протяжении 5–10 мин. Длительность ПБА обычно не превышает 30 мин. Среди коморбидных ПБА психических расстройств чаще всего выступают депрессии.

В части случаев симптомокомплексы ГВС выступают в структуре генерализованного тревожного расстройства. При этом отмечается более выраженный полиморфизм функциональных расстройств при меньшей представленности нарушений дыхания. Проявления ГВС в этих случаях не связаны с какой-либо конкретной стрессовой ситуацией: у пациента отмечаются в течение продолжительного времени (более 6 мес) различные как психические (ощущение постоянного внутреннего напряжения, неспособность расслабиться, беспокойство по мелочам), так и соматизированные проявления, среди которых дыхательные расстройства (чаще «пустое дыхание» или гипервентиляционные эквиваленты — кашель, зевота) составляют ядро клинической картины.

В целом, проявления ГВС отличаются кратковременностью. Средняя длительность обострений, по данным С.В. Иванова [23], не превышает 4 нед (от нескольких дней до 1,5 мес). После разрешения патогенных или условно патогенных ситуаций или редукции респираторного заболева-

ния симптомы функциональной гипервентиляции подвергаются обратному развитию. Несмотря на многолетнее персистирование чувства неудовлетворенности функцией дыхания, нарастание клинических проявлений ГВС (как тяжести и количества симптомов, так и длительности обострений) в большинстве случаев не наблюдается. В периоды между обострениями сформировавшаяся, как правило, в подростковом возрасте повышенная чувствительность к условно-патогенным факторам также не претерпевает видимых изменений (снижение порога чувствительности не регистрируется). Проявления органо-невротического расстройства, реализующегося в пределах органов дыхания, ограничиваются повышенным вниманием к «качеству» воздуха в помещении или на улице, преходящими телесными сенсациями в области груди, недостаточной полнотой вдоха, которые, как правило, без особых усилий преодолеваются пациентами и не приводят к значимым изменениям в образе жизни и работоспособности.

Формирование ГВС на фоне клинически завершенной легочной патологии обнаруживает иные закономерности динамики [23]. Так, если симптомы ГВС, реализующихся в рамках ПБА вне соматической патологии, чаще всего носят субсиндромальный характер и ограничиваются в ряде случаев «алекситимической»⁵ атакой [109], то в структуре ПБА, усиливающей БА, может возникнуть витальный с нарушениями дыхания страх смерти. Приступы «паники» в этих случаях сопровождаются ощущением растерянности, надвигающейся телесной катастрофы.

Дальнейшая динамика ГВС, манифестирующего на фоне легочной патологии, обнаруживает сопряженность с явлениями ригидной ипохондрии [51]. Доминирующей идеей становится устранение любых факторов, с которыми пациент связывает формирование приступов затрудненного дыхания. Выявляется тенденция к формированию «щадящего» образа жизни, «страховке» организма. Опасаясь ухудшения состояния, развития возможных осложнений, пациенты тщательно регистрируют малейшие изменения в ритме и глубине дыхания, даже в стационаре добиваются особого распорядка проветривания палаты, диеты, основанной на исключении широкого круга продуктов, расцениваемых в качестве аллергенов, регулярно выполняют специальные упражнения, призванные «улучшить функционирование легких».

По мере дальнейшей динамики, независимо от сравнительно благоприятного течения обструктивного заболевания, отмечается постепенное расширение круга так называемых неблагоприятных или вредных факторов, более отчетливыми становятся изменения в поведении. Любые про-

⁵ Алекситимия — затруднение в описании эмоций и телесных ощущений.

явления нарушений функции дыхания пациенты возводят в ранг обстоятельств, требующих немедленной коррекции образа жизни близких или условий на работе.

Дисфункция голосовых связок

Дисфункция голосовых связок — расстройство, характеризующееся парадоксальным движением голосовых связок [73, 133]. Впервые клиническая картина дисфункции голосовых связок под названием «истерического крупа» была описана в 1842 г. [33]. Впоследствии Osler [33] представил характеристику дисфункции голосовых связок в рамках своеобразно протекавших истерических кризов у больных с различными психическими отклонениями. Однако только в 1968 г. Rabin [33] представил подробное описание «спазма» голосовых складок, приводящего к внезапному приступу удушья.

Отсутствие общепринятого определения дисфункции голосовых связок⁶ затрудняет проведение эпидемиологических исследований. Распространенность дисфункции голосовых связок среди пациентов, обращающихся за неотложной помощью с жалобами на одышку, варьирует в пределах 2,5–22% [9]. При этом отмечается преобладание данного расстройства у лиц женского пола (соотношение полов женщины:мужчины оценивается как 3:1).

В качестве клинических проявлений дисфункции голосовых связок выступают эпизоды острого нарушения дыхания — по типу приступа удушья, стеснения или сжатия в горле; характерны внезапное начало, небольшая продолжительность (1–2 мин) и самопроизвольное завершение. В ряде случаев манифестирует страх задохнуться [59]. Наряду с одышкой пациенты жалуются на трудности вдоха, проецирующиеся на область горла или верхнюю часть трахеи, а также дистанционные хрипы на вдохе и выдохе. Следует отметить, что диагностика дисфункции голосовых связок затруднена в связи со сходством клинической симптоматики с проявлениями БА⁷ [98]. Кроме того, у большинства больных дисфункцией голосовых связок ранее устанавливался ошибочный диагноз БА и назначались ГК (без эффекта или с минимальным терапевтическим результатом). Характерны общие симптомы — затруднения дыхания, кашель и хрипы, возникающие, в том числе, при контакте с ирритантами и при физической нагрузке.

Уточнению диагноза дисфункции голосовых связок способствуют (наряду с оценкой состояния верхних дыхательных путей) сведения о комор-

бидной психической патологии, а также данные анамнеза⁸. Так, в ряду наиболее часто регистрируемых (до 11%) психических нарушений у пациентов с дисфункцией голосовых связок выступают тревожные, аффективные и обсессивно-компульсивные расстройства [128, 130]. В части случаев возможна связь с психогениями [48], конверсионными и личностными нарушениями. Прогноз дисфункции голосовых связок в целом благоприятный; лечение синдрома основано, в первую очередь, на релаксационных методах респираторной реабилитации и терапии сопутствующего психического расстройства.

Психогенный (поведенческий) кашель

Психогенный (привычный) кашель, впервые описанный в 1969 г. Н. Kravitz и соавт. [107], относится к проявлениям функционального респираторного синдрома. Распространенность психогенного кашля неизвестна, данное расстройство чаще наблюдается у детей, чем у взрослых. Жалобы при психогенном кашле разнообразны: сухость, жжение, щекотание, першение во рту и в глотке, онемение, ощущение прилипших к слизистой оболочке рта крошек, стеснение в горле.

Психогенный кашель в большинстве случаев сухой, хриплый, монотонный, иногда громкий, лающий, трубный. Во время сна не возникает [92, 135]. Показатель свободного от кашля ночного сна имеет особое значение в дифференциальной диагностике психогенного кашля с приступами начлевого варианта БА (пациенты с БА страдают ночными пароксизмами кашля). Кроме того, симптомы психогенного кашля и БА различаются по месту локализации: так, астматики традиционно указывают на область груди, где аккумулируются патологические ощущения, в то время как пациенты с невротическими проявлениями жалуются преимущественно на неприятные ощущения в области горла, сопровождающие кашель.

Психогенный кашель иногда сочетается с периодическим ларингоспазмом: спорадически наступающими и подчас также внезапно прекращающимися спастической дисфонией, афонией. Психогенный кашель обычно не поддается лечению препаратами, подавляющими кашлевой рефлекс. Несмотря на отсутствие признаков органической патологии дыхательной системы, больным ошибочно назначают ингаляционные ГК, что нередко способствует фиксации на невротических проявлениях со стороны респираторной системы. В ряде исследований указывается на эффективность психотерапевтических методик (суггестивная, гипнотерапия), целенаправленных на лечение психогенного кашля [150].

⁶ Синонимы понятия «дисфункция голосовых связок»: эпизодическая ларингеальная дискинезия, ложная или эмоциональная астма, психосоматический стридор, интерметрирующая экстраторакальная обструкция.

⁷ По данным [128], у 46% пациентов дисфункция голосовых связок формируется на фоне БА.

⁸ По данным литературы, в анамнезе пациентов с дисфункцией голосовых связок выявляется большое количество стрессовых событий (насилие, жестокое обращение и др.).

Психические расстройства, спровоцированные легочной патологией

Нозогенные реакции

Нозогенные реакции (F43.8) — реакции, возникшие в связи с тяжелым соматическим (легочным) заболеванием [53, 140]. В ряду основных predisposing факторов для формирования нозогений — «семантика» диагноза, субъективно тяжелые клинические проявления телесного страдания (например, приступы удушья при БА), а также конституциональная предрасположенность и наличие в анамнезе пациента психических расстройств.

Психосоматические соотношения, установленные в ходе эпидемиологических исследований, находят подтверждение в результатах клинического изучения психических расстройств у больных с легочной патологией. В первую очередь это относится к реакциям у больных с БА и туберкулезом (нозогении, возникающие в связи с психотравмирующим воздействием семантики диагноза, тяжело переносимых симптомов соматического страдания; соматогении, ятрогении), протекающим с преобладанием ипохондрических расстройств: тревожно-фобических (в том числе социофобическим), ипохондрической депрессии и гипомании (эйфорическая ипохондрия), сверхценной и аберрантной (гипонозогнозия) ипохондрии. Среди нозогенных реакций также выделяют сутяжные и шизотипические. Нозогении подразделяют на реакции и развития (последние фиксируются при продолжительности психопатологических и патохарактерологических проявлений более 2 лет).

Ипохондрические тревожно-фобические реакции

Ипохондрические тревожно-фобические реакции⁹ формируются чаще всего у больных БА, ХОБЛ и туберкулезом. Так, встречаемость тревожно-фобических расстройств при БА достигает 56% [24], при туберкулезе — 46% [112], а у больных ХОБЛ равна 19,7% [120]. Ипохондрические нозогении с преобладанием тревожно-фобических реакций определяются в первую очередь ипохондрическими фобиями (танато-¹⁰, ангинофобия¹¹ и др.), а также тревожными опасениями инвалидизации, прогрессирования легочного заболевания и пр. К такого рода нозогениям относятся и реакции по типу невроза ожидания (накануне лечебных

или диагностических процедур). Для пациентов с тревожно-фобическими реакциями, коморбидными патологиями дыхательной системы характерны страхи, связанные прежде всего с приступами БА или одышкой (при ХОБЛ) [39]. Содержание тревоги о здоровье отражает возможность летального исхода из-за нарастания ДН, представления о собственной беспомощности перед проявлениями хронического телесного недуга. На первом плане — страх потерять контроль над ритмом дыхания, утратить способность «правильно» дышать, перенапрячь и без того пораженные болезнью внутренние органы (легкие, сердце и т.д.), что может повлечь за собой развитие таких тяжелых осложнений как астматический статус [61].

В ряде случаев (более чем в 1/3 наблюдений) [6] при наличии конституциональной предрасположенности¹² в форме расстройств личности драматического (истерическая патохарактерологическая аномалия) кластера в клинической картине тревожно-фобических реакций, возникших в связи с установлением диагноза БА или туберкулеза, доминируют проявления демонстративного поведения, сопровождающегося наряду с конверсионными («ком в горле», «онемение» конечностей, внутренняя дрожь) патологическими телесными ощущениями, связанными с представлениями о функционировании легких («телесные фантазии», по Н.А. Бурениной, 1997 [10]). Больные жалуются на ощущение «раздувания легких» или, напротив, их «сморщивания», «склеивания», «перекачивания» мокроты по «трубчатым образованиям», которые напоминают пациентам бронхи, а также чувство инородного тела («кола» и т.д.) в верхней трети грудной клетки, которое, «сдавливая трахею», препятствует дыханию и т.д.

Ипохондрические страхи у пациентов с тревожно-фобическими нозогениями сопряжены с тщательной регистрацией малейших признаков телесного неблагополучия, установлением шадящего, «предохраняющего» (от возможных осложнений или обострений легочной патологии) режима. При этом пациенты не довольствуются соблюдением полученных от специалистов рекомендаций относительно медикаментозного лечения, диеты и т.д. Характерно стремление самостоятельно дозировать медикаменты, включая ГК, ориентируясь не на результаты пикфлоуметрии, а на аномальные телесные ощущения, зачастую не связанные с проявлениями БА. Некоторые больные обнаруживают черты избирательной ипохондрической фиксации на определенных противоастматических препаратах, настаивая на «эффективности» лишь этих лекарственных средств в их максимальных или минимальных количествах.

⁹ Ипохондрические развития с преобладанием тревожно-фобической симптоматики (ипохондрические развития с явлениями невротической ипохондрии), по данным клинической практики, в большей степени характерны для пациентов БА и ХОБЛ, чем для больных другой легочной патологией (саркоидоз).

¹⁰ Страх смерти.

¹¹ Страх задохнуться.

¹² Среди пациентов, страдающих БА, отмечается накопление лиц с невротической акцентуацией в структуре истерического, избегающего и ананкастического расстройств личности [6, 154].

Социофобические (сензитивные) реакции

Сензитивные реакции у пациентов с легочной патологией (туберкулез, БА) формируются по механизму «ключевого переживания», связанного с ущербом для облика пациента и тягостной социальной стигматизацией в случае носителя инфекции (при туберкулезе) [131].

При этом следует отметить, что формирование такого рода нозогенных реакций не только неблагоприятным образом сказывается на приверженности пациентов к соматотропной терапии, но и приводит к формированию резистентных форм болезни (при туберкулезе) (отказ от посещения медицинских учреждений и, соответственно, от необходимых лечебных процедур) и соотносится (при сочетании сензитивных идей с депрессивным аффектом) с высоким суицидальным риском у этой категории больных [76, 100, 105].

В структуре сензитивных реакций (развитий) на первый план выступают идеи отношения, тесно переплетенные с ощущением собственной увечности, физической неполноценности, непоправимости вреда, который нанесли болезнь в целом и «отталкивающие» проявления БА, туберкулеза (выделение большого количества мокроты, кровохарканье). Больные, столкнувшись с необходимостью посещать места скопления значительного количества людей (магазины, развлекательные комплексы и т.д.), замечают «осуждающие», «брезгливые» взгляды окружающих, их «шиканье» и т.д. Столь же неблагоприятная ситуация, по мнению больных, складывается и на работе. Пациенты отмечают изменения со стороны сотрудников: их «избегают», от них «отворачиваются». В большинстве наблюдений сензитивные идеи отношения и связанные с ними явления социфобии сопровождаются избегающим поведением. Больные отказываются от общения с незнакомыми людьми из-за страха, что их будут рассматривать в качестве источника инфекции, ограничивают круг общения ближайшими родственниками, которые знают о происхождении их болезненных симптомов и «привыкли» к ним.

Аффективные реакции

Они включают нозогенные депрессии и гипомании.

Нозогенные (ипохондрические) депрессии

Нозогенные (ипохондрические) депрессии встречаются при основных легочных заболеваниях — БА, туберкулезе, ХОБЛ, саркоидозе, ИЛФ. Распространенность нозогенных депрессий среди пациентов пульмонологической сети варьирует (в зависимости от методов оценки — клинический, психометрический, телефонное интервьюирование) в пределах 26–66% [44, 75, 100, 102, 155]. Однако в соответствии с собственными наблюдениями, совпадающими с данными ряда

публикаций, наибольшим сродством к аффективным расстройствам обнаруживают такие легочные заболевания как БА и туберкулез [2, 24, 28, 62].

В клинической картине нозогенных ипохондрических депрессий (дистимий)¹³ на первый план выступает гипотимия (снижение настроения) с чувством безнадежности, пессимистическим восприятием ситуации, связанной с болезнью легких, тревожными опасениями и фобиями, ассоциирующимися с актуальным соматическим страданием. Доминируют представления об опасности (в части случаев преувеличенной) нарушений деятельности легких, которые «не дышат», необратимо изменены болезненным процессом, вообще не поддающимся лечению. Пациенты сообщают о назойливо однообразных мыслях об «утраченном здоровье», «бесперспективности» будущего, опасениях неконтролируемости и прогрессирования заболевания. Пессимистическое восприятие ситуации, связанной с болезнью респираторной системы, распространяется, в том числе, и на ее социальные последствия. Пациенты высказывают опасения относительно необратимости утраты трудоспособности, невозможности создать полноценную семью, помогать родственникам, возможности стать изгоем в обществе [78, 146].

Аффективные расстройства в структуре ипохондрической депрессии неизменно сочетаются с выраженными соматовегетативными (гипергидроз, тремор пальцев рук и т.д., снижение массы тела, инсомния) и астеническими (жалобы на бессилие, утомляемость, отсутствие энергии, плохой сон) симптомокомплексами. Следует также отметить, что при активной форме туберкулеза в структуре депрессивных нозогенных реакций нередко формируется зависимость от алкоголя и других психоактивных веществ [134, 143].

Нозогенная гипомания

Нозогенная гипомания — эйфорическая (гипертимическая) ипохондрическая [58, 115] — реакция противоположного депрессии полюса. Чаще всего наблюдается у больных туберкулезом, преимущественно на последних стадиях заболевания [65]. Гипоманиакальные состояния наблюдаются также при лечении системными ГК [90] (см. в разделе «Соматогении»). «Туберкулезная эйфория» (по Краепелин Е. и Griesinger W., [47]) проявляется прежде всего расторможенностью влечений, подъемом настроения и кажущейся беспечностью, существующей в рамках смешанного состояния с явлениями гипотимии с осознанием трагичности ситуации и собственного положения.

В качестве конституционального предрасположения к формированию эйфорических состояний чаще всего выступают расстройства личности аф-

¹³ Ипохондрическая дистимия определяется в случае персистирования симптомов депрессии невротического уровня, коморбидной легочной патологии на протяжении более 2 лет.

фективного, истерического и некоторых других типов с гипертимной акцентуацией. При неблагоприятной динамике легочного заболевания возможны либо полярная смена аффекта (переход от гипомании к депрессии), либо формирование смешанных состояний с эпизодами дисфории (раздражительности) или подавленности, присоединением тревожных опасений, нозо- и танатофобии [49]. В клинической картине эйфорической ипохондрии преобладают явления возбуждения, развивающегося на уровне сознания. О своем самочувствии больные говорят без умолку, монологом, перебивают собеседника, не могут усидеть на месте, пытаются наглядно изобразить свои ощущения. При этом на первый план в клинической картине выдвигаются явления диссоциации. При формальном осознании легочного заболевания отрицается сам факт тяжелого поражения респираторной системы, проявления которого (приступы удушья при БА, кровохарканье при туберкулезе и др.) интерпретируются как временные, проходящие расстройства, связанные с аллергией, ситуационно обусловленным стрессом, с переутомлением («compartment» диссоциация, по Е.А. Holmes, 2005 [95]). Доминирующий в ряду аффективных расстройств подъем настроения способствует формированию «псевдожизнерадостной позиции» (по J. Ladee, 1966 [110]), сопровождающейся шумной бравадой, форсированной веселостью, нарочитым отрицанием какого-либо беспокойства по поводу исхода легочной патологии.

Однако за фасадом наигранного оптимизма нередко выступает страх, связанный с нарушением дыхательных функций. Такие пациенты охотно прислушиваются к разговорам больных, обсуждающих проблемы заболевания, нередко втайне от врачей просят родственников принести им специальную литературу, наводят справки о возможности сменить профессию, перейти на инвалидность.

Сверхценная ипохондрия («ипохондрия здоровья»)

Сверхценная ипохондрия реализуется тенденцией к преодолению недуга и идеями полного восстановления функций легких, прежнего социального статуса, ликвидации причин заболевания и его последствий; встречается, судя по клиническим наблюдениям и данным литературы, преимущественно при БА [88, 153].

В плане личностной предрасположенности к такого рода нозогениям прежде всего следует отнести конституциональные аномалии паранойяльного и ананкастного¹⁴ круга с соматоперцептивной акцентуацией по типу соматотонии (см. выше). С юных лет, задолго до манифестации телесного недуга, пациенты обнаруживают потребность в регулярных занятиях спортом (различные виды атлетических упражнений — бег, пла-

вание, лыжи и пр.), позволяющих вновь и вновь испытать ощущение подъема, «чувство мышечной радости». Высокая физическая активность, атлетизм, как правило, сохраняются у соматотоников на протяжении всей жизни.

Уже будучи больными, пациенты ощущают в себе потенциальные возможности усилием воли «переломить» ход событий, положительно повлиять на течение и исход патологического процесса в легких. Соответственно, возникают попытки «модернизировать» лечебный процесс физическими упражнениями, дыхательной гимнастикой. В ряде случаев такого рода «оздоровительная» активность приобретает формы аутоагрессивного поведения, когда используются методы прямо противопоказанные, в частности при БА (искусственная задержка дыхания, приводящая к усилению гипоксии; ионизаторы воздуха, увеличивающие содержание в нем озона, обладающего раздражающим воздействием на дыхательные пути, и пр.) [40].

Психологическим коррелятом сверхценной ипохондрии является «преодолевающий стиль поведения», при котором наиболее значимы меры по восстановлению здоровья, максимально быстрому возвращению к привычному, выработанному до начала болезни жизненному стереотипу, предполагающему прежний объем профессиональной деятельности, высокую физическую активность, занятия спортом.

Аберрантная ипохондрия (антиипохондрия/гипонозогнозия)

Аберрантная ипохондрия (антиипохондрия/гипонозогнозия) — дезадаптивная реакция, протекающая с редукцией осознания наличия соматического заболевания [15, 81]. Признаки патохарактерологического развития с явлениями аберрантной ипохондрии встречаются в большинстве случаев у пациентов с ХОБЛ [19] и с приступным вариантом течения БА (выраженная обратимость бронхиальной обструкции; очерченные, но, как правило, кратковременные приступы удушья, возникающие вне связи с наиболее распространенными триггерами; высокая эффективность ингаляционных β_2 -агонистов; межприступный период — клиническая ремиссия) [24, 60].

В большинстве случаев аберрантная ипохондрия наблюдается при ХОБЛ у пациентов с признаками сегментарной деперсонализации (см. выше) (до 46,48%) [44]. При этом в качестве конституциональной предрасположенности чаще всего выступает диссоциальное расстройство личности с патологией влечений по аддиктивному¹⁵ типу (до 24,6%) [16, 19, 37, 86, 97].

Клинические характеристики личностной предрасположенности пациентов с аберрантной

¹⁴ Ананкастное расстройство личности характеризуется чрезмерной склонностью к сомнениям, поглощенностью деталями, излишним перфекционизмом, упрямством.

¹⁵ Формирование аддиктивного поведения реализуется как в форме химических (в первую очередь табачной и алкогольной), так и поведенческих зависимостей: трудового голода, жажда острых ощущений (*sensation seeking*).

ипохондрией соотносятся и с данными психологического обследования пациентов с ХОБЛ. Так, больных с аберрантной ипохондрией в большинстве случаев отличает эгодистонное отношение к телу (тело воспринимается как чужое, «далекое», отстраненное): пациенты слабо ориентируются в телесных ощущениях, пренебрегают заботой о здоровье (курение, злоупотребление алкоголем), а также ради достижения поставленных целей не берегут себя на работе, пренебрегают техникой безопасности и пр. Среди пациентов с ХОБЛ выявляется большое количество злостных курильщиков [21, 26, 104]. Так, по данным клинко-эпидемиологического исследования пациентов с ХОБЛ, проведенного в Москве, продолжают курить на момент обследования 77,5% пациентов, у 12,5% ремиссия менее 2 лет, стаж курения — в среднем 48,8 пачки-лет [44].

У больных ХОБЛ и БА с явлениями аберрантной ипохондрии регистрируется снижение эмоциональной реакции на возникшую легочную патологию, а также ассоциированных с респираторной болезнью расстройств. Несмотря на объективную тяжесть соматических проявлений (одышка вплоть до удушья, кашель, снижение толерантности к физическим нагрузкам), пациенты не заинтересованы в получении информации о своем заболевании. Отчетливых представлений о недуге, а соответственно, коррекции поведения не формируется. Больные не осознают серьезность заболевания, списывая возникшие симптомы на «возрастные изменения», не допускают мысли о возможном прогрессировании недуга, развитии ДН — продолжают курить, остаются на вредном производстве. В части случаев, даже после экстренной госпитализации по поводу приступа удушья, пациенты стремятся нивелировать факт наличия заболевания легких [37]. Проявления аберрантной ипохондрии соотносятся и с крайне низкой (по сравнению с комплаенсом при других нозогенных реакциях) приверженностью терапии у данной группы больных [16, 19, 37]. При обращении за медицинской помощью на первом плане заинтересованность лишь в немедленном облегчении состояния и улучшении функциональных возможностей, а не забота о дальнейших перспективах лечения.

Пациенты с явлениями аберрантной ипохондрии пропускают назначенные визиты к врачу, пренебрегают врачебными рекомендациями, нерегулярно и не в полном объеме принимают лекарства, категорически отказываются от участия в реабилитационных мероприятиях.

Сутяжные и бредовые реакции

Они наблюдаются в клинике респираторных расстройств, в значительно меньшей степени, чем другие нозогении, отражают специфику легочной патологии; соответственно, не обнаруживают существенных отличий от сутяжных и

бредовых состояний, манифестирующих в рамках заболеваний других органов и систем [4, 18, 45, 50]. Относительная «универсальность» сутяжных и бредовых реакций связана в первую очередь с конституциональной (шизотипическое, паранойальное расстройство личности) либо эндогенно-процессуальной обусловленностью такого рода реакций [52]. Влияние соматического стресса в рассматриваемых случаях ограничено и относится к категории провоцирующих факторов.

Сутяжные реакции

Сутяжные реакции (чаще наблюдаются у пациентов с БА и туберкулезом) [27] ассоциируются с двумя видами мотивационных установок — *рентными* (установка на материальную компенсацию ущерба, причиненного соматическим заболеванием) и *эквитными* (установка на выявление ущерба, причиненного действиями медицинского персонала).

Реакции с *рентными установками* чаще всего определяются притязаниями материального характера: требованиями оформить инвалидность, позволяющую облегчить условия труда или, чаще, вовсе прекратить трудовую деятельность, домогательствами на выплату компенсаций, пособий, пенсии и т.д. По своим клиническим проявлениям указанные психопатологические расстройства принимают форму сверхценных образований, доминирующих в сознании больного. Так, получение денежной компенсации или инвалидности «нужной» группы становится основной идеей, определяющей борьбу за возмещение утраченного благополучия.

Реализуя сутяжные тенденции, больные не соглашаются с мнением обследовавших их врачей первичных медико-социальных экспертных комиссий, настойчиво обращаются в различные лечебные и экспертные учреждения. При этом в клинической картине могут выступать явления аггравации легочного заболевания, сопровождающиеся конверсионными и соматизированными (телесными фантазиями) симптомами. Так, больные с БА указывают на несвойственные для такой патологии затрудненный вдох, ощущение «комка», пережимающего горло, и т.д. Снижение сутяжной активности происходит в разные сроки и чаще всего связано с улучшением материального положения больного (например, когда пациент поступает на попечение родственников).

Фабула сверхценных идей при *эквитном варианте сутяжных реакций*, ассоциируется с представлениями о неправильных действиях медицинских работников, нанесших вред (ущерб) здоровью пациентов (их состояние неверно квалифицировано, назначено не то лечение и т.д.). Пациенты убеждены в необходимости коррекции установленного диагноза или его отмены, настаивают на дополнительном обследовании, коренном изменении терапии. Обосновывая оппозицию к

действиям медицинских работников, пациенты утверждают, что природа их болезненного состояния интерпретируется неправильно и бездумно подгоняется под наиболее типичные проявления легочной патологии; данные анализов ошибочны и объясняются использованием недостаточно проверенной аппаратуры, неапробированными методиками; лечение не соответствует состоянию и подменяется неквалифицированными «учебными экспериментами» и т.д.

Манифестация сутяжных реакций сопряжена с несоблюдением медицинских рекомендаций. В отдельных случаях имеет место отказ от лечения в тех медицинских учреждениях, в которых, по мнению пациента, им не была оказана квалифицированная помощь.

Шизотипические нозогенные реакции

Шизотипические нозогенные реакции¹⁶, описанные у пациентов с БА [52], отражают патологию телесного самосознания (деформация телесного Я), свойственного пациентам с шизотипическим и паранойальным расстройством личности, и наблюдаются также при расстройствах шизофренического спектра и шизофрении. Патологическое поведение в болезни проявляется чрезмерной выраженностью тревожных опасений, связанных с заболеваниями легких, сопровождающихся странными (odddity), подчас вычурными телесными сенсациями. В других случаях на первый план выступают явления аберрантной ипохондрии, отражающие патологическую рефрактерность («упругость»/resilience [148]) к воздействию соматической вредности. Как свидетельствуют собственные клинические наблюдения, шизотипические реакции далеко не всегда обходятся без последствий. Возможны патохарактерологические сдвиги или даже нарастание негативных (дефицитарных) изменений.

Шизотипические нозогении с преобладанием аномальных телесных (коэнестеziопатий) сенсаций, соответствующих телесным фантазиям, определяются психосенсорными расстройствами с вычурной интерпретацией патологических ощущений (жалобы на «газы, переполняющие грудную клетку», «повешенность» легких и пр.). Патологические сенсации имеют предпочтительную топическую проекцию и чаще всего связаны с областью больного органа. К особенностям шизотипических нозогенных реакций относится сочетание телесных ощущений с вычурными манипуляциями: растягивание или давление на грудную клетку, необычные позы, способствующие, по мнению пациентов, купированию приступов БА.

Соматогении

Соматогении включают ятрогении, соматогенную астению, депрессии и/или мании, а также симптоматические (соматогенные) психозы. Соматогении возникают вследствие воздействия на психическую сферу массивной соматической нагрузки (инфекции, интоксикации, хронической гипоксии) или являются осложнением некоторых методов лечения (ятрогении): системные ГК¹⁷, ПТП (табл. 18.11).

Соматогенная астения

Соматогенная астения рассматривается в рубрике F06.6 Международной классификации болезней 10-го пересмотра «Органическое астеническое расстройство» (в разделе F06 «Другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической вредностью») [35] и наблюдается при тяжелых формах легочной патологии (туберкулезный менингит, саркоидоз, ХОБЛ с развитием хронической ДН). При этом астения может манифестировать как в продроме, так и на других этапах болезни органов дыхательной системы.

Распространенность астенических жалоб среди контингента страдающих пульмонологической патологией достаточно высока¹⁸ и колеблется, по данным разных авторов, в пределах 22,5–62,5% [17, 43, 82, 145]. Астенический синдром выступает в ряду других проявлений заболеваний респираторной системы как ключевой фактор, определяющий качество жизни пациентов [13, 79, 122, 132, 138].

Необходимо сразу отметить, что выраженность астенических нарушений в большинстве случаев соотносится (по клиническим и лабораторным параметрам воспаления — повышение в сыворотке крови уровня С-реактивного белка, гипергаммаглобулемия) с активностью воспалительного процесса. Так, например, при саркоидозе наличие астенических расстройств соответствует этапу активного воспаления в 57–66% наблюдений [31, 32, 83].

Астенические расстройства у пациентов с хроническими легочными заболеваниями (ХОБЛ, саркоидоз) квалифицируются в большинстве случаев (по имеющимся в нашем распоряжении клиническим данным) в рамках гипостенического синдрома. Состояние больных определяется нарастающей слабостью, вялостью, длительным (от нескольких недель до нескольких лет) общим недомоганием и истощением, необходимостью в отдыхе (как кратковременном — 15–30 мин, так и

¹⁶ Шизотипические нозогенные реакции возникают у пациентов с расстройствами шизофренического спектра (шизотипическое расстройство, шизофрения, резидуальные состояния при эндогенно-процессуальном заболевании, псевдопсихопатия).

¹⁷ При использовании современных ингаляционных ГК риск возникновения психических расстройств, связанных с гормональной терапией, минимален.

¹⁸ В меньшей степени соматогенная астения распространена у больных БА; частота встречаемости у лиц среднего возраста, страдающих бронхиальной обструкцией, не превышает 20% [eHealthMe.com, 2015].

Таблица 18.11. Ятрогении у пациентов, получающих противотуберкулезную терапию

ПТП	Данные о побочном эффекте	Распространенность побочного эффекта	Авторы
Изониазид и этамбутол	Периферическая полинейропатия	До 17% пациентов, получающих дозировки выше 300 мг в день	[142]
Изониазид	Инсомнические нарушения, снижение памяти и развитие психоза; при приеме больших доз изониазида — судороги и кома	Предрасполагающие факторы к развитию таких побочных эффектов — алкоголизм, уремия, СД и недостаточность питания	[136]
Изониазид	Эпилептические судороги, психозы, спутанность сознания, кома, суицидальная активность	Психические/неврологические расстройства редки, требуют дифференциальной диагностики с туберкулезным менингитом и печеночной энцефалопатией	[137]
Обзор неврологических побочных эффектов 12 основных ПТП	При приеме рифампицина побочные эффекты встречаются редко, а при приеме изониазида часто	Всего побочных эффектов на изониазид — 1,9%, из них психиатрических — 35%. Побочные эффекты циклосерина дозозависимы, в 50% случаев отмечаются побочные неврологические и психиатрические расстройства	[94]
Изониазид	Изониазид-ассоциированные выраженные психические расстройства	1% всех случаев туберкулеза с 1990 по 1999 г. в Перу	[69]
Этионамид	Тревога, депрессия и психозы	1–2% пациентов, получающих короткий курс с тенденцией к повышению при длительных курсах	[99]
Фторхинолоны	Единичные случаи психозов, суицидальных попыток, делириев и ночных кошмаров	138 случаев из 8861 пациентов по всему миру	[111, 127]
Офлоксацин, ципрофлоксацин, циклосерин	Маниакальные и депрессивные расстройства (чаще у молодых людей); бредовые психозы, делирии (чаще у пожилых пациентов)	Отчетливые психические расстройства у 0,7% пациентов	[96, 116, 132]

долгосрочном — до суток) после незначительных физических и умственных нагрузок. Уже к середине дня пациенты чувствуют себя неспособными к продолжению работы, простейшие элементы производственных операций требуют гораздо больше времени, чем раньше, а новые задания кажутся непреодолимо трудными.

В связи с прогрессированием слабости, утомления, повышенной физической истощаемостью пациенты вынуждены менять характер профессиональной деятельности, идти на облегчение графика (сокращение трудового дня, надомная работа).

В большинстве случаев соматогенной астении отмечаются расстройства сна и парциальные когнитивные нарушения (мягкая/умеренная когнитивная дисфункция) (F06.7): постепенное замедление темпа работы и нарастание количества ошибок, ухудшение кратковременной памяти и концентрации внимания. Пациенты жалуются на плохую сообразительность, рассеянность, неспособность сосредоточиться.

Среди проявлений гипостенического синдрома, помимо общего чувства усталости, широко представлены телесные ощущения — соматоформные расстройства: мигрирующая мышечная боль

по типу фибромиалгии, боль в горле, болезненность лимфатических узлов в области шеи и подмышечных впадин.

В меньшей части наблюдений соматогенные астенические расстройства относятся к проявлениям гиперестетической астении [55]: на первый план в клинической картине астении наряду с сенсбилизацией к внешним (звуковым — непереносимость шума; зрительным — гиперестезия к яркому свету; эмоциональным — утомление при общении с коллегами и родными) раздражителям выступают ирритативные симптомы — явления повышенной возбудимости, гневливости, несдержанности, нетерпеливости.

Соматогенные депрессии или мании

Соматогенные депрессии встречаются в незначительном числе случаев (1,6%), преимущественно у пациентов с ХОБЛ (формируются на фоне ДН, хронической гипоксии) [29, 36, 43] в результате нарастания гипоксемии, электролитного дисбаланса, возможных гемодинамических нарушений. Типичные проявления соматогенной депрессии: тревожно-дисфорический аффект, апатия, плаксивость, выраженная астения и когнитивные на-

рушения (снижение внимания, памяти на события прошлого и др.). При этом интенсивность аффективных расстройств коррелирует с тяжестью соматического состояния (психосоматический параллелизм).

Гипоманиакальные состояния, сочетающие признаки повышенного настроения с ускоренным темпом речи, расторможенностью влечений с аффективной лабильностью, быстрой истощаемостью, вспыльчивостью, дисфорическими проявлениями, чаще всего формируются при тяжелых формах/терминальных стадиях туберкулеза (миллиарный, подострый диссеминированный и далеко зашедший фиброзно-кавернозный туберкулез, туберкулезный менингит) и ХОБЛ. Гипомании наблюдаются при применении ряда ПТП (см. табл. 18.11).

Симптоматические (соматогенные) психозы

Симптоматические (соматогенные) психозы чаще наблюдаются у больных туберкулезом (0,89%) [125]. Возникают либо при большой тяжести процесса, либо при непосредственном поражении инфекцией ЦНС [103, 112]. В качестве факторов, способствующих манифестации соматогенных психозов, — хирургические вмешательства, центральные токсические эффекты терапии легочного заболевания.

Среди контингента лиц с психической патологией (с установленными диагнозами шизофрении, умственной отсталости и алкоголизма) и вместе с тем больных туберкулезом частота встречаемости соматогенных психотических расстройств значительно выше — до 5,4% [3, 156].

Соматогенные психозы, протекающие с нарушениями сознания и явлениями психомоторного возбуждения, включают признаки, позволяющие подразделить их на три типа.

Делирий¹⁹ соответствует традиционным критериям экзогенных психозов: нарушение сознания (полная или частичная дезориентировка в окружающем), страх с наплывами зрительных и вербальных галлюцинаций, чувственный бред, двигательное возбуждение, бессонница. Делирий редуцируется по мере улучшения соматического состояния с формированием ретроградной амнезии на период психоза, реже — дополнительно на 1–2 дня после разрешения психоза. На протяжении 5–7 дней после завершения делирия сохраняются неустойчивость настроения, подавленность, астения. Факторы риска — злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами, пожилой возраст, цереброваскулярная патология.

Эндормный транзиторный психоз (продолжительностью в среднем 1–2 нед), формирующийся у больных шизофренией или при расстройствах

шизофренического спектра, манифестирует картиной делирия с последующим присоединением признаков иллюзорно-фантастического онейроида (с эпизодами кататонического ступора), галлюцинозными параноидными симптомокомплексами. После нормализации соматического состояния резидуальная галлюцинозная-бредовая и кататоническая симптоматика может персистировать еще на протяжении 3–4 нед.

Соматогенно спровоцированный приступ (обострение) эндогенного заболевания (шизофрении, биполярного аффективного расстройства) включает сочетанную — процессуально и соматогенно обусловленную симптоматику. По мере стабилизации соматического состояния клинические проявления приобретают синдромально заверченный характер, нередко дублируя перенесенные ранее эпизоды психической болезни.

Ятрогении (см. табл. 18.11) в большинстве случаев встречаются при туберкулезе. В рамках современных подходов к лечению БА, когда ведущее место занимают ингаляционные ГК, такие психические расстройства не возникают.

Психотерапия психических расстройств, встречающихся при легочной патологии

При проведении лечения психотропными средствами в пульмонологической практике в первую очередь учитываются клиническая характеристика психических расстройств и соматическое состояние пациентов. Принимаются во внимание возможности отрицательного влияния побочных эффектов психотропных средств, а также характеристики взаимодействия психотропных средств с другими (и прежде всего соматотропными) препаратами. Кроме того, важно учитывать сниженную в связи с нарушениями функций органов дыхания и/или поздним возрастом толерантность больных к психофармакологическим препаратам [53].

Наряду с психофармакотерапией при конституционально обусловленных и невротических нарушениях дыхания (психогенный кашель, «актерское дыхание», спазм голосовых связок) рекомендованы (как в рамках монотерапии, так и комбинированной с психотропными средствами) психокоррекционные мероприятия (рациональная, суггестивная психотерапия, психосоциальная интервенция).

Терапевт или пульмонолог, заметив у больного те или иные психические расстройства или признаки аномальной реакции на болезнь, должен направить больного на консультацию к психиатру. Следует отметить, что фармакотерапия психических расстройств у больных с легочной патологией проводится после консультации психиатра и/или при его активном участии.

¹⁹ При туберкулезном менингите наблюдается весь спектр нарушений сознания — от оглушения до аменции и онейроида [27].

При лечении ассоциированных с легочной патологией психических расстройств используются психотропные средства основных психофармакологических классов. Наибольшее применение находят анксиолитики и антидепрессанты, реже антипсихотики и ноотропы (табл. 18.12).

При использовании психофармакологических препаратов целесообразно по возможности ограничиться проведением монотерапии, назначением лекарств больным с тяжелой легочной патологией в малых (по сравнению с применяемыми в специализированных психиатрических учреждениях) суточных дозах, составляющих не более половины стандартной. В качестве стартовых количеств психотропных средств целесообразно выбирать минимальные из рекомендуемых производителями, а для некоторых препаратов (в частности трициклических антидепрессантов, фенотиазиновых антипсихотиков) — субтерапевтические дозы.

Терапия соматизированных психических расстройств конституционального/невротического уровня, как правило, перекрывающихся с проявлениями соматизированной тревоги, реализующейся в пространстве бронхолегочного аппарата (конверсионных, органо-невротических с явлениями гипервентиляции и паническими атаками, ипохондрических фобий), проводится преимущественно транквилизаторами. Анксиолитики в сочетании с соматотропными средствами также используются при явлениях симптоматической лабильности, усиленной вегетативными расстройствами приступами БА. В ряде случаев (при сочетании невротических с депрессивными и ипохондрическими расстройствами) выявляются показания к применению препаратов других психофармакологических классов (антидепрессанты, антипсихотики, ноотропы).

В ряду транквилизаторов при значительной выработке и стойкости тревожных расстройств

Таблица 18.12. Основные психотропные препараты, используемые при лечении ассоциированных с легочной патологией психических расстройств

Класс/препараты		Дозы, мг/сут	
		стартовые	терапевтические
АНТИДЕПРЕССАНТЫ			
Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина			
Трициклические	Амитриптилин (Амитриптилин*, триптизол® и др.)**	25	25–75
	Имипрамин (Мелипрамин* и др.)**	25	25–75
	Кломипрамин (Анафранил*)**	25	25–75
	Пипофезин (Азафен*)	25	50–300
Фенилэтиламины*	Венлафаксин (Велаксин*, Велафакс*, Эфевелон*, эффексор®)	37,5	37,5–150
Карбоксамиды*	Милнаципран (Иксел*)	25	50–150
Бициклические*	Дулоксетин (Симбалта*)	30	60–120
Селективные обратимые ингибиторы моноаминоксидазы типа А			
	Пирлиндол (Пиразидол*)	25	50–150
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина			
	Флуоксетин (Прозак*, Флуоксетин*, Апо-Флуоксетин* и др.)	20	20–60
	Пароксетин (Адепресс*, Паксил*, Пароксетин*, Плизил*, Рексетин* и др.)	20	20–40
	Сертралин (Асентра*, Золофт*, Серената*, Торин* и др.)	50	50–150
	Флувоксамин (Феварин* и др.)	50	50–150
	Циталопрам (Опра*, Ципрамил* и др.)	20	20–40
	Эсциталопрам (Ципралекс*)	10	10–20
Ингибиторы обратного захвата серотонина/антагонисты серотонина			
	Тразодон (Триттико* и др.)	75	75–300
Селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина/антагонисты норадреналина			
	Мапротилин (Людиомил*)**	25	25–75
	Миансерин (Леривон*)	15	15–45
Антагонисты пресинаптических α_2 -адренорецепторов и постсинаптических серотониновых рецепторов			
	Миртазапин (Мирзатен*, Миртазонал*, Ремерон*)	15	15–30
Агонисты мелатониновых рецепторов/антагонисты серотониновых 5-HT _{2C} -рецепторов			
	Агомелатин (Вальдоксан*)	25	25–50

Класс/препараты		Дозы, мг/сут	
		стартовые	терапевтические
АНТИПСИХОТИКИ			
Фенотиазины и другие трициклические производные			
Пиперидиновые	Перициазин (Неулептил [®])	1–3	5–15
	Тиоридазин (Сонапакс [®])	10–20	20–30
Пиперазиновые	Перфеназин (Этаперазин [®])	2–4	4–8
Тиоксантены			
	Флупентиксол (Флюанксол [®])	0,5–1	1–5
	Хлорпротиксен (Труксал [®])	5–15	25–50
Бутирофеноны			
	Галоперидол ^{**}	0,5–1	1–10
Замещенные бензамиды			
	Сультрипид (Эглонил [®]) ^{**}	50–200	200–400
Производные дибензотиазепина			
	Оланзапин (Зипрекса [®]) ^{**}	2,5–5	5–10
	Кветиапин (Сероквель [®])	12,5–25	25–100
Дифенилбутилпиперидины			
	Арипипразол (Абилифай [®])	5	5–15
Производные бензизоксазола			
	Рisperидон (Рисполепт [®])	2–6	8
АНКСИОЛИТИКИ			
Бензодиазепины			
	Диазепам (валиум [®] , Релиум [®] , Реланиум [®] , Седуксен [®] и др.) ^{**}	5	5–10
	Хлордиазепоксид (Элениум [®] , либриум [®])	5	5–15
	Тофизопам (Грандаксин [®])	50	50–150
	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Феназепам [®])	0,5	0,5–2
	Клоназепам (ривотрил [®])	0,5	0,5–2
	Нитразепам (радедорм 5 [®])	5	5–10
Триазолобензодиазепины			
	Алпразолам (ксанакс [®] , Алзолам [®])	0,25	0,5–1,5
Производные бензимидазола			
	Афобазол [®]	10	60
Производные дифенилметана			
	Гидроксизин (Атаракс [®])	25	25–50
Производные бензоксазина			
	Этифоксин (Стрезам [®])	50	50–100
Гетероциклические производные			
	Зопиклон (Имован [®])	7,5	15
	Золпидем (Ивадал [®])	10	10–20

* Новейшие антидепрессанты с так называемым двойным механизмом действия (блокада обратного захвата серотонина и норадреналина с минимальным, в отличие от трициклических антидепрессантов, влиянием на другие нейротрансмиттерные системы).

** Также доступны в растворах для парентерального (внутримышечного, внутривенного капельного) введения.

(синдром гипервентиляции, панические атаки) используются производные бензодиазепина [диазепам, хлордиазепоксид, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Феназепам[®]), алпразолам и др.]. При применении производных этого ряда, особенно бензодиазепинов длительного действия, у больных, страдающих легочными заболеваниями, необходимо иметь в виду возможность по-

бочных эффектов, связанных с угнетением дыхательного центра.

Соответственно, при транзиторных, психогенно спровоцированных нарушающих дыхательный ритм тревожных пароксизмах — по типу одышки, «дыхательного беспокойства», психогенного кашля и др., учитывая возможность связанной с бензодиазепинами провокации легочной недоста-

точности, а также свойственные препаратам этого ряда проявления поведенческой токсичности — развитие мягкого когнитивного дефицита²⁰, предпочтение отдается небензодиазепиновым анксиолитикам (этифоксин, Афобазол[®], гидроксизин, буспирон).

Этифоксин успешно применяется для купирования тревожных нарушений при психосоматических расстройствах [5, 12, 129].

Выбор психотропных средств при терапии нозогенных *реакций и развитий* определяется их психопатологической структурой.

Ипохондрические тревожно-фобические реакции, определяющиеся нестойкими, эпизодически манифестирующими ипохондрическими опасениями, как правило, купируются препаратами из группы транквилизаторов. Однако при генерализации тревожных расстройств, сопровождающихся чрезмерно пессимистической оценкой перспектив исхода заболевания, бессонницей и двигательным беспокойством, показаны транквилизаторы (при необходимости — парентеральное введение — диазепам, хлордиазепоксид) в сочетании с трициклическими антидепрессантами или антипсихотиками [сульпирид, хлорпротиксен, алимемазин, промазин (Пропазин[®]) и др.].

Приоритет в лечении социофобических (сензитивных) реакций, протекающих с выраженной тревогой при отсутствии тенденции к формированию систематизированного бреда, принадлежит препаратам анксиолитического действия — высокопотенциальным транквилизаторам бензодиазепинового ряда и антипсихотикам. Из числа последних могут использоваться так называемые низкопотенциальные стандартные нейролептики (сульпирид, алимемазин, хлорпротиксен, тиоридазин, перициазин и пр.), а также атипичные антипсихотики (оланзапин, рисперидон, кветиапин) в минимальных терапевтических дозах. Исключение в ряду атипичных антипсихотиков составляет клозапин, применение которого при пульмонологических заболеваниях может сопровождаться подавлением дыхательного центра, а также манифестацией проявлений аллергической астмы [50].

Средствами выбора при терапии нозогенных ипохондрических депрессий являются современные антидепрессанты, сочетающие мягкий тимоаналептический эффект с хорошей переносимостью. При неглубоких депрессиях циклотимического уровня, протекающих с невротическими симптомокомплексами и расстройствами сна, показаны препараты, обладающие как тимоаналептическими, так и гипнотическими свойствами, — агомелатин, миансерин, флувоксамин.

При депрессивных состояниях, протекающих с фобическими расстройствами (панические ата-

ки, ипохондрические фобии, явления генерализованной тревоги), показаны антидепрессанты с выраженным анксиолитическим и седативным действием [селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (пароксетин и др.), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин, мапротилин)]. Назначение трициклических антидепрессантов (имипрамин, amitриптилин, кломипрамин) оправданно лишь при нозогениях с клинической картиной эндоформных депрессий (витальная тоска, идеи самообвинения, суицидальные мысли).

Если монотерапия антидепрессантом не обеспечивает желаемого эффекта, возможно присоединение транквилизаторов или малых доз антипсихотиков (хлорпротиксен, сульпирид, кветиапин, алимемазин).

Лечение эйфорической ипохондрии, сопоставимой по своим клиническим проявлениям с конституциональной гипертимией, не обязательно требует медицинского вмешательства. В тех случаях, когда нозогенные реакции достигают уровня гипомании, лечение проводится с применением антипсихотиков с верифицированной антиманиакальной активностью — рисперидон, оланзапин, кветиапин — в малых терапевтических дозах.

При нозогениях, протекающих с выраженным патологическим отрицанием болезни (аберрантная ипохондрия), основной акцент на первом этапе лечения делается на психотерапии (когнитивно-поведенческая терапия бихевиорального направления [8]). Целью такого воздействия является реорганизация мышления и поведения больного с формированием адаптивных способов реагирования на болезнь, определяющей показания для последующего лечения психофармакологическими препаратами (транквилизаторы, антидепрессанты).

Лечение нозогенных сутяжных реакций, протекающих с сверхценными расстройствами, включая шизотипические нозогении, предусматривает фармакотерапию с применением антипсихотиков (главным образом, атипичных — рисперидон, кветиапин, но при необходимости — и традиционных — галоперидол, хлорпромазин).

При лечении соматогенной астении предпочтительно применение ноотропов. Наиболее широко используются пирацетам (Ноотропил[®]), Церебролизин[®], а также пиритинол (Энцефабол[®]) и протирелин (Тиролиберина раствор для инъекций[®]). Назначение этих препаратов может осуществляться пульмонологом или терапевтом. Вместе с тем, купирование соматогенных астенических состояний при саркоидозе препаратами с активирующей модальностью (ноотропы) должно проводиться с осторожностью в связи с опасностью стимуляции системного патологического процесса.

Наряду с синтетическими ноотропами применяются и медикаментозные средства раститель-

²⁰ Сомнолентность, атаксия, манифестирующая преимущественно у лиц пожилого и преклонного возраста.

ного и животного происхождения (корень женьшеня, экстракт левзеи жидкий, экстракт радиолы и др.).

Астенические расстройства рассматриваются в числе ведущих клинических проявлений соматогенных, а в некоторых случаях и нозогенных депрессий. Лечение астенических депрессий проводится антидепрессантами с преимущественно активирующими [флуоксетин (селективный ингибитор обратного захвата серотонина), пирлиндол (селективный обратимый ингибитор моноаминоксидазы типа А)] и минимальными седативными (циталопрам, эсциталопрам, сертралин) свойствами, которые могут применяться в рамках монотерапии или, для более успешного купирования астенической симптоматики, в сочетании с препаратами класса ноотропов. При астенических депрессиях, протекающих с тревогой и нарушениями сна, эффективны тимоаналептики с гипнотическими свойствами [агомелатин, мirtазапин, флувоксамин (Феварин[®])].

Терапия соматогенных (симптоматических) психозов имеет целью купирование психомоторного возбуждения, галлюцинаторно-параноидных расстройств, предупреждение агрессии и аутоагрессии. Лечение делирия в большинстве случаев ограничивается кратковременным (1–2 сут) курсом купирующей терапии (в отдельных случаях — до 3 сут) без последующей поддерживающей терапии. Купирование эндоформных и соматогенно провоцированных эндогенных психозов предполагает более интенсивное и длительное психофармакологическое воздействие.

Применяются инъекционные формы антипсихотиков, предпочтительно — атипичных (оланзапин) или производных бутирофенона (галоперидол). При необходимости дополнительной седации парентерально вводятся бензодиазепиновые транквилизаторы [диазепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Феназепам[®])].

Список литературы

См. 

18.8. Системное воспаление и хроническая обструктивная болезнь легких

*С.К. Соодаева, Л.Ю. Никитина,
Ф.И. Петровский, Л.Б. Постникова*

Важной характеристикой ХОБЛ является развитие системного воспаления с вовлечением ряда органов и тканей и реализацией патофизиологических механизмов [1, 2]. Механизмы, инициирующие системное воспаление при ХОБЛ, до конца не изучены. Однако есть убедительные доказательства того, что в развитии системного воспаления

участвуют оксидативный стресс [1, 3], провоспалительные цитокины [4], клетки гранулоцитарно-макрофагального звена [5, 6] и др.

Учитывая сложный патогенез ХОБЛ, биологические маркеры можно условно подразделить на биомаркеры оксидативного стресса, воспаления, эмфиземы, нарушения метаболизма в скелетной мускулатуре. Также можно выделить маркеры системных проявлений ХОБЛ, в том числе циркулирующие клетки воспаления.

Оксидативный стресс и хроническая обструктивная болезнь легких

Оксидативный стресс играет ведущую роль в патогенезе ХОБЛ [1, 7–9]. Развитию оксидативного стресса способствует дисбаланс в системе оксиданты—антиоксиданты, характеризующийся чрезмерным усилением образования АФК, активных форм азота и снижением эффективности антиоксидантной защиты. Нарушение регуляции в этой системе отмечается практически на всех этапах формирования заболевания. Высокая значимость роли оксидативного стресса в молекулярных механизмах патогенеза ХОБЛ связана с экзо- и эндогенными факторами активации свободнорадикальных процессов в респираторных путях, а также с анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания. В легких непосредственно осуществляется контакт тканей с кислородом — инициатором и участником окисления, который проникает через мембраны альвеол. Легочная ткань богата ненасыщенными жирными кислотами, являющимися субстратом перекисного окисления липидов. Альвеолярные макрофаги и другие фагоцитирующие клетки при воспалении, действии частиц пыли, поллютантов различной природы активируются и вырабатывают АФК и активные формы азота, инициирующие перекисное окисление липидов. Особенность функционирования легких состоит в постоянном прямом воздействии кислородной среды на элементы легочной ткани при наличии субстрата и инициаторов окисления [7–9].

Интенсификации свободнорадикальных процессов способствуют также воздействие экологически неблагоприятных факторов окружающей среды (табачный дым, радиационное и ультрафиолетовое излучение, загрязнение воздуха выбросами транспорта и промышленных предприятий), ксенобиотики (лекарства, анестетики, промышленные растворители, пестициды и др.), инфекционные агенты (вирусы, бактерии и паразиты), чрезмерная физическая нагрузка, стрессы и т.д. [7–9]. Большое значение придается митохондриальному и микросомальному окислению, ксантиноксидазе, метаболизму арахидоновой кислоты, мутации генов ферментов монооксигеназной системы — цитохрома P450, микросомальной эпоксидгидролазы; антиокси-

дантной системы — экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы, глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы и др.

К основным типам относят АФК–радикалы: супероксид-анион (O_2^-), гидроксильный ($HO\cdot$), пероксильный ($HO_2\cdot$) и алкоксильный ($RO\cdot$), а также пероксид водорода (H_2O_2), липопероксиды ($ROOH$). К активным формам азота относятся оксид азота (NO) и пероксинитрит ($ONOO^-$).

Основной причиной функциональных и морфологических изменений при ХОБЛ является воспаление, которое запускается активацией фагоцитирующих клеток респираторного тракта. Генерирующиеся при этом АФК могут вызывать необратимые структурно-функциональные изменения. Воспалительные клетки в легких выделяют O_2^- , из которых посредством супероксиддисмутазы или спонтанно образуются H_2O_2 . Эти АФК могут сами по себе принимать участие в модификации макромолекул. Кроме того, из них образуются более сильные окислители — радикал гидроксила, гипохлорит и пероксинитрит, которые способны повреждать белки, липиды, нуклеиновые кислоты. Окислительная модификация белков вызывает у них появление антигенных свойств, а перекисное окисление липидов приводит к появлению хематтрактантов, увеличивающих миграцию фагоцитов к месту их

образования. Таким образом, активация фагоцитов обладает свойством лавинообразно самопроизвольно нарастать, и в очагах воспаления образуется порочный круг. Схема формирования порочного круга оксидативного стресса в респираторном тракте приведена на рис. 18.28.

Помимо прямой токсичности, проявляющейся в деградации ДНК, белков, запуске цепной реакции перекисного окисления липидов, оксиданты опосредуют множество других негативных процессов: повреждают фибробласты, снижают активность сурфактанта, стимулируют образование тромбосана, повышают проницаемость эпителия и эндотелия и т.д. [10]. Оксиданты являются также медиаторами сигнальной трансдукции — в частности, активируют ядерный фактор каппа В и активирующий протеин-1. При этом происходит индукция выработки цитокинов, пролиферации, хемотаксиса и, как результат, рекрутирование нейтрофилов. Экспозиция различных микроорганизмов в респираторном тракте способствует рекрутированию и активации фагоцитирующих клеток, генерирующих при этом значительные количества АФК и активных форм азота. Значимым источником оксидантов является табачный дым, содержащий громадную концентрацию свободных радикалов: в газовой фазе выявлено 10^{15} радикалов только в одной затяжке, а в смоле — 10^{18} ра-

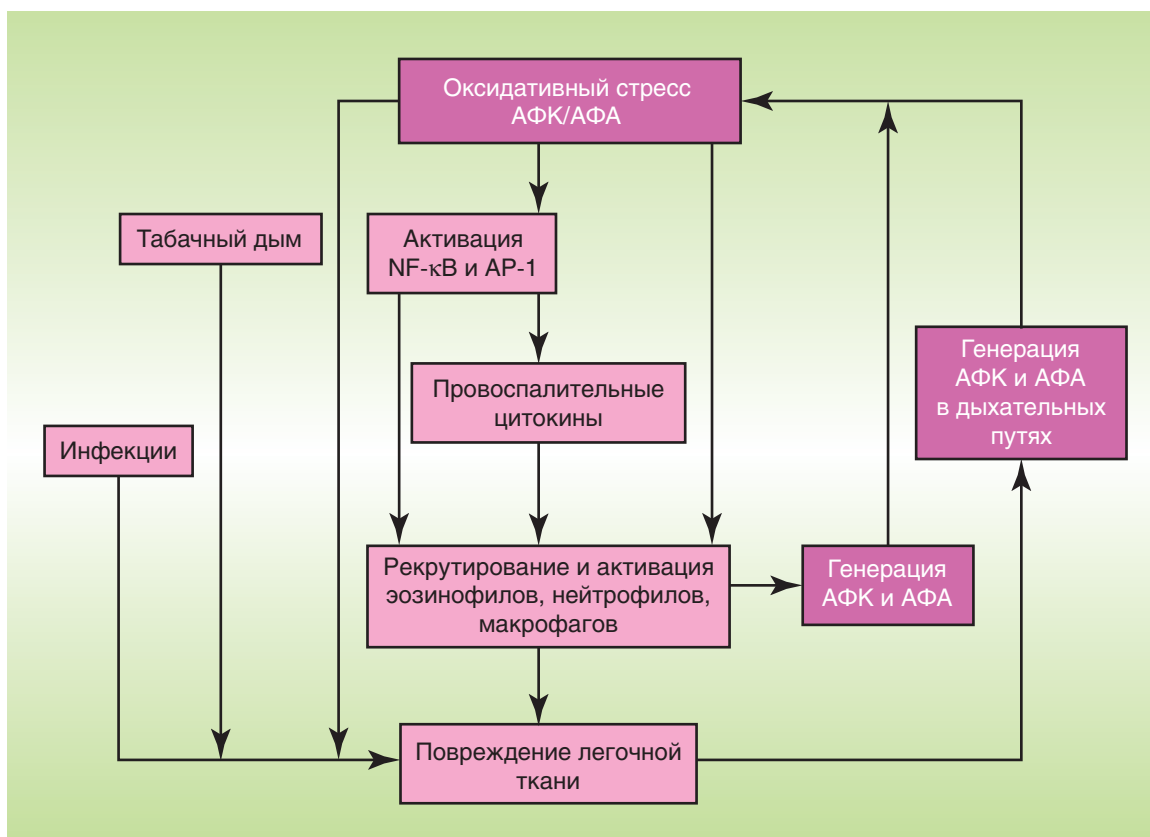


Рис. 18.28. Формирование порочного круга оксидативного стресса в респираторном тракте

дикалов/г смолы. При этом оказывается прямое повреждающее воздействие на эпителий респираторного тракта с развитием воспаления, в котором принимают участие нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты.

Нитрозивный стресс и хроническая обструктивная болезнь легких

В настоящее время исследования, посвященные изучению механизмов прогрессирования воспаления в респираторном тракте, демонстрируют активное участие молекул оксида азота (NO) и его метаболитов [11, 12].

У здорового человека молекулы NO, секретируемые эндотелиоцитами, вызывают дилатацию артерий, регулируют сосудистое сопротивление, процессы воспаления и реакции иммунной защиты и т.д. Являясь малым парамагнитным радикалом, не имеющим электрического заряда, NO легко проходит через клеточные мембраны, хорошо растворяется в воде и липидах, может вступать в реакции с другими молекулами на значительном удалении от места его образования. Оксид азота оказывает как ауто-, так и паракринное действие, т.е. будучи синтезирован в каких-либо клетках, способен влиять на метаболические процессы как в клетках синтеза, так и в расположенных по соседству [12]. Молекулы NO могут взаимодействовать с АФК, превращаясь при этом в активные формы азота. Так, реакция оксида азота с супероксидным радикалом (O_2^-) приводит к образованию высокореакционного оксиданта — пероксинитрита ($ONOO^-$), который способен вступать во взаимодействие со многими биомолекулами, опосредуя, тем самым, токсическое действие NO. Эффекты активных форм азота, проявляющиеся в тканях, клетках и биомолекулах, различны. Активные формы азота способны окислять SH-группы аминокислоты цистеина в первичной структуре белков, разрывать ковалентную связь — S-S-, изменять третичную структуру протеинов и их функциональные свойства. Помимо модификации белков, активные формы азота, как и АФК, способны повреждать липиды, нуклеиновые кислоты.

В процессе воспаления ключевую роль в образовании активных форм азота играют фагоцитирующие клетки. Активация их сопровождается усилением экспрессии NO-синтаз. При воспалительных изменениях эпителия респираторного тракта и нарушении его целостности NO-синтаза в основном представлена индуцибельным пулом, интенсивно экспрессирующимся в воздухоносных путях и клетках воспаления [13]. В очаге воспаления высокая концентрация NO изменяет метаболическую и секреторную активность альвеолярных макрофагов с ингибированием 5-липооксигеназы и никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы. В результате повышается синтез медиаторов воспаления, стимулируется активность циклооксиге-

назы и возрастает продукция лейкотриенов [14]. NO как межклеточный медиатор способствует эозинофильной и нейтрофильной инфильтрации в дыхательных путях.

При воспалении патогенетический механизм действия NO может также реализоваться следующим образом. NO, высвобождаемый из клеток респираторного тракта, связываясь с супероксидом, образует пероксинитриты, по токсичности во много раз превосходящие NO. Пероксинитрит вызывает повреждение ДНК, белков и липидов клеточных мембран, повреждает сосудистый эндотелий, увеличивает агрегацию тромбоцитов, участвует в процессах эндотоксемии.

При ХОБЛ развитие нитрозивного стресса сопровождается ростом уровня NO в результате активации iNOS, увеличением концентрации нитритов/нитратов, а также повышением образования пероксинитрита, выявляемого в мокроте пациентов и усиливающего деструкцию бронхолегочной ткани [15–17]. Показано, что концентрация конечных метаболитов оксида азота в сыворотке крови (NO_2^- , NO_3^- , NO_x^-), а также уровень их спонтанной и индуцированной липополисахаридами продукции моноцитами крови в условиях культивирования клеток *in vitro* у больных ХОБЛ в период ремиссии значительно выше по сравнению со здоровыми некурящими лицами.

Следует отметить, что на уровень NO и его метаболитов может влиять целый ряд факторов. В частности, известно снижение выдыхаемого NO у курильщиков. Блокаду iNOS вызывает прием ГК. Обнаружено, что при усиленной продукции оксида азота и супероксидного радикала содержание NO в конденсате выдыхаемого воздуха может не повышаться, так как константа реакции супероксида с NO выше, чем константа его реакции с супероксиддисмутазой [18].

Разнообразные повреждающего действия нитрозивного и оксидативного стресса при ХОБЛ отражено на рис. 18.29.

Маркеры оксидативного и нитрозивного стресса

Несомненно, наиболее убедительным способом определения вовлечения оксидантов в развитие ХОБЛ является их прямая регистрация в клетках, ткани легких или выдыхаемом воздухе. Но такое измерение затруднено, так как АФК и активные формы азота в основной массе — высокорезактивные, короткоживущие частицы. Поэтому обычно регистрируются степень повреждения оксидантами различных биомолекул, чаще всего липидов, белков, ДНК, а также различные антиоксиданты.

Продукты перекисного окисления липидов

Перекисное окисление липидов является основным следствием оксидативного стресса и причиной повреждения тканей. Многие иссле-

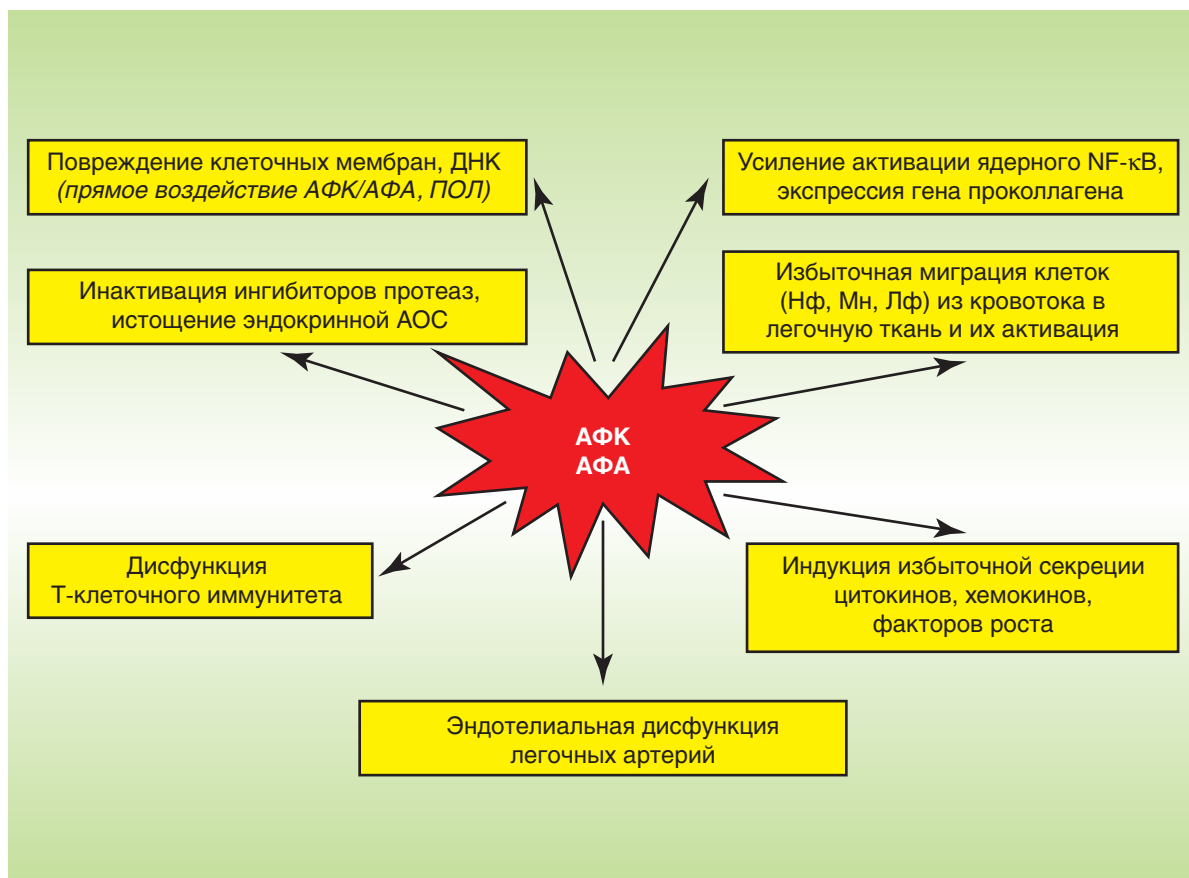


Рис. 18.29. Эффекты оксидативного и нитрозивного стресса в дыхательных путях при хронической обструктивной болезни легких [53]

дования показали связь между уровнями этих биомаркеров и развитием различных заболеваний респираторного тракта. Липиды уязвимы как для ферментных, так и для неферментативных оксидантов. Полиненасыщенные жирные кислоты легко окисляются ими до гидропероксидов липидов и различных альдегидов. Среди биомаркеров перекисного окисления липидов при ХОБЛ ключевыми являются малоновый диальдегид и тиобарбитуровая кислота — активные продукты. В меньшей степени для оценки перекисного окисления липидов при ХОБЛ используются другие биомаркеры: перекиси липидов, конъюгированные диены, окисленные липопротеиды низкой плотности, 8-изопростан.

Продукты окисления белка

Наиболее распространенные продукты оксидативного повреждения белков — карбонильные дериваты. Их наличие в белках является наиболее часто используемым маркером окисления, опосредованного АФК у пациентов с ХОБЛ. В частности, карбонильные производные образуются при взаимодействии оксидантов с лизином, аргинином, пролином и треонином боковых цепей белка. Более того, прямые реакции белков с АФК могут также приводить к образованию

пептидных фрагментов, содержащих высокореактивные карбонильные группы.

Белки и небелковые тиолы

Тиолы представляют собой класс органических соединений, которые содержат сульфгидрильные группы (-SH). Плазменный тиоловый пул в основном образован белковыми тиолами и, в меньшей степени, низкомолекулярными соединениями, такими как цистеин, цистеинилглицин, глутатион, гомоцистеин и γ -глутамилцистеин, считаются ключевым фактором окислительно-восстановительных реакций плазмы. Фактически тиолы могут подвергаться окислительным процессам в присутствии оксидантов для получения широкого спектра продуктов, некоторые из которых (как дисульфиды) могут преобразовываться в тиолы, в то время как другие, такие как сульфиды и сульфоновые кислоты, представляют собой обычно конечные продукты. Таким образом, наряду с внутриклеточными тиолами, такими как глутатион, имеющий важное значение для поддержания низкого оксидативного баланса внутриклеточной среды, внеклеточные тиолы также составляют важный компонент антиоксидантной защиты. Анализ белковых и небелковых групп SH как общего содержания тиолов продемонстрировал зна-

чительное уменьшение этого маркера при ХОБЛ по сравнению с контролем, а также с прогрессированием заболевания.

В качестве методов исследования выраженности оксидативного стресса при ХОБЛ могут быть рекомендованы: АФК, в частности O^{2-} ; активные формы азота — NO и его метаболиты; анализ поврежденной оксидантами ДНК (8-оксо-7,8-дигидро-2'-дезоксигуанозин), общий оксидативный статус.

Исследование оксидативного и нитрозивного стресса позволяет оптимизировать диагностику и лечение, а также способствует выяснению молекулярных механизмов патогенеза ХОБЛ.

Циркулирующие воспалительные клетки

Составной частью системного воспалительного ответа является активация клеток (нейтрофилы, моноциты/макрофаги и лимфоциты) [19].

Нейтрофилы и моноциты/макрофаги

Циркулирующие нейтрофилы являются важным компонентом защиты бронхолегочной ткани. Эти фагоциты участвуют в различных цитотоксических реакциях, уничтожении микроорганизмов путем высвобождения оксидантов. При ХОБЛ активируется хемотаксисный ответ нейтрофилов, повышается их способность усиливать образование соединительной ткани, также на поверхности активированных нейтрофилов повышается экспрессия поверхностных молекул адгезии. Установлено, что продукция нейтрофилами АФК у больных ХОБЛ значительно выше по сравнению со здоровыми добровольцами и курящими лицами без нарушений легочной функции [20].

Моноциты, циркулирующие в периферической крови, являются предшественниками альвеолярных макрофагов. При ХОБЛ сигналом для усиленной миграции моноцитов в легкие является повышение хемокинов и макрофагального хемотаксического белка, секретируемых вследствие воспаления в дыхательных путях активированными альвеолярными макрофагами, что подтверждено более высокой концентрацией моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, хемокинов СХС в мокроте и БАЛ у курильщиков с ХОБЛ по сравнению со здоровыми курящими и некурящими лицами [21].

Известно, что у здоровых людей макрофаги сохраняют свою жизнеспособность многие месяцы. При этом у бывших курильщиков твердые частицы табачного дыма сохраняются в альвеолярных макрофагах более 2 лет после прекращения курения, это свидетельствует о том, что макрофаги у курящих лиц сохраняются аномально длительное время [22]. Нарушение мукоцилиарного транспорта или недостаточность лимфатического дренажа также могут влиять на механизмы задержки макрофагов в дыхательных путях у пациентов с ХОБЛ.

Лимфоциты

Особое значение приобретает изучение роли Т-лимфоцитов в патогенезе ХОБЛ [23]. Ингалируемые в бронхи частицы и газы создают условия для вступления в действие неспецифического (врожденного) и специфического (адаптивного) клеточного иммунного ответа, основная роль в котором принадлежит лимфоцитарному звену. Определенное значение в генезе ХОБЛ принадлежит Т-лимфоцитам, мигрирующим при повреждении респираторного тракта из кровеносного русла в легкие. Процесс миграции Т-лимфоцитов включает в себя сложное взаимодействие молекул (антигенов), экспрессируемых на клетках-эффекторах (дендритных клетках), и хемокинов — малых белковых молекул, секретируемых практически каждой тканью организма в ответ на инфекцию и провоспалительные сигналы.

Развитие и дифференцировка наивных Т-клеток происходит в тимусе с последующим их перемещением в тимусзависимые зоны, где они приобретают способность к специфической активации. Созревшие клетки со сформированными функциями для распознавания антигенов расселяются в лимфоидных органах и скоплениях, причем не только в «глубине» организма, но и на его границах с окружающей средой. Важной особенностью реакций Т-лимфоцитов на антиген является избирательное вовлечение в иммунный ответ только тех клеток, которые несут поверхностные рецепторы, распознающие маркеры чужеродности агрессивных агентов. Причем Т-лимфоцит узнает не антиген как таковой, а фрагменты антигена, встроенные в специализированные молекулы на поверхности клеток организма — молекулы главного комплекса гистосовместимости (HLA) I и II класса. Определение Т-лимфоцитов основано на выявлении мембранных маркеров и их субпопуляций в соответствии с единой классификацией дифференцировочных мембранных антигенов (CD) с указанием соответствующего номера. У всех иммунокомпетентных Т-лимфоцитов антигенный рецептор прочно связан в комплекс с молекулой $CD3^+$. Уровень $CD3^+$ -лимфоцитов в крови здорового человека составляет 50–80%. При многих заболеваниях их содержание может снижаться до 40–45% с последующей самостоятельной нормализацией. Если же число $CD3^+$ -лимфоцитов в крови ниже 35%, или после болезни их содержание в течение 1 мес не приходит к норме, это расценивается как Т-клеточная иммунная недостаточность.

$CD4^+$ -Т-лимфоциты функционально характеризуются как Т-хелперы. Основная функция этих клеток — оказание «помощи» В-лимфоцитам и Т-цитотоксическим лимфоцитам. $CD4^+$ -Т-лимфоциты усиливают секрецию антител В-лимфоцитами, стимулируют моноциты, тучные клетки. У здоровых людей число $CD4^+$ -Т-лимфоцитов

в крови составляет 33–46%. У пациентов с ХОБЛ продемонстрировано повышение процентного содержания CD4⁺-Т-лимфоцитов в периферической крови и более значимое — при обострении болезни.

Важное значение в развитии ХОБЛ имеют CD8⁺-Т-лимфоциты. CD8⁺-антиген экспрессируется примерно на 1/3 периферических Т-клеток и обладает родством к молекулам HLA I. Показано, что у больных ХОБЛ легкой и среднетяжелой степени тяжести процентное содержание топических CD8⁺-Т-клеток достоверно повышается по сравнению с контролем. Однако при тяжелом течении болезни определяется низкое содержание CD8⁺-Т-лимфоцитов.

После стимуляции Т-лимфоцитов на их поверхности экспрессируется ряд активационных молекул. Наиболее важна из них молекула CD25⁺, представляющая индуцибельный поверхностный белок лимфоцитов, идентифицированный как низкоаффинный рецептор к ИЛ-2. Этот мембранный белок появляется только при активации лимфоцитов и экспрессируется непродолжительное время, что может быть усилено как самим ИЛ-2, так и некоторыми другими цитокинами. На начальном этапе клеточного иммунного ответа «помощь» при активации Т-цитотоксических клеток состоит исключительно в выработке ИЛ-2, который индуцирует размножение клеток иммунной системы. В Т-лимфоцитах ИЛ-2 стимулирует продукцию самого ИЛ-2 и усиливает цитотоксические свойства, в В-клетках инициирует синтез антител, в натуральных киллерах (НК) — противоопухолевую активность, в моноцитах — продукцию провоспалительных цитокинов, фагоцитоз и бактерицидность.

Важными клетками неспецифического иммунитета, обладающими цитотоксическими свойствами, являются натуральные киллеры, которые имеют уникальную особенность: спонтанно, т.е. без предварительной сенсibilизации антигеном, а также без участия молекул HLA уничтожают вирусинфицированные, опухолевые и другие виды измененных клеток. Количество НК в крови у здоровых лиц составляет около 10–15%. Маркерами данных клеток служат антигены CD56⁺, CD57⁺ и CD16⁺. CD16⁺-рецепторы играют главенствующую роль в пусковом механизме киллинга мутантных клеток — антителозависимой клеточной цитотоксичности и секреции цитокинов [23]. Главным признаком НК является отсутствие на их поверхности CD3⁺-антигенрецепторного комплекса, что отличает эти клетки от цитотоксических Т-лимфоцитов и позволяет относить к клеточным компонентам неспецифического иммунитета. Цитотоксическая активность НК при их взаимодействии с клетками-мишенями проявляется в пределах нескольких часов, тогда как цитотоксические Т-лимфоциты требуют для этого значительно большего времени — около неде-

ли. В поддержании постоянства и цитотоксической способности НК в крови большое значение играют флоготенные цитокины, в первую очередь — ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ФНО- α и др. Центральная роль в этом процессе принадлежит ИЛ-2, стимулирующему пролиферацию и киллерную активность НК [23].

Для клинициста необходима информация о содержании НК в системном кровотоке, имеющая важное диагностическое значение. Определение количества и степени активности НК может служить прогностическим маркером адаптации и состояния здоровья пациента. Длительная депрессия системы НК у человека указывает на повышенный риск развития хронических воспалительных и опухолевых процессов.

В работах Л.Б. Постниковой, Н.И. Кубышевой [23] показано, что у здоровых курильщиков процентное содержание CD3⁺-, CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов в крови не отличалось от средних значений некурящих добровольцев, при этом достоверные различия зарегистрированы в отношении CD16⁺-клеток (НК) и лимфоцитов, несущих на своей поверхности рецепторы к ИЛ-2. Активное курение сочеталось с увеличением числа лимфоцитов, несущих на своей поверхности рецепторы к ИЛ-2 (CD25⁺). Предиктором формирующейся недостаточности Т-клеточного иммунитета у больных с легким течением ХОБЛ может служить сниженное содержание циркулирующих Т-хелперов. При этом число CD8⁺-лимфоцитов в этой группе больных не отличается от контроля, а количество CD16⁺- и CD25⁺-антигеннесущих клеток достоверно превышает значения здоровых некурящих лиц [23].

К другим клеточным маркерам системного воспаления при ХОБЛ можно отнести такие клетки как CD95-, CD50-, CD54-антигенэкспрессирующие мононуклеарные клетки.

CD95(Fas)-антиген относят к суперсемейству ФНО-рецепторных молекул, который экспрессирован у человека на кортикальных тимоцитах, активированных Т- и В-клетках, моноцитах и нейтрофилах. Вне иммунной системы CD95 определяется на различных типах нормальных человеческих клеток, включая диплоидные фибробласты, гепатоциты, кератиноциты, некоторые типы эпителия и мезенхимальных клеток. Гибель чувствительных к апоптозу клеток опосредуется путем связывания CD95-антигена с CD95-лигандом (FasL). Покоящиеся Т-лимфоциты не экспрессируют CD95-лиганд, однако он в избытке представлен на активированных Т- и В-лимфоцитах, особенно — CD8⁺- и CD4⁺-клетках.

Апоптоз вовлекается в механизмы развития многих заболеваний человека. В настоящее время накоплено много информации о повышении или снижении апоптоза клеток иммунной системы (лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов) и эпителиоцитов в очаге воспаления, характерном

для хронического течения воспаления при ХОБЛ. Установлено, что тяжелое течение ХОБЛ сопровождается достоверным повышением процентного числа CD95⁺-клеток по сравнению со здоровыми некурящими и курящими лицами ($p < 0,01$). Кроме того, в этой группе пациентов были зафиксированы статистически значимые различия количества CD95⁺-клеток относительно больных с легкой ($p < 0,01$) и средней степенью тяжести ХОБЛ ($p = 0,02$).

Таким образом, повышение экспрессии CD95⁺-моноклеарных клеток у больных с тяжелой степенью ХОБЛ по сравнению со здоровыми некурящими лицами может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе течения хронического воспаления и отражать прогрессирование системного воспалительного процесса при ХОБЛ.

Маркеры воспаления

Наиболее изученными маркерами воспаления при ХОБЛ являются функциональные изменения нейтрофила с повышенной активностью ферментов миелопероксидазы, нейтрофильной эластазы [24]. В периферической крови, мокроте и конденсате выдыхаемого воздуха у пациентов с ХОБЛ наблюдается повышение следующих маркеров воспаления: С-реактивного белка [25–28], фибриногена [29], ИЛ-6 [27, 30], ИЛ-8 [26, 30], ФНО- α [26, 30], лейкотриена В₄ [30–32].

Уровни данных биомаркеров, определяемые в периферической крови или в конденсате выдыхаемого воздуха, ассоциированы с показателями, отражающими тяжесть течения заболевания.

Интерлейкин-6

Кандидатом на роль неинвазивного биологического маркера воспаления дыхательных путей, определяемого в конденсате выдыхаемого воздуха, является ИЛ-6 [33]. По данным исследования E. Vicchioni, установлено достоверное увеличение уровня ИЛ-6 в группе пациентов с ХОБЛ ($8,0 \pm 0,1$ пкг/мл; $p < 0,0001$) в сравнении со здоровыми некурящими лицами ($4,9 \pm 0,2$ пкг/мл). Также для данной группы пациентов была продемонстрирована прямая корреляция между такими параметрами как возраст и уровень ИЛ-6 ($r = 0,597$; $p < 0,05$) [33]. Более того, установлено, что уровень ИЛ-6 в конденсате выдыхаемого воздуха положительно коррелирует с количеством выкуренных в день сигарет. В этой связи данный параметр может быть использован как для мониторинга интенсивности воспаления дыхательных путей у курильщиков, так и для скрининга пациентов с высоким риском развития бронхиальной обструкции [34].

Интерлейкин-8

Уровень ИЛ-8, продуцируемого нейтрофилами, рассматривается в качестве специфического биоло-

гического маркера ХОБЛ. По данным С. Hollander и соавт., уровень ИЛ-8 в БАЛ был достоверно выше в сравнении с пациентами, страдающими астмой ($p < 0,05$) [35]. Необходимо отметить, что у пациентов с ХОБЛ в БАЛ регистрируются достоверно более высокие показатели ИЛ-8 в сравнении с сывороткой крови [35]. Данный показатель может быть использован для оценки эффективности противовоспалительной терапии.

Лептин

Один из обсуждаемых биомаркеров воспаления — уровень лептина в мокроте пациентов с ХОБЛ. Лептин является плейотропным цитокином, участвующим в регуляции воспаления, рецепторы которого широко представлены в легких. В исследованиях R. Broekhuizen и соавт. показано, что повышенный уровень лептина в мокроте достоверно ассоциирован с увеличением других показателей системного воспаления: С-реактивного белка ($r = 0,943$; $p < 0,001$) и ФНО- α ($r = 0,690$; $p < 0,01$) [36]. При этом необходимо отметить, что уровень сывороточного лептина отрицательно коррелирует с уровнем данного цитокина в мокроте ($r = -0,643$; $p < 0,01$) [36]. Таким образом, уровень данного показателя в мокроте ассоциирован с уровнем других провоспалительных медиаторов, что указывает на возможную роль данного цитокина в локальном воспалении при ХОБЛ.

Фибриноген

Для оценки тяжести обострения ХОБЛ может быть использован показатель уровня фибриногена плазмы. По данным исследований M. Dahl и соавт., этот показатель коррелирует с показателями ФВД (ОФВ₁) и частотой госпитализаций по поводу ХОБЛ [37]. Результаты этого же исследования демонстрируют, что у курильщиков с уровнем фибриногена более 3,3 г/л показатель ОФВ₁ был в среднем на 7% (95% ДИ: 5–8%) ниже в сравнении с курильщиками с уровнем фибриногена менее 2,7 г/л. Также для пациентов с высоким уровнем фибриногена плазмы частота госпитализаций составила 93 случая в сравнении с 52 госпитализациями на 10 000 человеко-лет у пациентов с низким уровнем фибриногена [37]. По результатам данного исследования, у пациентов с высоким уровнем фибриногена относительный риск для госпитализации по поводу ХОБЛ составлял 1,7 (95% ДИ: 1,1–2,6) в сравнении с пациентами, имеющими нормальное значение данного показателя [37]. Необходимо также отметить, что высокий уровень фибриногена плазмы крови ассоциирован с более быстрым падением показателей ФВД и поэтому может рассматриваться как прогностический фактор исходов заболевания. Таким образом, данный параметр может быть использован не только для установления тяжести обострения ХОБЛ, но и с целью определения риска и прогноза болезни.

Матриксная металлопротеиназа-9 и тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы-1

Большое значение в качестве биомаркера воспаления в последнее время придается уровню матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1. Так, сывороточный уровень тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 был достоверно выше у пациентов со стабильным течением ХОБЛ в сравнении с группой контроля и пациентами с астмой вне обострения [38]. Также у пациентов с ХОБЛ была показана отрицательная корреляция уровня тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 и ОФВ₁ [38]. Достоверное увеличение сывороточной концентрации тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 наблюдается и во время обострения ХОБЛ. Изменение уровня данных маркеров регистрируется также и в индуцированной мокроте больных указанной патологией. Так, по данным исследования S.V. Culpritt, в мокроте пациентов с ХОБЛ регистрируется кратное увеличение уровней тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, -8 и -9 в сравнении с группой курящих и некурящих пациентов, а также астматиков [39]. При этом необходимо отметить, что у больных ХОБЛ было зарегистрировано повышение активности матриксной металлопротеиназы-9 в 3–12 раз в сравнении с другими группами [39]. В целом, сывороточный уровень тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 и содержание матриксной металлопротеиназы-9 в мокроте могут рассматриваться как биомаркеры бронхиальной обструкции и показатели тяжести обострения у пациентов с ХОБЛ.

Протеины сурфактанта-А и сурфактанта-Д

Сывороточный протеин сурфактанта-А является белком, специфичным для легких, но в незначительных концентрациях количественно определяется и в сыворотке крови. Циркуляция табачного дыма в легких приводит к увеличению капиллярного проникновения сурфактанта-А из альвеол в кровь. Сывороточный уровень сурфактанта-А у курящих пациентов с хроническим бронхитом достоверно выше в сравнении с некурящими лицами [40]. При этом уровень сурфактанта-А достоверно ассоциирован со стажем курения ($r=0,566$; $p < 0,01$) [40]. Таким образом, у курящих пациентов с явлениями хронического бронхита воздействие табачного дыма приводит к хроническому повышению проницаемости легочной паренхимы и «утечке» сурфактанта-А, поэтому сывороточный уровень данного показателя как легочно-специфического протеина может быть использован в качестве биологического маркера для ранней идентификации курильщиков с высоким риском развития ХОБЛ.

Другой легочно-специфичный протеин сурфактанта-Д может также рассматриваться в качестве биологического маркера, его значение было продемонстрировано в работе D.D. Sin и соавт. [41]. В данное исследование было включено 23 пациента с ХОБЛ тяжелого течения. Исходно показатель ОФВ₁ имел обратную ассоциацию с уровнем сурфактанта-Д ($p=0,045$) [41]. Через 3 мес наблюдения уровень сурфактанта-Д достоверно коррелировал с изменением количества набранных баллов по данным вопросника Chronic Respiratory Disease Questionnaire ($p=0,008$) [41] таким образом, что пациенты, у которых регистрировались низкие показатели данного маркера, продемонстрировали более высокий балл по данным вопросника. Наиболее значимая ассоциация наблюдалась в домене диспноэ вопросника ($p=0,018$). Таким образом, сывороточный уровень сурфактанта-Д может быть использован как биологический маркер, позволяющий определить прогрессирование заболевания и прогнозировать исход ХОБЛ.

Сывороточный амилоид А

На роль маркера тяжести обострения в настоящее время претендует сывороточный амилоид А. По данным исследования S. Vozinovski, при обострении ХОБЛ регистрируется повышение сывороточного уровня амилоида и С-реактивного белка (SAA median, 7,7 против 57,6 мг/л, $p < 0,01$; CRP median, 4,6 против 12,5 мг/л, $p < 0,01$) в сравнении с показателями у пациентов со стабильным течением заболевания [42]. По результатам данного исследования, амилоид-А характеризовался большей чувствительностью к степени тяжести обострения, чем С-реактивный белок и диспноэ.

Маркеры эмфиземы

Выраженные эмфизематозные изменения легких у пациентов с ХОБЛ ассоциированы с более выраженной обструкцией. Так, пациенты с признаками эмфиземы по данным КТ, имеют более низкие показатели ОФВ₁, индекс Тиффно и более высокие уровни матриксной металлопротеиназы-9 и значение коэффициента матриксной металлопротеиназы-9/тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 в мокроте в сравнении с пациентами, не имеющими признаков эмфиземы, и группой контроля [43]. В качестве биомаркеров эмфиземы в настоящее время можно рассматривать уровень матриксной металлопротеиназы-9 и соотношение матриксной металлопротеиназы-9/тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1. Уровень 8-изопростана в мокроте коррелирует со степенью выраженности эмфиземы по данным КТ [44]. Данные маркеры определяются в индуцированной мокроте, и повышение их экспрессии ассоциировано с более тяжелым течением ХОБЛ и степенью выраженности эмфиземы по данным КТ.

Маркеры нарушения метаболизма в скелетной мускулатуре

Степень снижения массы тела у пациентов с ХОБЛ является значимым прогностическим фактором течения заболевания. Важная роль в развитии дисфункции скелетной мускулатуры придается персистенции системного воспаления, а именно повышенной экспрессии ФНО- α . Уровень данного маркера у больных ХОБЛ с явлениями кахексии превышает референсные значения более чем в 9 раз, в то время как у пациентов без кахексии уровень ФНО- α сопоставим с контрольной группой [45]. Персистенция системного воспаления при ХОБЛ ассоциирована с нарушением метаболизма мускулатуры и потерей веса, при этом в скелетных мышцах наблюдаются нарушения энергетического обмена и микроморфологии мышечной ткани. В скелетной мускулатуре снижается экспрессия uncoupling protein-3, участвующего в энергетическом обмене мышечных клеток, при этом наблюдается положительная корреляция между уровнем uncoupling protein-3 и ОФВ₁ [46].

Маркеры системных проявлений хронической обструктивной болезни легких

Анемия

У пациентов с ХОБЛ наблюдается высокая распространенность анемий [47]. По данным M. John и соавт., распространенность анемических состояний среди пациентов с ХОБЛ составляет 13% [48]. Основной причиной развития анемии у больных ХОБЛ является персистенция системного воспаления, что приводит к нарушению гемопоэза, сокращению продолжительности жизни эритроцитов, нарушению метаболизма железа. Так, у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с анемией, уровень С-реактивного белка достоверно повышен в сравнении с пациентами без анемии, страдающими данной патологией. У больных ХОБЛ обнаружен высокий уровень эритропоэтина, что свидетельствует о развитии резистентности костного мозга к эритропоэтину [48].

Остеопороз

Основными причинами развития остеопороза у пациентов с ХОБЛ являются терапия системными ГК, курение, недостаток витамина D, низкий ИМТ, гипогонадизм, малоподвижный образ жизни [49]. Необходимо отметить, что частота развития остеопороза у больных ХОБЛ ассоциирована с нарушением ФВД [50]. В последнее время активно изучается вклад системного воспаления в развитие остеопороза. Показано, что ФНО- α является ингибитором синтеза коллагена и стимулятором остеокластической резорбции кости. Способностью симулировать остеокласты,

по данным экспериментальных работ, обладает и ИЛ-6 [51].

Поражения сердечно-сосудистой системы

Бронхиальная обструкция при ХОБЛ ассоциирована с увеличением распространенности ишемических изменений по данным ЭКГ. Риск развития сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ увеличивается в 2–3 раза. Основными причинами развития сердечно-сосудистых заболеваний являются: дисфункция сосудистого эндотелия, курение, терапия β_2 -агонистами, повышенная симпатическая активность нервной системы. Данные последних исследований показывают наличие ассоциации уровня маркеров системного воспаления с выраженностью сердечно-сосудистых поражений у пациентов с ХОБЛ и показателями ФВД [52]. Так, при регистрации у пациента ХОБЛ повышенного уровня С-реактивного белка в сыворотке крови и бронхиальной обструкции риск развития инфаркта миокарда повышается в сравнении с пациентами, не имеющими обструкции и с нормальными значениями С-реактивного белка [52].

Заключение

В заключение необходимо отметить, что данные биомаркеры еще не полностью изучены. Для внедрения использования этих маркеров в процесс диагностики необходимы дальнейшие исследования с применением методов стандартизации, определения воспроизводимости, вариабельности данных показателей и изучение корреляции с другими параметрами течения заболевания.

Список литературы

См. 

18.9. Поражение респираторного тракта при системных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Л.П. Ананьева

Общая характеристика поражения респираторного тракта при системных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Системные иммуновоспалительные ревматические заболевания (СИРЗ) характеризуются дисрегуляцией иммунитета с развитием аутоиммунных реакций, проявляющихся циркуляцией аутоантител, и иммуноопосредованной органной

патологией. Причины возникновения СИРЗ неизвестны. К наиболее значимым представителям этой группы болезней относят **РА, СКВ, прогрессирующий системный склероз** или **ССД, ПМ/ДМ, болезнь Шегрена (БШ) и смешанные заболевания соединительной ткани (СмЗСТ)**. Поражения респираторного тракта при СИРЗ встречаются часто, в 50–80% случаев, и относятся к характерным проявлениям, которые приводят к выраженным структурно-функциональным нарушениям со стороны органов дыхания, к снижению толерантности к физической нагрузке, качества жизни и общего уровня здоровья. Поражение респираторной системы ухудшает прогноз и повышает смертность при всех СИРЗ [1].

Все анатомические отделы респираторного тракта могут быть вовлечены в системный процесс: дыхательные пути, плевра, паренхима, мышцы, участвующие в акте дыхания, скелет грудной клетки и легочные сосуды. К основным синдромам поражения респираторного тракта при СИРЗ относят плеврит (сухой или экссудативный), облитерирующий бронхолит, ИПЛ, диффузную альвеолярную геморрагию (ДАГ), дисфункцию диафрагмы и дыхательных мышц, легочный васкулит, ЛАГ, тромбоэмболическую болезнь, обструктивную болезнь, а также аспирационную пневмонию/пневмонит, различные легочные инфекции и злокачественные новообразования. Часть этих синдромов связана собственно с СИРЗ (поражение паренхимы или легочных сосудов, дисфункция диафрагмы и др.), развитие других носит вторичный характер (легочные инфекции, опухоли). Для СИРЗ характерно сочетание различных синдромов поражения респираторного тракта. При том, что спектр клинических проявлений при СИРЗ примерно одинаков, для каждого из заболеваний характерен свой паттерн основной легочной патологии (табл. 18.13).

В табл. 18.13 приведены наиболее значимые для основных СИРЗ легочные симптомокомплексы.

Ведущие легочные проявления при каждом заболевании различны, поэтому типичная картина при каждой нозологии очень своеобразна. Так, например, при ССД поражение легких часто доминирует в клинической картине болезни и является ведущей причиной смерти; основные проявления, являющиеся причиной смерти, — ИПЛ и ЛАГ. При СКВ эти легочные синдромы развиваются редко, превалирует поражение плевры в

рамках полисерозита, однако именно при СКВ встречается ДАГ — самое сложное для курации состояние. У больных РА и БШ часто вовлекаются дыхательные пути (бронхолит и бронхоэктазы), в то время как при ДМ/ПМ воздухоносные пути страдают редко, более характерно развитие ИПЛ. Для клинической практики наиболее значимыми являются ИПЛ, которые представлены в спектре легочных поражений всех РЗ.

Поражения легких, ассоциированные с определенными СИРЗ, значительно различаются временем развития от начала заболевания, характером поражений легких и их тяжестью. Поражения легких возникают как в дебюте, так и через месяцы и годы у длительно болеющих, имеющих развернутую картину болезни [3]. На определенном этапе болезни поражение легких может быть единственным проявлением заболевания или доминировать в клинической картине, определяя тяжесть состояния. Выраженность проявлений варьирует от бессимптомных, субклинических или медленно прогрессирующих вариантов до жизнеугрожающих острых легочных повреждений. Субклинические легочные проявления наблюдаются чаще, чем клинически очевидные, особенно при хроническом течении. При всех СИРЗ болезнь в 10–20% случаев дебютирует с поражения легких, предшествуя развернутой клинической картине системного заболевания. При этом большая часть патологии не имеет характерных специфических проявлений и требует трудоемкой работы по дифференциальной диагностике. В клинике поражения легких ведущим симптомом является одышка, реже — кашель и хрипы в легких, боли в грудной клетке, которые при СИРЗ связаны не только с поражением респираторного тракта, но и с другими проявлениями системности — поражением сердца, сосудов и др. Периферический акроцианоз, барабанные пальцы, ногти в виде «часовых стекол» встречаются редко. В связи со скудностью, неспецифичностью и зачастую поздним появлением клинических признаков поражения легких информация, получаемая при физикальном обследовании, имеет второстепенное значение для своевременной диагностики поражения легких при СИРЗ.

Пока не появились внелегочные клинические симптомы, установить диагноз СИРЗ трудно. В то же время среди больных, направляемых на консультацию пульмонолога по поводу ИПЛ, около

Таблица 18.13. Спектр наиболее частых легочных проявлений системных заболеваний соединительной ткани [2]

Проявления	ССД	РА	СКВ	СмЗСТ	БШ	ДМ/ПМ
Дыхательные пути	–	++	+	+	++	–
ИПЛ	+++	++	+	++	++	+++
Плеврит	–	++	+++	+	+	–
ЛАГ	+++	–	+	++	+	+
ДАГ	–	–	+	–	–	–

15% уже имеют проявления СИРЗ, которое подтверждалось при специальном обследовании [4]. При динамическом наблюдении в течение 10 лет больных с изолированным ИПЛ картина типичного СИРЗ разворачивается у 19%. Полагают, что эта цифра выше и на практике от 20 до 30% больных с ИПЛ имеют в основе поражения легких СИРЗ. При мультидисциплинарной курации, в том числе ревматологом, больных с идиопатическими ИПЛ процент выявления больных с СИРЗ повышается. Годичный опыт совместной курации пульмонологами, радиологами и ревматологами всех больных с ИПЛ, направленных в профильный пульмонологический госпиталь, показал, что у половины больных произошла смена диагноза (из них у 80% больных с системными заболеваниями и у 27% — с идиопатическими интерстициальными пневмониями). Этот опыт продемонстрировал, что мультидисциплинарный подход к ведению больных ИПЛ повышает качество диагностики, адекватность терапии и улучшает качество жизни. Нужно рекомендовать обязательное обследование больного ИПЛ как ревматологом, так и пульмонологом [5].

В связи с достижениями в изучении патогенеза СИРЗ и внедрением новых методов диагностики и лекарственных препаратов в лечении этих тяжелых болезней удалось добиться определенных успехов. Это нашло отражение в более длительном сохранении трудоспособности, улучшении качества жизни, социальной адаптации и выживаемости. В лечении РЗ в настоящее время ведущая роль принадлежит препаратам, изменяющим (улучшающим) течение болезни — болезнью-модифицирующим антиревматическим препаратам (БМАРП). Лечение с применением БМАРП позволяет снизить активность болезни до минимальной или добиться ремиссии, а также замедляет прогрессирование.

Условно БМАРП разделяют на синтетические и биологические. Синтетические БМАРП, в частности ГК и иммуносупрессанты, относят к препаратам первой линии, они применяются давно, и их эффективность и переносимость хорошо изучены. Биологические БМАРП, или генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), применяются около 10 лет, и их внедрение кардинально улучшило общие исходы тяжелых РЗ [6].

Наряду с успехами за последнее десятилетие возникло несколько новых проблем на стыке ревматологии и пульмонологии, требующих изучения и решения. К этим проблемам относятся:

- 1) своевременная диагностика ИПЛ, ассоциированных с СИРЗ;
- 2) диагностика и курация ИПЛ у больных с недифференцированным СИРЗ;
- 3) инфекционные пневмонии, включая специфические, и вакцинация против пневмококковой инфекции;
- 4) выявление и лечение лекарственно-индуцированных интерстициальных пневмоний, в первую очередь — вызванных ГИБП.

Смежные вопросы ревматологии и пульмонологии

Особенности диагностики системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний с поражением легких

В значительной степени новые подходы к терапии СИРЗ оказались успешными в связи с началом лечения на ранних стадиях, поэтому правильная и своевременная диагностика представляет реальный путь улучшения прогноза этих тяжелых заболеваний и имеет ключевое значение для больного. У больного с установленным диагнозом СИРЗ выявление и лечение поражения легких осуществляется в рамках соответствующих критериев и алгоритмов, изложенных, в частности, в отечественных рекомендациях по ревматологии [7]. Значительно сложнее выяснить причину поражения легких в случаях дебюта СИРЗ с легочного синдрома или при субклинически протекающем СИРЗ, особенно у больных ИПЛ. Дифференциальная диагностика между идиопатическим интерстициальным поражением легких и СИРЗ-ИПЛ важна в связи с тем, что прогноз поражения легких у больных РЗ при соответствующем лечении лучше (кроме больных с РА и ОИП). Поскольку у больных СИРЗ гистологический паттерн поражения паренхимы не определяет исход (кроме больных с РА и ОИП), им, как правило, не показана хирургическая биопсия легкого для верификации диагноза.

Очевидно, что ключевой момент в оценке всех больных с идиопатическим интерстициальным поражением легких — установление причины заболевания. Этот момент настолько важен, что рассматривается как первый шаг в применении сегодня алгоритме диагностики идиопатического интерстициального поражения легких, предложенном ATS/ERS в 2015 г. [8]. Согласно этому алгоритму, в случаях диагностической неопределенности у больных ИПЛ в первую очередь необходимо исключать СИРЗ. Поэтому у больных с поражением легких важно иметь настороженность в отношении СИРЗ и углубленно их обследовать для исключения «системности». В этом плане рекомендуется ориентироваться на типичные клинические симптомы и характерные аутоиммунные нарушения (табл. 18.14, 18.15), которые можно выявить при тщательном сборе анамнеза и/или при осмотре [9].

К другим полезным лабораторным тестам для диагностики субклинически протекающих системных РЗ относят определение креатинфосфокиназы, уровень которой повышается при миозитах. Уровень креатинфосфокиназы может быть нормальным при амиопатическом варианте ДМ, но у таких больных повышается концентрация альдолазы в крови. Поскольку все СИРЗ сопровождаются расстройствами микроциркуляции, це-

Таблица 18.14. Ключевые клинические симптомы, указывающие на возможное ревматическое заболевание у больных с поражением легких [10]

Орган	Основные проявления
Периферическая циркуляция	Феномен Рейно — эпизоды преходящей ишемии вследствие вазоспазма дигитальных артерий и артериол под влиянием холодной температуры и эмоционального стресса. Проявляется изменением цвета пальцев (побеление-посинение-покраснение)
Кожа	Плотный отек пальцев кистей. Склеродактилия. Дигитальные рубчики и/или язвочки. Телеангиэктазии. Цианотично-розовые папулы над пястно-фаланговыми и межфаланговыми суставами, над локтевыми и коленными суставами (симптом Готтрона). Сухая шелушащаяся, с трещинками кожа рук («рука механика»). Лиловый периорбитальный отек («гелиотропный» отек). Фоточувствительность или фотодерматоз. Эритема кожи верхней части туловища (в области декольте и над лопатками по типу «шали»). Геморрагические высыпания (пурпура). Неандрогенная (особенно очаговая) алопеция
Слизистые	Сухость рта и/или глаз (ксеростомия, ксерофтальмия, кератоконъюнктивит). Язвы слизистых рта
Суставы	Артралгии и артрит (особенно припухлость мелких суставов). Утренняя скованность более часа
Мышцы	Боли и/или слабость в мышцах проксимальных отделов конечностей
ЖКТ	Дисфагия при гипомобильности пищевода. Недостаточность кардии. Гастро-эзофагеальный рефлюкс

Таблица 18.15. Основные циркулирующие аутоантитела, выявляемые в серологических тестах в повышенных титрах [11]

Аутоантитела к антигену	Интерпретация позитивности теста
Антиядерные антитела в высоком титре (титр $\geq 1:320$)	Неспецифичный показатель, но высокие титры ассоциируются со многими СИРЗ
Высокие титры РФ (≥ 60 МЕ/мл)	Неспецифичный показатель, но в высоких титрах ассоциируется с ревматоидным артритом, БШ
К циклическому цитруллинированному протеину	Специфичный маркер ревматоидного артрита
К двуспиральной ДНК	Ассоциируется с СКВ
К Smith-антигену (анти-Sm)	Ассоциируется с СКВ
К рибонуклеопротеину U1 (анти RNP-70)	Высокие титры ассоциируются со СмЗСТ. Встречается при СКВ
К La/SS-B	Ассоциируются с БШ
К Ro/SS-A	Встречается при всех РЗ, чаще при БШ
К топоизомеразе-1 (scl-70)	Специфичный маркер ССД
Антинуклеолярные антитела	Ассоциируются с ССД
Антицентромерные антитела	Специфичный маркер ССД
К U3-рибонуклеопротеину	Ассоциируются с ССД
К Pm/Scl	Ассоциируется с перекрестным синдромом ССД+ ПМ/ДМ
Антисинтетазные антитела (включая Jo-1)	Миозит-специфические аутоантитела, ассоциируются с ДМ/ПМ (антисинтетазный синдром)
К MDA-5 (CADM)	Ассоциируется с клинически амиопатическим ДМ

лесообразно проведение видеокapилляроскопии ногтевого ложа. Капилляроскопия является доступным неинвазивным методом, позволяющим быстро выявить нарушения микроциркуляции, которые при ССД и ДМ/ПМ могут быть настолько специфичными, что имеют диагностическое значение (см. раздел, посвященный ССД). При оценке респираторной системы у больных РЗ также

широко используются достижения, полученные при изучении легочных заболеваний другой этиологии. При трактовке гистологической картины поражения паренхимы легких основываются на ставшей мультидисциплинарной классификации ИЗЛ. Для оценки выраженности и тяжести поражения легких применяется МСКТ в сочетании с функциональными легочными тестами, и др.

В связи с тем что диагноз СИРЗ должен быть верифицирован специалистом-ревматологом, ключевым фактором при ранней диагностике является как можно более раннее направление больного к ревматологу. Основания для направления больного к ревматологу [10]:

- 1) женщины, особенно моложе 50 лет, поскольку при большинстве системных РЗ преобладают женщины;
- 2) все пациенты с внелегочными проявлениями, которые встречаются при СИРЗ (приведенные в табл. 18.14);
- 3) все случаи НИП, лимфоцитарной пневмонии или другие ИПЛ со вторичными и столгоическими чертами, встречающимися при СИРЗ, — поражение плевры, плотные периваскулярные отложения коллагена, лимфоидные агрегаты с образованием герминальных центров;
- 4) больные с позитивностью по антинуклеарному фактору $>1:320$, с нуклеолярным типом свечения антинуклеарного фактора при любом титре, или РФ (>60 МЕ/мл), или любые другие аутоантитела, специфичные для СИРЗ (приведенные в табл. 18.15).

Недифференцированное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением легких

Относительно недавно в гетерогенной группе ИПЛ наряду с идиопатическими формами и пневмониями, ассоциированными с СИРЗ, стали выделять новую подгруппу больных с доминирующим поражением легких, которые одновременно имеют одно или несколько ревматических проявлений и позитивность по отдельным аутоиммунным показателям. Полагают, что такие неопределенные с позиций нозологической самостоятельности состояния составляют 25% от всех случаев ИПЛ [12]. Больных с ИПЛ и чертами РЗ и не удовлетворяющих критериям определенного РЗ рассматривают как больных с недифференцированным заболеванием соединительной ткани или классифицируют заболевание как ИПЛ, ассоциированное с недифференцированным СИРЗ (undifferentiated associated ILD), системное заболевание с доминированием поражения легких (lung-dominant connective tissue disease) или ИПЛ с аутоиммунными чертами (autoimmune-featured ILD). Существует не менее 4 разных критериев диагноза этого состояния, которые частично совпадают. Группы больных, которые включаются в исследования на основании разных критериев, трудно сравнивать. Из-за отсутствия единой терминологии и унифицированных критериев возникают разночтения в понимании сути этого состояния. С целью оптимизации научных исследований для обозначения этого заболевания было предложено использовать термин «интерстициальная пнев-

мония с аутоиммунными чертами» (АИП) [13]. Для установления диагноза АИП пациент должен удовлетворять 3 обязательным требованиям:

- 1) иметь признаки интерстициальной пневмонии по данным КТВР и/или хирургической биопсии легкого;
- 2) тщательный клинический осмотр исключает известные причины ИПЛ;
- 3) у пациента нет признаков СИРЗ согласно принятым для этих болезней критериям диагноза.

На основе консенсуса экспертов были предложены классификационные критерии диагноза АИП, приведенные в табл. 18.16 [13]. Классификационные критерии АИП включают 3 домена. Клинический домен содержит характерные внелегочные проявления, серологический — набор специфических циркулирующих аутоантител и морфологический — специфические легочные проявления по данным КТВР, гистоморфологические или функциональные характеристики. Чтобы классифицировать заболевание как АИП, больной должен соответствовать всем трем обязательным условиям и иметь как минимум по одному проявлению из как минимум двух доменов.

На основе использования этих новых критериев была составлена характеристика АИП, которая показала, что соотношение мужчин и женщин составляет 6:4, преобладают лица пожилого возраста [14, 15]. У 75% больных в клинической картине встречаются несколько ревматических симптомов, чаще неспецифического характера: сухость рта и глаз, немотивированное снижение массы тела, признаки ГЭРБ, отечность кистей, полиартралгии и артрит. Из серологических тестов чаще всего позитивными оказываются антинуклеарные антитела и/или РФ, при этом примерно у половины больных позитивным был только один из этих показателей. По данным КТВР преобладали признаки типичной ОИП (62%), в то время как при всех СИРЗ эта цифра составляла 38%.

Обсуждаемые три подгруппы ИПЛ (идиопатические, ассоциированные с СИРЗ и АИП) различаются не только клинически и серологически, но и по прогнозу. Больные с идиопатическими ИПЛ имеют самый плохой прогноз. Выделение субтипа АИП расценивается как важный шаг в связи с вероятностью повлиять на его течение и улучшить выживаемость с помощью иммуносупрессивной терапии. Кроме того, уточненный диагноз дает возможность более адекватной терапии, и исключение АИП позволит избежать назначения ненужных препаратов, обладающих серьезными нежелательными реакциями [16]. Имеющиеся данные по выживаемости при АИП неоднозначны, что связано с использованием разных критериев диагноза АИП. По-видимому, прогноз АИП (или недифференцированного СИРЗ) лучше, чем при идиопатическом ИПЛ и приближается к прогнозу ИПЛ при СИРЗ [17]. В совокупности имеющиеся

Таблица 18.16. Классификационные критерии для интерстициальной пневмонии с аутоиммунными чертами [13]

Критерий	Признак
1. Признаки интерстициальной пневмонии по данным КТВР и/или хирургической биопсии легких	
2. Исключение альтернативной этиологии ИПЛ	
3. Несоответствие критериям определенного СИРЗ и наличие как минимум одного проявления из как минимум двух из следующих доменов:	
А. Клинический домен	1. Сухость, шелушение и трещины кожи пальцев («рука механика»).
	2. Дигитальные язвочки на кончиках пальцев.
	3. Воспалительный артрит или полиартикулярная утренняя скованность ≥ 60 мин.
	4. Ладонные телеангиэктазии.
	5. Феномен Рейно.
	6. Необъяснимый отек пальцев кистей.
	7. Гиперемированно-цианотичная фиксированная сыпь на разгибательной поверхности пальцев (синдром Готтрона)
В. Серологический домен	1. Антиядерные (антинуклеарные) антитела в титре $> 1:320$. Типы свечения: диффузный, крапчатый, гомогенный или
	а) антиядерные (антинуклеарные) антитела, нуклеолярный тип свечения в любом титре или
	б) антиядерные (антинуклеарные) антитела, центромерный тип свечения в любом титре.
	2. РФ > 2 значений верхней границы нормы.
	3. Антитела к циклическому цитрулированному пептиду.
	4. Антитела к двуспиральной ДНК.
	5. Анти-SS-A (Sjogren syndrome A) антитела (Anti-Ro/SS-A).
	6. Анти-SS-B (Sjogren syndrome B) антитела (Anti-La (SS-B)).
	7. Антитела к рибонуклеопротеиду.
	8. Антитела к Sm-антигену Anti-Smith.
	9. Антитела к топоизомеразе 1 (Scl-70).
	10. Антитела к t-PHK синтетазам (e.g. Jo-1, PL-7, PL-12; а также: EJ, OJ, KS, Zo, tRS).
11. Антитела к PM-Scl.	
12. Антитела к MDA-5	
С. Морфологический домен	1. Признаки радиологического паттерна при КТВР:
	а) НИП,
	б) ОП,
	с) сочетание НИП и ОП,
	д) ЛИП.
	2. Гистологические черты в биоптате легкого, взятого хирургическим путем:
	а) НИП,
	б) ОП,
	с) сочетание НИП и ОП,
	д) ЛИП,
	е) интерстициальные лимфоидные агрегаты с герминальными центрами,
	ф) диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация (с лимфоидными фолликулами или без них).
	3. В дополнение к признакам ИПЛ — многоуровневое вовлечение респираторной системы:
	а) необъяснимый плевральный выпот или утолщение плевры,
б) необъяснимый перикардальный выпот или утолщение перикарда,	
с) необъяснимое поражение дыхательных* путей (по данным функциональных легочных тестов, КТВР или гистологии),	
д) необъяснимая легочная васкулопатия	

* Включает обструкцию воздушного потока, бронхолит или бронхоэктазы.

данные предполагают, что среди больных АИП может быть субгруппа с лучшей выживаемостью, например у больных с высокими титрами антинуклеарных антител ($>1:1280$) [15].

В то же время концепция, рассчитанная на возможность повлиять на течение АИП и улучшить выживаемость, подтверждается не всеми. Так, распределение основных гистологических типов поражения паренхимы легких у больных идиопатическим интерстициальным поражением легких и у тех, кто удовлетворял критериям недифференцированного заболевания соединительной ткани, было примерно одинаковым, при этом НИП выявлялась примерно в половине случаев. По данным мультивариантного анализа, наличие недифференцированного заболевания соединительной ткани не имело значения для прогнозирования выживаемости. Независимыми предикторами выживаемости были только исходная ФЖЕЛ (% от должного) и гистологический тип пневмонии [9]. Об этом также свидетельствуют данные о 5-летней выживаемости ИПЛ, которая у больных СИРЗ составила 95%, 52% при АИП и 48% при идиопатическом ИПЛ [16]. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Инфекционные осложнения при системных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

На течение и прогноз системных РЗ существенно влияют коморбидные инфекции, которые, несмотря на улучшение выживаемости на фоне современной терапии, остаются одной из основных причин смерти у больных СИРЗ. Коморбидные инфекции встречаются при СИРЗ часто, что связывают с врожденными и приобретенными нарушениями иммунитета на фоне основного заболевания и с применением ГК и иммуносупрессивных препаратов. Доказано, что применение ГК, особенно в высоких дозах, и/или иммуносупрессантов повышает риск инфекционных осложнений у больных РЗ. Длительный прием иммуносупрессантов приводит к большей чувствительности костного мозга к супрессии. На фоне приема иммуносупрессантов нередко развивается периферическая миелосупрессия с разной степенью лейко-нейтропении, и это также повышает риск инфекций, который связан с кумулятивной дозой препарата. У большинства больных регистрируется нейтропения 1-й и 2-й степеней тяжести ($<1500-1000/\text{мм}^3$) и у 4% больных — 3–4-й степеней.

Осложнения, вызванные инфекциями, развиваются у 15–45% больных, а смертность, связанная с инфекционными осложнениями, достоверно выше, чем в популяции, сходной по полу и возрасту. По данным российских авторов, частота коморбидных инфекций у стационарного контингента больных РЗ составила 9,7% [18]. При РА по сравнению с популяцией коморбидные инфек-

ции развиваются в 1,5–3 раза чаще и занимают второе место (после активности болезни) в ряду причин летальных исходов этих больных. При СИРЗ современная терапия эффективно снижает смертность от активности заболевания, однако ассоциируется с жизнеугрожающими инфекциями. Например, при СКВ инфекции остаются ведущей причиной смерти в течение многих десятилетий, особенно у получающих ГК и иммуносупрессанты [19]. Инфекции дыхательных путей встречаются наиболее часто как в популяции, так и среди пациентов с РЗ. Присоединение легочных инфекций у больных СИРЗ, получающих иммуносупрессанты, существенно ухудшает прогноз больных РЗ [20].

Генно-инженерные биологические препараты и инфекционные осложнения

В последние годы значимость проблемы инфекций в целом и пневмоний в частности у больных с РЗ особенно возросла в связи с активным внедрением в клиническую практику новых лекарственных препаратов, в первую очередь биологических БМАРП. Действие биологических БМАРП направлено на специфические компоненты патогенеза РЗ и заключается в селективном подавлении синтеза провоспалительных цитокинов и активности лимфоцитов. Основными мишенями воздействия биологических препаратов являются ключевые цитокины, участвующие в процессах воспаления, фиброобразования и репарации, В-клетки и костимуляторные молекулы. Открытие основных провоспалительных и профиброзных цитокинов, факторов роста и других биологически активных субстанций привело к созданию моноклональных антител, блокирующих их действие. Применение разных типов антител, ингибирующих ключевые цитокины иммуноопосредованных патологических реакций, показало высокую терапевтическую эффективность и безопасность, что способствовало их внедрению в практику, особенно при РА. В ревматологии накоплен большой опыт применения ряда биологических БМАРП, к которым относятся ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаба пэгол), ИЛ-6 (тоцилизумаб), ингибитор янус-киназ 1–3-го типов (тофацитиниб), анти-В-клеточные препараты (ритуксимаб, белимумаб), ингибитор взаимодействия Т- и В-клеток абатацепт, и др. В частности, ингибиторы ФНО- α к настоящему времени получили более 3 млн больных РА [21]. В настоящее время проводится активное изучение новых молекул, участвующих в патогенезе СИРЗ, которые могут стать мишенями терапевтического воздействия.

Точки приложения или мишени биологических БМАРП находятся в составе биологических систем, ответственных за фундаментальные физиологические процессы. В связи с этим внедрению биологических БМАРП в практику предшествуют масштабные исследования и большие качествен-

ные клинические испытания, которые обосновали консенсус о приемлемом общем профиле их переносимости и безопасности [22]. Применение биологических БМАРП постоянно расширяется в связи с недостаточной эффективностью синтетических БМАРП. Несмотря на то что усилия ревматологов направлены на возможно более раннее выявление и активное лечение СИРЗ, биологические препараты в настоящее время назначаются преимущественно как средства второй линии, при неэффективности стандартной терапии (отчасти из-за очень высокой стоимости, тормозящей их более широкое применение). Известно, что применение всех БМАРП связано с развитием нежелательных явлений инфекционной и неинфекционной природы.

Наряду с положительным влиянием на основное заболевание применение биологических БМАРП обождаемо ассоциируется с нарастающим риском развития инфекций разной этиологии и локализации, а также с повышенным риском реинфекции и реактивации латентной туберкулезной инфекции. С повышенной частотой регистрируются случаи тяжелых инфекций (пневмония, сепсис, бактериальный артрит, поражение кожи и мягких тканей и др.), в том числе с летальным исходом. Восприимчивость больных к инфекции, по-видимому, связана с тем, что действие биологических препаратов направлено на специфические компоненты патогенеза РЗ, которые одновременно являются ключевыми факторами иммунной защиты человека, а именно ФНО- α , ИЛ-1, -6, В- и Т-лимфоциты и др. Таким образом, повышенный риск развития инфекций — это нежелательное явление, специфичное для всей группы биологических БМАРП. Как уже отмечалось выше, современное лечение РЗ начинается с препаратов первой линии — синтетических БМАРП, а при недостаточной эффективности добавляются биологические БМАРП, в связи с чем их негативный эффект может суммироваться. Многие пациенты СИРЗ изначально имеют высокий риск инфекционных осложнений, обусловленный активным плохо контролируемым иммуновоспалительным процессом, дефектами иммунной системы, связанными с длительной иммуносупрессивной терапией и/или органной недостаточностью. По мнению многих исследователей, сопутствующая терапия ГК, иммуносупрессантами и коморбидные состояния играют основную негативную роль в развитии инфекционных осложнений у больных СИРЗ, получающих ГИБП.

Клинические испытания, когортные исследования и национальные регистры предоставляют достаточно большое количество фактов, отражающих состояние проблемы инфекционных осложнений при применении биологических БМАРП. По данным РКИ, у больных РА общая частота инфекционных осложнений при применении ГИБП колеблется от 20 до 90%, но серьезные

инфекции (т.е. приведшие к смерти, потребовавшие госпитализации и/или парентерального применения антибиотиков) встречаются только в 2–6% случаев, преимущественно регистрируются пневмонии, требующие госпитализации [23]. При стратификационном метаанализе вероятность развития серьезных инфекций при лечении ГИБП в целом была значимо выше, чем в контроле, достигая максимума в первые 6 мес от начала лечения. Среди больных РЗ, получавших ингибиторы ФНО- α в период с 1997 по 2004 гг., частота развития серьезных инфекций возросла с 3,4 до 10,5 на 100 пациенто-лет. При сопоставлении с синтетическими БМАРП частота серьезных бактериальных инфекций при лечении РА ингибиторами ФНО- α значимо возрастает (в 2–4 раза), особенно в первые 90 дней лечения, и увеличивается при сочетании со стандартным иммуносупрессантом метотрексатом. При этом пневмонии развиваются достоверно чаще других серьезных инфекций, независимо от применяемого препарата. В результате 7-летнего наблюдения за когортой, включающей более 20 тыс. больных РА, было показано, что частота серьезных инфекций составила 7% [24]. При этом значимым фактором риска развития серьезных инфекций было лечение преднизолоном или ингибиторами ФНО- α .

В отношении других групп биологических БМАРП получены сходные данные: спектр нежелательных явлений и частота серьезных инфекций близки для всех ГИБП. Полагают, что минимальная частота серьезных инфекций наблюдается при лечении абатацептом (блокатор костимуляции Т-клеток). У больных, получавших этанерцепт, инфликсимаб или ритуксимаб, риск развития серьезных инфекций был выше по сравнению с абатацептом.

У больных, получающих ритуксимаб (моноклональное антитело к поверхностному маркеру В-клеток), инфекции респираторного тракта диагностируются у 10–20% больных. Важно, что достоверных отличий по частоте развития серьезных инфекций от групп сравнения не наблюдалось. Инфекции обычно развиваются на 2–3-м месяце от начала терапии. На фоне длительного лечения ритуксимабом частота инфекций не возрастает. Применение ритуксимаба сопровождается снижением концентрации гаммаглобулина, особенно при повторных введениях, но не доказано, что это ведет к учащению серьезных инфекций. Однако низкий (<6 г/л) исходный уровень IgG относится к факторам риска развития серьезных инфекций. Пациенты с СИРЗ, особенно получающие высокие дозы ГК, а также БМАРП, нуждаются в тщательном мониторинге на предмет своевременной диагностики и адекватной терапии респираторных инфекций. При СИРЗ нередки оппортунистические и смешанные инфекции, возможность которых нужно учитывать, особенно при неэффективности терапии антибиотиками. При подборе

терапии важно оценивать факторы риска развития серьезных инфекций.

Пневмонии

При СИРЗ первое место по частоте коморбидных инфекций занимают пневмонии, вклад которых составляет 22–67%. Например, при РА пневмонии являются лидирующими в структуре инфекционных осложнений, их частота составляет 54%, далее по убывающей идут инфекции кожи и мягких тканей (38%), бактериемия (18%), пиелонефрит (10%), септический артрит (7%). Пневмонии оказываются ведущим осложнением у пациентов с РА, приводящим к госпитализации (841,5 на 100 тыс. пациенто-лет). Показано значимое нарастание риска инвазивной пневмококковой инфекции (включая пневмонии) среди стационарного контингента больных не только РА, но и СКВ, ССД, БШ (при отношении шансов от 2 до 6). Очень высока у больных РЗ летальность от пневмоний — в целом, она составляет 11–22% [25]. Отчасти это связано с тем, что известные принципы диагностики и лечения пневмоний не всегда могут быть осуществимы у пациентов с РЗ. Среди больных с СИРЗ и ИПЛ, госпитализированных для инициации или усиления иммуносупрессивной терапии, летальность составляет около 13%. Более чем у 90% больных констатируется «легочная причина» смерти: у половины — от ИПЛ, у 36% — от ИПЛ в сочетании с инфекцией и у 5% — от легочной инфекции. Ведущие факторы риска смерти — возраст старше 65 лет и присоединение легочной инфекции [20]. Пожилой возраст (≥ 65 лет) является важным фактором риска развития коморбидных инфекций и, в частности, пневмоний, по данным большинства исследований. К другим факторам риска развития инфекционных пневмоний при РА относят признаки, связанные как с самим заболеванием (высокая активность, наличие фоновых хронических заболеваний легких, внелегочные системные проявления, лейкопения и т.д.), так и с необходимостью применения препаратов с иммуносупрессивным действием. Важно, что сочетание нескольких факторов риска многократно увеличивает степень риска развития пневмоний.

Инфекционное поражение респираторного тракта связано также с нарушениями работы мукоцилиарного аппарата и застойными явлениями в нижних отделах легких на фоне поражения сердца, паренхимы легких, наличия ателектазов, аспирации и слабости дыхательной мускулатуры, желудочно-пищеводного рефлюкса. При проведении иммуномодулирующей терапии наличие бронхоэктазов у половины больных СИРЗ осложняется развитием нежелательных явлений, в основном — респираторными инфекциями. При назначении метотрексата нежелательные явления развиваются чаще по сравнению с ГИБП. При этом в 37% случаев развитие нежелательных яв-

лений приводит к изменениям в схеме лечения, что влияет на течение и прогноз заболевания [26]. Показано, что у больных СИРЗ с наличием бронхоэктазов иммуномодулирующая терапия и предсуществующая до лечения колонизация мокроты инфекционными агентами относятся к независимым факторам риска возникновения инфекций нижних дыхательных путей [27]. Основным возбудителем пневмоний является *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) [28]. Обычные инфекционные возбудители ответственны как за умеренно выраженные, так и за фатальные коморбидные инфекции, однако в ряде случаев вирусные, оппортунистические (инвазивные микозы, ПЦП и др.) и атипичные микроорганизмы могут быть причиной гибели больных, особенно получающих ГК в высоких дозах и иммуносупрессанты. У больных СИРЗ нередки случаи микст-инфекций (до 60%), включающих обычные патогены в сочетании с грибковой флорой и ЦМВ. При СКВ наиболее частые инфицирующие патогены — *Aspergillus fumigatus* и *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*). Следует подчеркнуть плохой прогноз оппортунистических инфекций при СИРЗ. Так, госпитальная летальность от ПЦП у больных РА составляет 31%.

У больных СИРЗ с преобладающими или вновь появившимися при КТВР инфильтративными изменениями («матовое стекло», консолидация) целесообразно проведение БАЛ. Показано, что эта процедура у больных СИРЗ выявляет признаки инфекции у 17% и имеет чувствительность 35,5% и специфичность 97,4%. В небольших сериях показано, что в спектре возбудителей преобладают *Aspergillus* (33%), *Pneumocystis jirovecii* (25%), грамотрицательные кокки (25%), грампозитивные кокки (8%), микобактерии (8%). При этом четверть пациентов имела лихорадку, кашель, отхаркивание мокроты, а диагностические признаки инфекции по данным БАЛ у них выявлялись в 6 раз чаще, чем у больных без этих признаков [29].

Предупреждение легочных инфекционных осложнений: вакцинация

Проблемы, обусловленные инфекциями при РЗ, нельзя решить только путем использования большого количества антиинфекционных препаратов. В ближайшей перспективе большую роль будут играть создание, совершенствование и внедрение в клиническую практику различных вакцин. Применение вакцинации против инфекционных агентов в ревматологии связано с рядом теоретических аспектов. Во-первых, необходима уверенность, что активация иммунной системы, вызванная конкретной вакциной, не приведет к обострению уже имеющегося РЗ или возникновению нового заболевания аутоиммунной природы. Второй аспект — возможно ли ослабление иммунного ответа на вакцину под влиянием механизмов, обуславливающих повышенную восприимчивость больных РЗ к инфекциям? В практическом от-

ношении крайне важна серологическая безопасность, в частности отсутствие поствакцинальной поликлональной В-клеточной активации. Об актуальности рассматриваемой проблемы свидетельствуют опубликованные в течение последних четырех лет рекомендации по применению различных вакцин при РЗ, изданные рядом авторитетных международных и национальных организаций, включая Европейскую лигу по борьбе с ревматизмом и Американский колледж ревматологов [30–32]. Эти рекомендации основаны на результатах клинических исследований и мнении экспертов. В данных документах основное внимание уделено вакцинации от пневмококковой инфекции, которая настоятельно рекомендуется всем пациентам с РЗ вследствие высокого риска летальных исходов, обусловленных инфекционной патологией дыхательных путей. Эффективность и безопасность вакцинации от пневмококковой инфекции имеет обширную доказательную базу и хорошо документирована. Важно, что она доказана и на российской популяции больных РА, получающих иммуносупрессивную терапию [33]. Апробация 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины в России позволила рекомендовать ее всем пациентам с РА с целью профилактики инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей. Вакцинацию целесообразно проводить до начала иммуносупрессивной терапии. Возможна вакцинация на фоне приема синтетических БМАРП (метотрексата, лефлуномида), ГК или за 28–30 дней до назначения биологических БМАРП (ингибиторов ФНО- α). Показано, что активность воспалительного процесса при РА не является противопоказанием для вакцинации, так как она не оказывает негативного влияния на активность РА.

Полагают, что при СИРЗ вакцинацию следует выполнять до назначения ГИБП с целью достижения оптимального постиммунизационного ответа. По мнению экспертов Европейской антиревматической лиги, проведение вакцинации возможно на фоне лечения как синтетическими БМАРП, так и ингибиторами ФНО- α . Однако у больных СИРЗ, которые являются кандидатами для терапии наиболее часто применяемым в этой группе болезней ритуксимабом, должны быть провакцинированы до начала лечения. Если такая терапия уже проводится, то вакцинировать больного следует по меньшей мере через 6 мес от начала анти-В-клеточной терапии, но не ранее чем за 4 нед до следующего курса.

Вакцинация БЦЖ при СИРЗ не рекомендуется, поскольку она не предотвращает реактивацию существующей латентной туберкулезной инфекции. Описаны случаи осложнений вакцинации БЦЖ у больных с иммунологическими нарушениями. Необходимо учитывать, что применение живых аттенуированных вакцин (против полиомиелита, желтой лихорадки и др.) у больных с выраженной

иммуносупрессией противопоказано, поскольку оно может привести к развитию тяжелой инфекции.

Вакцинация представляет собой мощный метод предупреждения инфекционных заболеваний, которые являются крайне важной проблемой для пациентов с СИРЗ. В то же время большинство хронических заболеваний, прежде всего аутоиммунной природы, многие практикующие врачи продолжают рассматривать как противопоказания для вакцинации. Имеющиеся многочисленные данные свидетельствуют об отсутствии какого-либо значимого негативного влияния иммунизации на течение основного СИРЗ, поэтому иммунизацию 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины целесообразно использовать в курации больных СИРЗ. Национальные программы по вакцинации больных СИРЗ в настоящее время находятся в стадии разработки.

Туберкулез

Одна из особенностей терапии ГИБП, особенно из группы ингибиторов ФНО- α , — активация латентного туберкулеза. Известно, что ФНО- α играет ключевую роль как в образовании гранулемы путем индукции апоптоза инфицированных клеток, так и в ее сохранении. По-видимому, подавление этого цитокина способно привести к активации латентного туберкулеза или облегчить его возникновение. Предполагается, что на ранних этапах лечения ГИБП происходит реактивация латентного туберкулезного процесса, а в более поздние сроки — развитие туберкулезной инфекции *de novo*. На фоне активного внедрения ингибиторов ФНО- α в лечение больных РА частота активной туберкулезной инфекции увеличилась в 4–6 раз. Известно, что частота латентного туберкулеза у лиц с воспалительными артритомы составляет 10% [34]. Учитывая расширение показаний к применению ГИБП, появление все новых препаратов данного класса и значительный рост числа больных, получающих ГИБП в течение длительного времени (в перспективе — пожизненно), следует говорить о формировании новой группы высокого риска развития туберкулеза. Опасность развития туберкулеза на фоне терапии ГИБП находится в прямой зависимости от распространения данной инфекции в популяции. Так, например, в Турции частота развития туберкулеза у лиц, получавших терапию ингибиторами ФНО- α (наблюдалось более 3000 больных), оказалась очень высокой — 466 на 100 000 [35]. Поэтому в России, относящейся к эндемичному региону с заболеваемостью более 50/10 000, проблема снижения риска возникновения активного туберкулеза у ревматологических больных представляется актуальной.

Риск активации требует проведения тщательного скрининга и мониторинга всех больных, которым планируется проведение лечения ГИБП. Доказано, что строгое соблюдение скринингового протокола снижает риск активного туберкулеза

независимо от препарата [34]. Так, по данным испанского регистра, риск развития туберкулеза при использовании ингибиторов ФНО- α до введения обязательного скрининга на туберкулез составлял по сравнению с общей популяцией 19 [36]. При полном выполнении рекомендаций по скринингу на туберкулез риск снизился до 1,8, а при неполном выполнении рекомендаций он составил 13, т.е. был почти в 7 раз выше.

В связи с этим ведущими ревматологами и фтизиатрами России подготовлены Рекомендации по скринингу и мониторингу туберкулезной инфекции у больных, получающих генно-инженерные биологические препараты, в которых изложен основной комплекс мероприятий по выявлению, диагностике и профилактике туберкулеза при планировании и проведении терапии ингибиторами ФНО- α у больных РЗ [37]. Согласно этим рекомендациям, обследование на туберкулез является обязательным компонентом обследования каждого больного, которому предполагается проведение лечения с использованием ГИБП. В результате скринингового обследования должны быть даны ответы на следующие вопросы:

- 1) имеет ли место активный туберкулез органов дыхания или какой-либо внелегочной локализации у данного больного?
- 2) имеются ли у больного неактивные изменения после перенесенного активного туберкулеза, излеченного спонтанно или в результате лечебных мероприятий?
- 3) имеет ли место у больного латентная туберкулезная инфекция?

Для обоснованного ответа на эти вопросы необходимо проведение комплексного обследования, обязательно включающего клиническое, рентгенологическое и микробиологическое исследование мокроты или иного патологического материала, если таковой имеется.

При расспросе больного целенаправленно выявляются и детализируются жалобы как интоксикационного характера, указывающие на наличие активного воспаления, так и связанные с туберкулезным поражением того или иного органа или системы. При сборе анамнеза обязательно устанавливают наличие или отсутствие в прошлом у больного активного туберкулеза любой локализации или прохождения им обследования в противотуберкулезных учреждениях, наличие контакта с больными любыми формами туберкулеза по работе или в семье. При контакте с больным-бактериовыделителем следует уточнить лекарственную чувствительность выделяемых им МБТ. Необходимо тщательно проверять наличие дополнительных факторов риска развития туберкулеза (СД, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ВИЧ-инфекция, алкоголизм, наркомания и токсикомания, пневмокозиозы).

Флюорографическое исследование пациентов при скрининге на туберкулез перед назначением

ГИБП целесообразно, необходимо проводить как минимум рентгенографическое исследование органов грудной клетки в двух проекциях. Проведение МСКТ грудной клетки необходимо в тех случаях, когда необходимо особо надежно документировать исходное состояние паренхимы легких, внутригрудных лимфатических узлов, плевры, бронхиального дерева и средостения. Обязательными показаниями к МСКТ являются любые выявленные при рентгенографии изменения органов дыхания, анамнестические указания на перенесенный ранее туберкулез органов дыхания или обследование у фтизиатра по поводу выража туберкулиновой пробы или ее нарастающего или гиперергического результата, а также впервые выявленная положительная проба с Диаскинтестом или проба на высвобождение интерферона- γ , либо гиперергическая проба Манту с 2 туберкулиновыми единицами.

Для решения вопроса о латентной туберкулезной инфекции требуется проведение исследований для выявления специфического клеточного иммунного ответа на антигены МБТ: традиционной туберкулинодиагностики (проба Манту с 2 туберкулиновыми единицами), проб на высвобождение интерферона- γ *in vitro* (QuantiFERON[®]-TB Gold), кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (препарат Диаскинтест[®]). Проба Манту осуществляется специально обученным медперсоналом, имеющим ежегодно подтверждаемый допуск к проведению туберкулинодиагностики.

Оценка результатов скринингового обследования производится фтизиатром, который должен дать заключение о наличии или отсутствии активного туберкулеза, посттуберкулезных изменений, оценить вероятность наличия у пациента латентной инфекции и определить целесообразность проведения химиопрофилактики или превентивного лечения. Объем противотуберкулезной терапии также определяется фтизиатром. При подозрениях на активный туберкулез любой локализации обследование должно быть продолжено в противотуберкулезном учреждении, с применением расширенного микробиологического, лучевого и дополнительных методов исследования (иммунологических и молекулярно-биологических, эндоскопических, а при необходимости — и хирургических). При наличии признаков перенесенного ранее туберкулеза любой локализации или только латентной инфекции должны быть оценен риск развития активного туберкулеза и принято решение о проведении превентивного этиотропного лечения туберкулеза. Для обоснованного решения последнего вопроса необходима оценка всех имеющихся факторов риска заболевания туберкулезом у каждого пациента. Следует учитывать, что само лечение ГИБП (в первую очередь ингибиторами ФНО- α) является фактором, существенно повышающим риск заболевания туберкулезом.

При наличии подозрительных на внелегочный туберкулез жалоб необходимо обследование больного в противотуберкулезном учреждении, располагающем возможностями для проведения специализированного обследования для исключения или подтверждения предположений о туберкулезе различных внелегочных локализаций.

Начало лечения ингибиторами ФНО- α допустимо не ранее чем через 4 нед превентивного противотуберкулезного лечения. Вопрос о выборе того или иного ГИБП в зависимости от риска развития туберкулеза в настоящее время может быть решен только эмпирически, поскольку имеющиеся данные разноречивы из-за различий в популяции больных и эпидемической ситуации по туберкулезу в странах и регионах. Пациенты, получающие лечение ГИБП, нуждаются не только в скрининге туберкулеза перед началом лечения, но и в регулярном обследовании в дальнейшем, направленном на исключение развития активного туберкулеза и мониторинг латентной туберкулезной инфекции. Обследование на туберкулез больных, получающих ГИБП, следует проводить в плановом порядке не реже 1 раза в 6 мес для исключения развития активного туберкулеза, аналогично срокам, рекомендуемым в приложении к Постановлению Правительства Российской Федерации «О реализации Федерального закона “О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации” от 25 декабря 2001 г. № 892». В общем случае контрольное обследование должно включать клиническое обследование, проведение туберкулиновой пробы и рентгенографии легких в двух проекциях.

Имеющийся опыт показывает, что внедрение жесткого скрининга в клиническую практику позволяет снизить риск развития активного туберкулеза до общепопуляционной нормы. Активный туберкулез любой локализации является противопоказанием к назначению ГИБП. Вопрос о лечении ГИБП может быть рассмотрен только после завершения полноценного курса комплексного лечения туберкулеза в соответствии с действующими методическими документами.

Лекарственно-индуцированные интерстициальные пневмониты

К неинфекционным нежелательным явлениям, возникающим в 10–50% случаев при лечении БМАРП в респираторной системе, относят кашель, бронхоспазм, одышку. Редко на фоне лечения этими препаратами выявляются злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания [38]. Индукцию развития или провокацию обострения существующего ИПЛ, которое встречается редко, но может быть фатальным, считают одним из наиболее серьезных нежелательных явлений при лечении БМАРП. В таких случаях всегда встает вопрос о возможности лекарственной легочной токсичности. Существует

достаточно много описаний случаев, серий случаев и данных регистров, свидетельствующих о легочной токсичности как синтетических БМАРП, так и биологических БМАРП [39, 40]. Для синтетических БМАРП этот вопрос достаточно хорошо документирован. Известным примером может служить «метотрексатное легкое», в редких случаях развивающееся у больных, получающих метотрексат. В отношении биологических БМАРП вопрос находится в стадии изучения. В связи с проблемой лекарственной легочной токсичности, связанной с БМАРП, необходимо отметить ряд объективных трудностей ее изучения при РЗ. Так, легочная токсичность встречается редко. Кроме того, к началу лечения БМАРП больные РЗ часто уже имеют маломанифестное (предсуществующее) поражение легких (например, при РА — до 50–75% больных, ССД — 70–80% больных), которое может быть установлено только при специальном «пульмонологическом» обследовании (ревматологи еще не сделали его обязательным). Поэтому когда у больных СИРЗ появляются первые легочные симптомы, они могут отражать естественное прогрессирование заболевания, вступившего в манифестную фазу. Важно отметить, что поражение легких развивается чаще у больных с более тяжелым течением РЗ, исходно предрасположенных к высокому риску развития легочных осложнений, включая ИПЛ (что ярко прослеживается на примере РА). Такие больные более торпидны к стандартной терапии, и у них, несмотря на лечение, может продолжаться прогрессирование болезни, включая ИПЛ. Нередко ИПЛ, ассоциированные с СИРЗ, бывают более тяжелыми и менее чувствительными к терапии, чем внелегочные проявления болезни. Хороший ответ на лечение таких ведущих проявлений РЗ как артрит при РА или кожные высыпания и ПМ при ДМ/ПМ, уплотнение кожи при ССД необязательно идет параллельно с легочными проявлениями и не всегда является предиктором улучшения ИПЛ. Поэтому в ряде случаев трудно правильно трактовать причины прогрессирования ИПЛ: связывать их с недостаточным эффектом терапии или же с повреждением паренхимы легких вследствие потенциальной легочной токсичности вновь назначенного препарата. Существенно, что биологические БМАРП часто присоединяют к длительной предшествующей терапии синтетическими БМАРП. Усиливается ли легочная токсичность при применении такого сочетания, пока неизвестно.

Данные систематических обзоров свидетельствуют о повышенной легочной токсичности биологических БМАРП, особенно ингибиторов ФНО- α , применяемых в виде монотерапии или в сочетании с метотрексатом [41]. Полагают, что применение ингибиторов ФНО- α (наиболее часто используемого класса ГИБП в ревматологии) не повышает частоту возникновения ИПЛ в сравнении с синтетическими БМАРП. При РА частоту разви-

тия лекарственно-индуцированного ИПЛ на фоне лечения ингибиторами ФНО- α оценивают примерно в 1%. По данным отдельных серий наблюдений, диапазон составляет 0,5–10%. Имеющиеся доказательства влияния биологических БМАРП на подавление активности уже имеющегося ИПЛ противоречивы, так как описаны как улучшение и стабилизация легочной функции, так и ухудшение течения процесса в легких. Наряду с метотрексатом, для таких препаратов как лефлуномид, циклофосфамид (Циклофосфан[®]) и др., а также для инфликсимаба, голимумаба, ритуксимаба и тоцилизумаба появляются все новые доказательства того, что они не только могут индуцировать пневмонит, но и ухудшают течение предшествующего ИПЛ. По данным Британского регистра, включившего больных РА с ИПЛ, уровни летальности не отличались у больных, получавших лечение синтетическими БМАРП, по сравнению с биологическими БМАРП, однако доля смертей, связанных с ИПЛ, была выше у получавших ингибиторы ФНО- α [42]. Ранее по данным этого же регистра было показано, что у получавших биологические БМАРП относительный риск смерти был выше в 4,4 раза у больных РА с предшествующей ИПЛ по сравнению с больными без поражения легких. В некоторых исследованиях лечения РА с помощью ингибиторов ФНО- α показано, что пожилой возраст (>65 или >70) и предшествующее ИПЛ относятся к факторам риска смерти от ИПЛ, и риск максимален в первые месяцы (первые 20 нед) после инициации лечения [41]. Во многих случаях остается непонятным, отражает ли появление или прогрессирование ИПЛ более тяжелое течение заболевания (например, при гистологическом типе ОИП у больных РА), либо связано с приемом (иногда последовательным) потенциально токсичных для легких метотрексата и лефлуномида, в том числе в сочетании с биологическими БМАРП. Например, имеются данные о том, что при лечении лефлуномидом риск индукции лекарственного пневмонита выше у больных, уже имеющих ИПЛ и ранее получавших метотрексат. Накапливаются данные о более высоком риске осложнений на фоне применения ингибиторов ФНО- α у больных с предшествующим ИПЛ, которым безопаснее назначать препараты с другим механизмом действия.

Начало пневмонита, индуцированного БМАРП, бывает как острым, так и подострым или хроническим. В клинической картине отмечают усиление одышки и слабости, непродуктивный кашель, повышение температуры, реже гемофтизис, плевритические боли в грудной клетке, при аускультации — появление или усиление и новая локализация крепитирующих хрипов в легких. При обследовании выявляют рестриктивные нарушения, снижение ДСЛ, появление или нарастание гипоксемии. При МСКТ грудной клетки нередко появляются макронодулярная ОП, элементы

консолидации, признаки интерстициального или альвеолярного уплотнения, легочного фиброза, плевральный выпот. Гистологически встречаются все известные типы ИПЛ, включая бронхиолит с ОП. Гистологическое исследование может выявить признаки гиперчувствительного пневмонита или лекарственной токсичности. Диагноз пневмонита, индуцированного лекарственными препаратами, как правило, труден и обязательно требует исключения конкурентной инфекции. При лекарственном пневмоните в подавляющем большинстве случаев интенсивное обследование (включая БАЛ) на предмет выявления бактериальной, вирусной или грибковой инфекции показывает негативные результаты.

Лечение поражения легких, индуцированное БМАРП, включает его отмену и назначение высоких доз ГК. Исходы ИПЛ, индуцированного биологическими БМАРП, изучены недостаточно. В одном из исследований показано, что после отмены причинного агента и лечения ГК полное разрешение произошло у 40% больных, улучшение или частичное разрешение — у 25%, улучшения не было у 35% больных. Умерло от прогрессирования пневмонита 29% больных, все — в первые 5 нед после инициации биологическими БМАРП [43]. Во многом благодаря биологическим БМАРП стало реальным рассматривать ремиссию РЗ как достижимую цель терапии. Поэтому эти препараты, особенно биологические БМАРП, находят все большее применение, в том числе у больных с ИПЛ. Учитывая противоречивость данных и недостаточно изученный вопрос о безопасности ГИБП у больных с ИПЛ, лечение последнего целесообразно начинать с традиционных схем, детали которых будут изложены для отдельных нозологий ниже.

Особенности легочной гипертензии, ассоциированной с системными иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями

ЛГ — заболевание легочных сосудов, которое характеризуется их ремоделированием. Приводя к повышению легочного сосудистого сопротивления, ЛГ закономерно вызывает нарушение функции правого желудочка, ведущее к смерти. СИРЗ отличаются многообразием причин возникновения ЛГ, которая ассоциируется со всеми пятью группами ЛГ, выделяемыми в клинической классификации ВОЗ, и развивается как в связи с первичным вовлечением в системный процесс сосудов легких (ЛАГ), так и в связи с поражением сердца, легких, печени, почек (рис. 18.30). У больных СИРЗ также встречается хроническая посттромбоэмболическая ЛГ (особенно у больных с факторами риска и тромбозами вен нижних конечностей), а также выявляется ассоциация с вено-окклюзионной болезнью легких.

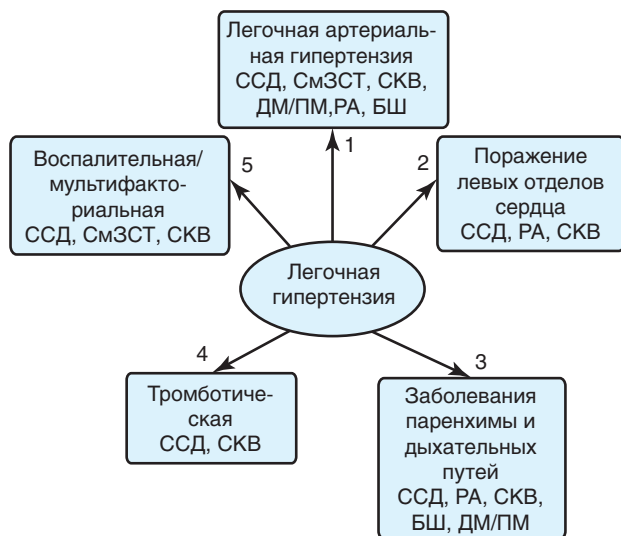


Рис. 18.30. Типы легочной гипертензии при различных системных ревматических заболеваниях [44]

Повышение давления в легочной артерии при СИРЗ чаще всего обусловлено поражением легочной паренхимы и дыхательных путей, а также поражением левых отделов сердца (как клапанов, так и собственно миокарда), связанным с системным процессом или не имеющим с ним прямой связи (например, при сопутствующей ишемической болезни сердца, изолированной диастолической дисфункции и др.). Собственно ЛАГ, которая является результатом изолированных пролиферативных изменений сосудистой стенки легочных сосудов в отсутствие значимых изменений паренхимы или хронической гипоксии, встречается реже. Риск развития ЛГ различных типов различается среди СИРЗ и максимален при ССД и СмЗСТ. Определение типа ЛГ необходимо для понимания механизма ее развития и назначения соответствующей терапии, а также для стратификации риска и определения прогноза. С плохим прогнозом ассоциируются такие факторы как наличие легочного фиброза, снижение ДСЛ, загрудинные боли напряжения, повышение «мышечных» ферментов и утомляемость. Независимо от типа, ЛГ утяжеляет течение болезни и ухудшает прогноз при всех СИРЗ.

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с ревматическими заболеваниями

ЛАГ, ассоциированная с РЗ, — неблагоприятная в прогностическом отношении форма ЛГ. Ассоциированная ЛАГ — состояние, патогенетически сходное с идиопатической ЛАГ, входит в первую группу по современной классификации ЛГ и занимает второе место по распространенности после идиопатической ЛАГ. Распространенность ассоциированной ЛАГ при СИРЗ варьирует от 2,8 до 32% в зависимости от метода выявления. Наиболее часто — в 10–15% случаев — ЛАГ вы-

является у пациентов с ССД и СмЗСТ. Развитие ЛАГ при этих заболеваниях настолько характерно, что включено в критерии их диагностики. Значительно реже ЛАГ встречается при СКВ, РА, БШ, ДМ/ПМ [45]. Особенности ассоциированной ЛАГ, в частности при ССД, считаются торпидное к терапии течение и неблагоприятный прогноз даже на фоне активного лечения. До внедрения в практику ЛАГ-специфической терапии 5-летняя выживаемость больных с ЛАГ, ассоциированной с ССД, составляла 10% по сравнению с больными без ЛАГ. Но даже в современную эру ЛАГ-специфической терапии одно-, двух- и трехлетняя выживаемость с момента постановки диагноза составляет 90; 78 и 56%, соответственно [46]. Течение ассоциированной ЛАГ сходно с ее идиопатическим (первичным) вариантом. Часто клинической манифестации предшествует длительный (5 и более лет) бессимптомный период, когда о возможности ЛГ свидетельствовали изменения ЭКГ (признаки перегрузки правых отделов сердца) и рентгенологические признаки (выбухание второй дуги по левому контуру сердца). С появлением первых клинических проявлений заболевание неуклонно прогрессирует с характерными симптомами, ведущий из которых — одышка. Необходимо отметить редкое развитие кровохарканья и синкопальных эпизодов. Быстро формируется тяжелая ДН с легочными гипертоническими кризами. Летальный исход чаще всего являлся следствием тяжелого легочного гипертонического криза с прогрессированием системной гипотензии. Признаки тяжелой правожелудочковой недостаточности встречались менее чем в половине случаев [47].

Частота обнаружения ЛГ зависит от диагностических подходов. Поскольку больные СИРЗ, и особенно ССД, составляют группу риска развития этого проявления, необходимо применение скрининговых методов выявления ЛГ. **Для скрининга и ранней диагностики ЛАГ при СИРЗ следует учитывать следующие основные рекомендации [48].**

- Всем пациентам с ССД следует проводить скрининг на предмет обнаружения ЛАГ.
- Пациенты со СмЗСТ или другими СИРЗ с признаками ССД должны проходить скрининг так же, как пациенты с ССД.
- Скрининг пациентов без клинических проявлений ЛАГ не рекомендуется для СмЗСТ или других СИРЗ (СКВ, РА, ДМ/ПМ, БШ), если у них нет признаков ССД.
- Проведение катетеризации правых отделов сердца необходимо для диагностики ЛАГ.
- Проведения острого вазореактивного теста у пациентов с ССД и СИРЗ не требуется.
- Скрининговая программа у пациентов с ССД или другими СИРЗ с чертами ССД обязательно должна содержать выполнение функциональных легочных тестов, включая исследование ДСЛ. Трансторакальная эхокардиография,

определение N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида и диагностический алгоритм DETECT («Обнаружение») должны проводиться, если ДСЛ <60% от должного и длительность заболевания >3 лет.

- При ССД или СИРЗ с чертами ССД транссторакальная эхокардиография и оценка ДСЛ должны проводиться ежегодно, а при возникновении симптомов выполняются транссторакальная эхокардиография, оценка ДСЛ и определение уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Так как ЛГ, вызванная тромбоэмболизмом, потенциально может потребовать хирургического лечения, некоторые авторы считают необходимым проведение вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких всем больным СИРЗ, у которых выявлена ЛГ.

Удобный и точный с диагностических позиций алгоритм DETECT («Обнаружение») предполагает использование шести переменных, которые ассоциированы с риском развития ЛАГ (рис. 18.31) [49]. К ним относятся телеангиэктазии, наличие

антицентромерных антител, повышение уровней серологических маркеров ЛАГ — N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида и уровня мочевого кислоты, а также изолированное снижение ДСЛ и отклонение электрической оси сердца вправо по ЭКГ. Из показателей эхокардиографии учитывают площадь правого предсердия и скорость трикуспидальной регургитации (ТР).

Терапевтическая тактика должна определяться нозологической принадлежностью ЛАГ и другими возможными причинами, выявление которых требует тщательного обследования. У больных с ассоциированной ЛАГ рекомендуется использовать тот же алгоритм лечения, что и у пациентов с идиопатической ЛАГ. В то же время лечение больных с ассоциированной ЛАГ часто бывает более комплексное по сравнению с идиопатической ЛАГ. Эффективность ЛАГ-специфической терапии доказана у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ССД, для всех групп препаратов. Перед началом такой терапии настоятельно рекомендуется проведение катетеризации правых отделов сердца. У части пациентов с СКВ и СмЗСТ с васкулитным вариантом ЛАГ на определенных этапах болезни

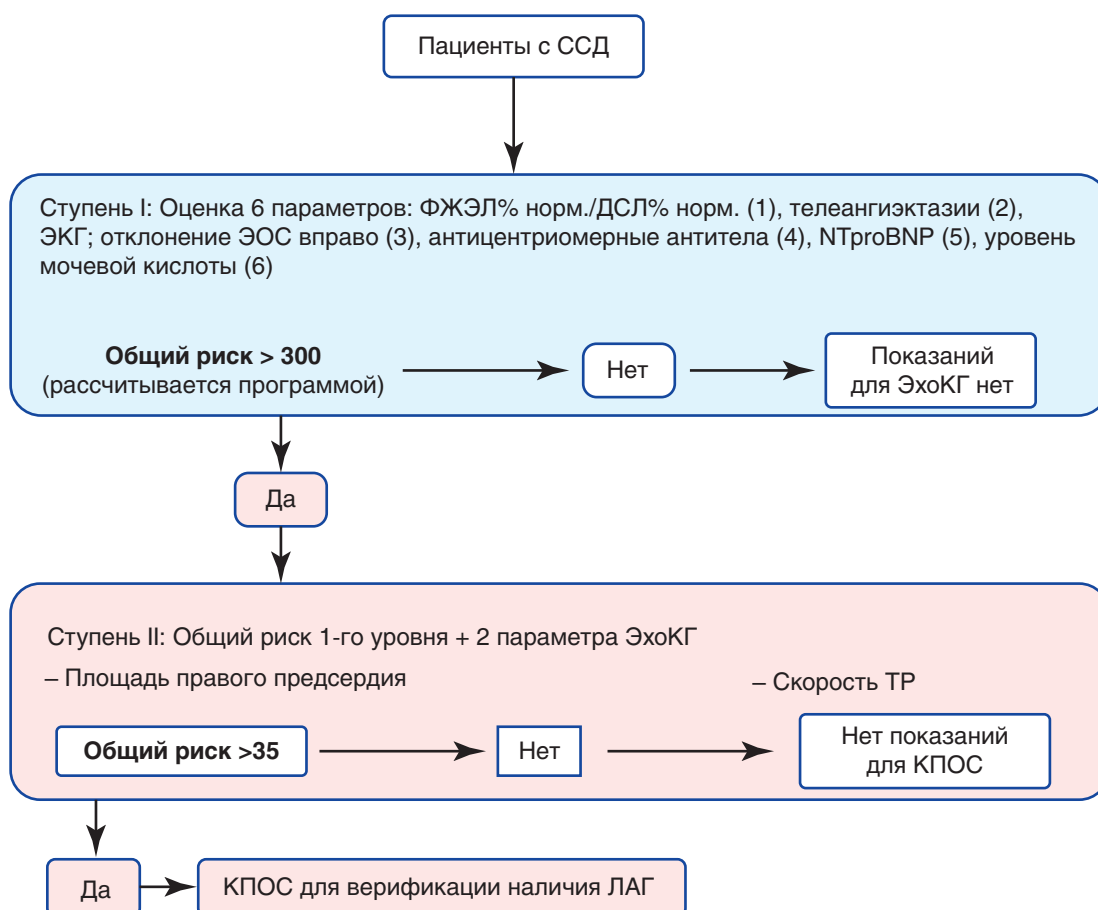


Рис. 18.31. Алгоритм скрининга больных системной склеродермией на легочную артериальную гипертензию. NTproBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; ЭОС — электрическая ось сердца; КПОС — катетеризация правых отделов сердца

целесообразно применять иммуносупрессивную терапию (комбинацию иммуносупрессантов и ГК), которая может улучшить клиническое состояние больных с ассоциированной ЛАГ с СКВ и СмЗСТ. Терапия пероральными антикоагулянтами может обсуждаться на индивидуальной основе и при наличии предрасположенности к тромбозу. У больных ССД соотношение риск/польза длительного назначения антикоагулянтов менее благоприятно по сравнению с идиопатической ЛАГ в связи с повышенным риском кровотечения. Только в <1% случаев наблюдается долговременный положительный ответ на терапию блокаторами кальциевых каналов. С позиций ревматолога мониторинг эффективности при ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, должен осуществляться достаточно часто в связи с плохим жизненным прогнозом данной группы пациентов. Оправданно более частое проведение катетеризации правых отделов сердца при повторных обращениях пациентов для уточнения воздействия ЛАГ-специфических препаратов на гемодинамику, особенно в случаях с клиническим ухудшением, которые необходимо подтверждать исследованиями гемодинамики [47].

Особенности поражения легких при системных аутоиммунных воспалительных заболеваниях

Ревматоидный артрит

РА — иммуновоспалительное заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным полиартритом и системным поражением внутренних органов. РА — одно из самых тяжелых РЗ. Развитие стойкого воспаления синовиальной оболочки с последующим разрушением суставного хряща и головок костей, поражение периартикулярных тканей с развитием стойких деформаций, поражение внутренних органов и систем, осложнения активного воспаления (включая атеросклероз, амилоидоз) приводят к быстрой инвалидизации больных и уменьшению продолжительности жизни. РА — одно из самых частых СИРЗ. Распространенность РА среди взрослого населения составляет 0,5–2% (у женщин старше 65 лет — около 5%). Соотношение женщин к мужчинам — 2–3:1. Заболеванию подвержены все возрастные группы, включая детей и лиц пожилого возраста. Пик начала заболевания — 40–55 лет. Хроническое системное воспаление и серьезные внесуставные поражения внутренних органов связаны с повышенным риском преждевременной смерти. **Средняя продолжительность жизни** у больных ревматоидным артритом на 3–7 лет меньше, а смертность в 2,5 раза выше, чем среди населения в целом, а сам по себе ревматоидный артрит служит причиной смерти в 15–30% случаев.

Для болезни характерна выработка ревматоидного фактора — антител к собственным иммуноглобулинам (аутоантитела IgM, IgA и IgG классов, реагирующих с Fc-фрагментом IgG) и антител к циклическому цитруллинированному протеину [50]. РФ присутствует в циркуляции примерно у 80% больных РА, но обладает относительно низкой специфичностью. Антитела к циклическому цитруллинированному протеину встречаются у 40–50% больных, но его специфичность для РА высока — 90–95%. Повышение уровней IgM РФ и антител к циклическому цитруллинированному протеину входит в классификационные критерии РА Европейской антиревматической лиги/Американской коллегии ревматологов, 2010 г. Полагают, что эти аутоантитела — не только диагностический маркер РА, но и непосредственный участник патогенеза заболевания. Повышение уровня аутоантител в сыворотках больных РА ассоциируется с клинико-лабораторными показателями активности и рентгенологическим прогрессированием заболевания.

Заболевание начинается с полиартрита, реже — с моно- и олигоартрита. На ранних стадиях иногда преобладают артралгии, утренняя скованность в суставах, слабость, похудание, субфебрильная температура, лимфоаденопатия, которые могут предшествовать клинически выраженному поражению суставов. Подозрение на дебют РА должно возникнуть при достоверно определяемой при осмотре припухлости хотя бы одного периферического сустава, положительном симптоме сжатия кистей и/или стоп и при жалобах на утреннюю скованность длительностью 30 мин и более. Прогрессирование синовита при РА приводит к развитию структурных повреждений. Типичными являются симметричные рентгенологические признаки костно-хрящевой деструкции в пястно-фаланговых суставах, проксимальных межфаланговых суставах, в суставах запястий, плюснефаланговых суставах и первых межфаланговых суставах стоп.

Примерно у 30–40% больных за время болезни развиваются такие внесуставные проявления как ревматоидные узелки и кератоконъюнктивит. Развитие внесуставных проявлений ассоциируется с присутствием РФ и антител к циклическому цитруллинированному протеину. В 15% случаев встречаются серьезные системные проявления — плеврит и перикардит, ИПЛ, васкулит мелких и средних артерий, синдром Фелти, гломерулонефрит, язвенный склерит. Развитие внесуставных проявлений ассоциируется с присутствием РФ и антител к циклическому цитруллинированному протеину. Они могут развиваться на любом этапе болезни, свидетельствуя о более тяжелом течении болезни, и ассоциируются с двукратным увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, серьезных вторичных инфекций, остеопороза и ухудшением прогноза.

Вовлечение легких в системный процесс происходит часто и является одной из лидирующих причин смерти при этом заболевании [51]. Поражения легких, сопровождающиеся наличием респираторных жалоб, структурных и функциональных изменений легких и нижних дыхательных путей, выявляют у 45–60% больных РА с давностью до 2 лет и у 70–80% больных РА за весь период болезни. При МСКТ грудной клетки структурные изменения легких выявляют у 50–90% больных РА. Патология легких чаще развивается на 5–6-й декаде жизни, в первые 5 лет болезни, и у большинства (более 80%) протекает без клинических проявлений или субклинически. Часто — до 10–20% случаев — патология легких предшествует появлению типичного суставного синдрома. Маломанифестное течение поражения легких, в частности отсутствие жалоб на одышку, отчасти связано со снижением физической активности на фоне хронического поражения суставов. Наиболее значимые проявления связаны с поражением дыхательных путей, особенно нижних, а также паренхимы легких, плевры и сосудов (табл. 18.17). Наряду с ревматоидным поражением респираторной системы значительное место в патологии легких при РА занимают инфекции, лекарственно индуцированные поражения и злокачественные новообразования.

Изменение параметров ФВД определяется у большинства больных РА с ИПЛ. По результатам функциональных легочных тестов типичными для РА являются рестриктивные нарушения с нормальным отношением ОФВ₁: ФЖЕЛ при нормальной или сниженной ДСЛ, однако могут выявляться и смешанные нарушения. Обструктивные изменения выявляют примерно у трети больных. Некоторые авторы сообщают о большой частоте снижения ДСЛ, в том числе у 27% — изолированное от других параметров ФВД. Снижение

ДСЛ может быть связано с поражением легочных сосудов, особенно у больных с нормальными легочными объемами.

К самым частым проявлениям патологии респираторного тракта при РА относят **ИПЛ, поражение дыхательных путей и плевры**. К факторам риска развития ИПЛ при РА относят мужской пол, курение, начало РА в возрасте 50 лет и старше, высокие титры РФ и антител к циклическому цитруллинированному протеину. Риск развития ИПЛ у больных РА составляет около 8% по сравнению с 1% в популяции. Клинически манифестные варианты ИПЛ при РА встречаются в 6–20% случаев. По результатам БАЛ признаки альвеолита определяются у половины больных уже на ранних стадиях болезни, а по биопсии легких ИПЛ обнаруживается в 80% случаев. При РА встречаются различные гистологические варианты интерстициальных пневмоний: ОИП, НИП и ОП. Характерной гистологической чертой ИПЛ при РА является лимфоидная гиперплазия с герминальными центрами, а также поражение плевры и перибронхиальных зон, которые у больных РА выявляются чаще, чем у больных с идиопатическим интерстициальным поражением легких. В то же время фибропластические фокусы для РА менее типичны. Распределение гистологических вариантов ИПЛ при РА отличается от других РЗ преобладанием паттерна ОИП [52]. Кроме того, выявляют паттерн облитерирующего бронхиолита и ОП, а в редких случаях — острую ИПЛ (ДАГ). Прогноз ОИП при РА значительно хуже, чем при других гистологических вариантах ИПЛ, поэтому важно различать этот паттерн. В соответствии с гистологическими проявлениями находятся данные МСКТ грудной клетки, согласно которым в 40–62% устанавливается диагноз ОИП (линейные тяжи и сетчатость в базальных отделах легких с обеих сторон, нарушение бронхосудистой ар-

Таблица 18.17. Поражение респираторного тракта легких при ревматоидном артрите

Локализация	Проявления
Перстнечерпаловидные суставы гортани	Артрит
Плевра	Плеврит. Пневмоторакс
Дыхательные пути	Бронхоэктазы Бронхиолиты: констриктивный бронхиолит, фолликулярный, лимфоидный, диффузный панбронхиолит
Паренхима легких	Интерстициальные пневмонии: ОИП, НИП, облитерирующий бронхиолит и ОП, ДАГ, липоидная пневмония. Ревматоидные узлы. Синдром Каплана (Caplan's syndrom). Лекарственно-индуцированный пневмонит
Легочные сосуды	Легочный васкулит, ЛАГ
Лимфоидная ткань	Лимфоидная гиперплазия

хитектоники легких), а НИП выявляют у 10–30% больных [53]. Показано, что **картина «матового стекла» у больных РА с ИПЛ является индикатором активности иммуновоспалительного процесса.** Примерно у половины больных РА без клинических проявлений поражения респираторного тракта при МСКТ грудной клетки выявляют изменения по типу интерстициального локального или симметричного базального легочного фиброза различной выраженности, не сопровождающиеся формированием «сотового легкого», рестриктивными нарушениями вентиляции и снижением ДСЛ. Подобные изменения в силу их скромной распространенности и малосимптомного течения рассматриваются как субклинические варианты ИПЛ [54]. Наличие ОИП и значительная распространенность поражения паренхимы легких ассоциируются с увеличением смертности при РА [53].

У больных РА поражаются как верхние, так и нижние дыхательные пути. Поражение верхних дыхательных путей связано с появлением ревматоидных узелков в голосовых связках, васкулитом *vasa nervorum* гортанного нерва и вагуса, параличом голосовых связок и артритом перстнечерпаловидного сустава гортани.

Нередко у больных РА развивается **панбронхит.** Особенности бронхита являются склонность к формированию бронхоэктазов (в трети случаев) и к развитию не полностью обратимой бронхиальной обструкции (в 70% случаев), в том числе генерализованной бронхиальной обструкции — у 18% больных РА и изолированной дистальной обструкции — у 26% больных РА. Признаки поражения **нижних дыхательных путей** на уровне центральных, долевых, сегментарных и субсегментарных бронхов выявляются у 55% больных РА, чаще у женщин и у длительно болеющих. Наиболее часто обнаруживаются утолщения стенок бронхов и деформация их просвета, а также бронхоэктазы различного вида и размера. В половине случаев поражение нижних дыхательных путей протекает малосимптомно и может быть обнаружено лишь по наличию изолированной дистальной бронхиальной обструкции и/или структурных изменений бронхов, включая бронхоэктазы. В этой связи важно отметить, что смертность среди больных РА со структурными изменениями бронхиального дерева (в частности с наличием БЭ) многократно превышает таковую среди здоровых лиц (более чем в 7 раз) и среди больных РА без указанных поражений (в 5 раз). Поэтому раннее выявление у больных РА поражений нижних дыхательных путей имеет важное значение для адекватной терапии и улучшения прогноза. По данным МСКТ такие признаки поражения дистальных отделов бронхиального дерева как центрилобулярные микроочаги, структуры типа «дерева с почками», участки «мозаичной перфузии», феномен «воздушной ловушки» выявляются в различных сочетаниях у 35% больных.

Развитие фоликулярного бронхоолита связано с гиперплазией бронхо-ассоциированной лимфоидной ткани и морфологически представляет собой гиперпластические лимфоидные фолликулы с герментативными центрами, прилежащие к дыхательным путям. Облитерирующий (констриктивный) бронхоолит относят к серьезным проявлениям, выраженным прогрессирующим сужением бронхоол. Развитие симптомокомплекса связывают не только с активным РА, но и с назначением ряда медикаментозных препаратов (золота, пенициламина, сульфасалазина). Характерно острое начало с быстрым прогрессированием одышки, кашля, бронхореи в отсутствии системных симптомов. Легочные тесты обычно отражают obstructивные нарушения и нормальные показатели ДСЛ. Рентгенологические изменения неспецифичны, встречаются центрилобулярная эмфизема, бронхоэктазы, утолщение стенок бронхов или мозаичное распределение повышения плотности. Общий прогноз неблагоприятный, так как лечение часто недостаточно эффективно.

По данным отечественных авторов, для больных РА характерны сочетанные многоуровневые поражения органов дыхания с одновременным вовлечением проксимальных и дистальных отделов бронхиального дерева, легких и плевры в разных сочетаниях (у 41% пациентов с бронхолегочными поражениями), что позволило говорить об анатомической непрерывности воспалительно-склеротического поражения органов дыхания при РА [55]. Одновременное поражение нижних дыхательных путей, легких и плевры выявляют у 9% больных РА, поражение легких и бронхов — у 12% пациентов, поражение бронхов и плевры — у 29% пациентов. У больных РА встречаются такие сочетанные поражения как фиброз паренхимы и эмфизема легких, эти варианты связаны с риском развития ЛГ.

К наиболее тяжелым поражениям легких и нижних дыхательных путей у больных ревматоидным артритом, требующим активного выявления и лечения, относят облитерирующий бронхоолит и интерстициальную пневмонию. Течение болезни может быть неуклонно прогрессирующим или, при отсутствии отклонений в показателях ФВД на момент установления диагноза ИПЛ, благоприятным и медленно прогрессирующим. На рис. 18.32 приведена картина выраженного поражения легких у больной, длительно страдающей РА, ИПЛ выявлена уже в дебюте болезни (рис. 18.32, см. 18.32). При РА описано также фульмитантное течение ИПЛ и малокурабельное остро протекающее тяжелое его обострение (*acute exacerbation*), имеющее, как правило, летальный исход.

Вовлечение в патологический процесс **плевры** у больных РА наблюдается часто и на аутопсии выявляется в 50% случаев, а по МСКТ — в 40%. Плеврит встречается на разных стадиях заболевания, включая самые ранние — до развития сустав-

ного синдрома. Клинически плеврит протекает малосимптомно, редко бывает значительно выраженным. Случаи экссудативного плеврита редки (2% пациентов), чаще появляются симптомы сухого плеврита (25%) и структурные изменения плевральных листков (плевральные наложения, локальное утолщение листков плевры — у 13% пациентов). Билатеральная локализация отмечается примерно у 25% больных. Субклиническое персистирующее течение плеврита может приводить к развитию плевральных сращений. Течение плеврита при РА в целом благоприятное. Плевральный выпот может носить характер трансудата с низким цитозом, но чаще он имеет признаки экссудата с высоким цитозом (также преобладают лимфоциты, иногда с небольшой эозинофилией), высокой концентрацией белка и повышенным уровнем лактат дегидрогеназы. Характерно низкое содержание глюкозы, что обусловлено сниженным транспортом через воспаленную плевру. Эта особенность присуща РА и отмечается в экссудатах другой локализации (перикардиальной, синовиальной). Иммунологические характеристики плеврального экссудата напоминают синовиальный экссудат: уровень гемолитического компонента снижен, положительны реакции на РФ, выявляются циркулирующие иммунные комплексы и нейтрофилы, фагоцитировавшие иммунные комплексы.

Характеристика экссудата при ревматоидном плеврите

- Реакция — кислая, pH < 7,0.
- Содержание белка — более 4 г/дл.
- Лейкоциты — менее $5,0 \times 10^9$ /л.
- Глюкоза — низкая, иногда ниже 1,4 ммоль/л (< 25 мг/дл).

Плеврит при РА не всегда обусловлен основным заболеванием. Необходима настороженность в отношении инфекционных осложнений (туберкулез, эмпиема), а также метастатического обсеменения.

Ревматоидные узелки обычно развиваются в подкожной клетчатке, а в легких обнаруживаются всего у 1–2% больных. Показана ассоциация ревматоидных узелков с присутствием РФ и антицитруллиновых антител к циклическому цитруллинированному пептиду [56]. Гистологически узелок представляет фокус фибриноидного некроза, окруженного палисадообразно расположенными гистиоцитами. Постепенно узелок подвергается гранулематозной трансформации с формированием наружного слоя из фиброзирующей соединительной ткани, содержащей лимфоциты и фибробласты. Локализация ревматоидных узелков в легочной паренхиме более свойственна больным с классическим полиартритом и высоким уровнем РФ и антител к циклическому цитруллинированному протеину, чаще мужчинам. Единичные или множественные узелки могут образовываться в легких или плевре, размеры — от нескольких мм

до нескольких см. Наиболее типичное расположение — субплевральное, нередко в верхних отделах. Как правило, они не сочетаются с другими проявлениями легочной патологии. В редких случаях происходит распад или нагноение ревматоидного узелка, что сопровождается образованием небольших каверн и кровохарканьем, а при субплевральной локализации — развитием пневмоторакса. Ревматоидные узелки могут подвергаться обратному развитию независимо от лечения. В редких случаях узелки в легких развиваются до появления артрита. При возникновении единичного узла проводится дифференциальный диагноз с опухолями, туберкулезом и инфекцией. В диагностически трудных случаях проводится биопсия легкого, при гистологическом исследовании выявляется типичная картина ревматоидного узелка с фибриноидным некрозом в центре.

Синдром Каплана (Caplan's syndrome) — своеобразное узловатое поражение легких у больных РА, страдающих пневмокозиозом [57]. У таких больных синдром Каплана выявляется в 25% случаев и часто сочетается с появлением периферических ревматоидных узелков и высокими титрами РФ. Фактором риска является работа в угольных шахтах, реже — контакт с силиконовой или асбестовой пылью. Характеризуется образованием множественных округлых уплотнений по периферии легких диаметром 0,5–5 см, имеющих структуру ревматоидной гранулемы. Клиническое течение малосимптомное (кашель, одышка, боли в грудной клетке). Узелки в легких часто распадаются с образованием полостей и кальцифицируются. Функция легких значительно не нарушается.

У небольшого числа больных РА развивается вторичный амилоидоз, в том числе с вовлечением легких. При РА чаще, чем в популяции, развиваются лимфомы, миелома и лейкозы.

Лечение ревматоидного артрита

Лечение РА направлено на подавление **лежащих в основе патогенеза иммунных нарушений** и симптомов воспаления и зависит от тяжести клинических проявлений и скорости прогрессирования заболевания. Терапия РА начинается с БМАРП — метотрексата, лефлуномида, сульфасалазина и др. В зависимости от активности РА эти препараты назначаются в виде монотерапии или в сочетании с низкими дозами ГК (до 15 мг/сут). При недостаточной эффективности болезнь-модифицирующие препараты комбинируются [58]. Терапия поражений легких при РА разработана недостаточно. Обычной практикой является назначение преднизолона внутрь (0,5–1,0 мг/кг/сут), хотя единого мнения о режиме дозирования ГК нет. При достижении ответа дозу преднизолона постепенно снижают до поддерживающей (5–10 мг/сут) в течение 6–12 мес. В клинической практике при лечении ИПЛ при РА часто используют сочета-

ние ГК с циклофосфамидом (Циклофосфаном[®]), азатиоприном, циклоспорином и микофенолатом мофетилом.

Метотрексат является препаратом первой линии в лечении РА, однако ранее его применение при ИПЛ не рекомендовалось, так как известна его связь с развитием лекарственно-индуцированного пневмонита. В настоящее время это осложнение регистрируют редко. Не доказано, что метотрексат способствует прогрессированию уже имеющегося ИПЛ. В частности, не было различий в смертности у больных РА с ИПЛ, получавших (в сочетании с малыми дозами ГК) лефлуномид, метотрексат и азатиоприн. Несмотря на то что проблема остается недостаточно изученной, связи между лечением РА с помощью БМАРП и риском развития серьезной ИПЛ пока не получено.

Для интенсификации терапии РА в последние годы применяют ГИБП, в первую очередь — ингибиторы ФНО- α . Эффективность такой терапии при РА, особенно при рано начатом лечении, достигает 80%, и с нею связывают снижение в последние годы частоты развития всех системных проявлений, кроме ИПЛ. Причины сохранения высокой частоты развития ИПЛ при РА мало изучены, полагают, что определенную роль играет токсическое действие длительного приема современных антиревматических препаратов, а также малоизученные изменения в регуляции иммунокомпетентных клеток, способствующих прогрессированию ИПЛ. Поэтому роль ГИБП, в частности блокаторов ФНО- α , в лечении поражения легких, особенно ИПЛ, пока окончательно не определена. Имеются данные о большей эффективности и безопасности ритуксимаба у больных РА с ИПЛ [59].

Прогноз

Поражение легких, ассоциирующееся с РА, находится на втором месте среди основных причин смерти больных (18%) после инфекционных осложнений (27%). Смертность, обусловленная интерстициальным легочным фиброзом, составляет 7–13% от всех причин смерти больных РА. Риск смерти у больных с ИПЛ примерно в три раза выше, чем у больных без ИПЛ. К факторам риска смерти относят мужской пол, возраст заболевания 50–60 лет, гистологический тип ОИП и степень выраженности фиброза, а также низкие показатели ДСЛ при первом обращении [60]. По данным разных авторов, 5-летняя выживаемость у больных РА с клинически манифестными формами ИПЛ находится в пределах 39–44%. В целом, прогноз ИПЛ при РА в сравнении с идиопатическими ИПЛ аналогичного гистологического паттерна лучше, однако средняя выживаемость больных РА с ИПЛ составляет всего 3 года после установления диагноза ИПЛ [61].

Системная склеродермия (прогрессирующий системный склероз)²¹

Как уже отмечалось выше, при всех СИРЗ поражение легких имеет негативное влияние на прогноз. Это положение особенно наглядно подтверждается при ССД (прогрессирующем системном склерозе, М.34.0)²¹ в связи с тем, что в настоящее время поражение легких занимает первое место среди причин смерти при этом заболевании [62].

ССД — аутоиммунное заболевание соединительной ткани с поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (легкие, сердце, пищеварительный тракт, почки), в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз [63]. Первичная заболеваемость колеблется от 3,7 до 20,0 на 1 млн населения в год. ССД чаще встречается у женщин (соотношение 7:1) в возрасте 30–50 лет, но первые признаки болезни нередко появляются в молодом возрасте. Клиническая картина болезни отличается полиморфизмом и включает как легкие маломанифестные формы, не требующие лечения, так и тяжелый системный процесс фиброобразования, ведущий к необратимому повреждению жизненно важных органов. При самом тяжелом варианте в первые 2 года от начала болезни остро развивается и быстро прогрессирует генерализованный фиброз кожи (диффузная форма) и внутренних органов (сердца, легких, почек, ЖКТ). Подострое, умеренно прогрессирующее течение клинически и лабораторно характеризуется преобладанием признаков иммунного воспаления (плотный отек кожи, артрит, миоцит).

Относительно доброкачественный хронический вариант ССД дебютирует синдромом Рейно, который возникает за несколько лет до начала других проявлений болезни и отличается доминированием сосудистой патологии. При этом варианте кожные изменения имеют ограниченный характер (лимитированная форма), прогрессируют медленно и сопровождаются периферическими сосудистыми ишемическими расстройствами (дигитальные язвы и некрозы) и висцеральной патологией, в частности ЛАГ. Прогноз жизни при разных вариантах течения различен и наиболее

²¹ В России термин «системная склеродермия» является синонимом прогрессирующего системного склероза (М34.0 по Международной классификации болезней последнего пересмотра). Широкое применение этого названия болезни в отечественной литературе и клинической практике исторически сложилось в связи с использованием его в рабочей номенклатуре и классификации ревматических болезней 1985 г. В тот период развития отечественной ревматологии название «системная склеродермия» было более удобным, поскольку позволяло не смешивать прогрессирующий системный склероз (т.е. системную склеродермию) и рассеянный склероз (неврологическое заболевание) и исключало путаницу между названиями этих разных болезней. Согласно исторически сложившемуся предпочтению, и сегодня в отечественной ревматологии нередко используется название болезни «системная склеродермия». В данной статье оба названия болезни используются как синонимы.

серьезен при остром быстро прогрессирующем течении болезни, а также при развитии ЛАГ [64]. В настоящее время при более ранней диагностике и современной терапии прогноз больных ССД заметно улучшился.

Особенности дебюта позволяют прогнозировать течение болезни еще до развития развернутого симптомокомплекса, что очень важно при определении стратегии терапии. К сожалению, нередко ССД диагностируется на стадии выраженных клинических проявлений, когда изменения в органах приобрели необратимый характер и терапия неэффективна. Трудности диагностики ССД связаны в первую очередь с тем, что феномен Рейно — маркер ССД, который встречается у 90–95% больных, — длительно (5–10 лет) может протекать изолированно, предшествуя развитию других клинических проявлений болезни, особенно при лимитированной форме. Развитие характерных клинических симптомов у ряда больных происходит постепенно, а висцеральная патология может отсутствовать в период формирования типичных кожных проявлений.

Частота легочной патологии при ССД высока. Так, отклонения от нормы в функциональных легочных тестах отмечаются у 25–43% больных, изменения на рентгенограммах грудной клетки — у 45–56%. С наибольшей частотой легочные нарушения выявляются при МСКТ — в 70–85% случаев [65]. Самые частые проявления со стороны респираторного тракта — ИПЛ и ЛАГ, генез которой обусловлен васкулопатией сосудов легких. Часть пациентов с тяжелым легочным фиброзом также может иметь повышенное давление в легочной артерии, и в этих случаях ЛГ носит вторичный характер и развивается вследствие хронической гипоксии. Вышеуказанные клинические проявления ССД имеют различные патофизиологические механизмы, отличаются по своим клиническим проявлениям, прогнозу и подходам к терапии. В связи с этим крайне важно своевременно определить, какой вариант легочного поражения имеется у конкретного пациента. Раннее назначение адекватной терапии ИПЛ и ЛАГ может улучшить прогноз заболевания, в связи с чем крайне важно уточнить вариант легочного поражения, имеющийся у конкретного пациента до появления клинической симптоматики ДН.

Кроме ЛГ, ИПЛ при ССД может сочетаться с адгезивным плевритом (фиброз плевры, спайки) или признаками обструктивного бронхоолита. Изредка развиваются эмфизема, бронхоэктазы, более редко — разрыв субплевральных кист и пневмоторакс. Инфекционные осложнения — пневмонии, абсцедирование — возникают реже, чем при других системных РЗ. Известно учащение развития рака легких на фоне склеродермического пневмосклероза: риск развития злокачественных новообразований в легких у больных СС выше, чем в популяции, в 3–5 раз.

При ИПЛ у больных ССД развивается воспалительный процесс в альвеолах, происходят утолщение мембраны и структурные изменения микроциркуляторного русла, что, по-видимому, является отличительной чертой склеродермического процесса в легких. Легочный фиброз развивается после воспаления альвеол, которое сопровождается пролиферацией фибробластов. Усиленное образование стимулированными фибробластами белков экстрацеллюлярного матрикса (соединительной ткани) происходит под влиянием ростовых факторов и хемокинов — трансформирующего фактора роста, фактора роста тромбоцитов, инсулинового фактора роста и др. Именно цитокинам отводится центральная роль в развитии фиброза при ССД. При прогрессировании болезни эти изменения приводят к развитию фиброза паренхимы и вторичной ЛАГ.

Интерстициальная болезнь легких при СС представлена практически всем известным спектром гистологических вариантов ИПЛ. При изучении биоптатов легких, полученных хирургическим путем у 80 больных ССД, установлено, что наиболее частым гистологическим вариантом ИПЛ, ассоциированного с ССД, является НИП (77,5%). По 7,5% приходится на ОИП и неклассифицируемый фиброз (как конечная стадия процесса), в 5% случаев обнаруживается облитерирующий бронхоолит и в 1% — ОП [66]. При ССД процесс характеризуется воспалением и фиброзом различной степени выраженности, в ряде случаев отчетливо выражен воспалительный компонент, однако в большинстве преобладает фиброзный вариант, мало отличимый от ОИП, для которого характерны выраженные фиброзные изменения легочной ткани. Интересно, что у больных ССД в биоптатах могут быть обнаружены два разных гистологических типа даже при исследовании нескольких биопсий в пределах одной доли легкого, поэтому дифференциальная диагностика НИП (особенно в стадии фиброза) от ОИП трудна и не всегда возможна.


Поражение легких при ССД может протекать бессимптомно, стерто (субклинически) или как клинически значимое. Четкой дефиниции этого понятия нет, и оно означает наличие одышки и/или кашля и крепитации у больных с рентгенологическими проявлениями легочного фиброза. Тяжелое поражение легких, т.е. снижение ФЖЕЛ <50%, развивается только у 10–15% больных, чаще при диффузной форме болезни. По рентгенологическим данным у больных ССД с лимитированной и диффузной формой исходно ИПЛ имеет практически идентичные характеристики и встречается примерно с одинаковой частотой. Редко (в 4–5% случаев) ССД дебютирует с ИПЛ, поэтому определенный период времени в клинике доминирует поражение легких, а симптомы системного РЗ отсутствуют или выражены незначительно и не привлекают внимание врача.

Общая рентгенологическая семиотика поражения интерстиция у больных ССД близка к таковой при ИЛФ. При ассоциированном со склеродермией поражении паренхимы наиболее часто обнаруживают признаки «матового стекла» в сочетании с элементами умеренно выраженного легочного фиброза, что характерно для гистологического варианта идиопатической НИП. В то же время у больных ССД нередко (до 1/3 случаев) обнаруживают элементы сотового легкого, что нехарактерно для НИП, но типично для ОИП. Эти рентгенологические особенности подтверждают данные о том, что при ИПЛ у больных ССД черты этих двух гистологических вариантов могут сочетаться. Частота выявления ретикулярных изменений достигает 80–90%, при этом «матовое стекло» определяют у 35–50% больных, а симптомы сотового легкого — в 30–37% случаев. По данным российских авторов, наиболее часто регистрировались КТ-признаки фиброза: линейные и ретикулярные изменения, «матовое стекло», бронхоэктазы (тракционные, мешотчатые), сотовое легкое [67]. Редкими находками были очаговые инфильтративные изменения, зоны консолидации, буллы и основные типы эмфизематозной перестройки паренхимы. Изменения интерстиция в половине случаев сочетались с уплотнением плевры вследствие ее фиброзных изменений. Практически не наблюдался плевральный выпот (экссудативный плеврит). Увеличенные лимфатические узлы средостения встречались редко. В целом, у больных ССД фиброз легких не столь грубый, а относительная доля «матового стекла» больше, чем у больных с ИЛФ.

Для ИПЛ, ассоциированного с ССД, характерно симметричное поражение, которое у подавляющего числа больных начинается с базальных отделов и не у всех больных распространяется на вышележащие отделы легких. Для ССД характерно субплевральное расположение начальных признаков фиброзирующего процесса в «пещерной зоне», особенно в 6-м сегменте. По данным КТВР изолированное поражение базальных отделов встречалось у 23% больных, распространение процесса на 6-й сегмент — еще у 22%, вовлечение нижней и средней доли — в 28% случаев, а признаки поражения всех отделов легких — в 27% случаев [67]. Примечательно, что средние и особенно верхние отделы легких практически никогда не вовлекаются изолированно, без поражения нижележащих отделов. Такое восходящее распространение процесса очень характерно для ССД, хотя встречаются и исключения. Распространенность ИПЛ имеет большое значение при ССД, так как влияет на выживаемость. Так, при объеме поражения легких больше 20% выживаемость оказалась достоверно хуже, чем у больных с меньшим объемом поражения [68].

Поражение базальных отделов легких характерно и для идиопатической ОИП, и для НИП,

однако строгая последовательность вовлечения зон не имеет такой строгой хронологической закономерности, как при ССД. При идиопатических пневмониях одновременное с нижними вовлечение средних и верхних отделов встречается значительно чаще (до 70%), возможно (хотя и редко) изолированное или преимущественное поражение верхних отделов, а в целом отдельные гистоморфологические варианты идиопатических ИПЛ существенно отличаются локализацией поражения. Так, для ОсИП характерно диффузное поражение легких, для десквамативной — многоочаговое, а для лимфоцитарной пневмонии никакой доминантности в распространении не отмечено.

Проведение МСКТ у больных ССД позволяет не только выявить характерные симптомы ИПЛ, но и оценить объем поражения и стадию развития патологического процесса в легких у данного больного, поэтому оценка исходных рентгенологических проявлений представляется исключительно важной с точки зрения выбора терапевтической стратегии и тактики. Это диктует необходимость углубленного обследования с использованием МСКТ всех больных ССД независимо от клинической формы и в возможно более ранние сроки для своевременного выявления и лечения ИПЛ. Представляется очевидной необходимость проведения МСКТ грудной клетки всем больным со впервые установленным диагнозом ССД. На рис. 18.33 представлен характерный распространенный фиброзирующий процесс в легочной паренхиме, выявленный при первом обращении больной с ССД (рис. 18.33, см. ).

Данные литературы свидетельствуют о том, что первые годы ССД являются определяющими в плане возникновения и развития висцеритов вообще и ИПЛ в частности. Начало фиброзирующего процесса в легких при ССД приходится на первые 3–5 лет болезни у большинства больных. Наибольшая потеря легочных объемов происходит в первые 2–3 года, даже если у больных нет клинических проявлений поражения легких. В последующем темпы снижения легочных объемов существенно замедляются, при этом давность болезни становится тем фактором, по которому можно предположительно оценить степень утраты дыхательной функции легких.

У многих больных ССД фиброзирующий процесс в легких имеет ограниченный характер, прогрессирует медленно и длительно не имеет клинических проявлений. Примерно у 10–20% больных с самого начала и на протяжении всей болезни ИПЛ имеет прогрессирующее течение, а по мере распространения фиброзного процесса происходит существенное снижение легочных объемов и развитие ДН.

Учитывая медленно прогрессирующее течение ИПЛ у большинства пациентов ССД и частое развитие ЛАГ через годы от начала ССД, большое значение приобретают данные инструментальных

и лабораторных методов обследования, позволяющих достаточно рано прогнозировать развитие того или иного варианта легочного поражения.

Исследование ФВД является обязательным методом обследования больного ССД, так как дает важную информацию для решения вопроса о назначении терапии, а показатели легочных тестов, в том числе при первом осмотре, имеют прогностическое значение. При исследовании ФВД у больных ССД определяются рестриктивные нарушения в виде уменьшения ФЖЕЛ и ДСЛ для монооксида углерода. До 40% пациентов ССД демонстрируют легкий и средний уровень рестрикции (при ФЖЕЛ 50–70% от должных значений), а 15% имеют тяжелые рестриктивные нарушения (при ФЖЕЛ менее 50% от должных значений). Снижение ДСЛ обнаруживается у 90% больных ССД, в ряде случаев — изолированное, без соответствующих изменений показателя ФЖЕЛ. Значительные рестриктивные нарушения коррелируют с выраженностью легочного фиброза, одышкой, наличием антител к топоизомеразе-1 (анти-Scl-70) и низкой частотой обнаружения антицентромерных антител. Доказано, что чем больше распространенность и выраженность легочного фиброза по данным МСКТ, тем хуже показатели легочной функции. Редукция диффузионной способности происходит уже на самых ранних этапах развития ИПЛ. Известно, что снижение ДСЛ является у 70% пациентов с диффузной формой ССД, не предъявляющих пульмонологических жалоб и не имеющих отчетливых признаков ИПЛ по данным рентгенографии органов грудной клетки. Основные причины снижения данного показателя при ССД — патология легочных сосудов и рестриктивные вентиляционные нарушения. При ССД эти факторы могут встречаться как вместе, так и по отдельности, в связи с чем определение диффузионной способности является важной диагностической процедурой. При проведении многофакторного анализа пожилой возраст и низкие значения ДСЛ были единственными независимыми предикторами смерти при ССД. У больных ССД достаточно длительно регистрируется относительно сохранная функция (определяемая по ФЖЕЛ). У больных ССД с ИПЛ ежегодное снижение ФЖЕЛ составляет примерно 4% независимо от давности болезни — от 0 до 4 лет и более 4 лет [69]. Примерно у 15–20% больных после первого года динамического наблюдения регистрируется снижение ФЖЕЛ на 10% и более от исходного, через 8 лет такое снижение выявляют у половины больных; т.е. при ССД четко прослеживается прогрессирующее ухудшение легочной функции, темпы прогрессирования которой индивидуальны. Предикторами ухудшения являются диффузная форма, мужской пол, пожилой возраст, позитивность по антителам к Scl-70, обширная индурация кожи (высокий кожный счет) и выраженный фиброз легких в дебюте, исходная ФЖЕЛ <70%.

Значение ФЖЕЛ при первом осмотре имеет особое значение. Наблюдение в первые 3 года болезни показало, что при исходно нормальных значениях ФЖЕЛ вероятность ее сохранения на стабильном уровне была значительно выше, чем у больных с исходно сниженной ФЖЕЛ [70].

Лабораторные маркеры поражения легких. Возможности ранней диагностики легочного фиброза могут быть расширены при использовании белков, синтезируемых в клетках респираторного тракта. К ним относят гликопротеин Krebs von den Lungen 6, экспрессирующийся преимущественно на альвеолоцитах II типа и дыхательном бронхиальном эпителии, и сурфактантные протеины, которые продуцируются в альвеолах альвеолярными пневмоцитами II типа. Сурфактантные протеины относятся к подгруппе коллектина суперсемейства лектина СС-типа. Показано, что сурфактантные протеины являются более чувствительным маркером легочного фиброза при СС, чем фактор Krebs von den Lungen 6, при этом фактор Krebs von den Lungen 6 обладает более высокой специфичностью. Сывороточные уровни ряда хемокинов также коррелируют с легочным фиброзом и обладают большей чувствительностью в определении активности фиброзного процесса по сравнению с фактором Krebs von den Lungen 6 или сурфактантными протеинами при ССД.

Основные цели фармакотерапии системной склеродермии

Основные цели фармакотерапии ССД — снижение активности и подавление прогрессирования болезни, профилактика и лечение сосудистых осложнений и лечение висцеральных проявлений болезни, включая поражение легких [71]. ГК применяют при прогрессирующем диффузном поражении кожи, а также при явных клинических признаках воспалительной активности (серозит, миозит, ИПЛ, рефрактерный синовит и/или теносиновит) в небольших дозах — до 15–20 мг/сут. ГК, особенно в дозах более 15 мг/сут, ассоциируются с высоким риском развития склеродермического почечного криза, летальность от которого составляет 50%. Поэтому нельзя назначать больным ССД большие дозы ГК без строгого обоснования. (Основные проявления ССД не требуют назначения доз выше 15 мг/сут.) Следует с большой осторожностью назначать ГК больным ССД с факторами риска развития склеродермического почечного криза. При назначении ГК необходим тщательный контроль АД и функции почек. ГК назначают в виде монотерапии или в сочетании с иммуносупрессивными препаратами. Как уже было отмечено выше, у многих больных ССД поражение легких протекает относительно доброкачественно, без явного прогрессирования, поэтому не всех больных с ИПЛ нужно лечить ГК и иммуносупрессантами. Выбор кого и как лечить осуществляется с учетом исходной тяжести ИПЛ и при очевидном риске прогрессирования.

Назначение лечения иммуносупрессантами показано больным с одышкой в первые 5–7 лет от начала болезни, если

- по данным КТВР грудной клетки объем поражения легких превышает 20% и/или
- ФЖЕЛ $\leq 70\%$ и/или
- отмечено снижение ФЖЕЛ на $\geq 10\%$ за предшествующие 3–12 мес.

Контроль эффективности терапии осуществляют по уровню ФЖЕЛ, которую необходимо определять не реже 1 раза в 6 мес. Об эффективности терапии свидетельствует стабилизация или повышение уровня ФЖЕЛ.

Тактика ведения пациента с интерстициальным поражением легких при ССД отражена на рис. 18.34.

Для лечения ИПЛ при ССД применяются ГК перорально в дозах 10–15 мг/сут в сочетании с иммуносупрессантами. Не выявлено достоверной ассоциации между улучшением показателей легочной функции и применением высоких доз ГК. Основное место в лечении ИПЛ при ССД занимает циклофосфамид (Циклофосфан[®]) в сочетании с ГК. Циклофосфамид (Циклофосфан[®]) назначают внутривенно в дозах 500–750 мг/м² в месяц или перорально в дозах 1–2 мг/кг/день в зависимости от эффективности и переносимости препарата. Способ введения циклофосфама (Циклофосфана[®]) (пероральный или внутривенный) значимо не влияет на уровень изменения показателей функциональных легочных тестов и частоту нежелательных явлений. Длительность курса циклофосфама (Циклофосфана[®]) определяется индивидуально в зависимости от клинической

ситуации и переносимости; полагают, что курс должен быть не менее 6 мес. При хорошей переносимости препарата длительность терапии может составлять 12 и более месяцев до стабилизации интерстициального процесса в легких. Применяют также микофенолата мофетил, эффективность которого сравнима с эффективностью циклофосфама (Циклофосфана[®]) (уровень доказательности А). Микофенолата мофетил назначается как в качестве индукционной терапии ИПЛ [в случае непереносимости или неэффективности, в том числе вторичной, циклофосфама (Циклофосфана[®])], так и в качестве поддерживающей после стабилизации легочного процесса на фоне терапии циклофосфамидом (Циклофосфаном[®]). Микофенолата мофетил начинают с суточной дозы 1000 мг/сут (в 2 приема) в течение 2–4 нед, увеличивая ее до 2000–3000 мг/сут (в 2 приема) в случае хорошей переносимости (уровень доказательности С). В случае неэффективности или непереносимости терапии циклофосфамидом (Циклофосфаном[®]) и/или микофенолатом мофетилем возможно применение азатиоприна (по 100 мг/сут) или циклоспорина (в дозах, не превышающих 2,5 мг/кг/сут) в течение 12–18 мес.

Новый метод лечения — трансплантация аутологичных гематопоэтических стволовых клеток — показал улучшение кожного синдрома, стабилизацию функции легких и улучшение выживаемости, в том числе без развития органной недостаточности. Метод целесообразно применять только больным с тяжелой формой ССД с плохим прогнозом (быстро прогрессирующее течение в первые 4–5 лет болезни, диффузная форма с поражением

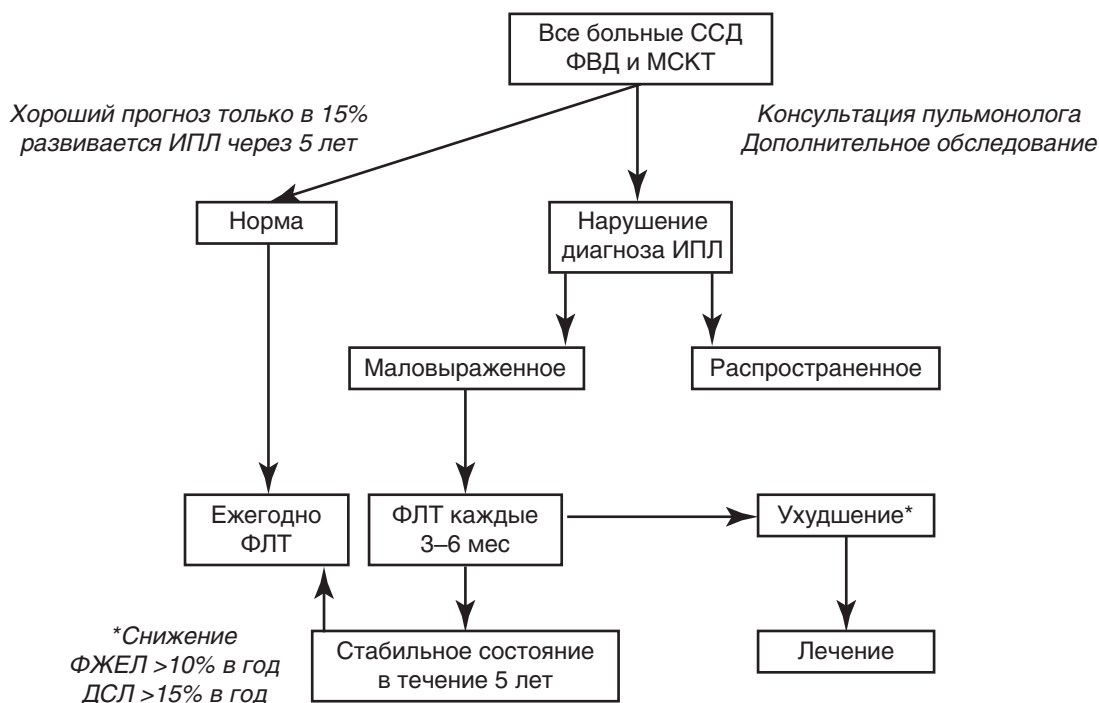


Рис. 18.34. Тактика ведения пациента с интерстициальным поражением легких при системной склеродермии

внутренних органов и высоким риском развития органной недостаточности). Эффективность этого метода превосходит лечение циклофосфамидом (Циклофосфаном*), метод меняет (улучшает) естественное течение болезни. Лечение стволовыми клетками при ССД не влияет на необратимые органные повреждения. Летальность, связанная с лечением, высока и составляет 10%, поэтому правильный и строгий подбор больных имеет критическое значение для выживаемости. Лечение проводится только в специализированных учреждениях, имеющих опыт трансплантации стволовых клеток [72].

В пилотных и клинических контролируемых испытаниях новых ГИБП у больных ССД получены обнадеживающие клинические результаты. Имеется позитивный опыт применения при ССД блокаторов ФНО- α , абатацепта, ритуксимаба, интерферонов (α - и γ -), релаксина, ингибиторов тирозинкиназы, антител к трансформирующему фактору роста $\beta 1$ (фрезолизумаб[®]) и др. После применения ГИБП происходит отчетливое улучшение симптомов артрита и функционального состояния больных ССД с выраженным суставным синдромом воспалительного характера, а также получен отчетливый положительный клинический эффект на некоторые другие проявления болезни. ГИБП не используются в поздней (терминальной) стадии при развитии необратимой недостаточности жизненно важных органов.

Серьезное теоретическое обоснование положено в основу клинического применения при ССД ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба. Первый опыт применения тоцилизумаба при ССД позволяет рассматривать его как безопасный и эффективный препарат при рефрактерных формах артрита, при перекрестных формах ССД с РА и с ПМ, с васкулитами. В настоящее время тоцилизумаб получил статус принципиально нового лекарственного средства лечения ССД, поэтому активно изучается. Наибольший опыт накоплен в отношении анти-В-клеточной терапии ритуксимабом [73]. На фоне лечения ритуксимабом отмечены уменьшение кожного фиброза и стабилизация или улучшение функции легких. У больных ССД ритуксимаб применяют при неэффективности или невозможности проведения стандартной терапии иммуносупрессантами (назначенными по поводу поражения жизненно важных органов), при тяжелом течении заболевания с высокой активностью и неблагоприятными факторами прогноза. Ритуксимаб назначают по 2 г в/в через 6–12 мес, уменьшая дозу до 1–0,5 г при достижении эффекта. Лечение проводят в течение 2–4 лет.

Ингибиторы тирозинкиназы оказывают подавляющее действие на избыточный синтез экстрацеллюлярного матрикса, опосредованного трансформирующим фактором роста $\beta 1$ и рецептором тромбоцитарного фактора роста. Препараты этой группы (иматиниб, нилотиниб и др.) оказывают

отчетливый антифиброзный эффект при ССД, так как наблюдалось уменьшение кожного синдрома и улучшение легочной функции при ИПЛ (уровень доказательности В). Иматиниб имел плохое соотношение польза/риск, так как лечение сопровождалось большим количеством нежелательных явлений и отказом от лечения. Опыт применения нилотиниба еще недостаточен.

При неэффективности иммуносупрессивной терапии и прогрессировании легочного фиброза показана трансплантация легких при условии отсутствия выраженной патологии других внутренних органов и тяжелого ГЭР.

Системная красная волчанка

СКВ — системное заболевание неизвестной этиологии с потенциально плохим прогнозом без лечения. Ключевое значение в иммунопатогенезе заболевания отводят В-лимфоцитам, гиперактивация которых приводит к продукции аутоантител (преимущественно антиядерных), образованию иммунных комплексов и иммуновоспалительным поражениям жизненно важных органов. Распространенность СКВ — 1–2 случая на 1000 человек населения. Пик заболеваемости приходится на 15–25 лет. Женщины страдают в 8–10 раз чаще мужчин. Смертность при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции.

Для СКВ характерны общая слабость, значительная потеря массы тела, высокая лихорадка, поражение кожи, суставов, сердца, легких, почек, ретикуло-эндотелиальной и нервной систем. В последние десятилетия благодаря рациональному применению ГК и цитостатиков достигнут значительный прогресс в лечении СКВ, 10-летняя выживаемость превышает 90%. При адекватной терапии возможно наступление ремиссии, чаще медикаментозной [74].

Поражение респираторного тракта редко доминирует в клинической картине. Клинически значимое поражение легких описывают в 4–15% случаев, при этом субклинические легочные проявления наблюдаются чаще, чем клинически очевидные. По данным КТВР вовлечение легких обнаруживают чаще — в 30–50% случаев, а на аутопсии — в 70–90% случаев. Основные легочные синдромы при СКВ условно могут быть разделены на острые и хронические (табл. 18.18). При остром течении или обострениях болезни поражение легких, как правило, развивается одновременно с вовлечением других органов и систем на фоне высокой активности процесса.

Частота развития отдельных легочных проявлений, по данным разных авторов, значительно колеблется [75]. По аутопсийным данным, поражение респираторного тракта выявляют у подавляющего числа больных, при этом наиболее частыми проявлениями были плеврит (78%), бактериальные инфекции (58%), альвеолярные геморрагии (26%), повреждение дистальных ды-

Таблица 18.18. Поражение респираторной системы при системной красной волчанке

Острые поражения	Хронические поражения
Острый волчаночный пневмонит	Интерстициальные пневмонии
ОП	Неспецифическая пневмония
Диффузные альвеолярные геморрагии	ОИП ОП ЛИП
Плеврит (адгезивный или экссудативный)	Поражение верхних дыхательных путей
Диффузный васкулит	Поражение нижних дыхательных путей: облитерирующий бронхиолит
Легочная тромбоэмболия	ЛАГ
Легочные инфекции	Дисфункция диафрагмы (Shrinking lung syndrome)
Острая обратимая гипоксемия	Медиастинальная лимфаденопатия

хательных путей (21%). Реже встречались тромбоэмболии легочной артерии (7,8%) и ЛАГ (4%). Оппортунистические инфекции были отмечены в 14% (аспергиллез, диссеминированный стронгилоидиоз, мукормикоз и инфекции, вызванные *Pneumocystis carinii*) [76]. У больных с рентгенологическими признаками поражения легких изменения показателей функциональных легочных тестов встречаются почти в 90% случаев, снижение ДСЛ — у 72%, рестриктивные нарушения — у 49%, обструктивные — у 9% больных. Но даже при нормальной рентгенологической картине и отсутствии клинических симптомов поражения легких изолированное снижение ДСЛ отмечается в 50–60% и рестриктивные изменения — в 6–8% случаев. Нарушения функциональных легочных тестов усугубляются при активации СКВ и улучшаются при подавлении общей активности процесса. У больных без ИПЛ нарушения функциональных легочных тестов могут отражать субклинически протекающую дисфункцию диафрагмы.

В последние годы, на фоне прогресса в диагностике и лечении, частота и выраженность отдельных синдромов поражения легких при СКВ существенно изменилась. Поражение плевры встречается у 12%, ИПЛ — у 11%, синдром поджатого легкого — у 10% и ЛАГ — у 4% больных [77]. По данным российских авторов, частота клинически значимого поражения легких в когорте больных СКВ составила всего 2%, при этом у мужчин эта частота была значительно выше — 8% [78]. Поражение верхних дыхательных путей при СКВ встречается в редких случаях: это язвы твердого нёба, подглоточные изъязвления, воспаление гортани, субглоточный стеноз, паралич голосовых связок.

Самым частым и характерным признаком СКВ является полисерозит, который входит в диагностические критерии этого заболевания. В рамках синдрома воспаления серозных оболочек поражение плевры в момент установления диагноза выявляют у 10–20% больных, на аутопсии — у 50–90%. Частота плевральных болей оценивается на уровне 45–60%, а плеврального выпота (одно- или двустороннего) — 30–50%. Воспалительный процесс в плевре нередко сочетается с перикардитом. Плеврит часто сопровождается болевым синдромом, сухим кашлем, лихорадкой, одышкой, но при небольшом количестве выпота протекает малосимптомно. При рентгенологическом исследовании выявляют утолщение плевры, чаще с двух сторон, приподнятость диафрагмы. В настоящее время при своевременном начале лечения выпот редко бывает массивным. В экссудате выявляют высокое содержание иммуноглобулинов, иммунных комплексов и типичных для СКВ антиядерных аутоантител, выявляемых с помощью непрямой реакции иммунофлюоресценции (как антинуклеарные антитела).

Плевральный выпот при СКВ:

- характер — серозный или серозно-геморрагический;
- белок — >3 г/л;
- лейкоциты — 3,0–5,0 тыс. клеток/мл (в острой стадии — нейтрофилы, при хроническом течении — мононуклеары или лимфоциты);
- глюкоза — >60 мг/дл (эквивалентно глюкозе сыворотки);
- комплемент (С3 и С4) — снижен;
- иммунные комплексы — уровень такой же, как в сыворотке крови;
- антинуклеарные антитела — позитивный ($>1/160$);
- LE-клетки — обнаруживаются.

При неадекватной противовоспалительной терапии плеврита могут образоваться спайки и шварты, осумкованный плеврит, реже — облитерация плевральных полостей. Массивные спайки могут деформировать диафрагму, подтягивать ее вверх с образованием высокого стояния с двух сторон. Кроме активного воспаления, плеврит при СКВ может быть вызван инфекцией (в том числе туберкулезной), легочным эмболизмом, сердечной недостаточностью или уремией при люпус-нефрите.

Среди вариантов поражения паренхимы легких при СКВ выделяют редкие, но очень тяжелые острые повреждения легких, приводящие к дистресс-синдрому и имеющие плохой прогноз и высокую летальность. К ним относят острый пневмонит, диффузные альвеолярные геморрагии и легочный диффузный васкулит.

Острый волчаночный пневмонит

Острый волчаночный пневмонит — редкое легочное проявление СКВ, которое сочетается с выпотным плевритом, сопровождается лихорадкой,

одышкой, кашлем с мокротой, кровохарканьем. Полагают, что в настоящее время острый волчаночный пневмонит встречается не чаще чем в 4% случаев. Морфологические изменения при остром волчаночном пневмоните неспецифичны и включают в себя интерстициальный отек и воспаление стенок альвеол с выраженным нейтрофильным компонентом, образование гиалиновых мембран, фибриновые микротромбы. В ряде случаев выявляют депозиты иммуноглобулина и компонента в стенках капилляров (капиллярит), а также васкулит более крупных сосудов. На рентгенограммах грудной клетки выявляются диффузное усиление легочного рисунка, в базальных отделах легких возникают односторонние и двусторонние альвеолярные или интерстициальные инфильтраты, которые могут быть ограниченными или диффузными. Клиническая и рентгенологическая картина малоспецифична. При МСКТ превалируют участки консолидации, которые могут быть отражены как острой пневмонии, так и ДАГ или отека паренхимы. Из-за сходных изменений при инфекционных пневмониях диагностика острого люпус-пневмонита представляет большие трудности. В этом плане важно учитывать тот факт, что острый пневмонит практически всегда является частью общей картины обострения системного заболевания, включающей поражение серозных оболочек, почек и др., и сопровождается высокой иммунологической активностью. В то же время известно, что лидирующая причина новых легочных инфильтратов в паренхиме легких у больных СКВ — это бактериальная пневмония. Дифференциальный диагноз между инфекцией и поражением легких, связанных с СКВ, труден и может потребовать алгоритма, включающего БАЛ и открытую биопсию легких.

Диффузное альвеолярное кровоизлияние

Острый пневмонит редко (<2%) осложняется диффузными альвеолярными кровоизлияниями, летальность при этом достигает 50–90%. В основе этого синдрома у части больных лежит легочный капиллярит. К факторам риска развития ДАГ относят тяжелый люпус-нефрит, внутригоспитальную инфекцию и применение циклофосфамида (Циклофосфана*). ДАГ проявляются выраженной одышкой, кашлем, высокой лихорадкой (у четверти больных), болями в грудной клетке. Кровохарканье отмечается у 35–58%. Характерны рестриктивные нарушения. Морфологически синдром напоминает острый пневмонит, отмечают выраженную инфильтрацию легочной ткани нейтрофилами, отложение иммунных комплексов в стенках мелких сосудов и капилляров и деструкцию легочного сосудистого эндотелия, альвеолярные геморрагии. На фоне нарастающей тяжелой гипоксемии более половины больных нуждаются в ИВЛ. При рентгенологическом исследовании выявляют новые диффузные инфильтраты по типу

консолидации и/или симптом «матового стекла». В зависимости от выраженности кровохарканья могут быть падение гематокрита, анемия. В дебюте состояния часто отмечают снижение компонента и повышение уровня антител к двуспиральной ДНК, реже выявляют позитивность по антикардиолипидным антителам. Как правило, одновременно у больного имеются другие проявления системного процесса — артрит, гломерулонефрит, кожный васкулит и др. Редко ДАГ бывает первым проявлением болезни, по поводу которого больные поступают в реанимацию, и правильный диагноз устанавливается только на аутопсии. Поэтому в острых случаях развития дистресс-синдрома, особенно у молодых женщин, обоснованно подозрение на СКВ (катастрофический антифосфолипидный синдром, легочный васкулит) и проведение тестирования сыворотки крови на антинуклеарные антитела, антитела к двуспиральной ДНК (для исключения СКВ), антикардиолипидные антитела (для исключения антифосфолипидного синдрома), антицитоплазматические антитела и антитела к базальной мембране клубочков (для исключения антицитоплазматические антитела-ассоциированного васкулита и синдрома Гудпасчера). Целесообразно также определить уровень сывороточного комплемента (обычно снижен) и функцию почек (исключить нефрит). **К маркерам плохого прогноза ДАГ относят общее тяжелое течение болезни, почечную недостаточность, тромбоцитопению, необходимость механической вентиляции легких. После купирования ДАГ необходимо тщательное наблюдение, так как возможны рецидивы.** При развитии ДАГ особенно важно исключить вторичную инфекцию. Назначение высоких доз ГК и цитостатиков при наличии вторичной инфекции может привести к значительному ухудшению состояния. Дифференциальный диагноз острого пневмонита и ДАГ проводят с инфекционной пневмонией, коагулопатиями, легочным эмболизмом, застойной сердечной недостаточностью при одновременном поражении сердца, антицитоплазматические антитела-ассоциированными системными васкулитами и синдромом Гудпасчера (синдром легкие–почки).


Интерстициальное поражение легких

ИПЛ при СКВ встречается реже, чем при других РЗ. Клинически манифестные формы развиваются у 3–13% больных [79]. Предикторами развития ИПЛ при СКВ являются длительное течение болезни (более 10 лет), наличие феномена Рейно, возраст старше 50 лет, носительство анти-SS-A (Ro) антител. Как правило, ИПЛ ассоциируется с хроническим течением болезни и проявляется мягкими обострениями или может быть резидуальной формой в исходе острого пневмонита. Клинически, наряду с персистирующей одышкой при нагрузке и непродуктивным кашлем, нередко отмечаются плевритические боли. Ранние прояв-

ления ИПЛ при СКВ на обзорных рентгенограммах легких могут быть не обнаружены или проявляются в виде односторонних или двусторонних линейной формы затемнений в базальных отделах легких. Поздние симптомы проявляются на рентгенограммах изменениями легочного рисунка по типу «сотого легкого» и понижением прозрачности легочного фона за счет уменьшения объемов легких. При СКВ описаны варианты интерстициального фиброза, которые по своей рентгенологической картине мало отличались от изменений, выявляемых при синдроме Hamman-Rich, фиброзирующем альвеолите, лимфоцитарной интерстициальной пневмонии и массивном легочном фиброзе. Гистологически выявляются разной степени легочный фиброз и мононуклеарная и лимфоцитарная инфильтрация с перибронхиальной лимфоидной гиперплазией разной степени интенсивности. Морфологические типы интерстициального поражения легких при СКВ мало изучены, изменения напоминают НИП с меньшей степенью фиброза. Описаны также ОИП и ДИП. При СКВ в сочетании с синдромом Шегрена встречается лимфоцитарная пневмония.

Синдром поджатого легкого

Синдром поджатого легкого (shrinking lung syndrome) — относительно редко встречающийся симптомокомплекс (0,5–10%), связанный с уменьшением легочных объемов в отсутствие альвеолярной, интерстициальной или сосудистой патологии легких [80]. Проявляется одышкой, рестриктивными нарушениями ФВД. Синдром ассоциируется с длительным течением болезни, плевритом, нарушением экскурсии диафрагмы, иногда — позитивностью по антителам к рибонуклеопротеину. Генез состояния остается неясным. Полагают, что синдром обусловлен в первую очередь дисфункцией дыхательных мышц вследствие миопатии, а также невротии нервов, регулирующих дыхательную мускулатуру, нарушения трансдиафрагмального давления.

Синдром развивается на фоне обострения как часть полиорганной картины болезни и отвечает на активную терапию основного заболевания. Обычно синдром не сочетается с генерализованной мышечной слабостью, хотя и может быть проявлением миозита. Больные предъявляют жалобы на одышку, усиливающуюся в положении лежа (когда роль диафрагмы увеличивается), при том что функция легких нарушена по рестриктивному типу, ДСЛ может быть сниженной или нормальной. Рентгенологически выявляют высокое стояние одного или обоих куполов диафрагмы, дисковидные ателектазы, уменьшение легочных объемов, при этом интерстициальные поражения или сосудистая патология отсутствуют (рис. 18.35, см. )^{*}). Линейные ателектатические инфильтраты чаще локализуются в базальных отделах легких и связаны с плевритом и высоким стоянием ку-

пола диафрагмы. При длительном течении СКВ на поздних стадиях болезни встречается вариант синдрома с плохим прогнозом, связанный с мышечной слабостью дыхательных мышц и диафрагмы. На аутопсии в таких случаях обнаруживают утолщение и фиброзирование диафрагмы.

Синдром острой обратимой гипоксемии

Синдром острой обратимой гипоксемии развивается у больных с высокой активностью СКВ и проявляется внезапным нарушением ДСЛ и снижением газообмена без очевидных признаков паренхиматозного поражения. Полагают, что причиной синдрома может быть окклюзионная васкулопатия, возникающая вследствие повышения экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток и последующей активации системы комплемента. Эти процессы приводят к повышенной адгезии лейкоцитов к эндотелию с образованием лейкоцитарной окклюзии, ответственной за гипоксемию. В единичных описаниях случаев этого синдрома показан хороший ответ на высокие дозы кортикостероидов.

Легочные эмболии

СКВ часто (до 30–40% случаев) сочетается с антифосфолипидным синдромом — симптомокомплексом, который относится к приобретенным тромбофилиям. Антифосфолипидный синдром проявляется рецидивирующими тромбозами (артериальными и/или венозными) и акушерской патологией (чаще синдром потери плода) и связан с синтезом антифосфолипидных антител: антикардиолипидных антител, и/или волчаночного антикоагулянта, и/или антител к β_2 -гликопротеину I. Позитивность по волчаночному антикоагулянту или всем трем типам аутоантител свидетельствует о высоком риске тромбозов. Легочный антифосфолипидный синдром проявляется тромбозами легочной артерии и ее ветвей. Редкий, но крайне тяжелый вариант — катастрофический антифосфолипидный синдром, представляющий собой полиорганную тромботическую микроангиопатию. Тромбоземболические осложнения могут быть выявлены с помощью ангиографии сосудов легких и МСКТ. Необходима настороженность в отношении внутрилегочной тромбоземболии, если у больного СКВ с антифосфолипидным синдромом появляются одышка и боли плевритического характера.

Легочная гипертензия

Частота ЛГ при СКВ достигает 15–17%. Примерно у половины больных ЛГ имеет посткапиллярный характер и связана с поражением сердца (кардиомиопатией, поражением клапанов или системной артериальной гипертензией). Реже повышение давления в ЛГ имеет посттромботическую природу (до 13% случаев) или связано с гипоксией на фоне ИПЛ (8%). В трети случаев имеет место сочетание всех трех причин. На долю

ЛАГ приходится около 4%. Поражение сосудов, характерное для СКВ, играет роль в развитии ЛАГ. На ранних стадиях развивается аутоиммунное воспаление в легочных сосудах (как и в других органах, например в почках), что вызывает их ремоделирование. По-видимому, острое или хроническое тромбообразование в сосудах легких также относится к одному из механизмов ЛАГ при СКВ, так как повышение антикардиолипидных антител относится к факторам риска развития ЛАГ при СКВ. Предикторами ЛАГ при СКВ являются вазоспастический феномен Рейно (который встречается у 40–60% больных с ЛАГ по сравнению с 16–30% больных без ЛАГ), антитела к кардиолипину и антитела к рибонуклеопротеину, выявление которых связано с повышением риска развития ЛАГ в 3, 4 и 5 раз, соответственно. У больных с ЛАГ выявляют также повышение уровня РФ и эндотелина-1 и снижение комплемента. Возможно, циркуляция этих аутоантител связана с повышением вязкости крови и тромбообразованием, способствующим развитию ЛАГ при СКВ. Предикторное значение имеют также и повышение N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида. К независимым клиническим факторам риска относят также признаки полисерозита — перикардит и плеврит, а также нефрит. ЛАГ чаще развивается при длительном течении СКВ (более 5 лет), при повышенном уровне мочевой кислоты. Влияние активности СКВ на развитие ЛАГ обсуждается. Поскольку имеются свидетельства снижения давления в легочной артерии на фоне терапии ГК и иммуносупрессантами у части больных, предполагается, что ранняя диагностика и современная терапия СКВ может улучшить прогноз ЛАГ при этом заболевании [81]. Точный диагноз легочного поражения при СКВ нередко вызывает определенные затруднения, так как иногда симптоматика оказывается во втором плане в клинической картине, уступая первенство более ярким проявлениям СКВ, либо расценивают как сопутствующее инфекционное поражение.

Легочные инфекции

У больных СКВ восприимчивость к инфекции, особенно на фоне лечения ГК и иммуносупрессивными препаратами, очень высока. Риск развития инфекционных поражений дыхательной системы при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции. Развитию инфекционных осложнений способствуют слабость дыхательной мускулатуры, поражения плевры и паренхимы легких, наличие ателектазов, застойные явления в нижних отделах легких. При СКВ известен ряд генетических факторов, предрасполагающих к развитию инфекций, например дефицит компонентов системы комплемента. Существенное снижение компонентов комплемента, особенно C3 или C5, повышает риск развития инфекций, вызванных *S. pneumoniae*.

Частота вторичных инфекций у стационарных больных СКВ достигает 20%. Инфекции обычно поражают воздухоносные пути и/или паренхиму легких. Частота пневмоний у больных СКВ составляет от 6% до 23%. Среди всех респираторных поражений инфекционные процессы в легких при СКВ находятся на втором месте по частоте после поражения плевры.

Ведущим этиологическим фактором пневмоний при СКВ является *Streptococcus pneumoniae*. Имеются данные о пневмониях, вызванных *Staphylococcus aureus*, грамотрицательными бактериями, а также ЦМВ и грибами (*cryptococcosis*, *candidiasis*, *aspergillosis*), причем как на фоне массивной терапии циклофосфамидом (Циклофосфаном*) и высокими дозами ГК, так и при отсутствии таковой. При внутрибольничных пневмониях выявляют *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* и *E. coli*, а также такие оппортунистические инфекции, как *Nocardia species*. У 5% больных СКВ причиной пневмонии оказывается *Pneumocystis jirovecii*. Поражения легких при развитии оппортунистических инфекций, особенно на фоне лечения ГК, могут протекать стерто [82]. Клинические симптомы — лихорадка, полиадения, легочные инфильтраты, коагулопатия и др. — требуют проведения сложного дифференциального диагноза между обострением основного заболевания и легочной инфекцией.

Частота госпитализаций по поводу серьезных инфекций при СКВ увеличилась за последние 15 лет в 12 раз. Пневмонии — самая частая причина госпитализаций и ассоциируются со значительной смертностью (23–27%). Из всех смертей от инфекции при СКВ на бактериальные пневмонии приходится более половины (57%). При этом внутрибольничная смертность выше при СКВ с оппортунистическими инфекциями, а также у больных с пневмониями или сепсисом, находящихся на механической вентиляции. Предикторами смерти от пневмоний при СКВ оказались большая суточная и кумулятивная доза ГК, а также высокая активность СКВ и факт применения ИВЛ. В настоящее время рекомендуется вакцинация от пневмококковой инфекции у больных СКВ для профилактики развития инфекционных осложнений. В последние годы отмечено возрастание при СКВ частоты туберкулеза. Особенно эта тенденция очевидна в развивающихся странах, где туберкулез является эндемичным заболеванием и где частота туберкулеза при СКВ в 20 раз чаще, чем в популяции. Вопрос о причинно-следственной связи между развитием туберкулеза и применением иммуносупрессантов и ГК дискутируется. Полагают, что нередко развитие туберкулеза при СКВ связано не с реактивацией хронической инфекции, а с новым инфицированием.

Лечение

Основное место в лечении СКВ занимают ГК, цитостатики и аминохинолиновые препараты [83].

Терапевтическая тактика зависит от активности СКВ и поражения жизненно важных органов. При средней и высокой активности СКВ обязательно назначают ГК. У больных с высокой активностью и прогрессирующими тяжелыми поражениями внутренних органов ГК назначают в высоких дозах (или 0,5–1,0 мг/кг массы тела) и сочетают с приемом иммуносупрессантов [циклофосфамид (Циклофосфан*), азатиоприн, микофенолата мофетил и др.]. При критических ситуациях или неэффективности назначения подавляющих доз преднизолона внутрь применяются инфузии 6-метилпреднизолона (пульс-терапия 3 дня подряд по 15–20 мг/кг в/в). При достижении улучшения, снижения активности болезни доза ГК может быть медленно уменьшена (обычно по 1 мг в 7–10 дней) до поддерживающей, которая варьирует в зависимости от течения болезни, характера органных поражений, коморбидных заболеваний и осложнений. Лечение поражения легких при СКВ проводится в соответствии с общими принципами лечения заболевания [84]. В наиболее тяжелых случаях применяют пульс-терапию метипредом с циклофосфамидом (Циклофосфаном*). Схема пульс-терапии включает 3-дневный курс введения метипреда по 1000 мг в сутки и циклофосфамида (Циклофосфана*) 1000 мг однократно на вторые сутки. При необходимости курсы повторяют ежемесячно в течение 3–6 мес. При малосимптомном течении изолированного плеврита достаточно назначения малых доз ГК, при более тяжелом течении к лечению добавляют азатиоприн. При развитии острого пневмонита назначают болюсное введение больших доз ГК в течение 3 дней (15 мг/кг) с переходом на пероральный прием по 1 мг/кг. Примерно по такой же схеме проводят лечение ДАГ: после пульс-терапии метилпреднизолоном **назначаются большие дозы преднизолона внутрь — 1–2 мг/кг**. При торпидности присоединяют иммуносупрессанты, которые являются важным компонентом лечения тяжелых поражений легких при СКВ. **Имеются сообщения об успешном применении при остром пневмоните и ДАГ сеансов плазмафереза и добавления в комплекс в/в иммуноглобулина, а также ритуксимаба.**

Идиопатические воспалительные миопатии

Идиопатическая воспалительная миопатия (ИВМ) — гетерогенная группа редких аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, основным проявлением которых является симметричная мышечная слабость проксимальных отделов конечностей, связанная с воспалением поперечнополосатой мускулатуры. Основные клинические формы ИВМ — ПМ, ДМ, ювенильный ДМ; миозит, ассоциированный с СЗСТ (перекрестный синдром); миозит, сочетающийся с опухолями; миозит с внутриклеточными включениями, а также некоторые другие заболевания. Распространенность ИВМ составляет 6–10 чело-

век на 1 млн. Заболеваемость ПМ/ДМ имеет два пика — в возрасте до 15 (ювенильный ДМ) и от 45 до 54 лет; до 50 лет более распространенным является ДМ, чем ПМ. Среди больных ПМ/ДМ преобладают женщины в соотношении 1,5:1 [85]. В основе ПМ/ДМ лежат различные патогенетические механизмы. ДМ является комплементзависимой микроангиопатией, ведущей к разрушению капилляров, повышению их проницаемости и выходом компонентов плазмы и воспалительных клеток в окружающие ткани. В эндотелиальных клетках выявляется выраженная экспрессия ИЛ-1 α , который также обнаруживается в мононуклеарах, входящих в состав крупных периваскулярных инфильтратов перимизия. Воспаление локализуется преимущественно периваскулярно, но может выявляться перифасцикулярно и сочетается с последующей перифасцикулярной атрофией мышечных волокон. При ПМ множественные очаги воспаления наблюдаются в эндомизии, где в неизмененных мышечных волокнах выявляются CD8⁺-Т-клетки, экспрессирующие антиген главного комплекса гистосовместимости-I. Так как иммунологические механизмы повреждающих реакций при ДМ и ПМ различны, то, возможно, и различен иммунологический механизм поражения легочной ткани.

Диагностика ИВМ основывается на объективном выявлении поражения мышц и включает клиническое определение мышечной слабости (стандартные мануальные мышечные тесты), выявление повышенного уровня ферментов — креатинфосфокиназы и альдолазы, а также типичные изменения при электромиографии, в биоптатах мышц или при МРТ мышц.

ДМ (реже ПМ), ассоциирующиеся с опухолями, составляют приблизительно 20% всех случаев воспалительных миопатий. Опухоли могут развиваться до появления признаков ИВМ, одновременно с ними или после их появления. Частота злокачественных новообразований при ПМ/ДМ в 12 раз выше, чем в популяции.

Для больных ДМ характерен набор своеобразных кожных изменений, имеющих диагностическое значение. К ним относят эритематозные высыпания на разгибательной поверхности пальцев рук (папулы Готтрона), на веках (гелиотропная сыпь), в области декольте и над лопатками (по типу шали, или V-симптом), «рука механика» (огрубение кожи рук по типу гиперкератоза с шелушением). Специфичные для ДМ поражения кожи (маркеры ДМ) часто бывают первыми признаками болезни, при этом не всегда имеется отчетливая ассоциация с мышечными проявлениями. Выраженность миопатии имеет широкие вариации, включающие гипомиопатический вариант и миозит без миозита. Последний — клинически амиопатический ДМ — определяется как отсутствие клинически значимых мышечных симптомов (отсутствие мышечной слабости) при нор-

мальных уровнях мышечных ферментов в период более 6 мес. При ИВМ, кроме поражения мышц, встречаются лихорадка, феномен Рейно, артралгии или артрит, поражение сердца, легких и др.

Клинические проявления идиопатических воспалительных миопатий

Гетерогенность клинических проявлений ИВМ связывают с миозит-специфическими антителами, которые выявляются у половины больных. Циркуляция определенных миозит-специфических антител ассоциируется с определенными фенотипами заболевания, и их обнаружение помогает при трактовке клинических проявлений, в прогнозировании клинического течения, исходов и оценки ответа на терапию [86]. У большинства больных аутоантитела направлены к специфическим ядерным и/или цитоплазматическим антигенам, в частности рибонуклеопротеинам, участвующим в биосинтезе белков (аминоацил-тРНК синтетазы, сигнальные распознающие частицы и др.). Антитела к компонентам сигнальных распознающих частиц являются маркерами ПМ (с острой иммуноопосредованной некротизирующей миопатией) и ассоциированы с тяжелой его формой, высокой частотой поражения сердца, недостаточным ответом на иммуносупрессивную терапию. Миозит-специфические антитела, которые связаны с развитием ИПЛ, включают антитела к белку MDA-5. Присутствие анти-MDA-5 ассоциируется с клинически амиопатическим ДМ, частым развитием кожных язв и быстро прогрессирующим течением ИПЛ. У таких больных нередко повышается уровень ферритина в крови, коррелирующей с выраженностью процесса в легких.

Наиболее значимая группа миозит-специфических антител — это антисинтезные антитела (к аминоксил-РНК-синтезам), функция которых заключается в катализе процессов связывания отдельных аминокислот с соответствующей тРНК. Наиболее изученные из них — анти Jo-1 антитела (антитела к гистидин-тРНК-синтезазе), однако существует ряд других антисинтезных антител (PL-7, PL-12, KS, OJ, EJ), которые встречаются реже. Анти-Jo-антитела встречаются у 20–30% всех больных с миозитами. Среди больных ДМ носители антисинтезных антител имеют настолько своеобразную клиническую картину, что она получила название антисинтезного синдрома. Для этого синдрома, часто имеющего острое начало, характерны артрит (у 70% имеет РА-подобные проявления), миозит (у 30% гипомиопатический) и ИПЛ, а также персистирующая лихорадка, феномен Рейно и «рука механика». Гистологически при антисинтезном синдроме преобладают НИП и ОИП хронического течения. При этом субтипе ДМ часто отмечается хороший ответ на ГК. Однако нередко рецидивы миозита/или ИПЛ, поэтому больным антисинтезным синдромом приходится назначать комплексную терапию ГК

и иммуносупрессантами. Течение антисинтезного синдрома очень вариабельно, часто наблюдаются неполные формы. В дебюте только около 20% больных имеют развернутую картину болезни с характерной триадой: «артрит, миозит, ИПЛ». Между первым проявлением антисинтезного синдрома и формированием полной картины болезни могут проходить месяцы и годы.


Каждый из описанных выше фенотипов ИВМ ассоциируется с разной частотой, субтипом легочного поражения и его прогнозом. Самые частые локализации поражения внутренних органов при ИВМ — сердечно-сосудистая и дыхательная системы. Поражение сердца в зависимости от метода выявления определяется у 10–70%, клинически манифестные формы составляют 10–15%, субклинические — до 30%. Основные клинические проявления поражения сердца — одышка, нарушение ритма и проводимости, диастолическая дисфункция левого желудочка, застойная сердечная недостаточность. Поражение сердца при ДМ/ПМ — независимый предиктор смертности, является причиной смерти у 1–2% больных.

К поражениям легких при ПМ/ДМ, непосредственно связанным с основным заболеванием, относят ИПЛ, ЛГ, включая ЛАГ, сочетание легочного фиброза с эмфиземой и поражение плевры. «Вторичный» характер поражения связан со слабостью дыхательных мышц, инфекциями, лекарственной токсичностью, опухолями, сердечной недостаточностью и др. [87]. Поражение межреберных вспомогательных мышц, высокое стояние диафрагмы приводят к резкому уменьшению экскурсии грудной клетки, развитию вентиляционных нарушений по рестриктивному типу в 40% случаев. У больных ДМ/ПМ слабость дыхательных мышц приводит к развитию гиповентиляции (5–7%), ателектазам и осложняется пневмонией. Для ИВМ характерна дисфагия (связанная с поражением мышц глотки), которая развивается у 17% и относится к значимым факторам риска потенциально фатального осложнения — аспирационной пневмонии. Последняя нередко имеет атипичное и тяжелое течение на фоне терапии высокими дозами ГК и цитостатиков. ИПЛ при ИВМ по данным МСКТ выявляют у 2/3 больных; клинически манифестные формы встречаются реже — от 17 до 36%. ИПЛ может предшествовать мышечным симптомам в 20% случаев [88].

Среди гистологических вариантов по частоте встречаемости на первом месте стоит НИП (65–70%), другие варианты выявляются значительно реже: ОИП — в 10–15% случаев, ОП — у 9%, ДАГ — от 8 до 17%, лимфоцитарная ИПЛ — в 1%. У одного больного иногда наблюдаются сочетания разных паттернов, чаще НИП и ОП. Наилучший ответ на лечение ГК отмечен у больных с НИП и липоидной пневмонией: у 25–30% происходит разрешение процесса с последующей ремиссией, у 50–65% — улучшение и стабилизация и только

у 20% — ухудшение (20%). Выделяют два клинических варианта течения ИПЛ — острое/подострое (или быстро прогрессирующее) и хроническое, которые встречаются с равной частотой при всех субтипах миозита [89].

Быстро прогрессирующее ИПЛ определяется как ОсИП, прогрессирующая в течение нескольких недель (морфологически нередко ДАГ) или немногих месяцев. Среди всех СИРЗ этот агрессивный вариант ИПЛ наиболее характерен для ИВМ, особенно для ДМ, клинически амиопатического ДМ или гипоиопатического ДМ и антисинтетазного синдрома. При хроническом течении преобладает НИП. Быстро прогрессирующий вариант ИПЛ — самый неблагоприятный.

Наиболее частые появления ИПЛ у больных миопатиями при МСКТ грудной клетки — это симптом «матового стекла», ретикулярные уплотнения и перибронховаскулярные утолщения, неправильной формы и линейные уплотнения с двух сторон, преимущественно в базальных отделах легких (рис. 18.36, см. ).

По сравнению с другими СИРЗ, для ИПЛ при ИВМ характерны более частые и более выраженные участки консолидации. Нередко определяют консолидацию в зонах уплотнения легочной ткани со снижением визуализации бронхов и сосудов, что соответствует ОП. Для ИПЛ при миозитах характерно чередование очагов консолидации и ретикулярных уплотнений, особенно при остром начале. Сотовое легкое, тракционные бронхоэктазы и субплевральные полосы наблюдаются не так часто. У больных с антисинтетазными антителами и рентгенологической картиной, близкой к НИП и ОП, признаки консолидации присутствуют в половине случаев и часто обратимы на фоне лечения. При тяжелом прогрессирующем поражении легких у больных антисинтетазным синдромом рентгенологически превалирует ОИП. Таким образом, картина КТВР при установлении диагноза может иметь прогностическое значение у больных ДМ/ПМ в большей степени, чем специфические аутоантитела. Нет существенных различий между картиной ИПЛ при ДМ и ПМ.

ИПЛ относят к основному фактору, определяющему прогноз при ДМ/ПМ и антисинтетазном синдроме. Смертность у больных с ИПЛ значительно превышает таковую у больных без поражения паренхимы легких и колеблется от 35 до 50% (против 7–24%). Среди причин смерти у больных с ИПЛ в 87,5% случаев определялось поражение легких. Острые формы ИПЛ имеют самый плохой прогноз и высокую раннюю смертность (в первые 2 мес до 70%). Среди других причин смерти при ИВМ до 25% составляют бактериальные пневмонии и 40–45% — злокачественные новообразования [90, 91].

Среди других проявлений легочной патологии значение имеет поражение плевры, которое

при ИВМ проявляется плевритом, редко выпотным (~5%), обычно в сочетании с поражением перикарда, которое встречается у 15% больных. К типичным проявлениям относят пневмоторакс (до 40% случаев) и пневмомедиастинум (6–8%). Пневмомедиастинум бывает случайной находкой, однако может приводить к ОДН, при этом смертность достигает 65%. Риск смерти наиболее высок у больных с низкой ЖЕЛ. Причиной состояний обычно бывает разрыв субплевральных или паракардиальных кист на фоне разрушения архитектоники легочной ткани. Возможно, причиной также является васкулит, вызывающий некроз стенок бронхов. Триггером в 45% случаев служит повышение внутриальвеолярного давления во время авиаперелетов.

Легочная артериолопатия лежит в основе ЛАГ, которая при миозитах встречается примерно в 8% случаев у больных с антисинтетазными антителами, повышается до 29% у больных с антителами к PL7 (к треонил-тРНК-синтетазе) и развивается как до, так и после дебюта мышечной слабости. У больных с ИПЛ встречается вторичная ЛГ, обусловленная гипоксией, а также поражением левых отделов сердца. У курящих встречается сочетание легочного фиброза (с преимущественным поражением базальных отделов) с эмфиземой (более выраженной в верхних отделах). Лечение пациентов ПМ/ДМ с поражением легких должно проводиться врачами-ревматологами с привлечением пульмонологов. Основной целью фармакотерапии ПМ/ДМ является достижение полного клинического ответа (т.е. отсутствия на фоне терапии клинико-лабораторной активности в течение не менее 6 мес) или ремиссии (при отсутствии клинико-лабораторной активности на фоне отмены терапии в течение не менее 6 мес). Важнейшая задача курации больных ИВМ — снижение риска коморбидных инфекций. Раннее начало терапии (в течение первых 3 мес от начала симптомов) ассоциируется с благоприятным прогнозом болезни.

Лечение

Лечение зависит от тяжести и скорости прогрессирования заболевания в дебюте и включает ГК в высоких дозах, часто в сочетании с иммуносупрессантами [метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил при хроническом течении и/или циклоспорин, циклофосфамид (Циклофосфан*) при быстром прогрессировании ИПЛ] [92].

Ведущее значение в лечении ПМ/ДМ отводится ГК. В зависимости от тяжести заболевания начальная доза колеблется от 1 до 2 мг/кг/сут. Инициальную дозу целесообразно принимать ежедневно, в утренние часы. В начале лечения, для оценки переносимости большой дозы ГК, целесообразно делить суточную дозу на 3 приема в первой половине дня. Длительность инициальной дозы ГК составляет в среднем 2,5–3 мес. Начальную

оценку эффективности терапии проводят через 2–4 нед от начала приема ГК. Снижение уровня креатинфосфокиназы, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, уменьшение интенсивности кожных проявлений, нарастание мышечной силы расценивают как положительный эффект. Отсутствие положительных сдвигов в течение 4 нед требует повторного проведения дифференциального диагноза с фенотипически схожими нозологиями, включающими в клинической картине миопатический синдром, в том числе пересмотра морфологического материала.

Снижение суточной дозы ГК начинают при нормализации уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови, исчезновении спонтанной активности при электромиографии, нарастании мышечной силы, объема движений. Суточная доза ГК постепенно снижается по 1/4 дозы от исходной в месяц, в среднем по 1/2–1/4 таблетки в 5–7–10 дней до достижения поддерживающего уровня. Поддерживающая доза ГК обычно составляет 5–10 мг/сут. У больных с антисинтетазным синдромом при развитии острого и быстро прогрессирующего ИПЛ показана сочетанная терапия ГК с иммуносупрессантами. Таким больным показан циклофосфамид (Циклофосфан[®]), назначаемый внутривенно в дозе 500–750 мг/м² в месяц в сочетании с ГК в течение не менее 6 мес. В качестве препарата второго ряда назначают микофенолата мофетил в дозе 2–3 г/сут в течение 6–12–18 мес. При агрессивном течении ИПЛ при ИВМ у больных с быстрым и выраженным снижением ФЖЕЛ и ДСЛ, а также в случае неэффективности ранее применяемой терапии циклофосфамидом (Циклофосфаном[®]) применяют ритуксимаб. Несмотря на то что ритуксимаб не имеет пока показаний к применению при ИВМ, накоплен положительный опыт по лечению пациентов с тяжелым мышечным поражением и при антисинтетазном синдроме с ИПЛ, резистентных к ГК и применяемой ранее цитостатической терапии [93]. При применении ритуксимаба в составе комплексной терапии с ГК при антисинтетазном синдроме с ИПЛ позитивный эффект наблюдался у более чем 70% больных в виде увеличения показателей ФВД: увеличения показателей ФЖЕЛ и DL_{CO}, а также уменьшения рентгенологической выраженности ИПЛ по КТ грудной клетки. Максимальный эффект развивался через 12 нед после первой инфузии и коррелировал со снижением CD20⁺-В-клеток. Рекомендуется введение 1–2 г ритуксимаба (по 500 мг в неделю) 1 раз в год.

Прогноз ИВМ зависит от субтипа и характера поражения внутренних органов. Для клинически амиопатического ДМ характерно быстрое прогрессирующее течение с плохим прогнозом. Наряду с клинически амиопатическим ДМ острое/подострое течение, пожилой возраст, низкую ФЖЕЛ относят к независимым предикторам плохого прогноза при ДМ/ПМ. ИПЛ при ДМ

более рефрактерно к лечению ГК и имеет хуже прогноз, чем при ПМ.

Болезнь Шегрена

БШ — хроническое воспалительное заболевание, в основе которого лежит хронический аутоиммунный и лимфопрлиферативный процесс в секретирующих эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиалоденита и сухого кератоконъюнктивита [94].

У 5–25% больных с СИРЗ развивается синдром Шегрена — аналогичное БШ поражение слюнных и слезных желез, проявляющееся ксеростомией и гиполакримией («сухой» синдром). Отличительной морфологической особенностью БШ является прогрессирующая лимфоидная инфильтрация секретирующих эпителиальных желез. Заболеваемость БШ составляет около 1% и, по разным данным, колеблется от 4 до 250 случаев на 100 000 населения. Пик заболеваемости приходится на средний возраст. Женщины страдают в 8–10 раз чаще мужчин. Смертность при БШ в 3 раза выше, чем в популяции. Диагноз устанавливается на основе объективного подтверждения паренхиматозного сиалоденита и сухого кератоконъюнктивита, а также обнаружения антител к Ro/SS-A и La/SS-B ядерным антигенам (которые при использовании иммуноферментного метода выявляются у 40–75% и 25–50%, соответственно), а также позитивности по антинуклеарному фактору и/или РФ. Ro-антитела часто выявляются у больных с синдромом Шегрена на фоне СИРЗ. Наряду с сухостью рта и глаз у значительной части больных (до 70%) развиваются внежелезистые проявления: полиартрит, криоглобулинемический и интерстициальный нефрит, кожный васкулит, сенсорно-моторная нейропатия аксонально-демиелинизирующего и демиелинизирующего типа, моно- и полиневрит, энцефаломиелополирадикулоневрит, миозит, ИПЛ, аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения. БШ связана с многократным увеличением риска развития злокачественных новообразований, особенно неходжкинских лимфом [95].

Внежелезистые проявления, особенно мышечно-скелетные боли, артралгии и артрит и др., могут предшествовать клиническим проявлениям «сухого» синдрома. Поражение дыхательной системы относится к частым внежелезистым проявлениям БШ (10–75%) и ассоциируется с повышением риска смертельного исхода болезни [96]. Длительное течение болезни, пожилой возраст, мужской пол предрасполагают к развитию легочной патологии. Курение, наличие феномена Рейно, циркуляция одновременно нескольких серологических маркеров (позитивные антинуклеарные антитела, РФ, Ro/SS-A и La/SS-B, гипергаммаглобулинемия) коррелируют с повышенным риском развития поражения легких.

Спектр проявлений поражения дыхательной системы при БШ аналогичен другим СИРЗ. Самое частое легочное проявление — ИПЛ (около 60% от больных с поражением легких), которое иногда может быть первым проявлением болезни [97]. При БШ нередко развивается поражение дыхательных путей — изолированно или в сочетании с ИПЛ. Наиболее частые гистологические варианты ИПЛ при БШ — НИП и ОИП, а также ОП с облитерирующим бронхиолитом или без него. Типичной для БШ считают лимфоцитарную интерстициальную пневмонию, но она встречается нечасто. Одной из редких форм поражения легких при БШ является диффузный амилоидоз. При БШ причиной поражения легких может быть экстранодальная В-клеточная лимфома, ассоциированная с лимфоидной тканью слизистых оболочек (МАЛТ-лимфома) или бронхов (ВАЛТ-лимфома). Эти два вида легочных лимфом могут имитировать ИПЛ, поэтому у больных с фолликулярными бронхиолитом или перибронхиоларными инфильтрациями расширяются показания для хирургической биопсии легких.

Прогноз ИПЛ при БШ относительно благоприятный, у большинства больных на фоне лечения наблюдается улучшение или длительные периоды стабилизации. Пятилетняя выживаемость у больных с морфологическим типом НИП составляет около 80%. В то же время у больных с ИПЛ причиной смерти в половине случаев оказывается именно поражение паренхимы легких. При поражении легких по типу ИПЛ применяют кортикостероиды и/или иммуносупрессанты, включая хлорамбуцил (Лейкеран[®]), азатиоприн и циклофосфамид (Циклофосфан[®]) [98]. При тяжелых и угрожающих жизни проявлениях БШ с целью купирования высокой иммуновоспалительной активности, изменения характера течения и улучшения прогноза заболевания отечественные специалисты с успехом применяют интенсивную терапию: пульс-терапию ГК, комбинированную пульс-терапию ГК и циклофосфамидом (Циклофосфаном[®]), криоаферез, плазмаферез. Имеются сообщения о сериях больных, успешно леченных ритуксимабом [99].

Смешанное заболевание соединительной ткани

При основных СИРЗ системное воспалительное поражение соединительной ткани в большинстве случаев проявляется определенным и относительно стереотипным сочетанием клинико-анатомических симптомов. Нозологический диагноз устанавливается больному, если клиническая картина соответствует критериям, предложенным для этой болезни (СКВ, ССД, РА, ДМ/ПМ, БШ и др.). При этом все РЗ имеют тенденцию к сочетанию проявлений или их частичному совпадению. Одна из форм таких совпадений — перекрестный синдром, т.е. сочетание у больного двух заболеваний, каждое из которых соответствует своим критериям (ССД/РА, ССД/ПМ и др.). Другим интересным при-

мером является СмЗСТ — своеобразный клинико-иммунологический синдром, проявляющийся сочетанием отдельных признаков СКВ, ССД, ПМ/ПМ, РА и циркуляцией аутоантител к растворимому ядерному UI-рибонуклеопротеиду (анти UI-рибонуклеопротеин-IgG) в высоких титрах.

Важно отличать СмЗСТ от недифференцированного заболевания соединительной ткани, т.е. состояния, при котором у больного имеются два и более проявления какого-либо СИРЗ и отдельные серологические признаки аутоиммунного процесса (позитивный антинуклеарный фактор, РФ и др.), но при этом заболевание не соответствует ни одному из имеющихся критериев РЗ.

Нозологическая обособленность СмЗСТ обсуждается несколько десятилетий, начиная с 1972 г., когда G. Sharp и соавт. описали его как самостоятельное заболевание, имеющее уникальный иммунологический маркер и отличающуюся от других СИРЗ клинику [100]. Характерная клиническая картина СмЗСТ обычно формируется в течение нескольких лет. На ранних стадиях первыми проявлениями могут быть синдром Рейно, отек пальцев кистей, склеродактилия, артралгии и/или артриты (синовиты), миалгии или миозит, общая слабость, субфебрилитет. Редким (10%), но очень характерным для СмЗСТ и часто ранним является поражение тройничного нерва. Указанные проявления в сочетании с присоединяющимися полисерозитом (плеврит и перикардит), поражением пищевода, легких, почек встречаются наиболее часто по данным различных когорт [101]. Заболевание имеет своеобразный профиль носительства HLA II класса, отличающийся от других СИРЗ. Недавно была подтверждена ассоциация СмЗСТ с носительством аллели высокого риска развития болезни HLA-DRB1*04:01 [102]. Болезнь характеризуется хорошим ответом на ГК и относительно доброкачественным течением, самым благоприятным из всех СИРЗ.

Диагностика СмЗСТ несовершенна из-за отсутствия унифицированных диагностических критериев. На практике применяют 4 варианта диагностических критериев, предложенных разными авторами, что затрудняет сравнение результатов исследований.

В связи с противоречивым мнением о нозологической самостоятельности СЗСТ частота этой нозологии в популяции практически не изучена. Предположительно распространенность составляет 3–4 случая на 100 000 взрослых. Превалирование женщин над мужчинами — в соотношении 3:1 [103]. Болезнь чаще выявляется у лиц старше 30 лет (средний возраст 37 лет), но может манифестировать в любом возрасте. Примерно 25% заболевает в детском возрасте.

Маркер болезни

Маркер болезни — UI-рибонуклеопротеин-антитела, которые, предположительно, участвуют

в патогенезе СмЗСТ. Полагают, что эти аутоантитела возникают к модифицированным в процессе апоптоза РНК-связывающим белкам. Показано стимулирующее влияние UI-рибонуклеопротеин-антител на активацию и повреждение эндотелиальных клеток, возможно, в ассоциации с анти-эндотелиальными антителами, что способствует сосудистым повреждениям. Наряду со специфичными для заболевания UI-рибонуклеопротеин-аутоантителами у больных СмЗСТ выявляют целый ряд других аутоантител. Среди них — аутоантитела, для которых аутоантигенами являются другие рибонуклеопротеины: гетерогенный ядерный рибонуклеопротеин (hnRNP-A2/RA33), нуклеотиды TSI-RNA и др. Кроме того, при СмЗСТ нередко встречаются характерные для других РЗ аутоантитела: к SS-A/Ro антигену, РФ, антитела к циклическому цитруллинированному протеину, анти Scl-70, анти-ДНК, антикардиолипидные антитела и др.

На основании превалирующих клинических проявлений и профиля аутоантител выделяют три клинико-иммунологических варианта больных СмЗСТ: сосудистый (с феноменом Рейно, частым развитием ишемических периферических нарушений с язвами и некрозами, тромбозов, ЛАГ), легочный (с преобладанием поражения легочной паренхимы) и суставной (поражение опорно-двигательного аппарата, в том числе по типу полиартрита) [104]. При многолетних наблюдениях за течением СмЗСТ было показано, что примерно у половины больных сохраняется клиническая и иммунологическая обособленность от других РЗ, что подтверждает нозологическую самостоятельность болезни. В то же время у трети больных, дебютирующих по типу СмЗСТ, в дальнейшем развиваются классические РЗ — СКВ, ССД, РА или их перекресты [105]. Изучение эволюции СмЗСТ служит основанием альтернативных концепций, объясняющих сочетание клинико-серологических симптомов двух и более СИРЗ у одного больного. Так, полагают, что существуют переходные или плохо дифференцированные варианты определенных системных РЗ (СКВ, ССД и др.). Возможно, симптомокомплекс СмЗСТ — это атипичное начало ССД, СКВ и др., т.е. этап развития классического РЗ. Нельзя исключить, что из-за отсутствия единых диагностических критериев в своих наблюдениях разные авторы описывали разные заболевания, например субтип СКВ без поражения почек.

Поражение легких

Поражение легких — самое характерное проявление СмЗСТ, которое как обязательный признак входит в наиболее распространенные диагностические критерии. Как и при других СИРЗ, поражение легких при СмЗСТ встречается часто (до 90% больных) и часто протекает субклинически. Спектр проявлений очень широк и включает по-

ражение плевры (встречается в 30–50% случаев, часто в сочетании с перикардитом), слабость дыхательных мышц, дисфункцию диафрагмы, аспирационный пневмонит, ДАГ, ИПЛ (чаще НИП, ОП и ОИП), обструктивные процессы в дыхательных путях (бронхиолит, бронхоэктазы), пневмоторакс, поражение легочных сосудов по типу васкулита, ЛАГ, тромбоз эмболическую болезнь, а также инфекции и злокачественные новообразования. Доминируют по частоте, клинической значимости и влиянию на прогноз два основных легочных проявления — поражение паренхимы и легочных сосудов [106]. Полагают, что частота ИПЛ превышает 50%, а ЛАГ — 25% (по данным эхокардиографии). Снижение ДСЛ выявляют у 60–70% больных уже в начале заболевания.

Поражение паренхимы легких при СмЗСТ по проявлениям ближе всего к ССД и ДМ/ПМ. Показано, что поражение легких по типу ИПЛ ассоциируется с высокой частотой носительства антител к SS-A/Ro-антигену (46% по сравнению с 5,5% у больных без ИПЛ). Как и при ССД, отмечена четкая ассоциация между поражением пищевода (гипомобильность и расширение, желудочно-пищеводный рефлюкс) и выраженностью ИПЛ по данным МСКТ. Выраженный фиброз легких при СмЗСТ встречается часто (30% случаев), обычно развивается на ранних стадиях болезни и приводит к снижению легочной функции, значительному нарушению здоровья и ухудшению прогноза (увеличению риска смерти). Несмотря на лечение, у 20% больных ИПЛ развивается гипоксемия. За 4 года наблюдения летальность у больных СмЗСТ и ИПЛ составила 7,9% по сравнению с 3,3% у больных с нормальной картиной МСКТ грудной клетки. К факторам риска развития тяжелого фиброза при СмЗСТ относят: пожилой возраст, низкие исходные показатели функциональных легочных тестов, нарушение функции и дилатацию пищевода, а также соответствие всем четырем системам (критериям) диагностики. Считают, что около половины больных с ИПЛ хорошо отвечают на лечение ГК, остальным назначают комбинацию ГК с иммуносупрессантами.

Как и при других СИРЗ, у больных СмЗСТ часто определяют ЛГ, причины которой разнообразны. Наряду с ЛАГ, повышение давления в легочной артерии может быть вызвано хроническим тромбозом, веноокклюзионной болезнью, дисфункцией диафрагмы, миокардитом, дисфункцией левого желудочка (как диастолической, так и систолической), поражением клапанов сердца (по типу эндокардита Либмана–Сакса), легочным васкулитом, а также гипоксией на фоне прогрессирования ИПЛ. Частота ЛАГ при СмЗСТ оценивается от 1 до 75% (в среднем — 25%) в зависимости от критериев диагностики. Клинической особенностью считают частое сочетание с перикардитом. К факторам риска ЛАГ при СмЗСТ относят: феномен Рейно, большую продолжитель-

ность болезни, более тяжелые общие органические поражения, прогрессирующее снижение ДСЛ, а также циркуляцию антикардиолипидных и анти-тел к β_2 -гликопротеину 1, антиэндотелиальных аутоантител, повышение уровня В-типа натрийуретического пептида, сывороточного уровня ИЛ-6, тромбомодулина, фактора фон Виллебрандта, выявление U1-рибонуклеопротеин-антител в очень высоких титрах. По-видимому, у части больных ЛГ может быть связана с тромбозомболической болезнью. Частота артериальных тромбозов у больных СмЗСТ составляет 6,4%, а венозных — 20%. У больных с тромбозами часто выявляются антикардиолипидные и антиэндотелиальные аутоантитела, свидетельствуя о возможных общих механизмах сосудистых тромбозов разной локализации. Считают, что более выраженные воспаление, эндотелиальная дисфункция и дисрегуляция ангиогенеза могут объяснять более худший прогноз ЛАГ, ассоциированной с СмЗСТ, по сравнению с идиопатической ЛАГ.

Прогноз СмЗСТ лучше, чем при других СирЗ, в частности СКВ. Смертность, однако, выше, чем в популяции, сравнимой по полу и возрасту [107]. ЛАГ — причина смерти примерно у 50% больных СмЗСТ, что в несколько раз выше, чем при всех других РЗ. Больные СмЗСТ с превалированием сосудистых нарушений имеют выживаемость хуже, чем больные с преимущественным поражением паренхимы легких или суставов. Так, ЛАГ

была причиной смерти при сосудистом варианте болезни в 72% случаев.

Лечение

Доказательной базы (РКИ) по лечению СЗСТ не существует. Лечение проводят на основе опыта лечения других СирЗ.

Заключение

Оценивая поражение респираторного тракта при СирЗ, следует отметить сложное сочетание его причин, включающих признаки как собственно системного заболевания, так и разнообразных коморбидных инфекций и лекарственно-индуцированной легочной токсичности. В реальной практике пульмонологу необходимо учитывать возможность того, что причиной болезни легких могут быть СирЗ и что клинические проявления системного заболевания могут быть стертыми или совсем отсутствовать в дебюте. Ревматолог также должен сохранять настороженность в отношении развития легочной патологии у больных системными заболеваниями, особенно ИПЛ и ЛГ. Поэтому тесная кооперация между этими специалистами в процессе курации больного представляется крайне важной для улучшения результатов лечения, качества жизни и исходов этих тяжелых болезней.

Список литературы

См. @+

19.1. Дыхательная недостаточность: патофизиология, диагностика, принципы терапии

В.А. Штабницкий

Определение

Дыхательная недостаточность (ДН) — это клинический синдром, который характеризуется неспособностью дыхательной системы поддерживать адекватное парциальное давление кислорода и/или углекислого газа в артериальной крови. ДН определяется при снижении парциального давления кислорода в артериальной крови (p_aO_2) ниже 75 мм рт.ст. и при росте парциального давления углекислого газа (p_aCO_2) выше 45 мм рт.ст. Гиперкапния не всегда сопутствует гипоксемии, она является отдельным проявлением вентиляционной ДН. При ДН может наблюдаться и нормокапния, и гипокапния. Таким образом, гипоксемия является обязательным критерием ДН, а гиперкапния — дополнительным. Отсутствие гиперкапнии не исключает наличие ДН.

«Золотым стандартом» диагностики ДН является проведение анализа артериальной крови. Артериальная кровь наиболее точно отражает функцию газообмена легких. Для скрининга и длительного мониторингования ДН широко применяются неинвазивная пульсоксиметрия и анализ капиллярной крови на газовый состав.

В клинической медицине существует несколько схожих понятий, определения которых также следует оговорить. Следует разделять понятие ДН, одышки и тахипноэ. Одышка — это субъективное ощущение дыхательного дискомфорта, нехватки воздуха. Это жалоба, которую может оценить только сам пациент. Для объективного анализа одышки широко применяют различные шкалы (в том числе визуально-аналоговую, Борга, модифицированную шкалу Medical Research Council) и качественную характеристику («язык» одышки). Одышкой не следует называть частое или поверхностное дыхание, так как это уже не жалоба больного, а внешний симптом, который можно охарактеризовать, оценив частоту дыхания и участие вспомогательной дыхательной мускулатуры.

К сожалению, часто происходит подмена понятий: степень ДН оценивают по внешнему виду

больного, частоте дыхания и участию вспомогательной дыхательной мускулатуры в акте дыхания, что не совсем корректно. Действительно, в большинстве случаев ДН будет сопровождаться субъективным ощущением нехватки воздуха и частым дыханием. Однако данные показатели не являются надежными в оценке степени ДН. Так, у пациентов с тяжелым обострением БА наблюдается легкая степень гипоксемии при субъективно тяжелой одышке, тогда как у больных тяжелым ХОБЛ выраженная гипоксемия и ДН могут не сопровождаться явным ощущением одышки. Частота дыхания так же не всегда связана с ДН. Для больных ХОБЛ характерен удлинённый выдох вследствие экспираторного коллапса дыхательных путей, что ограничивает их частоту дыхания. У таких пациентов частота дыхания на фоне ДН будет нормальной или сниженной. Кроме того, у пациентов с депрессией дыхательного центра может наблюдаться выраженная гипоксемия и гиперкапния на фоне редкой частоты дыхания, что не будет сопровождаться ощущением одышки, а, например, у больных с травмой ЦНС может наблюдаться тахипноэ, которое не является проявлением ДН. Таким образом, следует понимать, что ДН, одышка и изменение частоты дыхания часто представляют собой проявления патологии респираторной системы, но не всегда перемена одного из них должна сопровождаться изменением другого. Не следует использовать данные понятия в виде синонимов, так как их изменения часто могут быть разнонаправленными. Это очень важный практический момент, поскольку у больных без жалоб на одышку можно упустить момент развития ДН, что имеет принципиальное значение в их судьбе.

В качестве иллюстрации приводим характеристику различных состояний с точки зрения одышки, частоты дыхания и степени ДН. Данная градация условна и призвана показать отсутствие взаимосвязи между одышкой, выраженностью ДН и частотой дыхания (табл. 19.1).

Этиопатогенез дыхательной недостаточности

К развитию ДН приводит поражение дыхательных путей, паренхимы и интерстиция легких, легочных сосудов, плевры, дыхательных мышц, нейромышечных синапсов, грудной клетки, проводящих путей и двигательных нейронов, а также дыхательного центра.

Таблица 19.1. Связь одышки, дыхательной недостаточности и частоты дыхания при разных заболеваниях

Патология	Степень ДН	Выраженность одышки	Частота дыхания
Обострение астмы	Умеренная гипоксемия	Тяжелая одышка	Нормальная или повышенная
Тяжелая ХОБЛ	Выраженная гипоксемия	Умеренная одышка	Нормальная или редкая
Депрессия дыхательного центра	Выраженная гипоксемия	Нет одышки	Редкое дыхание
Нейромышечная патология	Умеренная гипоксемия	Выраженная одышка	Частое дыхание
Интерстициальная пневмония	Выраженная гипоксемия	Выраженная одышка	Частое дыхание

Важно разделить поражение непосредственно легочной ткани и вентиляционного аппарата. Фактически в легких принципиально выделить два момента: проведение газообмена через альвеоло-капиллярную мембрану и осуществление вентиляции легких, т.е. поступление воздуха из атмосферы в дыхательные пути до альвеоло-капиллярной мембраны, и элиминацию отработанного углекислого газа в атмосферу.

Причины

Среди *причин, приводящих к поражению легочной ткани*, выделяют пневмонию, пневмониты, отек легких (кардиогенный и некардиогенный), инфаркт легкого вследствие тромбоэмболии легочной артерии, интерстициальные пневмонии и ИЛФ, вентиляционно-перфузионное разобщение у больных с ХОБЛ, эмфизему легких.

Поражение вентиляционного аппарата

Поражение вентиляционного аппарата также наблюдается при ряде заболеваний. Оно может быть у больных ХОБЛ и эмфиземой (особенно при развитии системных эффектов и поражении дыхательной мускулатуры), у пациентов с хроническим поражением плевры (например, после перенесенного туберкулеза). Одной из причин вентиляционной ДН является поражение костного и костно-мышечного аппарата при сколиозе. Чрезмерный избыточный вес у больных с синдромом ожирения-гиповентиляции ограничивает экскурсию грудной клетки и приводит к развитию ДН. Существует целый ряд мышечных и нейромышечных болезней — как врожденных, так и приобретенных, каждая из которых может сопровождать-

ся синдромом слабости дыхательной мускулатуры и ДН. Наконец, поражение дыхательного центра врожденного или приобретенного характера приводит к выраженному нарушению вентиляции.

Стоит сказать, что поражение паренхимы или интерстиция легких не исключает поражение вентиляционного аппарата, часто сочетание таких проблем приводит к более сложному ведению пациента. Кратко этиологию ДН можно представить в виде следующей таблицы (табл. 19.2).

Патофизиологические причины дыхательной недостаточности

Существует несколько **патофизиологических причин** развития ДН. Независимо от этиологии патологический процесс можно описать с помощью нескольких типичных реакций.

Прежде всего ДН развивается *при снижении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе*. Такая ситуация не зависит от человека и связана с его пребыванием в высокогорье. Это состояние часто принимает форму острой или хронической горной болезни.

Далее, ДН может развиваться *при снижении диффузионной способности альвеоло-капиллярной мембраны*. Это часто наблюдается у больных отеком легких, эмфиземой, при развитии интерстициальных болезней легких. Интересно, что при снижении ДСЛ прежде всего нарушается транспорт кислорода через альвеоло-капиллярную мембрану, а углекислый газ с легкостью преодолевает утолщенную альвеоло-капиллярную мембрану, поэтому для таких больных характерна гипоксемия, а не гиперкапния.

ДН развивается также *в результате гиповентиляции*, при снижении показателя альвеолярной

Таблица 19.2. Этиология дыхательной недостаточности

Этиология/Острота процесса	ОДН	Хроническая ДН
Поражение легочной ткани	Пневмония, пневмонит, отек легких, ОРДС, ателектаз, гидроторакс, пневмоторакс, тромбоэмболия легочной артерии, травма легких, аспирация, ОсИП	Поражение легочного интерстиция, эмфизема легких, хроническая сердечная недостаточность
Поражение вентиляционного аппарата	Миастения, синдром Гийена-Барре, инсульт с поражением дыхательных мышц, стволовой инсульт	ХОБЛ и эмфизема легких, синдром ожирения-гиповентиляции, деформация грудной клетки, миопатии и мышечные дистрофии, нейромышечные заболевания, врожденные заболевания дыхательного центра

вентиляции. Закономерным следствием этого становятся рост парциального давления углекислого газа в альвеоле и снижение парциального давления кислорода согласно уравнению альвеолярного газа. В связи со снижением элиминации углекислого газа наблюдаются рост $p_a\text{CO}_2$ и пропорциональное падение $p_a\text{O}_2$. Только этот вариант дыхательной недостаточности всегда сопровождается развитием гиперкапнии.

У больных ХОБЛ часто наблюдается феномен **вентиляционно-перфузионного разобщения**: вследствие патологических изменений формируется доля альвеол с низкой вентиляцией, но с относительно нормальным кровообращением, и, наоборот, могут быть альвеолы с низким кровообращением, но с нормальной вентиляцией. В такой ситуации кровь, проходящая через плохо вентилируемые альвеолы, не сможет получить должной оксигенации и будет смешиваться с кровью от хорошо вентилируемых альвеол, что приведет к развитию гипоксемии. Крайним вариантом нарушения вентиляционно-перфузионных отношений является шунт — феномен, когда кровь, проходит через участок легочной ткани, который не участвует в вентиляции, при этом не происходит должной оксигенации и кровь не насыщается кислородом.

Таким образом, все перечисленные патофизиологические причины обуславливают развитие гипоксемии, и лишь гиповентиляция приводит к гиперкапнии. Наличие шунта вызывает феномен резистентности к кислороду, когда назначение кислорода не приводит к росту его парциального давления в артериальной крови. Резюме по патофизиологии ДН приведено в табл. 19.3.

Взаимоотношение парциального давления кислорода ($p_a\text{O}_2$) и сатурации ($S_a\text{O}_2$)

Для понимания ДН важно разъяснить **взаимоотношение парциального давления кислорода ($p_a\text{O}_2$) и сатурации ($S_a\text{O}_2$)**. $p_a\text{O}_2$ отражает давление кислорода, растворенного в жидкости (в данном случае в артериальной крови); $S_a\text{O}_2$ — процент гемоглобина, который связан с кислородом, по отношению к общему количеству гемоглобина в артериальной

крови. Данные показатели находятся в прямой зависимости, но зависимость не линейная, а скорее логарифмическая. Это значит, что при росте $p_a\text{O}_2$ выше 100 мм рт.ст. практически не наблюдается роста $S_a\text{O}_2$, и наоборот, при падении показателя $p_a\text{O}_2$ до 70 мм рт.ст. сатурация снижается лишь до 91–92%. При дальнейшем снижении $p_a\text{O}_2$ до 40 мм рт.ст. сатурация снижается до 70–75%. Важно понимать, что транспортная функция крови осуществляется не за счет растворенного в ней кислорода, а за счет гемоглобина, который связывает кислород. Насыщение гемоглобина кислородом связано с парциальным давлением кислорода в артериальной крови. Таким образом, при падении парциального давления кислорода наблюдается снижение сатурации или насыщения гемоглобина кислородом.

Классификация дыхательной недостаточности

Принципиально разделение ДН по типам. Данная классификация имеет, скорее, клиническое значение. **ДН I типа (гипоксемическая, паренхиматозная ДН)** относится к случаям поражения непосредственно паренхимы легких; **ДН II типа (гиперкапническая, вентиляционная ДН)** — вентиляционного аппарата. При ДН I типа наблюдается поражение альвеол, альвеоло-капиллярной мембраны, легочного кровотока. Причиной могут быть бактериальная и/или вирусная инфекция, пневмония и пневмонит, отек легких, в том числе ОРДС, фиброзирующие заболевания легких. При ДН II типа происходит изменение вентиляционного аппарата, она может быть вызвана как обструктивными заболеваниями легких, так и рестриктивной патологией (например, синдром ожирения-гиповентиляции, кифосколиотическая деформация грудной клетки, гетерогенная группа нейромышечных заболеваний). В зависимости от типов ДН показания к респираторной поддержке различаются.

ДН также классифицируется по остроте процесса. Выделяют **острую** и **хроническую** ДН, а также отдельную форму — **острую ДН на фоне хронической**. ОДН развивается в течение нескольких

Таблица 19.3. Патофизиология дыхательной недостаточности

Причина дыхательной недостаточности	Гиперкапния	Резистентность к кислороду	Причины развития
Снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе	Нет	Нет	Пребывание в высокогорье
Гиповентиляция	Да	Нет	ХОБЛ, синдром ожирения-гиповентиляции, кифосколиоз, нейромышечные заболевания, депрессия дыхательного центра
Снижение диффузии через альвеоло-капиллярную мембрану	Нет	Нет	Эмфизема, отек легких, альвеолит, легочный фиброз
Вентиляционно-перфузионное разобщение	Нет	Нет	ХОБЛ, другие обструктивные заболевания легких
Шунт	Нет	Да	ОРДС, пневмония, ателектаз, пороки сердца

минут, часов или дней. Хроническая ДН характеризуется развитием в течение недель, месяцев или лет. При обострении хронической ДН говорят об острой ДН на фоне хронической.

Отличие острой ДН от хронической заключается не только в анамнестических данных, но и в расстройствах кислотно-щелочного состояния. Так, у больных с острой вентиляционной ДН наблюдаются респираторный ацидоз ($pH < 7,35$) и гиперкапния, а у больных с гипоксемической ДН — как правило, респираторный алкалоз ($pH > 7,45$) и гипокапния. При хронической вентиляционной ДН респираторного ацидоза не будет, так как он будет скомпенсирован *накоплением бикарбонатов* (повышением уровня HCO_3^-). В свою очередь, при хронической гипоксемической ДН респираторный алкалоз компенсируется *дефицитом бикарбонатов*. Таким образом, хроническая ДН будет характеризоваться нормальным уровнем pH (7,35–7,45) и изменением уровня буферных оснований, а ОДН — изменением уровня pH в сторону ацидоза или алкалоза в зависимости от патогенеза ДН. У больных с острой ДН на фоне хронической наблюдается изменение не только уровня буферных оснований, но и pH . Данная классификация ДН имеет смысл в связи с различными показаниями к респираторной поддержке в острой и хронической ситуации.

ДН также классифицируют **по степени тяжести**. Это применимо только для хронической ДН, потому что в ситуации ОДН по степени гипоксемии невозможно предсказать вероятность ухудшения или стабилизации больного. Кроме того, степень гипоксемии для разных нозологий в острой ситуации имеет различное прогностическое значение. Так, легкая гипоксемия у больных БА говорит о тяжелом обострении, требующем госпитализации, в то время как легкая гипоксемия у больных ХОБЛ хоть и является серьезным симптомом, но не всегда свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Однако при хронической ДН по степени гипоксемии можно определить прогноз. Хроническая ДН 3-й степени указывает на высокую вероятность летального исхода в течение нескольких месяцев в отличие от более благоприятного прогноза при хронической ДН 1-й степени. Ниже приведена классификация ДН по степени тяжести. Мы не рекомендуем использовать эту классификацию для оценки гипоксемии у больных с ОДН (табл. 19.4).

Таблица 19.4. Классификация дыхательной недостаточности в зависимости от степени гипоксемии

Степень дыхательной недостаточности	p_aO_2 , мм рт.ст.	S_aO_2 , %
Норма	≥ 80	≥ 95
1	60–79	90–94
2	40–59	75–89
3	< 40	< 75

Клиническая картина

Клиническая картина ДН неспецифична, определяется проявлениями основного заболевания, сочетанием одышки с измененным паттерном дыхания и клиническими проявлениями гипоксемии и/или гиперкапнии.

Следует помнить, что многие проявления заболеваний легких или сердца так же имеют неспецифический характер. Например, мышечная слабость у больных с системными проявлениями ХОБЛ или энцефалопатия необязательно связаны с ДН. Одышка не всегда коррелирует со степенью тяжести ДН, но, как правило, при ОДН тяжесть одышки совпадает со степенью гипоксемии.

У больных с ДН наблюдаются выраженные изменения механики дыхания, в связи с чем дыхание становится частым, поверхностным, в акте дыхания будет задействована вспомогательная дыхательная мускулатура. В случае утомления диафрагмы наблюдается парадоксальное дыхание — разнонаправленные движения грудной клетки и брюшной стенки во время вдоха и выдоха. У больных с депрессией дыхательного центра может быть редкое дыхание, центральное апноэ или дыхание Чейна—Стокса. Последнее часто встречается при остром нарушении мозгового кровообращения, отеке головного мозга, тяжелой сердечной недостаточности. У больных ХОБЛ наблюдается укорочение вдоха и удлинение выдоха; они занимают вынужденное положение, сидя с упором на руки, во время выдоха складывают губы трубочкой.

Тяжелая гипоксемия практически всегда сопровождается развитием диффузного цианоза. Его следует отличать от акроцианоза, который определяют у больных с тяжелой сердечной недостаточностью. У пациентов с гипоксемией и гиперкапнией часто развивается энцефалопатия, связанная с недостаточным поступлением кислорода в головной мозг. Данный вид энцефалопатии следует отличать от других видов энцефалопатии, например, у больных ХОБЛ она может быть системным проявлением заболевания. Крайней степенью энцефалопатии являются гипоксическая и гиперкапническая комы, которые сопровождаются отеком мозга, нарушением дыхания и кровообращения.

Для больных с гиперкапнией характерны гиперемия кожных покровов (CO_2 является вазодилататором), хлопающий тремор конечностей.

Диагностика

Как уже было сказано, «золотым стандартом» диагностики ДН является проявление кислотно-щелочного состояния анализа артериальной крови. В качестве метода скрининга рационально использовать пульсоксиметрию — неинвазивный метод определения сатурации гемоглобина кислородом. При измерении сатурации невозможно

дифференцировать ДН I и II типов. Для определения патофизиологических нарушений при развитии ДН необходимо проведение дополнительных исследований: спирометрии с бронхолитическим тестом, бодиплетизмографии и диффузионного теста, КТ органов грудной клетки, эхокардиографии, пробы с кислородом. Так, у больных с нарушением диффузии через альвеоло-капиллярную мембрану будет наблюдаться снижение ДСЛ, а у пациентов с обструктивными и рестриктивными заболеваниями — соответственно, обструкция или рестрикция по данным ФВД и бодиплетизмографии. Нарушение легочного кровообращения сопровождается ростом давления в системе легочной артерии (однако данные изменения следует отличать от других видов ЛГ!). У больных с внутри- и внелегочными шунтами наблюдается резистентность к кислороду. Поражение легочной паренхимы будет сопровождаться изменениями не только данных бодиплетизмографии и ФВД, но и КТ-картины.

Для диагностики хронической ДН важным критерием является проведение исследования газообмена во время сна. Наиболее удобным методом диагностики ДН во сне считается ночная пульсоксиметрия, которая позволяет определить эпизоды десатурации и гиповентиляции. Следует понимать, что десатурация может быть и физиологической, но количество эпизодов, как правило, не превышает 5 в час. Кроме того, многократные эпизоды десатурации не всегда указывают на наличие ДН и могут быть связаны с СОАС. Падения сатурации длительностью более 3 мин, как правило, обусловлены недостаточно эффективной работой диафрагмы и являются проявлением гиповентиляции. Для окончательной верификации патологического состояния необходим ряд дополнительных исследований. При подозрении на СОАС следует провести полиграфию или полисомнографию. Данные исследования позволяют поставить диагноз и определить вид апноэ, оценить его влияние на структуру сна (полисомнография). При подозрении на гиповентиляцию необходимо провести чрескожную капнометрию для определения парциального давления углекислого газа во время сна.

Лечение

Лечение ДН прежде всего связано с лечением основного заболевания. Поэтому у больных с ДН требуется как можно более скорые постановка диагноза и начало этиотропной и патогенетической терапии.

Выделяют три основных способа компенсации ДН: кислородотерапию, НВЛ и ИВЛ.

У больных с **острой дыхательной недостаточностью** следует использовать кислород в качестве первой линии терапии. Однако при подозрении на вентиляционный характер ДН или при гипер-

капнии нужно ограничить максимальный поток кислорода до 2–3 л/мин или FiO_2 до 24–28%. Для кислородотерапии с потоком менее 5 л/мин необходимо использовать носовые канюли. Следует избегать назначений кислорода у больных с нейромышечной патологией, так как они наиболее склонны к формированию кислород-индуцированной гиперкапнии. Для больных с острой гипоксемической ДН (ОДН I типа) требуются высокие потоки кислорода, оптимальным способом доставки которого будут лицевая маска, маска с возвратным мешком, высокопоточная кислородотерапия. У пациентов с тяжелой гипоксемической ОДН при неэффективности кислородотерапии и прогрессирующем ухудшении оптимальным методом респираторной поддержки является ИВЛ. Исключение составляют больные с КОЛ, у которых использование НВЛ позволяет купировать отек и предотвратить интубацию.

Существуют универсальные показания для проведения НВЛ при ОДН:

- $p_a\text{CO}_2 > 45$ мм рт.ст., $\text{pH} < 7,35$;
- $p_a\text{O}_2/\text{FiO}_2 < 200$;
- частота дыхательных движений > 35 в минуту;
- одышка в покое;
- парадоксальное дыхание.

При наличии трех из пяти этих критериев показано проведение НВЛ вне зависимости от причины данного состояния.

Противопоказаниями к НВЛ являются тяжелое нарушение сознания (кома), гемодинамическая нестабильность, невозможность защиты дыхательных путей от аспирации, потребность в длительной вентиляции и миорелаксации, тяжелые ожоги лица и верхних дыхательных путей. В данных случаях основной метод респираторной поддержки — ИВЛ.

У больных **хронической дыхательной недостаточностью** основным показанием к НВЛ являются следующие критерии:

- ХОБЛ: $p_a\text{CO}_2 > 55$ мм рт.ст. или $p_a\text{CO}_2 = 50$ – 54 мм рт.ст. при двух и более госпитализациях в год по поводу обострения ДН или наличие признаков хронического легочного сердца;
- синдром ожирения-гиповентиляции, кифосколиотические деформации грудной клетки, нейромышечные заболевания: $p_a\text{CO}_2 > 45$ мм рт.ст. или гиповентиляция по данным ночной пульсоксиметрии/капнометрии.

Следует отметить, что для нейромышечных заболеваний показаниями к НВЛ будут снижение ЖЕЛ $< 50\%$ или максимальное инспираторное давление < 60 см вод.ст.

У больных ХОБЛ определены показания к кислородотерапии:

- $p_a\text{O}_2 < 50$ мм рт.ст./ $S_a\text{O}_2 < 88\%$;
- $p_a\text{O}_2 = 50$ – 54 мм рт.ст./ $S_a\text{O}_2 = 88$ – 89% при наличии признаков хронического легочного сердца, полицитемии или частых госпитализаций по поводу обострений ДН.

У больных с хронической гипоксемической ДН методом выбора является кислородотерапия с высоким потоком. Однако данный метод помощи практически недоступен в домашних условиях. Проведение ИВЛ у больных хронической ДН в некоторых случаях позволяет улучшить прогноз ценой снижения качества жизни. ИВЛ у больных с хронической ДН не должна быть рутинным методом помощи. Каждый случай должен индивидуально обсуждаться с самим пациентом и его семьей.

Заключение

ДН является естественным следствием течения многих легочных заболеваний. Для правильного оказания помощи больному важно знать определение и критерии диагностики данного состояния, основные принципы классификации, подходы к диагностике и, соответственно, лечению развившихся дыхательных нарушений. Лечение острой дыхательной недостаточности позволяет значительно снизить внутрибольничную смертность, а лечение хронической дыхательной недостаточности — улучшить качество жизни пациентов и прогноз по основному заболеванию.


Список литературы

См. 

19.2. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности

С.Н. Авдеев

Введение

НВЛ — метод респираторной поддержки, при котором в качестве связующего звена между пациентом и респиратором не используются ЭТ или трахеостомические трубки (инвазивные интерфейсы), а используются маски (рис. 19.1, см. ) [1, 2]. Несмотря на то что ИТ и ИВЛ в течение последних десятилетий являются стандартными процедурами при ведении больных с ОДН [3], они связаны с развитием таких тяжелых осложнений как нозокомиальные пневмонии, синуситы, сепсис, травмы гортани и трахеи, стенозы и кровотечения из верхних дыхательных путей [4]. Эти осложнения вносят существенный вклад в неблагоприятный исход больных с ОДН; кроме того, пациенты, успешно пережившие ИТ и ИВЛ, часто сталкиваются с новой проблемой — отлучением от респиратора.

Впервые НВЛ при помощи лицевых масок было предложено в 1930-х годах американскими

врачами Poulton, Oхon и Varach для терапии КОЛ при помощи метода спонтанного дыхания с постоянным положительным давлением в дыхательных путях [5, 6]. Однако метод не получил широкого распространения, и маски для обеспечения респираторной поддержки использовались крайне редко, хотя уже в 1960-х годах некоторые авторы рекомендовали перед проведением ИТ попытку применения вентиляции через маску при ОДН у больных хроническим бронхитом и эмфиземой [7]. Новые исследования, посвященные применению НВЛ с помощью лицевых масок при ОДН различной природы, проведенные в 1989–1990 гг. тремя независимыми группами Meduri, Robert и Brochard, продемонстрировали, что при помощи данного метода респираторной поддержки у больных с ОДН удается добиться существенного улучшения клинической картины и коррекции параметров газообмена без использования ИТ и ИВЛ [8–10]. Все эти факторы значительно стимулировали интерес к НВЛ в интенсивной терапии и пульмонологии.

Физиологические эффекты неинвазивной вентиляции легких

Основными задачами респираторной поддержки являются улучшение газообмена (разрешение гипоксемии и острого респираторного ацидоза), разрешение респираторного дистресса (снижение кислородной цены дыхания и предотвращение развития утомления дыхательной мускулатуры) [11]. Больные ОДН, нуждающиеся в респираторной поддержке, как правило, уже исчерпали свои компенсаторные механизмы, направленные на обеспечение адекватной вентиляции [12]. Увеличение резистентности дыхательных путей, снижение комплаенса легких, развитие динамической гиперинфляции ведут к усилению нагрузки на аппарат дыхания, повышению работы дыхания, превышающей возможности силы и выносливости дыхательных мышц.

Одной из самых главных задач при терапии больных ОДН является достижение адекватной оксигенации. В большинстве исследований, посвященных НВЛ, показано значительное улучшение параметров оксигенации [13, 14]. В основе улучшения газообмена при гипоксемической ОДН во время НВЛ лежит вовлечение (рекрутирование) в процесс вентиляции неventилируемых или плохо вентилируемых альвеолярных единиц, приводя, таким образом, к повышению функциональной остаточной емкости, снижению вентиляционно-перфузионного дисбаланса и шунта [15]. У больных с гиперкапнической ОДН (например, обострение ХОБЛ) НВЛ также приводит к значительному повышению уровней p_aO_2 и S_aO_2 , однако в данной ситуации основным механизмом улучшения газообмена является повышение альвео-

лярной вентиляции, что отражает наблюдаемое снижение уровня $p_a\text{CO}_2$ [16]. Следует отметить, что разрешение гиперкапнии при НВЛ происходит более медленно, чем при обычной ИВЛ, и отсутствие уменьшения $p_a\text{CO}_2$ в первые минуты неинвазивной поддержки не означает неэффективности данной процедуры [17].

Несколько исследований продемонстрировали способность НВЛ обеспечить частичную разгрузку дыхательной мускулатуры [10]. Неинвазивная респираторная поддержка обеспечивала значительное увеличение дыхательного объема и снижение частоты дыхания, улучшение параметров газообмена.

В ряде работ показано, что у больных с острой и хронической сердечной недостаточностью НВЛ приводит к повышению сердечного выброса [18] и фракции выброса [19], снижению митральной регургитации [19] и давления заклинивания в легочной артерии [20], уменьшению конечно-диастолического размера левого желудочка [21]. При нормальной функции левого желудочка сердечный выброс, в основном, зависит от преднагрузки, поэтому респираторная поддержка с созданием положительного давления в дыхательных путях обычно приводит к снижению сердечного выброса [22]. У больных с тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка ситуация прямо противоположная: сердечный выброс очень мало зависит от преднагрузки, но очень чувствителен к изменениям со стороны постнагрузки, основной детерминантой которой является трансмуральное давление в левом желудочке (разница между систолическим давлением в левом желудочке и внутригрудным давлением) [23].

Особенности неинвазивной вентиляции легких

Принципиальными отличиями неинвазивной респираторной поддержки от вентиляции легких с использованием интубационной или трахеостомической трубки являются следующие:

- 1) при проведении НВЛ всегда присутствует «утечка», и доставляемые дыхательный объем и минутная вентиляция превышают их «эффективные» величины [24];
- 2) при НВЛ важное значение имеет дополнительное динамично меняющееся сопротивление верхних дыхательных путей, прежде всего обусловленное гортанью, которая расположена между респиратором и легкими [25].

Чрезмерно высокая утечка может явиться причиной неэффективности НВЛ. Основные источники утечки — область контакта между маской и лицом больного, а также открытый рот больного. Утечка в области контакта маски чаще всего связана с высоким давлением под маской, причиной которого может явиться дискоординация

дыхательных циклов пациента и респиратора. Утечка может происходить и при низком давлении под маской, когда имеет место несостоятельность сфинктеров губ, или вследствие высокого фарингеального давления, например при полном смыкании гортани [26]. Существует и так называемая внутренняя утечка, когда часть воздуха попадает в пищевод или заполняет податливую часть верхних дыхательных путей (глотка) — шунтовой комплаенс.

Delguste и соавт. в одном из наблюдений продемонстрировали возникновение эпизодов обструктивного апноэ продолжительностью до 1 мин у больных во время сна при использовании высокого минутного объема дыхания во время НВЛ; природой апноэ явилось полное смыкание голосовых связок [27]. Последующие исследования этой же группы авторов показали, что при проведении НВЛ глоточная апертура является основным фактором, регулирующим эффективную вентиляцию легких [28]. Все эти особенности существенно изменяют традиционный подход к проведению неинвазивной респираторной поддержки приводя к необходимости подбора параметров вентиляции с учетом утечки, соотношения доставляемой и эффективной минутной вентиляции, фазы сна или бодрствования и др.

Клинические исследования неинвазивной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности

НВЛ может с успехом применяться у больных с гиперкапнической и гипоксемической ОДН. Наилучшими кандидатами для НВЛ являются наиболее уязвимые больные, для которых обычная ИВЛ может оказаться опасной процедурой вследствие многочисленных потенциально опасных для жизни осложнений: больные с ХОБЛ, с терминальными стадиями болезней легких, больные с иммунодефицитными состояниями [2]. Кроме того, очень важно учитывать скорость развития и разрешения патологического процесса в легких; например, при отеке легких ОДН развивается в течение минут, при эффективной терапии (НВЛ) обратное развитие ОДН также наблюдается довольно быстро (минуты-часы). Достаточно быстро наблюдается обратное развитие ОДН у больных с ХОБЛ, с астматическим статусом, с синдромом ожирения-гиповентиляции (1–5 дней), а процесс разрешения ОДН при паренхиматозных заболеваниях легких (при тяжелой пневмонии, ОРДС), как правило, требует более длительного времени (часто — более 7–14 дней) [2]. Поэтому эффективность НВЛ обычно ниже при заболеваниях с медленным типом разрешения ОДН. Показания и противопоказания к НВЛ представлены в табл. 19.5, 19.6.

Таблица 19.5. Показания к неинвазивной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности

А. Симптомы и признаки ОДН:
выраженная одышка в покое
частота дыхания ≥ 25 мин ⁻¹ , участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры, абдоминальный парадокс
В. Признаки нарушения газообмена:
$p_a\text{CO}_2 > 45$ мм рт.ст., $pH < 7,35$
$p_a\text{O}_2/\text{FiO}_2 < 200$ мм рт.ст.

Таблица 19.6. Критерии исключения для неинвазивной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности

А. Остановка дыхания
В. Нестабильная гемодинамика (гипотония, неконтролируемые аритмии или ишемия миокарда)
С. Невозможность обеспечить защиту дыхательных путей (нарушения кашля и глотания)
Д. Избыточная бронхиальная секреция
Е. Признаки нарушения сознания (ажитация или угнетение), неспособность пациента к сотрудничеству с медицинским персоналом
Ф. Лицевая травма, ожоги, анатомические нарушения, препятствующие наложению маски

В двух недавно проведенных крупных мультицентровых проспективных исследованиях было показано, что доля НВЛ среди всех методов респираторной поддержки приближается к 40% (39% и 37%) [29, 30]. НВЛ является терапией первой линии при развитии гиперкапнической ОДН (в первую очередь, при обострении ХОБЛ) и при остром КОЛ. Общий успех НВЛ значительно повысился в последние 10–15 лет и сегодня достигает 84% [29], при этом заметно также уменьшилась и летальность больных с ОДН, особенно с обострением хронической ДН.

Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких

В большинстве исследований, посвященных НВЛ, ОДН у больных ХОБЛ являлась наиболее частым показанием для проведения масочной респираторной поддержки.

НВЛ — единственно доказанный метод терапии, способный снизить летальность у больных ХОБЛ с ОДН [31]. К настоящему времени известны результаты нескольких РКИ, посвященных изучению эффективности НВЛ у больных с тяжелым обострением ХОБЛ. Суммируя выводы данных работ, можно говорить о следующих положительных эффектах НВЛ при ОДН на фоне ХОБЛ:

- использование НВЛ снижает потребность в ИТ на 41–66% по сравнению со стандартной терапией (O_2 , бронхолитики, антибиотики) [32, 33];

- использование НВЛ снижает летальность больных по сравнению со стандартной терапией (8–9% против 29–31%) [32, 34];
- НВЛ снижает длительность пребывания больных в ОРИТ (13 против 22 дней) [33];
- НВЛ снижает длительность пребывания больных в стационаре (23–26 против 34–35 дней) [32, 34].

В течение последнего десятилетия во всем мире отмечен устойчивый рост использования НВЛ именно у данной категории пациентов. В недавно опубликованном ретроспективном когортном исследовании Chandra и соавт. проанализировали основные тенденции и результаты НВЛ при обострении ХОБЛ за 1998–2008 гг. в США (проанализировано около 7 511 267 карт больных за указанный период) [35]. За 1998–2008 гг. использование НВЛ увеличилось на 462% (10–45% от общего числа госпитализаций), в то время как уменьшились случаи ИВЛ на 42% (6–3,5% от всех госпитализаций). За исключением пациентов, которые нуждались в переводе НВЛ к ИВЛ, в целом, исходы НВЛ были благоприятными и улучшались из года в год.

В одном из последних метаанализов, основанном на 15 РКИ, посвященных изучению НВЛ у больных ОДН на фоне ХОБЛ, было показано, что НВЛ значительно снижает риск проведения ИТ (относительный риск: 0,41; 95% ДИ: 0,26–0,64) и летальность больных (относительный риск: 0,42; 95% ДИ: 0,31–0,59) [36]. Таким образом, число больных, которых требуется лечить с помощью НВЛ, для предотвращения одного летального исхода у больных ХОБЛ составляет от 5 до 15 пациентов, а число больных, которых требуется лечить для предотвращения ИТ при использовании НВЛ, составляет всего от 2 до 3 больных [37]. Также в некоторых проспективных исследованиях было показано, что использование НВЛ в период ОДН позволяет в дальнейшем уменьшить число последующих госпитализаций больных и улучшить долгосрочный прогноз больных ХОБЛ [38].

Достоинством НВЛ является возможность применения данного метода в условиях не только ОРИТ, но и нереанимационного отделения, конечно, при условии определенной подготовки врачей и среднего медицинского персонала. В мультицентровом РКИ Plant и соавт. было показано, что использование НВЛ у больных с ОДН на фоне ХОБЛ в условиях общей палаты отделения позволяет уменьшить риск ИТ с 27 до 15% [$p=0,02$] и летальность больных с 20 до 10% ($p=0,05$) [39]. При этом наибольший эффект НВЛ был отмечен у больных с умеренным респираторным ацидозом (pH 7,25–7,35), т.е. более раннее назначение НВЛ оказывает благоприятный эффект на прогноз больных ХОБЛ.

Снижение летальности больных ХОБЛ при использовании НВЛ, как было убедительно показано в нескольких исследованиях, связано со снижением риска развития нозокомиальных ин-

фекций, особенно госпитальных пневмоний [40, 41]. Общий успех (т.е. предотвращение ИТ и летального исхода больных) при ОДН на фоне ХОБЛ составляет около 60–70%, т.е. существует небольшая группа больных (20–30%), у которых НВЛ не приносит успеха, так как даже на фоне масочной вентиляции у больных происходит прогрессивное ухудшение газообмена и общего состояния [42]. В данной ситуации тактика использования НВЛ может быть даже опасной, так как пациенты не получают вовремя адекватную терапию — ИТ и ИВЛ. Разграничить пациентов, которым НВЛ или ИВЛ может принести максимальную пользу, при исходном обследовании очень трудно.

Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности у больных с синдромом ожирения-гиповентиляции

Пациенты с повышенной массой тела и ожирением имеют высокий риск развития осложнений и даже летальных исходов вследствие многочисленных острых и хронических заболеваний, связанных с ожирением [43]. Тяжелое ожирение, ассоциированное с хронической дневной гиперкапнией и гипоксемией, полицитемией и правожелудочковой недостаточностью, обычно называют синдромом Пиквика. У больных с синдромом ожирения-гиповентиляции довольно часто возникают декомпенсации хронической ДН, требующей проведения респираторной поддержки [43]. По данным ряда исследований, наличие тяжелого ожирения является причиной длительной ИВЛ и продолжительного пребывания больных в ОРИТ и в стационаре.

В нескольких небольших исследованиях была показана возможность использования НВЛ при ОДН у больных с синдромом ожирения-гиповентиляции. В исследовании случай-контроль [44] проводилось сравнение эффективности стандартной терапии (медикаментозной терапии, O_2 и, при необходимости, ИВЛ) и сочетания НВЛ со стандартной терапией у больных синдромом ожирения-гиповентиляции с ОДН. В исследование были включены 38 больных (средний ИМТ 47 ± 6 кг/м², средний p_aCO_2 72 ± 12 мм рт.ст.). В группе НВЛ проведение ИТ потребовалось лишь 2 больным, летальных исходов отмечено не было. В то же время в группе стандартной терапии ИТ была выполнена 17 из 19 больных (90%), а летальность составила 26% ($p=0,05$). Таким образом, использование НВЛ у больных с обострением синдрома ожирения-гиповентиляции является эффективной и безопасной процедурой по сравнению с традиционными методами терапии.

Неинвазивная вентиляция легких при кардиогенном отеке легких

Респираторная поддержка при помощи масок, в частности СРАР-терапия, с успехом использует-

ся для терапии КОЛ в течение многих десятилетий [5, 6]. Первые РКИ, изучавшие эффективность масочной СРАР у больных с тяжелым КОЛ, привели к выводам, что данная терапия способна значительно уменьшить число ИТ: 0% против 35% ($p < 0,005$) в исследовании Versten и соавт. [45] и 18% против 43% ($p < 0,01$) в исследовании Lin и соавт. [46]. Кроме того, практически все проведенные исследования показали, что СРАР-терапия у больных КОЛ более быстро, по сравнению с кислородотерапией, приводит к значимым положительным клиническим и функциональным изменениям: улучшение тахипноэ, диспноэ и тахикардии, повышение p_aO_2/FiO_2 , pH и снижение p_aCO_2 [45, 46].

По совокупным данным метаанализа Pang и соавт., у больных с тяжелым КОЛ масочная СРАР приводит к достоверному снижению числа ИТ на 26% (95% ДИ: –13... –38%) и небольшому снижению летальности больных на 6,6% (95% ДИ: +3... –16%) (Pang и соавт., 1998). В настоящее время выполнено не менее 20 РКИ, подтверждающих высокую эффективность НВЛ при данной патологии, часть из этих работ была выполнена на базе ОРИТ [45, 48], часть — на базе отделений неотложной терапии (аналог нашего приемного отделения) [49] и несколько работ — на догоспитальном этапе [50].

Несмотря на то что масочная СРАР-терапия признана «золотым стандартом» терапии больных с ОДН на фоне тяжелого КОЛ [51], по-прежнему остается открытым вопрос о целесообразности использования других режимов, например режима поддержки давлением на вдохе (pressure support ventilation PSV) + РЕЕР или режима с двумя уровнями положительного давления, при данной патологии. В сравнительных исследованиях было показано, что данные режимы, по сравнению с СРАР, более эффективно уменьшают нагрузку на аппарат дыхания и снижают работу дыхания, а также повышают дыхательный объем и минутную вентиляцию [52].

В мультицентровом РКИ Nava и соавт. в условиях отделения неотложной помощи проводили сравнение PSV/РЕЕР (10/5 см вод.ст.) и стандартной медикаментозной терапии у 130 больных с тяжелым КОЛ [49]. НВЛ приводила к более быстрому улучшению таких параметров как тахипноэ, диспноэ, p_aO_2/FiO_2 , однако по числу таких событий как ИТ, госпитальная летальность, длительность госпитализации не было отмечено достоверных различий. Частота «новых» инфарктов миокарда также оказалась сходной в двух группах больных (8% против 11%, $p=0,76$). В подгруппе больных с гиперкапнией ($p_aCO_2 > 45$ мм рт.ст.) было отмечено достоверное снижение числа ИТ (6% против 28%, $p=0,015$). Авторы данного исследования пришли к выводу, что PSV/РЕЕР имеет преимущества у больных с КОЛ с гиперкапнией.

Главное достоинство НВЛ — возможность избежать ИТ. Таким образом, знание факторов ри-

ска ИТ у больных КОЛ может помочь выработать показания для НВЛ. Эти критерии представлены в табл. 19.7. Пациенты с данными факторами должны автоматически рассматриваться как кандидаты для НВЛ. Однако так как было показано, что НВЛ позволяет более быстро разрешить ОДН, то она может быть использована у большинства больных КОЛ при условии наличия адекватного оборудования и опыта персонала.

Таблица 19.7. Независимые факторы риска интубации трахеи при кардиогенном отеке легких

Острый инфаркт миокарда с выраженным снижением фракции выброса левого желудочка
Шкала APACHE II >21
Рефрактерная гиперкапния
pH <7,20
Систолическое АД <140 мм рт.ст.
Высокая коморбидность (индекс Charlson >3)
Рентгенологический паттерн альвеолярного отека легких

Известно несколько факторов, которые позволяют предсказать хороший ответ больного КОЛ на НВЛ (табл. 19.8). Важнейшими факторами успеха являются опыт и обучение персонала, а также кооперация с пациентом. Кроме того, возможна неудача НВЛ, которую чаще всего наблюдают у самых пожилых больных, при крайне тяжелых состояниях (высокие баллы по шкалам APACHE II или SAPS II), при отсутствии гиперкапнии, при развитии ОРДС или пневмонии. Вероятнее всего, НВЛ не будет успешной, если через 30–60 мин после ее начала не наблюдается улучшения показателей гипоксемии.

Таблица 19.8. Факторы, ассоциированные с успехом неинвазивной вентиляции легких

Синхронизация пациента с респиратором
Шкала Глазго >9
Кооперативность больного
Невысокая секреция
Отсутствие пневмонии
Шкала APACHE II <21
Гиперкапния
Исходный pH >7,1
Хороший ответ в течение 1 ч проведения НВЛ (коррекция гипоксемии и ацидоза)
Артериальная гипертензия

Несмотря на обилие информации о значении НВЛ при ведении больных КОЛ, место НВЛ по-прежнему требует уточнения, т.е. необходимо более точно определить фенотип больных КОЛ, получающих несомненный выигрыш от использования НВЛ. Примером источника таких противоречий является недавно выполненное исследование

3СРО, в котором у 1069 больных КОЛ в условиях отделений неотложной терапии проводилось сравнение 3 режимов терапии: O₂-терапии, СРАР и режима с двумя уровнями положительного давления [53]. Данное исследование показало, что оба режима НВЛ по сравнению со стандартной терапией (кислородотерапией) приводили к более быстрому облегчению диспноэ, снижению тахикардии, уменьшению ацидоза и гиперкапнии, но не привели к улучшению выживаемости больных.

Однако результаты исследования 3СРО вряд ли можно признать отражением обычной практики использования НВЛ у больных КОЛ. Так, например, летальность и частота ИТ в данной работе были намного ниже, чем в других исследованиях и метаанализах, что говорит о выраженных различиях в исследуемых популяциях больных КОЛ. Кроме того, у больных КОЛ в исследовании 3СРО не было отмечено тяжелой гипоксемии (средние показатели p_aO₂ — от 98 до 101 мм рт.ст.), что и объясняет низкий уровень ИТ в данном исследовании. На результаты исследования также повлияла и некоторая задержка с назначением НВЛ, тогда как известно, что даже 15-минутная задержка респираторного пособия у больных КОЛ способна уменьшить ее положительный эффект [54].

Таким образом, требуется дальнейшее проведение исследований по изучению НВЛ у больных КОЛ, особенно на догоспитальном этапе.

Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности у иммуносупрессированных пациентов

Имуносупрессированные пациенты, у которых вследствие разных причин (чаще инфекционных) развивается ОДН, часто нуждаются в респираторной поддержке. Однако ИТ у данной группы больных ассоциирована с достаточно высокой летальностью. Преимущества НВЛ у иммуносупрессированных пациентов с ОДН были изучены в нескольких РКИ и наблюдательных исследованиях.

Antonelli и соавт. в РКИ, включавшем 40 больных с гипоксемической ОДН после трансплантации солидных органов, сравнили эффекты НВЛ и стандартной терапии. В группе НВЛ улучшение оксигенации (p_aO₂/FiO₂) было отмечено у 60% больных, в группе сравнения — лишь у 25% (p=0,03) [55]. Использование НВЛ привело к снижению числа ИТ (20% против 70%, p=0,002), уменьшению риска фатальных осложнений (20% против 50%, p=0,05), укорочению длительности пребывания пациентов в ОРИТ (5,5±3 дня против 9±4, p=0,002) и снижению летальности больных в ОРИТ (20% против 50%, p=0,05).

В исследовании Hilbert и соавт. были включены 52 иммуносупрессированных пациента с гипоксемической ОДН (p_aO₂/FiO₂ <200 мм рт.ст.), легочными инфильтратами и лихорадкой (боль-

шинство больных (30) – с гематологическими заболеваниями); все больные были рандомизированы в группы НВЛ и стандартной терапии (кислородотерапия) [56]. Как и в первом исследовании, применение НВЛ сопровождалось уменьшением потребности в ИТ (46% против 77%, $p=0,003$) и снижением числа серьезных осложнений (50% против 81%, $p=0,02$). Кроме того, летальность в ОРИТ (38% против 69%, $p=0,02$) и летальность в стационаре (50% против 81%, $p=0,02$) были достоверно ниже у больных, получавших НВЛ.

Squadrone и соавт. отметили, что раннее использование масочной СРАР-терапии у пациентов гематологических отделений с начальными проявлениями ОДН позволяет предотвратить развитие ОРДС, требующего назначения ИВЛ и перевода больных в ОРИТ [57]. Сегодня имеются весомые доказательства, позволяющие рассматривать НВЛ как терапию первой линии для иммунокомпроментированных пациентов с ОДН. В этой группе больных факторами неуспеха НВЛ являются тахипноэ ≥ 30 /мин во время проведения НВЛ, большая задержка между начальными проявлениями ОДН и первым использованием НВЛ, потребность в назначении вазопрессоров или гемодиализа, а также развитие ОРДС.

Неинвазивная вентиляция легких при гипоксемической острой дыхательной недостаточности

В группу больных с гипоксемической ОДН обычно включают пациентов с тяжелой гипоксемией ($p_aO_2/FiO_2 < 200$ мм рт.ст.) и тахипноэ (частота дыхания > 35 /мин) [58]. Данная группа включает больных с разнообразной патологией: тяжелой пневмонией, КОЛ, ОРДС, травмой грудной клетки, аспирацией. Результаты исследований, посвященных применению НВЛ у больных с гипоксемической ОДН, достаточно противоречивы.

Wysocki и соавт. в одном из первых РКИ не выявили преимуществ НВЛ у больных с гипоксемической ОДН по таким показателям как снижение числа ИТ и летальности больных [59]. Схожие результаты получены также в исследовании Delclaux и соавт., которые сравнивали эффективность масочной СРАР-терапии и кислородотерапии у 123 больных с ОРДС, пневмонией и отеком легких [60]. После 1 часа терапии большие положительные изменения показателя p_aO_2/FiO_2 были отмечены в группе СРАР (203 против 151 мм рт.ст., $p=0,02$), однако по числу ИТ (34% против 39%, $p=0,53$), госпитальной летальности (31% против 30%, $p=0,89$) и длительности пребывания в ОРИТ (6,5 против 6,0 дня, $p=0,43$) группы больных не различались. Число побочных эффектов, связанных с терапией, оказалось даже большим у больных, получавших СРАР-терапию (18 против 6, $p=0,01$), что дало основание авторам предположить, что СРАР затягивает время до необходимой интубации.

В то же время, по данным крупного несравнительного исследования Meduri и соавт., успех НВЛ при гипоксемической ОДН составлял 66% [58]. Высокая эффективность НВЛ у больных с гипоксемической ОДН была также показана в последующих РКИ [14, 61]. Antonelli и соавт. сравнивали НВЛ со стандартной, инвазивной ИВЛ у 64 больных с различными состояниями, приведшими к гипоксемической ОДН [14]. На момент включения больных в исследование все пациенты отвечали критериям для проведения ИТ и инициации ИВЛ. Оба вида респираторной поддержки привели к схожему улучшению статуса газообмена, однако впоследствии 10 из 32 больных (31%) группы НВЛ потребовалось проведение ИТ и ИВЛ. Таким образом, абсолютное снижение риска ИТ составило 69%; кроме того, у больных группы НВЛ было отмечено меньшее число серьезных осложнений (38% против 66%, $p=0,002$), более короткое время госпитализации (6 против 16 дней, $p=0,002$) и выявлена тенденция к снижению госпитальной летальности (28% против 47%, $p=0,19$).

В исследование Ferrer и соавт. было включено 105 больных с гипоксемической ОДН, больные были рандомизированы на 2 группы: НВЛ и высокопоточную кислородотерапию [61]. НВЛ привела к снижению: числа ИТ (25% против 52%, $p=0,01$), эпизодов септического шока (12% против 31%, $p=0,028$), летальности больных в ОРИТ (18% против 39%, $p=0,028$) и 3-месячной летальности больных ($p=0,025$).

Различные результаты разных исследований можно объяснить гетерогенностью патологий больных, подпадающих под определение «гипоксемическая ОДН». Как показали недавно Domenighetti и соавт., эффективность НВЛ при гипоксемической ОДН зависит не столько от выраженности нарушений газообмена, сколько от природы заболевания, приведшего к ОДН: число ИТ и выживаемость больных с КОЛ были намного выше по сравнению с больными с тяжелой пневмонией, несмотря на то что исходные показатели газообмена у данных пациентов были сходными [62]. По данным проспективного мультицентрового когортного исследования Antonelli и соавт., на фоне проведения НВЛ наибольшая потребность в ИТ была у больных с ОРДС (51%) и тяжелой пневмонией (50%), и реже всего ИТ выполнялась у больных с КОЛ (10%) и контузией легких (18%) [63].

На основе большого опыта использования НВЛ у 147 больных с ОРДС Antonelli и соавт. рекомендуют избегать проведения НВЛ у больных с SAPS более 34 балла. Кроме того, если после пробного сеанса НВЛ в течение 1 ч показатель p_aO_2/FiO_2 не превышает 175 мм рт.ст., то такие больные также считаются неподходящими кандидатами для НВЛ [64]. По данным Rana и соавт., предикторами плохого ответа на НВЛ больных ОРДС являются метаболический ацидоз и выраженная гипоксемия

[65]. Возможность использования НВЛ у таких хорошо отобранных больных с ОРДС была показана в нескольких исследованиях. Успех НВЛ, по сводным данным нескольких исследований, составляет около 50%.

Кроме природы заболевания, приведшего к гипоксемической ОДН, предикторами «неуспеха» НВЛ являются такие факторы как:

- возраст больных >40 лет;
- число баллов по шкале SAPS II >35;
- $p_aO_2/FiO_2 < 146$ мм рт.ст. после 1 ч НВЛ [63].

Основными режимами НВЛ у больных с ОРДС являются СРАР и PSV, чаще всего используются лицевые маски. PSV имеет большее предпочтение, чем СРАР, так как обеспечивает большую разгрузку дыхательной мускулатуре, более эффективно снижает работу дыхания и уменьшает диспноэ [66]. В течение первых суток НВЛ обычно проводится постоянно, с короткими перерывами длительностью 10–20 мин. Необходимо подчеркнуть, что для проведения НВЛ необходим строгий отбор больных, главными критериями являются сохранение сознания и кооперативность больного, а также стабильная гемодинамика [64, 65].

Неинвазивная вентиляция легких для отлучения от искусственной вентиляции легких и терапии постэкстубационной острой дыхательной недостаточности

НВЛ может быть использована для раннего отлучения больных от респиратора с целью сократить время отлучения и избежать осложнений, связанных с длительной ИТ и ИВЛ. В ранних неконтролируемых исследованиях было показано, что использование НВЛ помогает значительно облегчить процесс перехода больных на самостоятельное дыхание после длительной ИТ и ИВЛ [67, 68]. В РКИ Nava и соавт. было включено 50 больных ХОБЛ с ОДН, получавших ИВЛ не менее 48 ч, у которых попытка отлучения от респиратора во время сеанса дыхания через Т-трубку не имела успеха [69]. Больные были распределены на 2 группы: НВЛ и традиционная программа отлучения при помощи режима PSV и сеансов спонтанного дыхания. У больных, у которых процесс отлучения проводился при помощи НВЛ, к 60-му дню терапии отмечены большее число случаев успешного перехода на самостоятельное дыхание (68% против 88%), меньшее число нозокомиальных пневмоний (0% против 28%, $p < 0,005$), более короткие сроки респираторной поддержки (10,2±6,8 против 16,6±11,8 дня, $p=0,02$) и пребывания в ОРИТ (15,1±5,4 против 24,0±13,7 дня, $p=0,005$), а также лучшая выживаемость (92% против 72%, $p=0,009$).

Другое РКИ включало 33 интубированных больных с обострением хронической дыхательной недостаточности, у которых как минимум одна попытка перехода на спонтанное дыхание закончилась неудачей [70]. Проводилось сравне-

ние двух методов отлучения от респиратора: при помощи НВЛ и при помощи режима PSV через интубационную трубку. Число больных, успешно перешедших на самостоятельное дыхание, оказалось сходным в обеих группах (76,5% против 75%); кроме того, длительность пребывания больных в ОРИТ и в стационаре, а также летальность через 3 мес не различались между группами.

В исследовании Ferrer и соавт. было включено 43 больных, находящихся на ИВЛ по поводу ОДН (из них 25 больных с ХОБЛ), у которых попытки отлучения от респиратора в течение 3 дней отказались безуспешными [71]. Пациенты были рандомизированы на 2 группы:

- 1) отлучение от респиратора с помощью НВЛ;
- 2) посредством сеансов спонтанного дыхания через Т-трубку.

Больные группы НВЛ имели более короткие сроки инвазивной вентиляции (9,5±8,3 против 20,1±13,1 дня, $p=0,003$), нахождения в ОРИТ (14,1±9,2 против 25,0±12,5 дня, $p=0,002$), нахождения в стационаре (27,8±14,6 против 40,8±21,4 дня, $p=0,026$), меньшее число случаев трахеотомии (5% против 59%, $p=0,001$), меньшее число эпизодов нозокомиальной пневмонии (24% против 59%, $p=0,042$), септического шока (10% против 41%, $p=0,045$), а также более высокую выживаемость в ОРИТ (90% против 59%, $p=0,045$) и выживаемость в течение 90 дней ($p=0,044$).

В метаанализе Burns и соавт. на основании 5 РКИ было сделано заключение, что использование НВЛ в качестве метода отлучения больных от респиратора, по сравнению со стандартной стратегией, позволяет уменьшить: летальность больных (относительный риск 0,41, 95% ДИ 0,22–0,76), риск развития вентиляционных пневмоний (относительный риск 0,28, 95% ДИ 0,09–0,85), длительность нахождения больных в ОРИТ на 6,9 дня (95% ДИ — 12,6–1,15), общее время респираторной поддержки — на 7,3 дня (95% ДИ — 11,45–3,22) и время инвазивной вентиляции — на 6,8 дня (95% ДИ — 11,7–1,87) [72].

НВЛ также находит применение у больных с ОДН, вновь возникшей после проведения экстубации — постэкстубационной ОДН. В исследовании «случай–контроль» Hilbert и соавт. показали, что НВЛ у больных ХОБЛ с постэкстубационной ОДН позволяет значительно уменьшить потребность в повторной ИТ и время респираторной поддержки [73]. Однако два последующих РКИ не подтвердили эффективность НВЛ при пост-эстубационной ОДН [74, 75].

В исследовании Keenan и соавт. проводилось сравнение эффективности НВЛ и стандартной медикаментозной терапии у 81 больного с постэкстубационной ОДН [74]. Не было обнаружено различий между сравниваемыми группами по числу повторных ИТ (72% против 69%, относительный риск 1,04, 95% ДИ 0,78–1,38) и по госпитальной летальности больных (31% против 31%, относи-

тельный риск 0,99, 95% ДИ 0,52–1,91), а также по длительности респираторной поддержки и времени нахождения больных в ОРИТ и в стационаре.

В крупном мультицентровом РКИ так же сравнивались НВЛ и стандартная терапия у 228 больных с постэкстубационной ОДН [75]. Число эпизодов повторной ИТ оказалось сходным в обеих группах больных (49% против 50%, $p=0,89$), но в группе НВЛ летальность была выше (25% против 14%, $p=0,038$), а время до повторной ИТ длиннее (10,6 против 21,2 ч, $p=0,041$). Авторы исследования пришли к выводу, что НВЛ не снижает риск повторных ИТ, но удлиняет время до повторной ИТ, что может оказывать неблагоприятный эффект на исход больных. Однако необходимо заметить, что у группы больных ХОБЛ, включенных в данное исследование, была отмечена тенденция к снижению эпизодов повторных ИТ.

Режимы неинвазивной вентиляции легких

Наиболее часто у больных ОДН применяются следующие режимы НВЛ [1]:

- спонтанное дыхание с CPAP;
- PSV;
- режим с двумя уровнями положительного давления (bi-level positive airway pressure);
- вспомогательно-контролируемый режим с регуляцией по объему (volume-cycled assisted/controlled ventilation) (при НВЛ используется редко);
- поддержка давлением с гарантированным объемом (volume assured pressure support) (новый режим);
- пропорциональная вспомогательная вентиляция (proportional assist ventilation) (используется редко).

При режиме CPAP пациент дышит самостоятельно (спонтанно), и при этом в его дыхательных путях

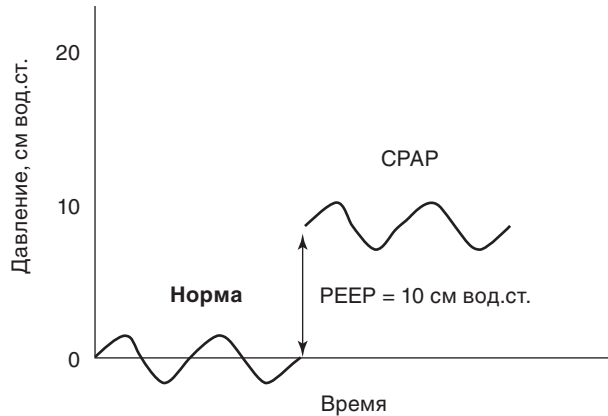


Рис. 19.2. Кривые давления в дыхательных путях при спонтанном дыхании и при терапии положительным давлением в дыхательных путях

на протяжении всего дыхательного цикла поддерживается какое-то определенное положительное, по отношению к атмосферному, давление (рис. 19.2). Режим CPAP применяется в качестве основного режима для лечения больных с обструктивным апноэ во время сна [67], КОЛ [45], посттравматической ОДН [68], постоперационной ОДН [57].

Режим PSV является вспомогательным режимом: в ответ на дыхательное усилие пациента респиратор создает в дыхательных путях заданный уровень давления, вдох прекращается при снижении инспираторного потока до определенного значения (например, 25% от пикового потока) [69]. Важным преимуществом режима PSV является хорошая синхронизация дыхания пациента с работой респиратора, что обеспечивает дополнительный дыхательный комфорт [70].

Режим с двумя уровнями положительного давления, по сути, не отличается от режима PSV: так называемое экспираторное давление соответствует PEEP, а инспираторное давление соответствует сумме PEEP и PSV (рис. 19.3).

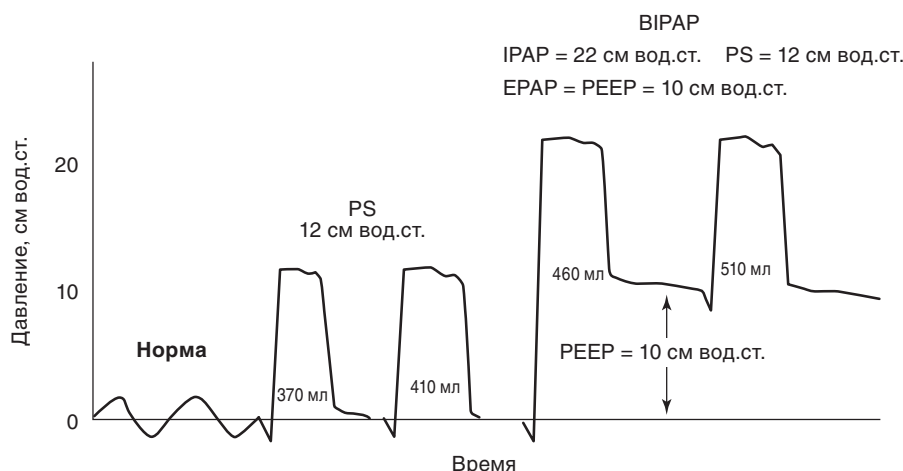


Рис. 19.3. Кривые давления в дыхательных путях при режиме поддержки давлением на вдохе и режиме с двумя уровнями положительного давления. PS (поддержка давлением) = (инспираторное давление); IPAP — положительное давление в конце выдоха (PEEP). Под кривой давления указаны значения дыхательного объема (в мл)

Вспомогательно-контролируемый режим с регуляцией по объему: часть вдохов является вспомогательными, т.е. доставляемыми в легкие больного в ответ на включение триггера (триггирование) респиратора. В то же время устанавливается гарантированная частота дыхания (back-up rate), т.е. если частота дыхания пациента снижается ниже заданного уровня, то респиратор автоматически доставляет в легкие заданный объем [71].

Режим поддержки давлением с гарантированным объемом относится к так называемым гибридным или двойным (dual-control) режимам респираторной поддержки, так как сочетает преимущества режимов, регулируемых по давлению (компенсация утечки, высокий комфорт пациента), и режимов, регулируемых по объему (стабильность минутной вентиляции, несмотря на изменение свойств механики дыхания больного, и высокая безопасность) [72]. В данном режиме задают гарантированный дыхательный объем и диапазон инспираторного давления, т.е. респиратор автоматически настраивает инспираторное давление в соответствии с потребностями пациента.

В режиме пропорциональной вспомогательной вентиляции респиратор генерирует поток и объем пропорционально инспираторному усилию пациента, а также обеспечивает синхронизацию окончания аппаратного инспираторного цикла и окончания инспираторного усилия больного. Более того, уровень создаваемого давления в дыхательных путях пациента повышается или снижается соответственно вентиляционным запросам больного [73].

Особо разительных преимуществ в эффективности каждого из этих режимов не выявлено, хотя каждый из них имеет свои достоинства. Режимы, контролируемые по давлению, позволяют лучше компенсировать утечку, а режимы, контролируемые по объему, обеспечивают стабильную величину минутной вентиляции, несмотря на изменение импеданса бронхолегочной системы (сопротивления и податливости) [17]. Преимущества и недостатки основных режимов НВЛ представлены в табл. 19.9.

Проведено несколько РКИ, сравнивавших влияние режима PSV и вспомогательно-контролируемого режима с регуляцией по объему на дыхательный комфорт, параметры газообмена, инспираторное усилие и работу дыхания [74–76]. Исследование Girault и соавт. показало, что режим

PSV и вспомогательно-контролируемый режим с регуляцией по объему способны значительно улучшить показатели газообмена, дыхательный паттерн и обеспечить парциальную разгрузку дыхательной мускулатуры, причем вспомогательно-контролируемый режим с регуляцией по объему обеспечивает больший отдых дыхательной мускулатуры по сравнению с PSV, однако данное преимущество достигается ценой снижения дыхательного комфорта. Так как дыхательный комфорт является очень важным параметром, определяющим комплаенс пациента к процедуре НВЛ, то в ряде ситуаций приходится прибегать к режиму PSV, даже жертвуя некоторым физиологическим преимуществом вспомогательно-контролируемого режима с регуляцией по объему [75].


Большое внимание в последнее время привлекает к себе относительно новый режим пропорциональной вспомогательной вентиляции. В исследовании Wysocki и соавт. было показано, что у больных ХОБЛ с ОДН, по сравнению с режимом PSV, режим пропорциональной вспомогательной вентиляции одинаково эффективен в плане уменьшения разгрузки дыхательных мышц, но более комфортен [77]. По данным работы Fernandez-Vivas, субъективный комфорт больных был также достоверно выше во время НВЛ в режиме пропорциональной вспомогательной вентиляции, по сравнению с PSV; кроме того, частота непереносимости больными НВЛ встречалась реже при использовании режима пропорциональной вспомогательной вентиляции (3,4% против 15%, $p=0,03$) [78]. И наконец, еще в одном РКИ при сравнении режима пропорциональной вспомогательной вентиляции и PSV не обнаружено различий по числу ИТ и летальности больных с ОДН, однако было отмечено более быстрое разрешение тахипноэ и меньшее число осложнений при применении НВЛ в режиме пропорциональной вспомогательной вентиляции [79].

Типы респираторов для проведения неинвазивной вентиляции легких

Выбор респиратора является важным компонентом для эффективного проведения НВЛ. НВЛ может быть осуществлена при помощи как реанимационных респираторов (с их помо-

Таблица 19.9. Преимущества и недостатки режимов неинвазивной вентиляции легких


Параметр	Режимы, контролируемые по давлению	Режимы, контролируемые по объему
Возможность компенсации утечки	Высокая	Низкая
Чувствительность триггера	Высокая	Низкая/средняя
Постоянство дыхательного объема	Среднее	Высокое
Уровень пикового давления	Низкий/средний	Высокий
Комфорт	Высокий	Низкий/средний
Уменьшение работы дыхания	Среднее	Значительное

щью проводится обычная, инвазивная ИВЛ), так и портативных респираторов, специально предназначенных для НВЛ (рис. 19.4, см. ). Реанимационный респиратор позволяет точно контролировать фракцию кислорода во вдыхаемой смеси (FiO₂) и предлагает возможности мониторинга за параметрами механики дыхания, снабжен многочисленными тревогами. При респираторной поддержке с данными типами респираторов используется полный контур (инспираторная и экспираторная трубки), благодаря чему порция выдохнутого газа (с большим содержанием CO₂) не может быть вновь ингалирована. Основными проблемами реанимационных респираторов при проведении НВЛ являются их низкая способность компенсации утечки и связанные с этим сложности переключения с фазы вдоха на фазу выдоха [80].

Общими чертами портативных респираторов являются их малый размер, низкая стоимость, простота настройки, возможность эффективно компенсировать даже высокую утечку; однако данные аппараты, как правило, не обладают теми возможностями мониторинга и тревог, что есть у реанимационных респираторов [81–83]. Большинство портативных респираторов используют одиночный контур (инспираторный), эвакуация выдыхаемого дыхательного объема осуществляется через клапан выдоха или специальные отверстия в маске или контуре. Одной из проблем портативных респираторов является возможность обратного вдыхания CO₂ [rebreathing] [84]. Повышение FiO₂ осуществляется путем увеличения подаваемого потока O₂ в контур респиратора. Преимущества и недостатки реанимационных и портативных респираторов представлены в табл. 19.10.

Типы масок

Во многих случаях неудачи применения НВЛ во время эпизодов ОДН были связаны не только с тяжестью состояния больных, но и с неспособностью пациентов переносить присутствие маски, т.е. с низкой толерантностью к ним [10, 85]. В насто-

ящее время в качестве интерфейса НВЛ для связи «пациент–респиратор» используются носовые и лицевые маски [86–88] (рис. 19.5, см. ). Каждый из типов масок имеет свои преимущества и недостатки. Носовые маски менее обременительны, реже вызывают клаустрофобию (очень редкое осложнение), позволяют прием пищи, разговор и экспекторацию мокроты без снятия интерфейса. Кроме того, носовые маски имеют меньшее мертвое пространство (около 100 мл) по сравнению с лицевыми масками, и, следовательно, требуются меньшее инспираторное давление при PSV и меньший дыхательный объем при вспомогательно-контролируемом режиме с регуляцией по объему для обеспечения одинаковой альвеолярной вентиляции [89].

Лицевые маски при ОДН имеют то преимущество, что многие больные с выраженным диспноэ дышат ртом, поэтому такая маска позволит избежать большой утечки через рот. Действительно, в своем исследовании Carrey и соавт. показали, что во время НВЛ при помощи носовых масок огромное значение имеет позиция рта: так, при открытии рта утечка значительно увеличивалась и активность диафрагмы, оцененная по величине амплитуды электромиографии, возвращалась от 15 до 98%, т.е. респираторная поддержка практически полностью сводилась на нет [90]. Особенно часто открытый рот пациента является источником непреднамеренной утечки во время сна. Однако режимы вентиляции, регулируемые по давлению, способны компенсировать умеренную утечку; кроме того, снижение утечки во время сна обеспечивает использование подбородочных ремней. У пациентов с отсутствием зубов развитие утечки через рот является большой проблемой, и при использовании носовых масок может явиться причиной неэффективности НВЛ [91].

Некоторые авторы также отмечают, что нормализация параметров газообмена происходит несколько быстрее при использовании лицевой маски (около 30 мин) по сравнению с носовой маской (около 1 ч) [92]. Лицевые маски рекомендуются применять у более тяжелых больных, с более


Таблица 19.10. Преимущества и недостатки респираторов для неинвазивной вентиляции легких

Параметр	Портативные респираторы	Реанимационные респираторы
Компенсация утечки	+++	+
Проблемы с экспираторным порогом	Редко	Часто
Тревоги	Жизненно необходимые	Чрезмерные
Мониторинг механики дыхания	Нет (да)	Да
O ₂ -модуль	Редко	Да
Управление	Простое	Сложное
Портативность	Да	Нет
Возвратное вдыхание CO ₂	Возможно	Нет

выраженными степенями нарушения сознания и меньшей кооперацией, а также у тех больных, у кого носовая маска вызывает чрезмерно большую утечку. Преимущества и недостатки лицевых и носовых масок представлены в табл. 19.11.

Таблица 19.11. Преимущества [+] и недостатки [-] лицевых и носовых масок

Параметр	Лицевая маска	Носовая маска
Ротовая утечка	+	-
Давление в дыхательных путях	+	-
Аппаратное мертвое пространство	-	+
Возможность разговора	-	+
Прием пищи, воды	-	+
Экспекторация секрета	-	+
Риск аспирации	-	+
Риск аэрофобии	-	+
Клаустрофобия	-	+
Комфорт больного	-	+

Относительно новым типом интерфейса является шлем (helmet) [93]. Шлем состоит из прозрачного пластикового цилиндра, который полностью покрывает голову больного и плотно фиксируется вокруг шеи больного при помощи подмышечных креплений (см. рис. 19.5, ). Преимуществами шлема являются возможность обеспечения герметичного крепления неинвазивного интерфейса больным с практически любым контуром лица, отсутствие повреждений кожи и больший комфорт для пациента.

Преимущества неинвазивной вентиляции легких

Авторы всех проведенных исследований, посвященных НВЛ, единодушны в том, что количество осложнений значительно меньше при использовании НВЛ, чем при традиционной ИВЛ. Масочная вентиляция позволяет снизить до минимума число инфекционных и механических осложнений (табл. 19.12) [1, 2].

Таблица 19.12. Преимущества неинвазивной вентиляции легких

Предотвращение механических и инфекционных осложнений, связанных с интубацией
Сохранение естественных защитных механизмов верхних дыхательных путей
Сохранение физиологического кашля
Сохранение способности больного разговаривать, глотать, принимать пищу, откашливать мокроту
Повышение комфорта больного
Снижение потребности в миорелаксантах и транквилизаторах
Легкое отлучение от респиратора

Нозокомиальная пневмония является частым осложнением вентиляции легких и является важнейшим фактором, определяющим исход больного. При проведении НВЛ не происходит прямого контакта с трахеей (интубационная трубка, аспирационный катетер), пациент может сам экспекторировать мокроту после снятия маски. Кроме того, в отличие от ИВЛ, при проведении НВЛ голосовые связки сохраняют свою естественную подвижность, что снижает риск развития аспирации — ведущего фактора риска развития вентиляционной пневмонии. В наиболее крупном исследовании Meduri и соавт. [92], включавшем 158 больных, получавших НВЛ, нозокомиальная пневмония была выявлена только у одного больного.

При использовании НВЛ полностью отсутствуют осложнения, связанные с наличием в дыхательных путях интубационных и трахеостомических трубок — ранние и поздние *повреждения глотки, гортани и трахеи*. Также практически не наблюдается развития другого частого осложнения назотрахеальной интубации — *синуситов*, которые часто являются причинами необъяснимой лихорадки и бактеремии у пациентов, получающих респираторную поддержку. По данным ретроспективного анализа, проведенного Abou-Shala и Meduri, ни в одном из 633 случаев НВЛ не было зарегистрировано развития нозокомиального синусита [94].

Основная роль в снижении риска нозокомиальных инфекций принадлежит, безусловно, замене интубационной трубки на маску, хотя возможно, что и меньшая потребность в других инвазивных процедурах (катетеризация вен, мочевого пузыря, зондирование желудка) у неинтубированного больного, и меньшая длительность нахождения больных в ОРИТ также вносят свой вклад в уменьшение числа инфекционных осложнений респираторной поддержки (рис. 19.6) [41].

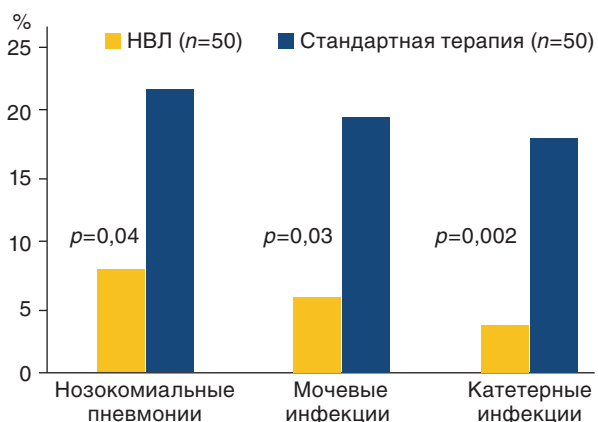


Рис. 19.6. Неинвазивная вентиляция легких и другие нозокомиальные инфекции при проведении неинвазивной вентиляции легких и стандартной терапии: исследование «случай-контроль» (Girou и соавт., 2000)

Недостатки неинвазивной вентиляции легких

Осложнения при проведении НВЛ встречаются намного реже, чем при традиционной, инвазивной вентиляции, и, как правило, не требуют прекращения респираторной поддержки. Наиболее частыми осложнениями НВЛ являются некрозы кожи лица, конъюнктивиты, раздражение носа, транзиторная гипоксемия, общий дискомфорт, аэрофагия, утечка [92, 95] (рис. 19.7).

Эрозии и некрозы кожи образуются чаще всего в месте наибольшего давления маски на кожу лица (обычно — мостик носа). Это осложнение, по данным различных исследований, встречается в 6–18% случаев [13, 33]. Эрозии и некрозы кожи не являются серьезным осложнением, так как обычно очень быстро заживают (2–7 дней) [94].

Транзиторная гипоксемия обычно появляется лишь во время перерыва между сеансами НВЛ, когда пациент снимает маску. Данная проблема особенно актуальна для больных с гипоксемической ОДН [94]. Использование постоянного мониторинга при помощи пульс-оксиметрии позволяет вовремя возобновить неинвазивную респираторную поддержку и быстро устранить гипоксемию.

Недостатком НВЛ является необходимость кооперации с пациентом, а также его высокой мотивации. По данным метаанализа, проведенного Muir и соавт., процедура НВЛ была прекращена из-за непереносимости пациентом присутствия маски в 37 из 747 случаев (5%) использования НВЛ при ОДН [96]. Настоящий метод практически не используется у больных с выраженными нарушениями сознания (количество баллов по шкале Глазго менее 9), так как эти больные нуждаются в защите дыхательных путей и требуют частых санационных мероприятий, что трудновыполнимо при использовании НВЛ. Однако кома в некоторых ситуациях (гиперкапническая кома, постоперационное состояние) не является абсолютным противопоказанием к неинвазивной респираторной поддержке, так как легко может быть разрешена и при НВЛ [97–100].

Список литературы

См. 

19.3. Механическая вентиляция легких

В.А. Волчков, О.Н. Титова, А.В. Нефедов

Введение

В настоящее время методы искусственного (аппаратного) полного или частичного замещения вентиляционной функции легких принято обозначать термином механическая вентиляция легких, или ИВЛ. Названия практически идентичны, отражают суть одного и того же процесса, поэтому используются в изложении данного материала как синонимы.

История ИВЛ насчитывает более четырех тысяч лет. Невозможно достоверно определить изобретателя отдельно взятого метода обеспечения проходимости дыхательных путей или устройств и инструментария для осуществления вентиляции легких. Упоминаются отдельные сведения по проведению горлосечения (наложение трахеостомы) для устранения обструкции верхних дыхательных путей в индийской и египетской медицине за 2000–1500 лет до н.э. (Rig Veda, древняя индийская книга медицины, папирусы египетского жреца Имхотепа). Позднее в Греции Гиппократ (460–380 гг. до н.э.) описал ИТ у человека для проведения вентиляции легких (цит. по Szmuk P. и соавт., 2008).

Одним из первых упоминаний о применении вспомогательной вентиляции в практике можно считать воскрешение сына Сонамитянки пророком Елисеем (в Коране пророк Аль-Яса, упоминаемый в аятах Корана 38:48 и 6:86) «...И вошел Елисей в дом и вот ребенок умерший лежит на постели его. И вошел, и запер дверь за собою, и помолился Господу. И поднялся и лег над ребенком, и приложил свои уста к его устам, и ... согрелось тело ребенка... И чихнул ребенок раз семь, и открыл ребенок глаза свои...» (Ветхий Завет, Четвертая книга царств, глава 4, п. 32–35).

Ранние периоды истории (Гален, Авиценна и др.), эпоха Возрождения (Парацельс, А. Везалий, С. Галес, Д. Пристли и др.), конец XIX и нача-

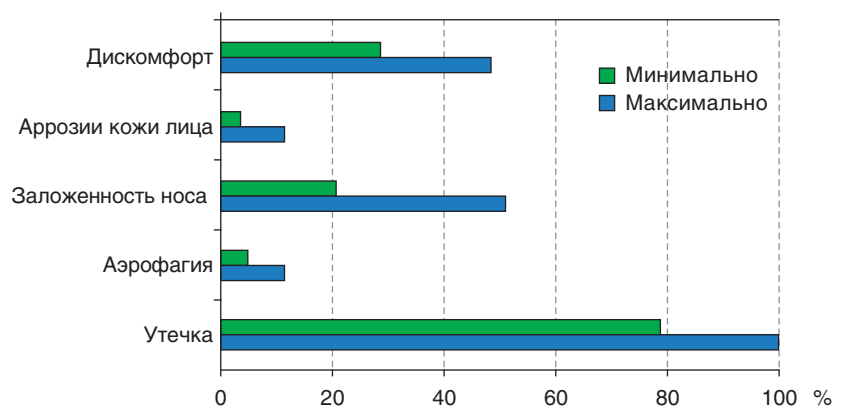


Рис. 19.7. Частота осложнений при неинвазивной вентиляции легких (минимальная и максимальная частота) (Mehta и Hill, 2001)

ло XX вв. (Т. Туйффер, Дж. О'Двайер, Г. Фелл, В.И. Добромыслов, Р. Уатерс, К. Крауфорд, К. Энгстром и многие другие) характеризовались развитием множества методов и технических приспособлений, используемых для вентиляции легких. Прогресс в данном направлении шел от отдельных эмпирических, нередко схоластических наблюдений до эпистемологических исследований и эффективного внедрения в практику. Что характерно, энтузиасты изучения ИВЛ нередко объединялись под эгидой какого-либо собрания, по типу основанного Cogan и Harwes в Лондоне в 1774 г. общества спасения с названием «Институт для осуществления немедленного лечения у людей, кажущихся мертвыми при утоплении», которое позднее было переименовано в Королевское общество спасения. Cogan и Harwes указали, что ИТ с вентиляцией меха была более эффективной для выживания, чем дыхание «ото рта ко рту». Необходимо отметить изданное в Санкт-Петербурге в 1799 г. руководство под названием «Краткая книжка для народа, содержащая легкое и удобопонятное наставление, как с усопшими, замерзшими, удавившимися, упавшими в обморок, повесившимися или кажущимися быть мертвыми поступать надлежит», где в числе рекомендаций указывается на необходимость «...стараться, чтобы впустить ему (пострадавшему) в легкое опять воздух посредством вдыхания изо рта в рот или помощью раздувательного мешочка...» (цит. по Г.А. Степанскому, 1960).

Различные чрезвычайные ситуации, войны, эпидемии (например, полиомиелита) являются дополнительными стимулами к техническому прогрессу, в том числе созданию новых аппаратов ИВЛ. Наряду с прототипами современных аппаратов ИВЛ, работающих по принципу вдувания под положительным давлением, вплоть до 1970-х годов в зарубежных клиниках широко применялись громоздкие агрегаты для создания изменений внешнего давления вокруг тела пациента вроде кирасных (для грудной клетки) или циклопических танковых (для всего тела) респираторов, качающиеся кровати и т.п. Доминирующий сегодня способ проведения ИВЛ — далеко не единственный в плане замещения вентиляционной функции легких. При высоких спинальных травмах, поражении диафрагмальных нервов, заболеваниях ЦНС в далеко зашедших стадиях с недостаточной работой дыхательной мускулатуры (боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз и др.) может применяться «френикус-стимуляция» имплантированных в диафрагму электродов. Заданные параметры электрических сигналов вызывают синхронное сокращение диафрагмы с присасывающим эффектом грудной клетки и поступлением воздуха в легкие. Указанные методики замещения внешнего дыхания ограничиваются как показаниями к их использованию, так и довольно высокой себестоимостью (до 65 тыс. евро).

Базовые представления о механических свойствах легких

Механические свойства легких характеризуются следующими основными показателями: бронхиальное сопротивление и комплаенс (рис. 19.8).

Сопротивление воздухопроводящих путей (бронхиальное сопротивление) выражается формулой:

$$R = \frac{\Delta P}{\dot{V}}, \text{ см вод.ст./л/с,}$$

где ΔP = (пиковое давление — давление плато), т.е. разность между пиковым и давлением плато; \dot{V} — скорость потока вдоха.

Сопротивление воздухопроводящих путей увеличивается при всех состояниях, так или иначе вызывающих сужение их просвета — хронический бронхит, эмфизема легких, БА, бронхиолит, стеноз трахеи, эпиглотит и пр. В свою очередь, возрастание сопротивления воздухопроводящих путей приводит к увеличению работы дыхания с возможным последующим уменьшением сократительной способности диафрагмы, включением в работу вспомогательных мышц и развитием острой дыхательной недостаточности, что требует перевода больного на ИВЛ (рис. 19.9).

Комплаенс (податливость) — свойство, описывающее эластическое поведение структуры (в нашем случае — легочной ткани). Он определяет изменение объема в результате изменения градиента давления в системе в состоянии покоя. Он может быть рассчитан как отношение изменения объема к разности давления снаружи и внутри системы в покое:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P},$$

где C — комплаенс (л/см H_2O); ΔV — изменения объема (л); ΔP — изменение давления (см вод.ст.).

Различают комплаенс статический и динамический.

Комплаенс статический рассматривается как отношение дыхательного объема к разности между давлением плато и конечно-эспираторным давлением и представляется уравнением: $\frac{V_t}{P_{pl} - PEER}$. Этот показатель отражает эластические свойства легких и грудной стенки (эластическое сопротивление). Так, например, при ОРДС или ателектазе легкого статический комплаенс снижается (жесткие легкие).

Комплаенс динамический — это отношение дыхательного объема к разности между пиковым и конечно-эспираторным давлением: $\frac{V_t}{P_{pik} - PEER}$.

В сущности, динамический комплаенс отражает не только эластические свойства легких, но и сопротивление дыхательных путей (не эластическое сопротивление). При бронхоспазме, наруше-

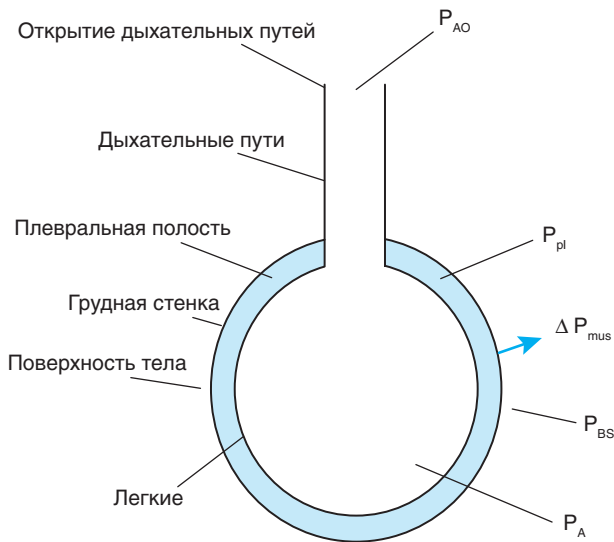


Рис. 19.8. Схематическое изображение дыхательной системы, состоящее из воздухопроводящей части, представляющей дыхательные пути и соединенной с эластичным отделением, представляющим легкие и окруженным другим эластичным мешком, изображающим грудную стенку: P_{AO} — давление открытия дыхательных путей; P_{pl} — давление в плевральной полости; P_{BS} — давление на поверхность тела; P_A — давление в альвеолах; ΔP_{mus} — разница давлений, создаваемая дыхательной мускулатурой

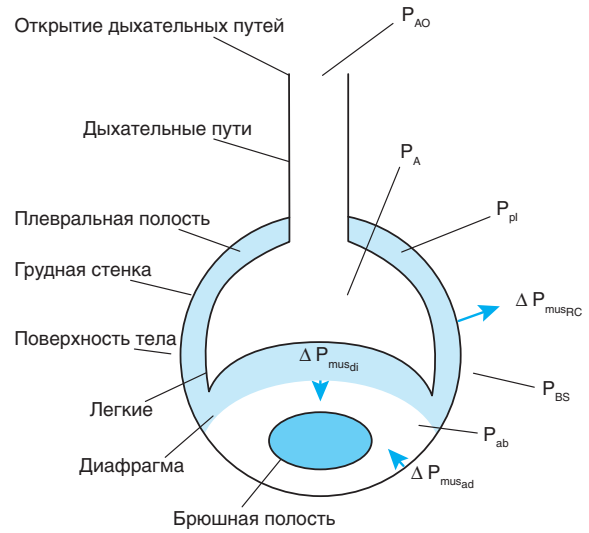


Рис. 19.9. Схема дыхательной системы с однополостным легким и стенкой грудной клетки, подразделенной на реберную, диафрагмальную и брюшную части. Стрелки, обозначенные ΔP_{mus} , показывают направления положительных векторов распространения мышечной тяги: P_{AO} — давление открытия дыхательных путей; P_A — давление в альвеолах; P_{pl} — давление в плевральной полости; ΔP_{mus} — разница давлений, создаваемая мускулатурой; RC — грудная клетка, BS — поверхность тела, ab — живот, di — диафрагма

нии проходимости дыхательных путей происходит снижение динамического комплаенса.

Современные аппараты ИВЛ позволяют измерять сопротивление, статический и динамический комплаенсы в реальном времени в каждом дыхательном цикле. Статический и динамический комплаенсы имеют разные обозначения: для статического комплаенса используется аббревиатура C , для динамического — $C_{dyn}(f_b)$, где f_b указывает, что C_{dyn} оценен при определенной частоте дыхания. Если комплаенс вычисляется для легких, когда они находятся в состоянии покоя (C_L), и в течение дыхательного цикла с различной частотой дыхания (C_{dyn}, f_b), и разница в полученных величинах — в пределах 20%, мы можем сделать вывод, что легкие имеют равномерное распределение константы времени ($R \cdot C$ — безразмерная величина). Такие легкие можно охарактеризовать одним комплаенсом (C_L) и одним сопротивлением (C_R) при одинаковой частоте дыхания. Если $C_{dyn}(f_b)$ и C_L не равны на разной частоте дыхания (т.е. $C_{dyn}(f_b)$ уменьшается, а f_b увеличивается), то легкие имеют неравномерное распределение механической константы времени (т.е. в разных отделах легких есть различия в сопротивлении потоку и локальном статическом комплаенсе). В этом случае $C_{dyn}(f_b)$ описывает эластическую тягу легких, представленную системой на определенной частоте дыхания и отражает как сопротивление, так и податливость всех отделов легких. Другой показатель — динамическая характеристика (податливость и сопротивление системы), которую часто путают с динамическим комплаенсом:

$$\text{Динамическая характеристика} = \frac{V_T}{PIP - PEER}$$

где: V_T — дыхательный объем (л); PIP — пиковое давление вдоха; PEER — положительное давление конца выдоха.

Этот показатель не является комплаенсом, потому что изменение давления — компонент сопротивления дыхательных путей (например, пиковое давление во время вдоха измеряется в то время, как воздушный поток доставлен в дыхательные пути). Учитывая дыхательный объем и скорость инспираторного потока, динамическая характеристика будет снижаться при повышении сопротивления дыхательных путей или уменьшении комплаенса. Это следует интерпретировать как повышение индекса нагрузки при ИВЛ (рис. 19.10).

Изложенное выше вытекает из некой абстрактной математической модели, служащей для описания механических свойств легких. Соответственно, абсолютные значения выше названных показателей в контексте ИВЛ носят весьма условный характер, однако их динамическая оценка может оказаться весьма полезной (рис. 19.11).

Режимы искусственной вентиляции легких

Технический прогресс способствует стремительному развитию методов ИВЛ и обуславливает множество особенностей ее применения в клинической практике. В литературе можно обнаружить названия сотен (!) различных режимов

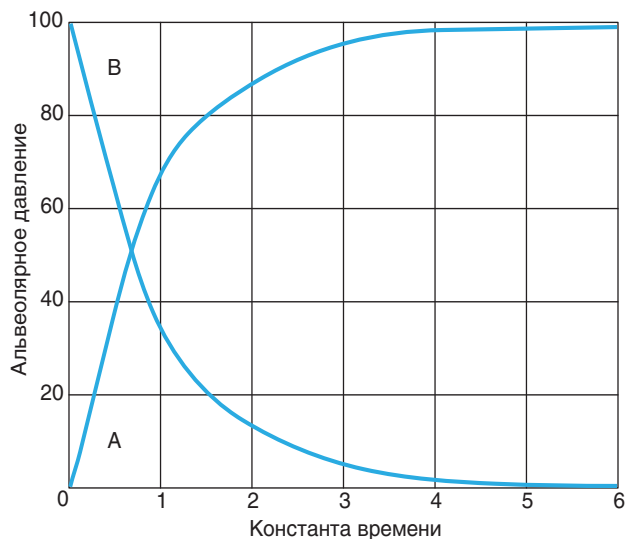


Рис. 19.10. Кривые постоянной времени. Кривая A соответствует инспираторному легочному давлению и объему и экспираторному потоку. Кривая B соответствует экспираторному легочному давлению и объему и инспираторному потоку

ИВЛ по способу нагнетания в легкие кислородно-воздушной смеси. С клинко-физиологической точки зрения все режимы ИВЛ делятся на два основных вида: принудительный и вспомогательный. Режимы *принудительной ИВЛ* полностью заменяют паттерн дыхания пациента, т.е. частота дыхания, глубина, фазность и прочие параметры определяются исключительно аппаратными установками. Так, проведение ИВЛ при плановых оперативных вмешательствах в условиях общей анестезии с применением миорелаксантов является примером принудительной ИВЛ. В свою очередь, *вспомогательная ИВЛ* может быть полной или частичной. При полной вспомогательной ИВЛ (PSV, например) каждый вдох пациента будет сопровождаться аппаратной составляющей для обеспечения, например, нужного дыхательного объема. Соответственно, при неполной вспомогательной ИВЛ аппаратная составляющая будет присутствовать только в некоторых спонтанных вдохах (синхронизированная перемежающаяся вентиляция легких, например).

Высокое значение внутриальвеолярного давления (более 30 см вод.ст.) является одним из значимых, оказывающим повреждающее воздействие на легочную ткань фактором. Поэтому следует подчеркнуть, что при проведении принудительной ИВЛ обеспечение физиологического уровня легочного газообмена не всегда является обязательной клинической целью. В ряде случаев, для того чтобы не оказать дополнительного повреждающего воздействия на ткань легких, приходится осознанно допускать умеренную гиперкапнию и/или гипоксемию. Очевидно, что при проведении вспомогательной ИВЛ клинической целью будет достижение физиологических показателей легочного газообмена (кислотно-основное состояние и газов крови).

Рассмотрим кратко основные и часто применяемые режимы ИВЛ под положительным давлением более подробно. Доля их применения в клинической практике составляет более 90%. К основным методам ИВЛ относятся: volume control (вентиляция, контролируемая по объему), pressure control (вентиляция, контролируемая по давлению), assist-control ventilation — принудительная вентиляция с заданной частотой дыхания с управлением по объему или давлению, pressure support (PSV).

При вентиляции, контролируемой по объему, предустановленной является величина дыхательного объема. Соответственно, фаза вдоха осуществляется при постоянном потоке и прекращается по достижении заданной величины дыхательного объема. В силу особенностей, связанных с механическими свойствами легких, внутриальвеолярное давление оказывается, как правило, ниже пикового. С этим обстоятельством связано ошибочное представление об императивном повреждающем воздействии этого режима ИВЛ на легочную ткань. Сам по себе этот режим ИВЛ не увеличивает риск повреждения легочной ткани. Основным его преимуществом является постоянство дыхательного объема, который не будет зависеть от значений комплаенса легочной ткани и сопротивления бронхиального дерева. Из недостатков следует отметить ограничения, связанные с установкой скорости потока вдоха, что у неко-

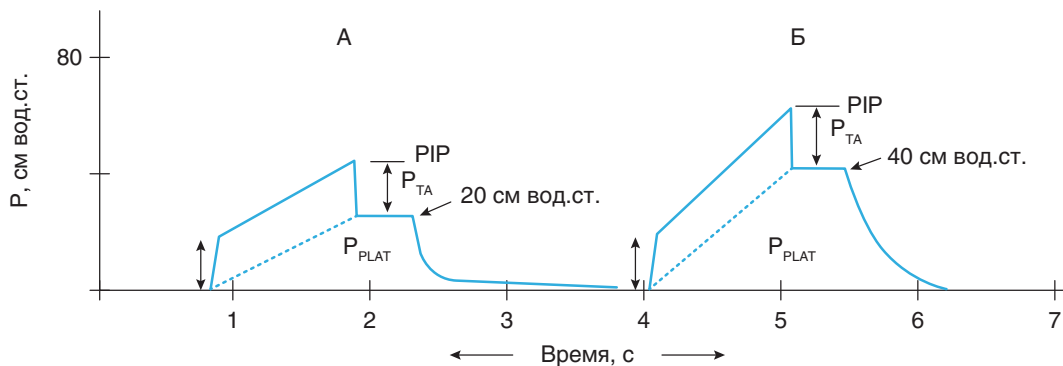


Рис. 19.11. Уменьшение легочного комплаенса, например при ателектазе легкого, характеризуется увеличением давления плато (P_{plat}) и пикового давления на вдохе (PIP) от точки А к точке В (А → В)

торых пациентов сопряжено с возникновением чувства дыхательного дискомфорта.

При вентиляции, контролируемой по давлению, регулируемым параметром является максимально возможная величина давления в дыхательных путях на вдохе. Продолжительность фазы вдоха определяется исходно установленными параметрами. Основным преимуществом здесь является точное соответствие между величиной давления, задаваемого аппаратом на вдохе, и значением внутриальвеолярного давления. Считается, что повреждение легких, связанное с ИВЛ, начинает развиваться при внутриальвеолярном давлении, превышающем 30 см вод.ст. За счет того, что при данном режиме вентиляции возможна регулировка скорости вдоха в широком диапазоне, оказывается возможным подобрать комфортный для пациента паттерн вдоха. Существенным недостатком этого режима ИВЛ является тесная зависимость между величиной фактического дыхательного объема и значениями растяжимости и сопротивления легких. Так, при постепенном накоплении бронхиального секрета и постоянной величине заданных параметров давления будет происходить постепенное снижение фактической величины дыхательного объема (рис. 19.12).

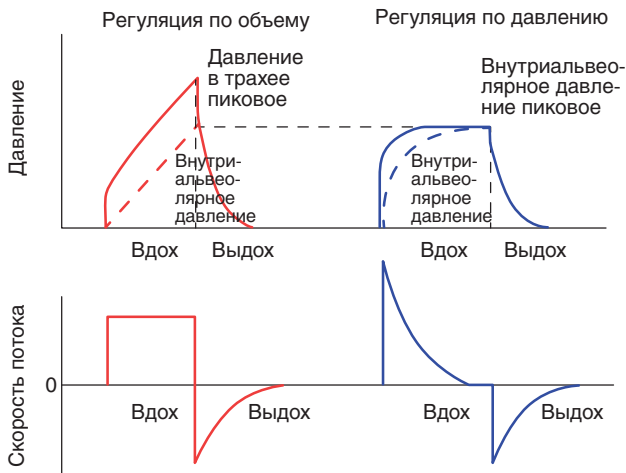


Рис. 19.12. Изменение параметров давления и потока во время дыхательного цикла при вентиляции, контролируемой по объему или по давлению. Значение показателя дыхательного объема в обоих случаях одинаковое. Давление в трахее (P_{aw}) обозначено сплошной линией, а внутриальвеолярное давление (P_{alv}) — пунктиром; фаза вдоха — I, фаза выдоха — E

При вентиляции, контролируемой пациентом, он самостоятельно инициирует вдох (делает попытку вдоха). Соответствующий датчик (давления или потока) аппарата ИВЛ такую попытку регистрирует, и аппарат формирует и подает пациенту дыхательный объем в соответствии с установленными величинами дыхательного объема или давления. Продолжительность фазы вдоха определяется задаваемыми параметрами (рис. 19.13).



Рис. 19.13. Изменение давления в воздухопроводящих путях при вентиляции, контролируемой пациентом (АСМ)

Вентиляцию, поддерживаемую давлением, с точки зрения клинко-физиологической классификации, приведенной выше, можно отнести к полной вспомогательной вентиляции, при которой начало и окончание фазы каждого вдоха контролируется пациентом. Соответственно, аппаратная составляющая дыхательного объема будет определяться заданной величиной давления. Основное применение данного режима находят при процедуре перевода больного с аппаратного на самостоятельное дыхание (процедура отлучения от респиратора) (рис. 19.14).

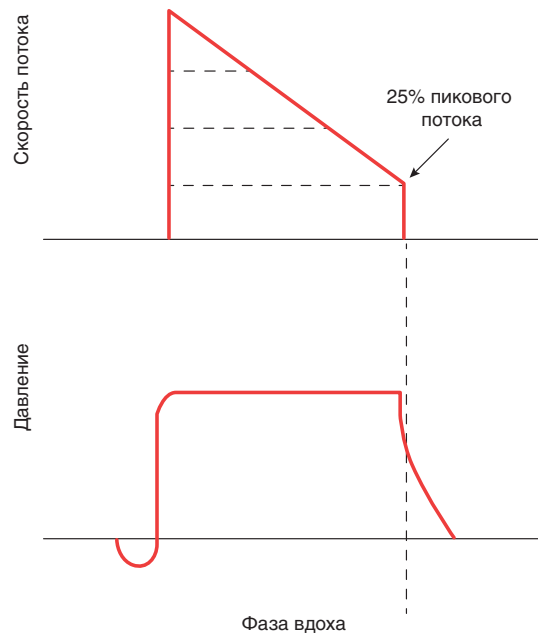


Рис. 19.14. Изменение параметров давления и потока в фазе вдоха при вентиляции, контролируемой по давлению. Вдох прекращается, как только скорость потока снижается до 25% по сравнению с исходным значением. Таким образом осуществляется контроль величины дыхательного объема и продолжительности вдоха

Показания к применению искусственной вентиляции легких в терапевтической практике

В клинических условиях чаще всего приходится сталкиваться с развитием и прогрессированием ОДН. При принятии решения о целесообразности перевода пациента на ИВЛ используются три группы критериев: клинические, инструментальные и лабораторные. В настоящее время применение портативных инструментальных и лабораторных средств контроля состояния пациентов с ОДН уже не представляет технических сложностей. Широкое внедрение такого оборудования на данный момент ограничивается только относительно высокой стоимостью самих устройств и расходных материалов к ним. В сложившейся ситуации врач нередко вынужден принимать решение о начале ИВЛ на основании осмотра пациента.

Абсолютными показаниями к началу ИВЛ можно считать апноэ любой этиологии.

Ситуации, связанные с возможностью перевода на ИВЛ:

- брадипноэ менее 8 вдохов в минуту или тахипноэ свыше 35 вдохов в минуту;
- быстро нарастающая ОДН, резистентная к дыханию кислородом через носовые канюли, лицевую маску;
- быстро нарастающее угнетение сознания у пациента с выраженными проявлениями гипоксемии;
- очевидная чрезмерность работы дыхания, приводящая к быстро прогрессирующей усталости диафрагмы и угрозе наступления апноэ;
- быстро прогрессирующий цианоз и гипергидроз кожных покровов у пациента с ДН;
- прогрессирующий отек легких, резистентный к медикаментозной терапии;
- кома с нарушением кашлевого и глотательного рефлекса;
- появление и быстрое нарастание аускультативного феномена «немые зоны» у пациентов с выраженной обструктивной или рестриктивной патологией легких.

Из методов инструментальной диагностики, используемых при решении вопроса о переводе пациента на ИВЛ, наиболее доступна пульсоксиметрия. Критическим уровнем следует считать снижение S_pO_2 ниже 85%. Нормальные значения $S_pO_2 = 94-98\%$. У больных ХОБЛ нижняя граница относительной нормы для S_pO_2 составляет 88–92%.

В настоящее время при помощи портативных биохимических анализаторов стало возможным в течение нескольких минут оценить газовый состав крови и параметры кислотно-основного состояния. В клинических условиях эти показатели играют важнейшую роль при оценке варианта

развития и степени тяжести ДН. При $p_aO_2 < 60$ мм рт.ст. и/или $p_aCO_2 > 55-60$ мм рт.ст., $pH \leq 7,25$ следует крайне внимательно наблюдать за пациентом, а появление других клинических признаков ОДН будет служить достаточным основанием для перевода на ИВЛ. В тех случаях когда клинические признаки ОДН ярко манифестированы, нет оснований дожидаться снижения уровня S_pO_2 или повышения концентрации углекислого газа в выдыхаемом воздухе в конце выдоха до критических значений, указанных выше. В подобных случаях необходимо незамедлительно приступить к проведению респираторной поддержки, опираясь на данные осмотра и динамики состояния пациента.

Серьезные сложности для врача может представлять решение вопроса о переводе на ИВЛ пациентов с выраженным обострением хронической ДН. У больных данной группы инструментальные и лабораторные показатели, упомянутые выше, могут резко отличаться от физиологических значений даже в период относительного благополучия. По этой причине учет указанных критериев при решении вопроса о переводе на ИВЛ не всегда является принципиально важным. У пациентов с хронической легочной патологией следует ориентироваться на степень выраженности клинических проявлений хронической ДН.

Противопоказаниями к инициативному переводу на ИВЛ можно считать отсутствие технических возможностей и практических навыков для проведения всех необходимых этапов данной процедуры. Выход в сложившейся ситуации — привлечение квалифицированных специалистов и срочный перевод больного в специализированное медицинское учреждение.

Параметры вентиляции

Задаваемыми параметрами при ИВЛ, как правило, являются:

- 1) частота вентиляции, f (frequency, число вдохов в 1 мин);
- 2) дыхательный объем (мл) или минутный объем дыхания (л/мин) при вентиляции по объемным показателям, максимальное инспираторное давление (см вод.ст.) при вентиляции по давлению;
- 3) отношение длительностей вдоха и выдоха;
- 4) максимальная величина инспираторного потока газа (\dot{V} — мл(л)/с(мин));
- 5) наличие или отсутствие инспираторной паузы;
- 6) положительное давление в дыхательных путях в конце выдоха;
- 7) концентрация кислорода во вдыхаемой и выдыхаемой газовых смесях.

В случае принятия решения о переводе больного на ИВЛ для выбора начального режима вентиляции можно руководствоваться следующими соображениями:

- по возможности следует сохранить дыхательные попытки больного, т.е. предпочтительным начальным выбором будет являться вспомогательно-контролируемый режим с регуляцией по объему — вентиляция, контролируемая пациентом;
- в сущности, выбор между вентиляцией, контролируемой по объему, и вентиляцией, контролируемой по давлению, должен определяться предпочтениями и опытом врача;
- в соответствии с современными представлениями начальная величина дыхательного объема должна составлять 8 мл/кг массы тела, с последующим уменьшением, если таковое оказывается возможным, до 6 мл/кг. Во всяком случае, альвеолярное давление не должно превышать 30 см вод.ст. Еще раз отметим, что для вентиляции, контролируемой по объему, внутриальвеолярное давление будет соответствовать давлению плато;
- устанавливаемое значение скорости вдоха, как правило, составляет 60 л/мин. У пациентов с высокой частотой дыхания следует устанавливать скорость вдоха более 80 л/мин;
- для большинства случаев соотношение вдоха к выдоху должно составлять 1:2.

Через 30 мин после начала ИВЛ необходимо выполнить контроль газового состава крови (артериальной или капиллярной) и кислотно-основного состояния, а затем в соответствии с полученными результатами скорректировать параметры ИВЛ.

Обеспечение проходимости дыхательных путей во время искусственной вентиляции легких

Принято разделять *инвазивный* и *неинвазивный* варианты проведения ИВЛ. Инвазивный вариант предполагает предварительную ИТ или наложение трахеостомы.

Неинвазивный вариант ИВЛ (НИВЛ) подразумевает использование средств доставки дыхательной смеси, не достигающих нижних дыхательных путей (т.е. не заходящих за уровень голосовых связок). К таким средствам можно отнести различные виды лицевых масок для ИВЛ, воздуховоды, ларингеальные маски и т.д.

В последние два десятилетия НИВЛ при оказании медицинской помощи рассматривается в качестве предпочтительного метода вентиляции. Его использование позволяет избежать риска многих осложнений, связанных с ИТ, а также обеспечивает больший комфорт во время ИВЛ у пациентов в сознании. Однако существуют противопоказания и ограничения для применения НИВЛ (табл. 19.13).

Основным недостатком НИВЛ является сложность герметизации нижних дыхательных путей, сопровождающаяся двумя негативными явлениями: сбросом во время вдоха части дыхательного объема в атмосферу и повышенным риском аспирации.

Таблица 19.13. Противопоказания для неинвазивной искусственной вентиляции легких и критерии для перевода пациента на инвазивную искусственную вентиляцию легких

Противопоказания для НИВЛ	Критерии для прерывания НИВЛ и перехода к инвазивной ИВЛ
Высокий риск аспирации (необходимость интубации для защиты дыхательных путей от аспирации, например у пациентов с «полным желудком», при коме и т.д.).	Неспособность больного переносить маску вследствие дискомфорта или боли
Неспособность больного к откашливанию обильного секрета трахеобронхиального дерева	Неспособность масочной вентиляции улучшить газообмен или уменьшить диспноэ
Невозможность плотного прилегания маски к лицу, приводящая к значительным утечкам воздуха, в том числе при челюстно-лицевых травмах или деформациях лица	Необходимость эндотрахеальной интубации для удаления секрета или защиты дыхательных путей
Неспособность больного из-за тяжести состояния или нарушения сознания выполнять указания медперсонала, связанные с проводимой НИВЛ	Нестабильность гемодинамики
Выраженное ожирение (более 200% от идеальной массы тела)	Появление признаков ЭКГ-нестабильности с явлениями ишемии миокарда или клинически значимыми желудочковыми аритмиями
Артериальная гипотония (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.). Сочетание ОДН, требующей начала ИВЛ, с острым коронарным синдромом; аритмиями	Нарастание энцефалопатии у больного
Неспособность больного убрать маску при рвоте	Остановка спонтанного дыхания
Указания на желудочно-кишечное кровотечение	
Обструкция верхних дыхательных путей	
Недавно перенесенные операции в полости рта, на пищеводе или желудке	
Переломы основания черепа	

рациональных осложнений. В наибольшей степени эти недостатки свойственны нИВЛ, проводимой с помощью лицевых масок.

Как правило, у пациентов с гипоксемическим вариантом ОДН эффективность нИВЛ ниже, чем при гиперкапнической форме синдрома. В последующем у 30–50% больных с исходной тяжелой гипоксемией возникает необходимость в переводе на инвазивную ИВЛ. При гиперкапнической ОДН перевод пациента с нИВЛ на инвазивный вариант ИВЛ требуется значительно реже.

При использовании *инвазивного* метода ИВЛ традиционным способом обеспечения проходимости дыхательных путей служит оротрахеальная интубация под контролем прямой ларингоскопии.

В качестве возможной альтернативы оротрахеальной интубации могут рассматриваться назотрахеальная интубация, а также выполнение опера-

ции трахеотомии или крикотиреотомии. В этом случае удобнее использовать одноразовые наборы для чрескожной дилатационной трахеостомии и коникотомии.

На современных транспортных аппаратах ИВЛ конструктивно предусмотрена возможность переключения с инвазивного варианта ИВЛ на нИВЛ (на импортных аппаратах нИВЛ нередко обозначается аббревиатурой NIV). Активизация данной функции обычно предполагает частичную или полную компенсацию утечек нагнетаемого в легкие воздуха, так как выявленный аппаратом объем потерь дыхательной смеси автоматически добавляется к следующему принудительному вдоху.

Ниже представлены обобщенные данные о наиболее частых осложнениях ИТ, а также подходы к выбору между инвазивным и нИВЛ (табл. 19.14).

Таблица 19.14. Некоторые осложнения, связанные с интубацией трахеи и действия врача при выявлении данных осложнений

Возможное осложнение	Действия врача при выявлении осложнения
А. Осложнения в процессе ИТ	
Травма зубов, губ, языка, глотки, трахеи, шейного отдела позвоночника, носа или глаз	Лечение осложнения профильным специалистом в условиях стационара
Аспирация (крови, зубов или желудочного содержимого)	Фибробронхоскопия с санацией трахеобронхиального дерева
Непреднамеренная интубация пищевода (запоздалое распознавание)	Удаление трубки, стабилизация состояния пациента выполнением преоксигенации 100% кислородом, интубация новой трубкой с аускультативным, а возможно, и рентгенологическим контролем ее положения в трахее
Однолегочная интубация	Наиболее часто трубка смещается в правый главный бронх. Удаляем воздух из манжеты ЭТ, после аккуратно подтягиваем ее при одновременном аускультативном контроле. Фиксация ЭТ в положении, когда дыхательные шумы имеют одинаковую звучность с обеих сторон грудной клетки
Рефлекторные вегетативные реакции	Синдромная терапия
Б. Осложнения, связанные с введением ЭТ	
Бронхоспазм	Углубление анестезии! Возможно введение кортикостероидов и препаратов с бронхорасширяющим эффектом
Перфорация или разрыв трахеи	Осмотр отоларингологом и торакальным хирургом
Повреждение манжеты ЭТ	Интубация новой ЭТ
В. Осложнения в ходе экстубации трахеи	
Травма гортани или глотки раздутой манжетой	Срочный осмотр ЛОР-врачом
Аспирация надманжеточного содержимого	При выявлении аспирации — лечебно-санационная бронхоскопия
Ларингоспазм	Стандартное лечение. При необходимости — ИТ
Бронхоспазм	Стандартное лечение. При необходимости — ИТ
Г. Осложнения после экстубации	
Боль в горле, дисфагия	Как правило, осложнение быстропроходящее и специальной терапии не требует. При сохранении явлений более суток — осмотр ЛОР-врачом
Афония	Как правило, осложнение быстропроходящее и специальной терапии не требует. При сохранении явлений афонии более 2–3 ч — осмотр ЛОР-врачом (состояние голосовых связок)
Паралич подъязычного или язычного нерва	Осмотр ЛОР-врачом, неврологом
Воспалительные изменения ротоглотки, трахеобронхиального дерева	Осмотр ЛОР-врачом, торакальным хирургом, при необходимости проведение диагностической бронхоскопии

Мерой профилактики возникновения некоторых из перечисленных выше осложнений ИТ является тщательная предварительная подготовка необходимого оборудования и инструментария:

- исправного аппарата ИВЛ, подключенного к источнику кислорода с достаточным запасом газа¹;
- отсоса-аспиратора с комплектом одноразовых санационных катетеров;
- ручного дыхательного мешка с маской;
- исправного ларингоскопа с набором клинков;
- шприца объемом 10–20 мл (для раздувания манжеты ЭТ после интубации);
- приспособления для фиксации ЭТ после ИТ: полоски лейкопластыря, марлевой тесемки; фиксатора Томаса и т.д.;
- проводника для ЭТ в случае сложной интубации;
- ротового и/или носового воздуховода;
- а также подбор ЭТ, отвечающей размерам пациента.

Насыщение кислородом, проводимое непосредственно перед ИТ (преоксигенация), осуществляется при потоке газа 5–6 л/мин и продолжается 3–5 мин. Это позволяет избежать быстрого развития гипоксемии во время ларингоскопии. При неэффективном самостоятельном дыхании предварительную гипервентиляцию следует проводить через лицевую маску с помощью ручного дыхательного мешка (оптимально — с подключением его к источнику кислорода) или аппаратом ИВЛ, используя принудительный режим со 100% содержанием кислорода в дыхательной смеси.

Непосредственно перед ИТ внутривенно должны быть введены атропин (при наличии брадикардии), седативные препараты (диазепам (Реланиум*) или мидазолам, барбитураты по необходимости, натрия оксибутират или пропофол, в ряде ситуаций — кетамин, опиаты), миорелаксанты (короткого действия — дитилин на интубацию, длительного — ардуан и др. для продленной ИВЛ). Отказ от данного требования допустим у пациентов с остановкой сердечной деятельности или явлениями апноэ, а также при наличии противопоказаний к назначению препаратов из перечисленных выше групп.

Механическая вентиляция легких при обострении хронической обструктивной болезни легких

Рассмотрим возможности коррекции дыхательных расстройств и особенности ИВЛ у больных ХОБЛ. Необходимость в том или ином виде ИВЛ может возникнуть при обострении данного забо-

левания. Под обострением ХОБЛ понимают относительно длительное (более 24 ч) ухудшение состояния больного, по своей тяжести выходящее за пределы привычной для пациента суточной variability симптомов. Обострение ХОБЛ характеризуется относительно острым началом и необходимостью в изменении ранее подобранной для пациента схемы терапии.

Причины возникновения острой дыхательной недостаточности при обострении хронической обструктивной болезни легких

Обострение воспалительного процесса в бронхиальном дереве является ведущей причиной ОДН у больных ХОБЛ. Однако примерно в половине всех случаев причинами ОДН могут быть и неинфекционные факторы: застойные явления в малом кругу кровообращения, тромбоэмболии ветвей легочной артерии (в 20–51% всех случаев обострения), бронхоспазм, пневмоторакс, ятрогенные причины (нерациональная оксигенотерапия, назначение седативных препаратов) и пр.

Некоторые особенности проведения оксигенотерапии при хронической обструктивной болезни легких

Гипоксемия представляет реальную угрозу для жизни больного, поэтому оксигенотерапия является приоритетным направлением терапии ОДН при ХОБЛ. Целью оксигенотерапии является достижение у больного с обострением ХОБЛ уровня S_aO_2 , превышающего 90–92%. Однако вдыхание дополнительного кислорода у данной категории пациентов нередко осложняется нарастанием гиперкапнии (так называемая кислород-индуцированная гиперкапния). Причины нарастания гиперкапнии разнообразны, в значительной степени они связаны с патофизиологическими особенностями регуляции дыхания при ХОБЛ. Риск развития указанного осложнения тем выше, чем тяжелее была гипоксемия перед началом ингаляции кислорода.

При развитии кислород-индуцированной гиперкапнии грубой ошибкой является прекращение кислородотерапии. В подобных ситуациях правильной тактикой являются: продолжение ингаляции кислорода, но с объемной скоростью, не превышающей 1–2 л/мин; проведение мероприятий, направленных на улучшение механики дыхания (бронходилататоры, мобилизация и удаление мокроты); подготовка к применению и, по показаниям, использование более активных вариантов респираторной поддержки (ИИВЛ).

Особенности проведения механической вентиляции легких у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких

При наличии показаний к проведению ИВЛ у пациентов с обострением ХОБЛ следует стремиться

¹ Объем газа, находящегося в баллоне, высчитывают, умножая объем баллона (в литрах) на давление в баллоне (в барах или атм). В процессе работы не рекомендуется полностью опустошать баллоны. Остаточное давление должно составлять от 3 до 5 атм.

к применению неинвазивной методики. Обычно больной находится в сознании и не нуждается в применении седативных и тем более миорелаксирующих препаратов. Масочная вентиляция является для пациента субъективно более комфортной процедурой, чем инвазивный вариант ИВЛ. Еще одно важное достоинство нИВЛ — возможность быстрого прекращения вентиляции при улучшении состояния пациента, а также немедленное ее возобновление, если в этом вновь появится необходимость.

При решении вопроса о переводе на нИВЛ пациента с ХОБЛ (при развитии синдрома ОДН на фоне выраженного обострения заболевания) в первую очередь ориентируются на клинические критерии оценки тяжести состояния. Показаниями к началу нИВЛ у данной категории пациентов можно считать: частоту дыхания более 24 в 1 мин, участие вспомогательной дыхательной мускулатуры, появление парадоксального дыхания.

При осуществлении нИВЛ основной целью является купирование выраженной гипоксемии, снижение работы дыхания, отдых диафрагмы, улучшение условий для газообмена в легких.

Наиболее подходящие режимы нИВЛ для пациентов с обострением ХОБЛ — СРАР и режим с двумя уровнями положительного давления. Примерные начальные параметры нИВЛ таковы.

При применении СРАР:

- уровень СРАР = 12–14 см вод.ст.;
- FiO_2 — достаточное для поддержания S_aO_2 на уровне выше 90%.

При применении режима с двумя уровнями положительного давления:

- P_{high} = 14–16 см вод.ст.;
- P_{low} = 4–6 см вод.ст.;
- FiO_2 — достаточное для поддержания S_aO_2 на уровне выше 90%.

Следует иметь в виду, что проведение нИВЛ требует повышенного внимания со стороны медицинского персонала.

В случае перевода больного на инвазивную вентиляцию можно рекомендовать следующее. Режим ИВЛ — вентиляция, контролируемая по объему, с включенным триггером вдоха по давлению (2–3 см вод.ст.):

- дыхательный объем = 8–10 мл/кг идеальной массы тела;
- f = 10–12 в мин;
- отношение длительности вдоха и выдоха = 1:2,5–1:3,5;
- РЕЕР = 4–5 см вод.ст.;
- FiO_2 — достаточное для поддержания $\text{S}_a\text{O}_2 \geq 90\%$;
- триггер вдоха (по давлению) = 2–3 см вод.ст.;
- пиковый инспираторный поток = 50–70 л/мин;
- ограничение по максимальному давлению в дыхательных путях — до 45 см вод.ст.

По мере улучшения состояния больного выраженность респираторной поддержки постепенно

снижают с переходом к полной, а в дальнейшем к частичной вспомогательной вентиляции.

Контроль пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких

Пациенты, находящиеся на ИВЛ, требуют к себе постоянного пристального внимания. Основанием для этого служит риск отказа в работе аппарата ИВЛ, разъединения элементов дыхательного контура, дислокации ЭТ, случаи самоэкстубации неадекватными больными, возникновения необходимости в срочной санации трахеобронхиального дерева, и т.д.

Недопустимо даже на непродолжительный отрезок времени оставлять пациента на ИВЛ без наблюдения медицинским работником!

Контроль за состоянием пациента должен включать внешний осмотр, использование аускультации и перкуссии грудной клетки, инструментальные методы контроля эффективности проводимой ИВЛ.

Внешний осмотр пациента позволяет оценить уровень сознания, степень двигательной активности, цвет и влажность кожных покровов, выраженность экскурсий грудной клетки, наличие и эффективность попыток спонтанного дыхания.

Цвет и влажность кожных покровов дают возможность ориентировочной оценки адекватности выбора режима и параметров ИВЛ. Появление или прогрессирование цианоза, гипергидроза требует незамедлительной аускультации грудной клетки (исключение: дислокации ЭТ, развитие пневмоторакса), контроля герметичности дыхательного контура, проверки проходимости дыхательных путей (накопление мокроты), оценки необходимости в коррекции параметров проводимой респираторной поддержки.

При осмотре грудной клетки оценивается достаточность и равномерность дыхательных экскурсий. При гладком течении ИВЛ грудная клетка заметно расширяется в момент вдоха и сдается при выдохе. При отставании или отсутствии движений в правой или левой половине грудной клетки в первую очередь следует исключить дислокацию ЭТ. Другой, более редкой, причиной данного феномена может служить пневмоторакс или обтурация одного из главных бронхов инородным телом, мокротой. Осмотр в этих случаях следует дополнить аускультацией и перкуссией.

При односторонней ИВЛ, обусловленной дислокацией ЭТ, требуется распустить герметизирующую манжету и подтянуть трубку кнаружи на 2–3 см. Как только звучность дыхательных шумов при аускультации в правой и левой подключичных областях выравнивается, необходимо вновь раздуть манжету, а ЭТ надежно зафиксировать.

Инструментальный контроль в доступном объеме (S_pO_2 , концентрации углекислого газа в выдыхаемом воздухе в конце выдоха, мониторинг ЭКГ, частоты пульса, АД) в процессе ИВЛ должен осуществляться у всех пациентов.

Прекращение искусственной вентиляции легких

Прекращение ИВЛ и перевод больного на спонтанную вентиляцию не всегда сопровождаются одновременным извлечением ЭТ (экстубация). Иногда требуется время для оценки эффективности спонтанной вентиляции и возможности экстубации. Что касается таких обязательных условий извлечения ЭТ как самостоятельное дыхание, стабильная гемодинамика, адекватное сознание, удовлетворительный мышечный тонус, то они понятны, не требуют дополнительного обсуждения и являются достаточными для того, чтобы экстубировать больного. Если в этом случае перед экстубацией измерить некоторые показатели спонтанной вентиляции и легочного газообмена, то они окажутся, скорее всего, такими:

- усилие вдоха < -20 см вод.ст.;
- дыхательный объем > 5 мл/кг;
- ЖЕЛ > 10 мл/кг;
- минутный объем вентиляции < 10 л/мин;
- способность в 2 раза увеличить минутный объем вентиляции;
- V_d /дыхательный объем $< 0,60$;
- альвеолярно-артериальная разница O_2 ($FiO_2=1$) $< 300-350$ мм рт.ст.;
- $p_aO_2/FiO_2 > 200$.

Если показатели спонтанной вентиляции и легочного газообмена соответствуют критериям, приведенным выше, то пациента можно экстубировать. Если существует сомнение в целесообразности извлечения ЭТ, то, скорее всего, через 15–30 мин самостоятельной вентиляции окажется, что:

- частота дыхания увеличилась на 10 и более дыханий в 1 мин;
- пульс участился на 10 и более ударов в 1 мин;
- изменилось АД в сторону увеличения или снижения;
- p_aO_2 оказалось меньше 60 мм рт.ст.;
- p_aCO_2 возросло на 10 мм рт.ст.;
- рН уменьшилось на 0,10.

В этом случае экстубация больного невозможна. Если у вас есть сомнения в возможности эффективной самостоятельной вентиляции пациента после экстубации, то безопаснее будет не спешить с извлечением ЭТ.

Обычно процедура отлучения (weaning) от респиратора связывается с переводом больного на самостоятельную вентиляцию с последующей экстубацией после длительного периода ИВЛ. Не

будет ошибкой заметить, что именно на этом, завершающем, этапе длительной ИВЛ нередко приходится испытывать наибольшие затруднения. Применяется различная тактика при отлучении больного от аппарата ИВЛ. Например, применение Т-образного адаптера. Если у вас не оказалось в наличии Т-образного адаптера, его можно изготовить у постели больного из 20-миллилитрового пластикового (одноразового) шприца. Вынимаем поршень, на боковой стенке цилиндра шприца, приблизительно посередине, вырезаем отверстие диаметром чуть больше широкой части коннектора ЭТ. Носик шприца и источник кислорода соединяем трубкой соответствующего диаметра. Т-образный адаптер через прорезанное боковое отверстие соединяется с ЭТ. Во время сеанса отключения от аппарата ИВЛ пациент дышит самостоятельно обогащенной кислородом и увлажненной дыхательной смесью через Т-образный адаптер; фракция кислорода в дыхательной смеси должна быть увеличена на 10% по сравнению с используемой при ИВЛ; поток газа через Т-образный адаптер должен быть в 2 раза выше минутного объема вентиляции. При каждом последующем сеансе отключения время самостоятельного дыхания увеличивается. Т-образный адаптер также предупреждает накопление CO_2 во вдыхаемой смеси (повторное вдыхание CO_2). На протяжении сеанса отключения от аппарата ИВЛ требуется внимательное наблюдение за состоянием пациента, так как вначале они могут испытывать чувство дыхательного дискомфорта. В то же время, появление значительной одышки, снижение дыхательного объема являются достаточными основаниями для возобновления ИВЛ.

Продолжительность первого сеанса отключения от аппарата ИВЛ обычно ограничивается 15–30 мин. В это время необходимо регистрировать и оценивать субъективные ощущения больного, частоту пульса, дыхания, показатели АД. Удовлетворительные показатели свидетельствуют об успешности начала процедуры отлучения от респиратора. В дальнейшем продолжительность сеансов отключения и самостоятельного дыхания удлиняется. Жесткого протокола, регламентирующего частоту сеансов отключения и их продолжительность, нет. Для каждого случая протокол отлучения от аппарата ИВЛ с помощью Т-образного адаптера определяется индивидуальными характеристиками и состоянием больного.

ИВЛ при правильном ее применении позволяет спасти жизнь больного или, во всяком случае, дать такой шанс. Являясь мощным лечебным фактором, ИВЛ не прощает пренебрежительного, бездумного отношения к себе, превращаясь в этом случае в свою противоположность — изощренное орудие убийства.

Таблица 19.15. Размеры воздуховодов

Категория больного	Размер ISO	Длина, мм	Воздуховод Гведела	Воздуховод Бермана
Новорожденный	4	40	Розовый	Розовый
Младенец	5	50	Голубой	Бирюзовый
Маленький ребенок	6	60	Черный	Черный
Ребенок	7	70	Белый	Белый
Маленький взрослый	8	80	Зеленый	Зеленый
Средний взрослый	9	90	Желтый	Желтый
Взрослый	10	100	Красный	Фиолетовый
Крупный взрослый	11	110	Оранжевый	Оранжевый

Таблица 19.16. Клинки ларингоскопов

Категория больного	Miller		Wisconsin		Macintosh	
	размер	длина, мм	размер	длина, мм	размер	длина, мм
Недоношенный младенец	0	75	0	75	–	–
Младенец	1	102	1	102	1	91
Ребенок	2	150	2	135	2	100
Взрослый	3	190	3	162	3	130
Крупный взрослый	–	–	4	199	4	190

Таблица 19.17. Подбор трубки при оротрахеальной интубации

Категория больного	Внутренний диаметр, мм	Длина, см
Доношенный новорожденный	3,5	12
Ребенок	4+возраст (годы)/4	14+возраст (годы)/2
Взрослые: женщины	7,0–7,5	24
мужчины	7,5–8,0	24

Таблица 19.18. Выбор ларингеальной маски

Размер маски	Категория больного	Масса больного, кг	Объем манжетки, мл
1	Грудной ребенок	<6,5	2–4
2	Ребенок	6,5–20	До 10
2,5	Ребенок	20–30	До 15
3	Взрослый	30–70	До 20
4	Взрослый	>70	До 30

Таблица 19.19. Руководство по выбору эндотрахеальных трубок

Категория больного	French	Внутренний диаметр, мм	Длина (интубация через рот), см	Длина (интубация через нос), см	Санационный катетер (French)
<1000 г	12	2,5	8	11	6
≥1000 г	14	3,0	9	12	6
6 мес	16	3,5	10	14	8
1 год	18–20	4,0–4,5	12	16	8
2 года	22–24	5,0–5,5	14	17	8
2–4 года	24–26	5,5–6,0	15	18	10
4–7 лет	26–28	6,0–6,5	16	19	10
7–10 лет	28–30	6,5–7,0	17	21	10
10–12 лет	30–32	7,0–7,5	20	23	10
12–16 лет	32–34	7,5–8,0	21	24	12
Взрослая женщина	34–36	8,0–8,5	22	25	12
Взрослый мужчина	36–38	8,5–9,0	22	25	14

Примечание: размер подходящей эндотрахеальной трубки может варьировать в зависимости от размера и роста. На случай индивидуальных особенностей пациента необходимо иметь в запасе трубку на размер больше и на размер меньше.

Таблица 19.20. Примерные эквиваленты разных методов калибровки эндотрахеальных трубок

внутренний, мм	внешний, мм	Диаметр			Размер коннектора, мм
		шкала Magill	шкала French	эквивалент манжет, дюймы	
2,5	4,0		12		3
3,0	4,5	0-0	12-14		
3,5	5,0	0-0	14-16	3/16	4
4,0	5,5	0-1	16-18	3/16	
4,5	6,0	1-2	18-20	1/4	5
5,0	6,5	1-2	20-22	1/4	
5,5	7,0	3-4	22	1/4	6
6,0	8,0	3-4	24	1/4	
6,5	8,5	4-5	26	1/4	7
7,0	9,0	5-6	28	5/16	
7,5	9,5	6-7	30	5/16	8
8,0	10,0	7-8	32	5/16	9
8,5	11,5	8	34	3/8	
9,0	12,0	9-10	36	3/8	10
9,5	12,5	9-10	38	3/8	11
10,0	13,0	10-11	40	7/16	12
10,5	13,5	10-11	42	7/16	
11,0	14,5	11-12	42-44	1/2	13
11,5	15,0	11-12	44-46	1/2	

Примечание: так как толщина трубок у разных производителей различна, эти значения отражают лишь основной принцип.

Таблица 19.21. Сравнение использования ларингеальной маски с лицевой маской и эндотрахеальной трубкой

По сравнению	Преимущества	Недостатки
С лицевой маской	Руки врача свободны. Легче поддерживать проходимость дыхательных путей. Лучшая герметизация дыхательных путей и защита от аспирации глоточного секрета. Меньше риск травмирования глаз и лица больного	Выше риск травмы дыхательных путей из-за инвазивности метода. Требуется введение гипнотических средств. Необходима подвижность в височно-нижнечелюстном суставе
С эндотрахеальной трубкой	Альтернатива трудной интубации! Меньшая инвазивность. Меньше риск травм губ, зубов, гортани, развития ларинго- и бронхоспазма, попадания в пищевод, бронх. В ряде случаев не требуются миорелаксанты и большие дозы гипнотиков. Часто возможно обойтись без разгибания в атланта-окципитальном сочленении	Сброс дыхательной смеси, в том числе в желудок с риском аспирации. Дыхательные пути защищены хуже. Ограничение Pp1c. Больной может лежать только на спине. Опасно при ожирении. Не предполагает длительного использования в респираторной поддержке, а применяется только как средство срочной помощи при трудной интубации

Таблица 19.22. Соответствующие настройки для вакуум-аспиратора и санации

возраст	Параметры	
	переносной аспиратор, в мм рт.ст.	стационарный аспиратор, мм рт.ст.
Младенец	3-5	60-100
Ребенок	5-10	100-120
Взрослый	7-15	120-150

Таблица 19.23. Диаметр безманжеточных педиатрических трахеостомических трубок

Размер	Внутренний диаметр, мм	Внешний диаметр, мм	Длина, мм
Portex			
2,5	2,5	4,5	30
3,0	3,0	5,2	36
3,5	3,5	5,8	40
4,0	4,0	6,6	44
4,5	4,5	7,1	48
Shiley			
3,0	3,0	4,5	39
3,5	3,5	5,2	40
4,0	4,0	6,0	41
4,5	4,5	6,5	42
5,0	5,0	7,1	44

Таблица 19.24. Размер трахеостомических трубок с манжетами низкого давления для взрослых

Размер	Внутренний диаметр, мм	Наружный диаметр, мм	Длина, мм
Kamen-Wilkenson (Bivona) (надувная манжета)			
5	5,0	7,3	60
6	6,0	8,7	70
7	7,0	10,0	80
8	8,0	11,0	88
9	9,0	12,3	98
Portex			
6	6,0	8,3	55
7	7,0	9,7	75
8	8,0	11,0	82
9	9,0	12,4	87
Shiley			
4	5,0	9,4	65
6	6,4	10,8	76
8	7,5	12,2	81
10	8,9	13,8	81

Таблица 19.25. Приблизительные эквиваленты трахеостомических трубок разных производителей

Размер по Джексону	Внешний диаметр, мм	French	Внутренний диаметр, мм
0	4,3	13	2,5
0	5,0	15	3,0
1	5,5	16,5	3,5
2	6,0	18	4,0
3	7,0	21	4,5–5,0
4	8,0	24	5,5
5	9,0	27	6,0–6,5
6	10,0	30	7,0
7	11,0	33	7,5–8,0
8	12,0	37	8,5
9	13,0	39	9,0–9,5
10	14,0	42	10,0
11	15,0	45	10,5–11,0
12	16,0	48	11,5

Примечание: так как толщина трубок у разных производителей различна, эти значения отражают лишь основной принцип.

Таблица 19.26. Краткий список условных обозначений, используемых при механической вентиляции легких

Величина	Подтип	Обозначения	Примеры	
Переменная	Первичная	Курсив, заглавные буквы	P	Давление
			V	Объем
			\dot{V}	Поток
			C	Концентрация
			T	Температура
Разница (расстояние между точками в пространстве)	Курсив, заглавные буквы, дельта	ΔP	Давление в одной точке минус давление в другой точке системы	
		p	Давление, измеренное в сравнении с контрольной точкой	
Аргумент (используется только с переменными, если аргумент не обозначен, подразумевается время)	Не применяется	Так же, как величина	P(t)	Давление как функция от времени
			v(p)	Изменение объема как функция от изменения давления
			Z(j ω)	Импеданс (сложное число, функция от углового ускорения)
Свойство	Материальное	Жирные, обычно греческие буквы	ϵ	Эластичность
			η	Вязкость
	Структурное	Жирные, обычно английский алфавит	C	Растяжимость
			R	Сопrotивление
			τ	Постоянная времени
			I	Инертность
	D	Диффузионная способность		
Системное	Жирные, заглавные буквы греческого или английского алфавита	Z(j ω)	Импеданс (сложное число, функция от углового ускорения)	
Характеристика	Системы в целом	Заглавные и строчные буквы	PEEP	Положительное давление в конце выдоха
			MAP	Среднее артериальное давление
			WOB	Работа дыхания
			PIP	Пиковое давление вдоха
	Ответа системы	Заглавные и строчные буквы	FEV ₁	Объем форсированного выдоха за первую секунду
			MV	Минутная вентиляция
			FVC	Форсированная жизненная емкость
			C _{dyn}	Динамический комплаенс

Таблица 19.27. Краткий список условных обозначений модификаторов

Подтип	Обозначения	Примеры	
Обозначение вещества	Надстрочный	p^{O_2}	Парциальное напряжение кислорода
Определение места, направления	Подстрочный	\bar{P}_{AO}	Среднее давление открытия дыхательных путей
		R_{AW}	Сопротивление дыхательных путей
		$p_a O_2$	Парциальное давление кислорода в артериальной крови
		$V_k^{(f)}$	Поток выдоха (выражено как явная функция времени)
Индекс времени	Подстрочный	$P_{0,1}$	Давление сопротивления дыхательных путей (occlusion pressure) через 0,1 с после начала вдоха
		FEV_1	Объем форсированного выдоха за первую секунду
		t_I	Время вдоха
		t_E	Время выдоха
		τ	Постоянная времени
		$\Delta P_{TR,1}$	Разница транспульмонального давления за единицу времени
Указатель (содержит часть термина)	Маленькие буквы (не подстрочные)	C_{dyn}	Динамический комплаенс
		VD	Объем мертвого пространства
		VT	Дыхательный объем

Таблица 19.28. Параметры давления, используемые при описании механики респираторной системы

Название	Обозначение	Определение
Давление открытия дыхательных путей	P_{ao}	Давление, измеряемое во время открытия системы дыхательных путей (рот/нос, открытие трахеостомы или конец ЭТ)
Внутриплевральное давление	P_{pl}	Давление, измеряемое в плевральной полости; изменения внутриплеврального давления часто оцениваются при помощи измерения изменений давления в пищеводе
Альвеолярное давление	P_a	Давление в альвеолярной (воздухоносной) области легких
Давление поверхности тела	P_{bs}	Давление, измеряемое на поверхности тела
Абдоминальное давление	P_{ab}	Давление в брюшной полости

Таблица 19.29. Разности давлений, используемые при описании респираторной системы

Определение	Название	Обозначение
	Трансреспираторная разность давления	ΔP_{TR}
	Разница давления в дыхательных путях	ΔP_{TAW}
	Транспульмональная разность давления	ΔP_{TP}
	Трансальвеолярная разность давления	ΔP_{TA}
	Трансторакальная разность давления	ΔP_{TT}
	Разница трансгрудностеночного давления	ΔP_{TCW}
	Трансдиафрагмальная разность давления	ΔP_{td}
	Трансбрюшностеночная разность давления	ΔP_{TabW}
Торакальная трансмуральная (реберный каркас, брюшная стенка, грудная стенка) разность давления, которая осуществляет движения, идентичные движениям дыхательной мускулатуры во время акта дыхания	Разница давления мышц реберного каркаса	$\Delta P_{musc\ rc}$
	Разница давления мышц живота	$\Delta P_{musc\ ab}$
	Разница давления мышц диафрагмы	$\Delta P_{musc\ d}$
	Разница давления мышц грудной стенки (грудная стенка включает реберный каркас, брюшную полость и диафрагму)	$\Delta P_{musc\ CW}$

Список литературыСм. 

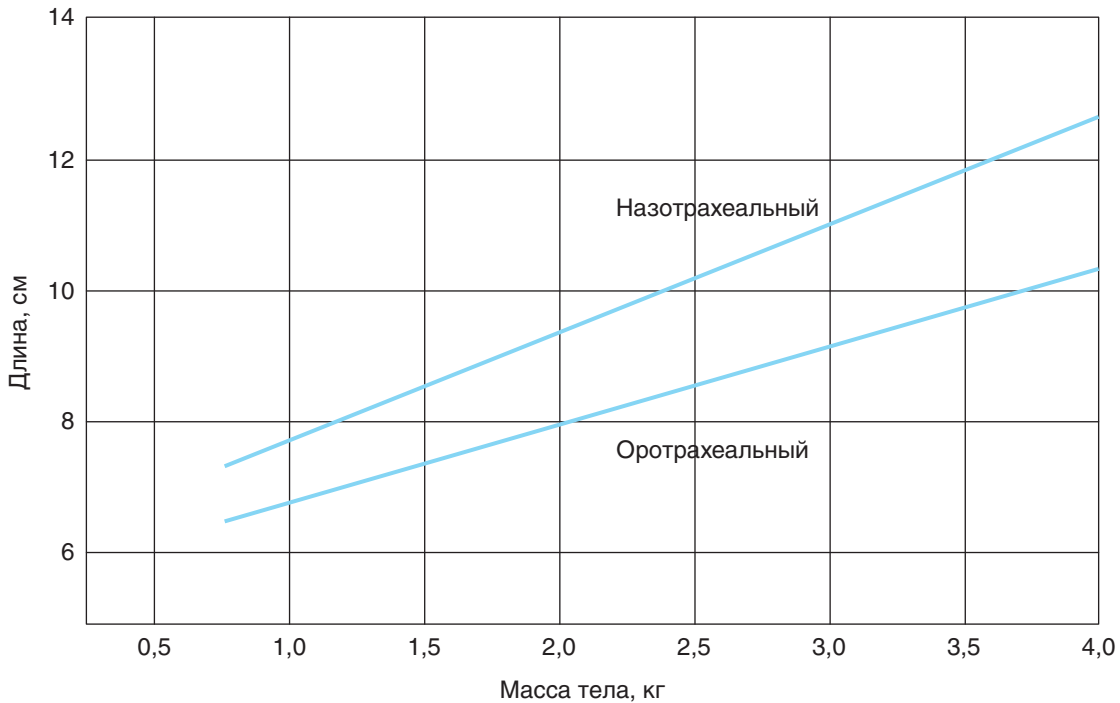


Рис. 19.15. График определения подходящей глубины введения эндотрахеальных трубок для младенцев с массой тела менее 750 г. Необходимо вычесть 0,5 см из полученной длины. Размер эндотрахеальной трубки для детей 1–12 лет может быть рассчитан по формуле: Внутренний диаметр эндотрахеальной трубки (мм) $\frac{\text{Возраст (лет)} + 16}{4}$

19.4. Экстракорпоральная мембранная оксигенация

Е.В. Крюков, В.В. Моргачев, Р.Х. Шарипов, В.В. Стец, А.А. Зайцев

Введение

ЭКМО является методом искусственного увеличения уровня парциального напряжения O_2 крови (оксигенации) и удаления (элиминации) из крови CO_2 , что достигается путем активного (с помощью аппарата ЭКМО) нагнетания венозной или артериальной крови в экстракорпоральный контур, ее последующего прохождения через оксигенатор и возврата оксигенированной и декарбонированной крови в системный кровоток. ЭКМО — это модифицированная искусственная система кровообращения, обеспечивающая замещение газообменной функции легких (оксигенация, элиминация CO_2) и кровообращения, а также доставку O_2 к периферическим тканям и системную перфузию для поддержания сердечно-легочной функции при крайне тяжелых расстройствах легочного газообмена и/или системной гемодинамики.

В настоящее время область применения ЭКМО чрезвычайно разнообразна, это кардиохирургия, анестезиология-реаниматология, медицина ката-

строф, трансплантология и донорство органов. В пульмонологической практике пристальный интерес к ЭКМО обусловлен недавней пандемией гриппа А/Н1N1, и в настоящее время имеется достаточное количество данных, свидетельствующих о возможных перспективах данного метода в лечении пациентов с ОРДС и рефрактерной гипоксемией на фоне тяжелого вирусного поражения легких.

История искусственного кровообращения начинается с 1813 г., когда М. LeGallois предположил, что функция части тела, отделенной от организма, может восстановиться после проведения искусственной перфузии. А первая система оксигенации крови вне организма была сконструирована М. Von Frey и М. Gruber в 1885 г. для изучения метаболизма в отдельных органах, перфузия которых проводилась оксигенированной кровью. Газообмен в этой конструкции осуществлялся за счет непрерывного потока кислорода через вращающийся металлический цилиндр, внутренняя поверхность которого была покрыта тонкой пленкой крови.

В 1920 г. выдающийся русский ученый-патолог С.С. Брюхоненко впервые предложил концепцию метода искусственного кровообращения, и в 1925 г. был впервые продемонстрирован созданный им аппарат искусственного кровообращения. Прибор состоял из двух механически управляемых насосов с системой клапанов. Удаленные легкие донорского животного служили оксиге-

натором. Один насос доставлял венозную кровь в оксигенатор, другой перекачивал оксигенированную кровь из донорских легких в системную циркуляцию животного, которому осуществляли перфузию. Одновременно с СС. Брюхоненко над работой по созданию аппарата искусственного кровообращения трудился другой известный ученый С.И. Чечулин. Аппарат искусственного кровообращения был успешно применен в экспериментах на собаках.

Последующая история искусственного кровообращения связана с именем выдающегося американского ученого J. Gibbon, представившего миру в 1950 г. первый аппарат искусственного кровообращения, позволяющий проводить оперативные вмешательства на сердце. Длительное замещение оксигенирующей функции легких стало возможным после разработки качественно новых видов оксигенаторов, и в 1955 г. R. DeWall и C. Lillehei представили пузырьковый прямопоточный оксигенатор, в котором кровь и кислород непосредственно контактировали друг с другом. С 1956 г. стало возможным более длительное проведение искусственного кровообращения благодаря разработке мембранного оксигенатора G. Clowes с использованием полиэтилена в качестве мембраны. С этого времени началось применение мембранных оксигенаторов, которые в дальнейшем постоянно совершенствовались.

В 1972 г. J. Hill и соавт. сообщили о первом успешном случае лечения 24-летнего пациента с ОРДС, возникшим в результате политравмы, с использованием экстракорпоральной мембранной оксигенации. На 4-е сутки пребывания в клинике больному в связи с развитием критической дыхательной недостаточности наладили периферическую вено-артериальную перфузию с использованием аппарата искусственного кровообращения и оксигенатора. Длительность процедуры составила 75 ч, объемная скорость перфузии — 3,0–3,6 л/мин. Это позволило снизить концентрацию кислорода на аппарате ИВЛ со 100 до 60%, увеличить парциальное давление кислорода в артериальной крови с 38 до 75 мм рт.ст., а в дальнейшем отключить систему ЭКМО и выписать пациента из клиники.

Последующие клинические наблюдения и исследования позволили продемонстрировать перспективность использования метода у больных с тяжелой дыхательной недостаточностью — как у детей, так и у взрослых. В нашей стране метод ЭКМО начали применять у пациентов с синдромом низкого сердечного выброса, развившегося после операции на закрытом сердце, с 1997 г. Первые случаи использования данного метода носили единичный характер, что было обусловлено высокой стоимостью оборудования, расходных материалов и применяемых медикаментов, а также значительной летальностью. Накопление опыта, расширение показаний и внедрение протоколов ведения больных на ЭКМО позволили

более активно применять данный метод вспомогательного кровообращения в лечении сердечной и/или дыхательной недостаточности.

В настоящее время метод ЭКМО прочно вошел в клиническую практику во всем мире, сформулированы показания и противопоказания к проведению данной процедуры, а появляющиеся новые технические разработки позволяют более безопасно и с меньшими затратами выполнять эту процедуру.

Показания и противопоказания

Теоретически ЭКМО может быть показана любому больному с рефрактерной к традиционным методам респираторной поддержки дыхательной недостаточностью, но с оговоркой о потенциально обратимой форме ДН. Очень важным является отбор пациентов для проведения ЭКМО. С одной стороны, необходимо правильно оценить степень снижения сердечно-легочной функции с целью определения показаний для применения этого метода, а с другой стороны, исключить группу больных, у которых прогноз является явно безнадежным и для которых проведение ЭКМО не имеет смысла. В целом, вопросы для отбора пациентов можно сформулировать следующим образом.

1. Является ли имеющаяся у больного легочная, сердечная или сердечно-легочная недостаточность потенциально обратимой?
2. Позволяет ли неврологический статус или функциональное состояние органов и систем надеяться на благополучный исход?
3. Имеются ли противопоказания для использования даже минимального уровня гепаринизации?
4. Можно ли достигнуть благополучного исхода, применяя консервативное или хирургическое лечение?

Согласно международным исследованиям, длительность ИВЛ является важным критерием для отбора больных. Максимально допустимая продолжительность ИВЛ у новорожденных составляет 10 дней, а у детей и взрослых — 7 дней. Проведение ИВЛ с большей продолжительностью часто сопровождается неблагоприятными исходами. Кроме того, важно учитывать повреждающее действие ИВЛ с высоким пиковым давлением.

Если ЭКМО используется при сердечной недостаточности, то она более эффективна в случае, когда у больного имеет место правожелудочковая недостаточность, которая является следствием ЛГ и сопутствующей гипоксии. Перед отбором больных для выполнения ЭКМО в качестве метода вспомогательного кровообращения важно правильно оценить функцию сердца. С развитием современных кардиохирургических методик случаи послеоперационной сердечной недостаточности, рефрактерной к инотропным препаратам, стали довольно редкими. Поэтому ЭКМО в качестве

Таблица 19.30. Показания и противопоказания к экстракорпоральной мембранной оксигенации

Показания/противопоказания	Условия
Потенциальные показания к ЭКМО	<ul style="list-style-type: none"> • Рефрактерная гипоксемия $p_aO_2/FiO_2 < 50$ мм рт.ст., персистирующая*, несмотря на $FiO_2 > 80\% + PEEP (\leq 20 \text{ см H}_2\text{O})$ при $P_{plat} = 32 \text{ см H}_2\text{O}$ + прональная позиция +/- ингаляционный NO. • Давление плато $\geq 35 \text{ см H}_2\text{O}$, несмотря на снижение PEEP до 5 см H₂O и снижение дыхательного объема до минимального значения (4 мл/кг) и pH $\geq 7,15$
Противопоказания к ЭКМО	<ul style="list-style-type: none"> • Тяжелые сопутствующие заболевания с предсказанной продолжительностью жизни больного не более 5 лет. • Полиорганная недостаточность и SAPS II >90 баллов или SOFA >15 баллов. • Немедикаментозная кома (вследствие инсульта). • Решение об ограничении терапии. • Техническая невозможность венозного или артериального доступа. • ИМТ >40 кг/м²

* Характер персистирования зависит от динамики процесса (несколько часов для быстропрогрессирующих состояний и до 48 ч в случае стабилизации).

метода вспомогательного кровообращения чаще применяется при кардиальной патологии, по поводу которой не проводилось какого-либо лечения, как мост к пересадке сердца или в рамках сердечно-легочной реанимации.

Показания и противопоказания к ЭКМО у больных с ОРДС с тяжелым поражением легких при гриппозной инфекции, пневмонии представлены в табл. 19.30.

Принципы работы экстракорпоральной мембранной оксигенации

Наиболее важным компонентом экстракорпорального контура для ЭКМО является газообменное устройство или оксигенатор, остальные составляющие контура служат для обеспечения его работы. Современные оксигенаторы, предназначенные для проведения ЭКМО, имеют капиллярное или половолоконное строение. В зависимости от расположения крови по отношению к мембране капиллярного волокна выделяют два основных типа мембранных капиллярных оксигенаторов. Кровь поступает в оксигенатор или с внешней стороны капиллярного волокна, омывая его снаружи, или проходит внутри капиллярного волокна. При втором типе существует повышенный риск тромбоза капилляров и нарушения газообменной функции мембранного оксигенатора, в связи с чем в настоящее время выпускаются капиллярные оксигенаторы первого типа.

В современных мембранных капиллярных оксигенаторах газовый поток проходит внутри оксигенатора, а кровь — со стороны внешней поверхности капиллярного полиметилпептенного волокна с биосовместимым покрытием. Технология взаимно перпендикулярного направления потоков крови, газа и воды из теплообменника способствует улучшению физико-биологических свойств капиллярной мембраны, повышению продолжительности ее оптимально-

го функционирования в целях длительного использования во время ЭКМО. Наличие тонкого слоя биосовместимого покрытия, прикрывающего микропоры капиллярной полиметилпептенной мембраны, делает капиллярную мембрану истинно диффузионной.

При проведении ЭКМО, как правило, применяются центрифужные (ротационные) насосы, так как они меньше повреждают форменные элементы крови, имеют меньший объем заполнения и меньший размер. При их использовании необходимо осуществлять контроль давления в приточной линии, и если происходит снижение притока крови, а насос работает с высокой частотой оборотов, может возникнуть выраженное разрежение в головке насоса, сопровождающееся гемолизом.

В контур для ЭКМО, проводимых в стационарах, включается теплообменник для поддержания температуры больного. Теплообмен осуществляется между кровью и водой, циркулирующей в противоположном кровотоку направлении.

Компоненты контура для ЭКМО имеют свои технические особенности, они способны поддерживать нормотермию и функционировать длительное время. Магистраль контура для ЭКМО разработаны таким образом, что в них отсутствуют области застоя крови и они позволяют применять минимальный уровень гепаринизации.

Виды экстракорпоральной мембранной оксигенации

В зависимости от целей проведения выделяют следующие методики проведения ЭКМО.

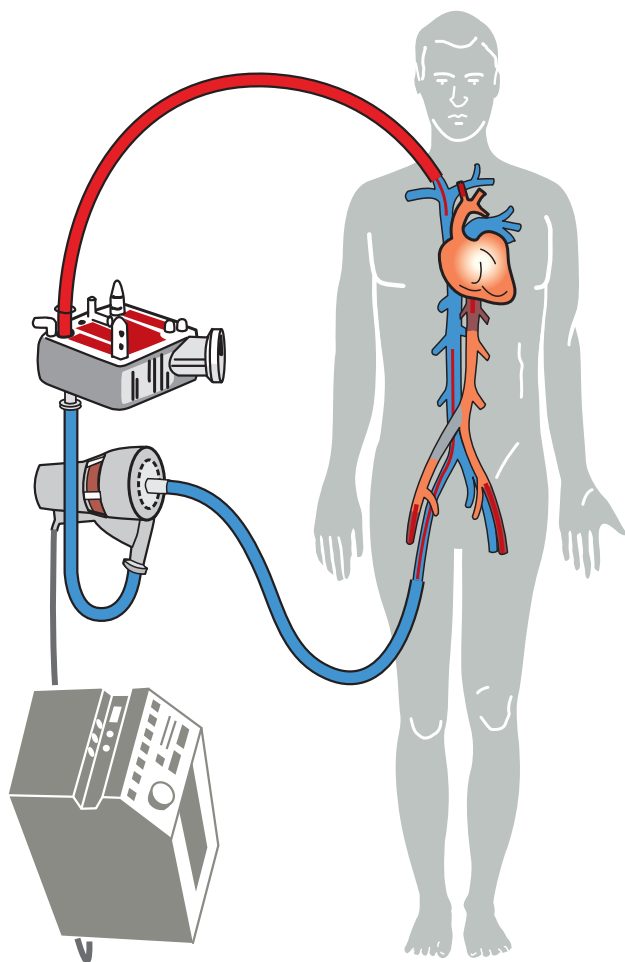
- С использованием аппарата ЭКМО:
 - вено-артериальная ЭКМО;
 - вено-венозная ЭКМО;
 - вено-артериовенозная ЭКМО.
- Без использования аппарата ЭКМО:
 - артериовенозная самопоточная ЭКМО.

Вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация

Вено-артериальная ЭКМО — это метод экстракорпоральной поддержки, применяемый для коррекции нарушений насосной функции сердца при отсутствии или наличии сопутствующих расстройств газообменной функции легких. Вено-артериальная ЭКМО может полностью заменить функции сердца/сердце–легкие и используется для тяжелых форм кардиогенного шока или рефрактерного сердца. Возможность периферической канюляции позволяет использовать этот метод практически в любой чрезвычайной ситуации.

Показания:

- кардиогенный шок — сердечный индекс $< 2,0$ л/мин/м²;
- гипотензия — систолического АД < 90 мм рт.ст. (взрослые);
- среднее АД < 60 мм рт.ст.;
- лактат-ацидоз;
- максимальная инотропная поддержка:
 - добутамин — 10 мкг/кг/мин;
 - эпинефрин (Адреналин*) — 0,3 мкг/кг/мин;
- давление заклинивания капилляров легочной артерии > 20 мм рт.ст.



Противопоказания:

- несохранность ЦНС;
- необратимое нарушение функции сердца/легких (при отсутствии перспектив для трансплантации);
- хр. ЛГ $> \text{IIb–III}$ стадий;
- онкология III–IV стадий;
- выраженная печеночная недостаточность и почечная недостаточность;
- прогрессирующая полиорганная недостаточность;
- острое расслоение аорты (однако метод выбора при проведении операций на торакоабдоминальной аорте);
- ожирение > 140 кг.

Вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация

Вено-венозная ЭКМО (рис. 19.16) является одним из направлений экстракорпоральной поддержки легких, основанной на замещении газообменной функции у пациентов с острой или хронической дыхательной недостаточностью, сопровождаемой выраженной артериальной гипоксемией и/или гиперкапнией. Обеспечивает газообмен венозной крови (оксигенация и элиминация CO_2): S_aO_2 — 90%, p_aO_2 — 70 мм рт.ст.,

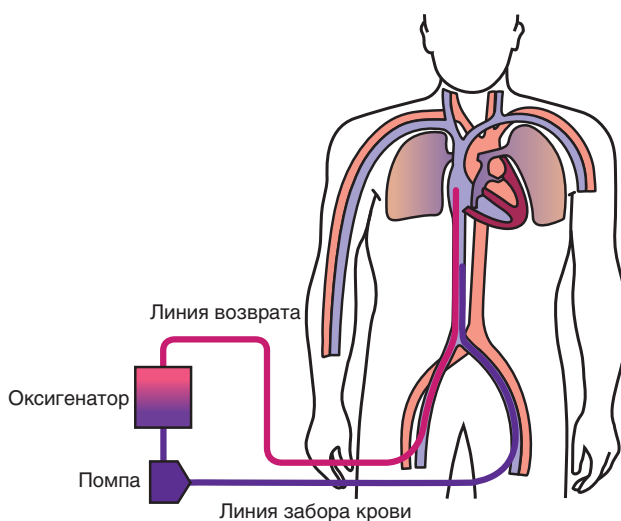


Рис. 19.16. Схема подключения вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации

$p_a\text{CO}_2$ — 35–45 мм рт.ст. Создает режим функционального покоя для легких путем снижения травматичности ИВЛ. Применяется при:

- осложненных формах пневмоний (бактериальные, вирусные, H1N1);
- ОРДС;
- аспирационном синдроме;
- остром астматическом статусе;
- АП;
- «мостике» к трансплантации легких;
- массивном легочном кровотечении;
- баротравме легких;
- ранениях легких;
- ожогах (термические, химические) верхних дыхательных путей;
- асфиксиях (утопление).

Показания:

- при гипоксии, вызванной нарушениями респираторной функции, постановка ECLS рекомендована при риске смерти 50% и строго показана при достижении риска смертности 80%:
 - 50% риск смерти ассоциирован $p_a\text{O}_2/\text{FiO}_2 < 150$ на $\text{FiO}_2 > 90\%$ и/или при индексе Murray 2–3,
 - 80% риск смерти ассоциирован $p_a\text{O}_2/\text{FiO}_2 < 100$ на $\text{FiO}_2 > 90\%$;
- нарушения утилизации CO_2 ($p_a\text{CO}_2 > 60\text{--}80$ мм Hg);
- острый кардиореспираторный коллапс;
- жесткие режимы вентиляции ($\text{FiO}_2 = 1,0$; пиковое давление во время вдоха = 35 см вод.ст.):
 - индекс оксигенации (Oxygenation Index) = $(\text{среднее АД} \times \text{FiO}_2 \times 100) / p_a\text{O}_2$:
 - ✦ индекс оксигенации $\geq 40 > 80\%$ (риск летального исхода,
 - ✦ индекс оксигенации = 25–40 $> 50\%$ (риск летального исхода);
 - альвеолярно-артериальный градиент оксигенации:
 - ✦ $\text{AaDO}_2 = \text{FiO}_2 \times (760 - 47) - (p_a\text{CO}_2 / 0,8) - p_a\text{O}_2$,
 - ✦ $\text{AaDO}_2 > 610 \times 8 \text{ ч} > 79\%$ (риск летального исхода),
 - ✦ резкое ухудшение состояния,
 - ✦ $p_a\text{O}_2 < 50$ мм рт.ст. $\times 4 \text{ ч}$,
 - ✦ $p_a\text{O}_2 < 40$ мм рт.ст. $\times 2 \text{ ч}$,
 - ✦ $p\text{H} < 7,15 \times 2 \text{ ч}$;
 - неразрешимая гипотензия.

Противопоказания:

- абсолютные:
 - возраст > 75 лет;
 - необратимые тяжелые сопутствующие заболевания, потенцирующие полиорганную недостаточность;
 - онкозаболевание;
 - абсолютная лейкопения — лейкоцины $< 1,5$;
 - ИВЛ ($\text{FiO}_2 1,0$) $> 48 \text{ ч}$;
- относительные:
 - сепсис;

- респираторный дистресс-синдром взрослых более 7 дней;
- лейкопения — лейкоциты $> 1,5$;
- тромбоцитопения — тромбоциты < 50 .

В идеальных условиях объемная скорость кровотока при проведении вено-венозной ЭКМО должна быть равной минутному объему кровотока или сердечному выбросу, что позволяет достигнуть «артериализации» всей венозной крови, притекающей к правому предсердию: скорость, улучшающая артериальную оксигенацию, составляет у новорожденных и детей младшего возраста 120–150 мл/кг/мин, а у взрослых — более 50–70 мл/кг/мин. Если целью ЭКМО является устранение гиперкапнии, достаточно поддержания объемной скорости кровотока 30 мл/кг/мин. Объемная скорость для достижения значимого вклада в артериальную оксигенацию должна быть не менее 25% от минутного.

Показателем эффективности вено-венозной ЭКМО следует считать повышение уровня насыщения O_2 артериальной крови ($S_a\text{O}_2$) выше 88–90%. Рекомендуется достигнуть более высоких значений $S_a\text{O}_2$, что позволит более значимо увеличить доставку O_2 , компенсировать кислородное голодание, а также реально уменьшить напряженность проводимой ИВЛ, снизив величину дыхательного объема, частоты дыхания и FiO_2 инспираторного потока.

Следует заметить, что неправильное взаиморасположение дренажной и возвратной венозных канюль или двухпросветной венозной канюли приводит к рециркуляции или обратному дренажу «артериализованной» крови обратно в экстракорпоральный контур. Гиповолемия, сниженная функция правого желудочка, а также гиперволемический или гиперкинетический тип центральной гемодинамики, сопровождаемый повышенным минутным объемом кровотока, превышающим объемную скорость экстракорпорального кровотока, приводит к шунтированию венозной крови мимо мембранного оксигенатора. На величину рециркуляции «артериализованной» крови влияют взаиморасположение дренажной и возвратной канюль, объемная скорость экстракорпорального кровотока, величина сердечного выброса, размер и объем правого предсердия. Важным моментом является правильное расположение дренажной канюли в просвете нижней полой вены, без ее проникновения в полость правого предсердия, а возвратной канюли — в верхней полой вене. При таком расположении канюль создается меньше условий для рециркуляции оксигенированной крови. Повышением эффективности вено-венозной ЭКМО являются устранение гиперволемии посредством диуретической и/или заместительной почечной терапии, коррекция гипердинамического состояния кровотока за счет снижения дозировок симпатомиметиков или применения β -адреноблокаторов.

Вено-артериовенозная экстракорпоральная мембранная оксигенация

Показания для вено-артериовенозной ЭКМО:

- переход от вено-артериальной к вено-артериовенозной ЭКМО — это выраженные нарушения функции сердца и газообмена в легких и отсутствие эффективной оксигенации при проведении периферической вено-артериальной ЭКМО, что требует перенаправления части артериализованной крови через малый круг и левые отделы сердца к верхней части туловища;
- переход от вено-венозной ЭКМО к вено-артериовенозной ЭКМО — это развитие плохо поддающегося коррекции нарушения насосной функции сердца, что требует перенаправления части «артериализованной» крови в большой круг кровообращения.

Артериовенозная самопоточная экстракорпоральная мембранная оксигенация

Метод артериовенозной ЭКМО основан на движении крови по экстракорпоральному контуру, которое осуществляется за счет градиента давления между артериальной (бедренная артерия) и венозной (бедренная вена) системой большого круга кровообращения. Пропускная способность оксигенатора составляет 0,8–1,5 л/мин (чем выше градиент, тем больше крови проходит через оксигенатор), что является достаточным для эффективного удаления CO_2 из организма. Это основная функция данной системы, так как через оксигенатор проходит артериальная кровь.

Показания:

- обратимые заболевания легких на основании клинично-инструментальных данных или биопсии;
- отсутствие эффекта при жестких режимах вентиляции;

- соотношение $p_a\text{O}_2/\text{FiO}_2$ менее 100 мм рт.ст.;
- гиперкапния ($p_a\text{CO}_2 > 70$ мм рт.ст.);
- РЕЕР — до 15 см вод.ст.;
- невозможность снизить фракцию кислорода во вдыхаемом воздухе до 70% в течение 8 ч;
- «мост» к трансплантации легких.

Противопоказания:

- септический шок с низким средним артериальным давлением;
- облитерирующий эндартериит;
- сердечная недостаточность;
- тяжелое поражение периферических артерий;
- противопоказания к назначению антикоагулянтов.

Положительные и отрицательные эффекты вено-венозной ЭКМО и вено-артериальной ЭКМО приведены в табл. 19.31.

Канюляция для экстракорпоральной мембранной оксигенации

Венозные и артериальные канюли осуществляют забор крови и последующий возврат ее в организм после прохождения через оксигенатор (рис. 19.17). Канюли выпускаются различными производителями, имеют сходные строение, скоростные и резистивные характеристики. Канюли могут быть установлены как пункционным (чрескожным), так и открытым (хирургическим) способом. Правильный подбор диаметра и длины канюль влияет на адекватность кровообращения и процедуры ЭКМО, особенно при периферической методике ее проведения. В настоящее время используются тонкостенные канюли, стенки которых усилены металлической спиралью, что предотвращает возникновение перегибов канюли.

Для проведения артериовенозной ЭКМО у новорожденных применяют усиленные металлической спиралью катетеры диаметром от 8 Fr до 14 Fr. Для вено-венозной ЭКМО используют

Таблица 19.31. Плюсы и минусы вено-венозной и вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации

ЭКМО	Плюсы	Минусы
Вено-венозное	<ul style="list-style-type: none"> • Возможность избежать артериальной канюляции. • Обеспечивает прямую легочную оксигенацию. • Улучшает коронарную оксигенацию. • Уменьшает риск неврологических нарушений. • Поддерживает сердечный выброс. • Можно использовать вазопрессоры 	<ul style="list-style-type: none"> • Может иметь место неадекватная доставка кислорода. • Не обеспечивает прямой поддержки сердца. • Высокий риск рециркуляции
Вено-артериальное	<ul style="list-style-type: none"> • Обеспечивает сердечно-легочную поддержку. • Уменьшает преднагрузку правого желудочка. • Нет риска рециркуляции крови. • Лучшая доставка кислорода 	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличивает постнагрузку левого желудочка. • Снижает пульсовое давление. • Коронарная оксигенация кровью из левого желудочка. • «Оглушенный» миокард. • Влияет на церебральную ауторегуляцию (ухудшает миогенные реакции церебральных артерий и вызывает нарушения эндотелиальной функции)

двухпросветные канюли диаметром 12 Fr и 15 Fr. Часто канюляция для вено-венозной ЭКМО у новорожденных представляет собой небольшую хирургическую операцию. Однако можно произвести катетеризацию вены двухпросветной канюлей при помощи проводника. У детей и взрослых канюли для вено-венозной ЭКМО часто устанавливают чрескожно при помощи проводника. Когда требуется канюляция артерии (при артериовенозной ЭКМО), а пункция сосуда и введение канюли с помощью проводника невозможны, для этого необходимо хирургическое выделение артерии. Важно учитывать, что необходим тщательный гемостаз при выполнении открытой канюляции

для предотвращения кровопотери. При артериальной канюляции через просвет бедренной артерии существует риск возникновения ишемии нижней конечности, что может быть устранено ее изолированной перфузией через дополнительную канюлю или однопросветный катетер, установленный в антероградном направлении в просвет поверхностной бедренной артерии ниже места отхождения глубокой бедренной артерии.

Удаление канюли, установленной открыто, требует вмешательства сосудистого хирурга. Если канюляция была проведена с помощью проводника и без лигирования сосуда, после удаления канюли необходимо лишь наложить кожный шов.

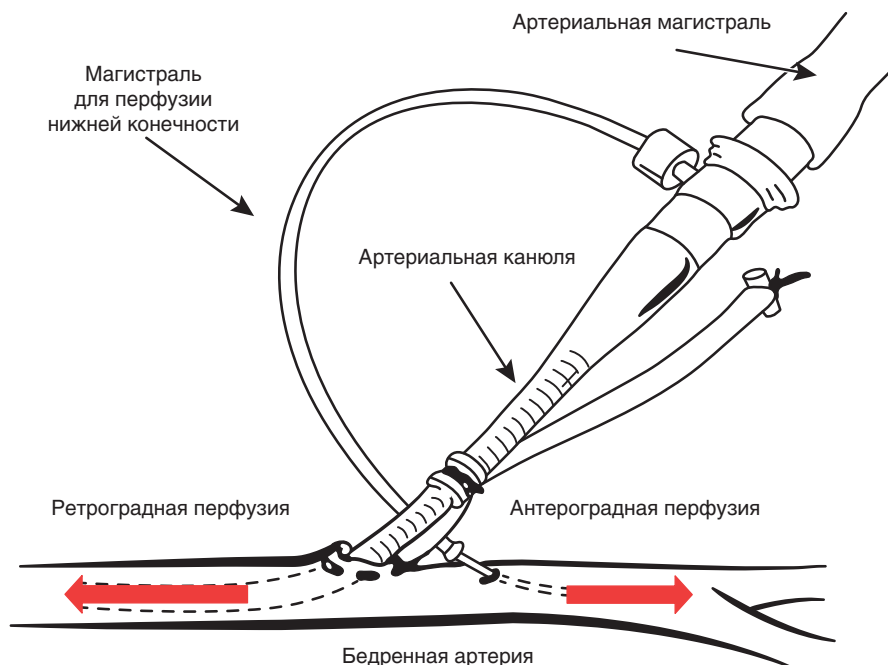


Рис. 19.17. Канюляция для экстракорпоральной мембранной оксигенации

Газообмен и гемодинамика при экстракорпоральной мембранной оксигенации

При увеличении скорости кровотока через оксигенатор возрастает количество кислорода, доставляемого больному. Чтобы удалить больший объем CO_2 , необходимо увеличить поток газовой смеси. Одним из основных различий между современной и ранее применявшейся методикой ЭКМО является принцип сохранения функционального покоя легких. Во время ЭКМО легкие больного раздуты, но не перерастянуты. Более того, важно, чтобы ИВЛ осуществлялась при низком пиковом давлении, с низкой частотой и низкой фракционной концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси. Обычно при ЭКМО используют следующий режим ИВЛ: частота вентиляции — 10–12 в минуту, FiO_2 — до 30%, РЕЕР — 5–6 см вод.ст.

Гемодинамические эффекты вено-венозной ЭКМО и вено-артериальной ЭКМО различаются. При вено-артериальной ЭКМО сердечный выброс представляет собой сумму собственного сердечного выброса больного и объемной скорости ЭКМО. Поскольку существует смешивание крови в периферической артерии, наиболее точным методом оценки адекватности доставки кислорода является измерение насыщения кислородом смешанной венозной крови. Насыщение крови, взятой из венозной линии, кислородом более 70% указывает на адекватную оксигенацию. Вено-венозная ЭКМО не влияет на сердечный выброс больного. При этом типе ЭКМО происходит рециркуляция и смешивание венозной крови в большей степени, чем при вено-артериальной ЭКМО. Поэтому для оценки адекватности вено-венозной ЭКМО необходимо производить анализ газового состава артериальной крови больного. Мониторинг основных показателей системной гемодинамики (инвазивное измерение систолического, среднего, диастолического, пульсового АД, центрального венозного или правопредсердного давления) необходим для регулирования параметров работы системы ЭКМО и коррекции лекарственной терапии (дегидратация, волевическая нагрузка, вазодилататоры, вазопрессоры или кардиотонические препараты и т.п.). С помощью современных методик легко производится измерение давления в легочной артерии (заклинивающего или окклюзионного), непрерывное измерение ключевых параметров гемодинамики: CO — сердечный выброс, SVV/SV — варибельность ударного объема/ударный объем, SVR — общее периферическое сосудистое сопротивление и насыщение кислородом центральной венозной крови. При вено-артериальной ЭКМО необходимо контролировать остаточный кровоток по малому кругу, преднагрузку левых отделов сердца. Инвазивный мониторинг позволяет объективизировать процесс поэтапного отхождения от вспомогательного кровообращения на фоне по-

степенного разрешения миокардиальной недостаточности. С помощью мониторинга центральной гемодинамики (измерение давления в правом предсердии и давления заклинивания легочной артерии) во время ЭКМО оценивается уровень волемии; кроме того, измерение сердечного выброса дает представление о насосной функции сердца как важнейшей детерминанты эффективности ее проведения.

Отлучение от экстракорпоральной мембранной оксигенации

Отлучение от ЭКМО проводится при восстановлении функций легких и включает в себя следующее.

- На протяжении 6–24 ч постепенно снижается производительность ЭКМО каждый час на 5–10% до 25% не менее 250 мл/мин при коррекции вентиляционных (респираторных) настроек аппарата ИВЛ.
- Остановка на 5–10 мин с оценкой кардиореспираторной функции и принятия решения.
- Деканюляция, сосудистая реконструкция.
- Проведение контрольных лабораторных исследований.

Осложнения при экстракорпоральной мембранной оксигенации

При проведении ЭКМО возможно развитие целого ряда осложнений. Среди них:

- механические:
 - повреждение сосудов при канюляции,
 - тромбообразование в контуре ЭКМО,
 - воздушная и материальная эмболии,
 - разрыв контура ЭКМО,
 - отказ системы безопасности и мониторинга,
 - снижение функции оксигенатора,
 - отказ работы насоса,
 - отказ работы теплообменника;
- неврологические:
 - нарушения мозгового кровообращения,
 - судороги;
- геморрагические:
 - гемолиз,
 - коагулопатия потребления,
 - тромбоцитопения,
 - кровотечение в полости, в месте канюляции;
- сердечно-сосудистые:
 - оглушенный миокард (снижение фракции выброса более чем на 25% от исходного и возвращается к норме спустя 48 ч),
 - гипертензия — риск кровотечения и острых нарушений мозгового кровообращения,
 - аритмии,
 - тампонада сердца;
- легочные:
 - пневмоторакс,
 - легочное кровотечение;

- ренальные:
 - олигурия (обычно вначале ЭКМО),
 - острый тубулярный некроз;
- желудочно-кишечные:
 - желудочно-кишечное кровотечение (в результате стресса, ишемии),
 - прямая гипербилирубинемия, желчные камни (при гемолизе, длительном голодании, полном парентеральном питании, приеме диуретиков);
- септические осложнения;
- водно-электролитные расстройства.

При ЭКМО изменяется концентрация лекарства в крови в связи с увеличением объема распределения (необходима коррекция дозировки).

Протокол ведения больных при экстракорпоральной мембранной оксигенации

Во время ЭКМО необходимо производить точный мониторинг водного баланса больного. Важно максимально уменьшить поступление жидкости, что достигается ограничением внутривенных назначений, применением диуретиков и гемофильтрации. Регулярное исследование газового состава крови, кислотно-щелочного состояния, электролитного состава, определение уровня лактата, гемоглобина, общего белка, активированного времени свертывания крови, активированного частичного тромбопластинового времени, свободного гемоглобина и других лабораторных показателей является обязательным компонентом динамического наблюдения за пациентами во время проведения ЭКМО.

Определение газового состава крови позволяет оценить эффективность работы мембранного оксигенатора (пробы крови до и после оксигенатора), его вклад в системную оксигенацию и элиминацию CO_2 . При вено-артериальной ЭКМО пробы крови берутся из лучевой и/или бедренной артерий, из правого предсердия; при вено-венозной ЭКМО также желательна определение газового состава крови из легочной артерии. При проведении периферической вено-артериальной ЭКМО через канюли, установленные в бедренные сосуды, целесообразно исследование газового состава крови из бедренной и лучевой артерий для выявления и устранения неравномерности оксигенации и p_aCO_2 между верхней и нижней частями туловища.

При вено-артериальной ЭКМО оптимальным считают уровень pH 7,35–7,45, p_aO_2 150–250 мм рт.ст., p_aCO_2 35–45 мм рт.ст.; величина S_vO_2 (на входе в оксигенатор) должна составлять $\geq 70\%$, а S_aO_2 на выходе из оксигенатора — выше 95%. На фоне вено-венозной ЭКМО минимально допустимым является уровень S_aO_2 — 85%. Снижение S_aO_2 крови на выходе из оксигенатора менее 95% указывает об уменьшении газообменной способности и о необходимости его замены. Необходимо

непрерывное определение насыщения венозной и артериализованной крови в дренажной и возвратной магистральных экстракорпорального контура с помощью специальных приборов — оксиметров.

Для предотвращения свертывания крови в экстракорпоральном контуре необходима инфузия гепарина, при этом ориентируются на значения активированного времени свертывания крови, производя забор проб каждый час. Необходимо отметить, что активированное время свертывания крови может зависеть от ряда факторов, включая анемию, гипофибриногеномию, тромбоцитопению и другие дефициты факторов свертывания, что может потребовать привлечения в ряде случаев других лабораторных тестов. При ЭКМО активированное время свертывания крови обычно поддерживают в пределах 160–200 с, в зависимости от скорости потока: чем выше скорость потока оксигенатора, тем ниже уровень активированного времени свертывания крови. В случае кровотечения оно должно поддерживаться на меньших значениях.

Гемоглобин у больного поддерживают на высоких значениях — 12–14 г/дл (объем заборов крови должен быть минимальным). Во время ЭКМО происходит разрушение тромбоцитов в экстракорпоральном контуре, что делает необходимым их постоянное возмещение. Обычно при ЭКМО число тромбоцитов поддерживают выше 75 000 в 1 мм^3 (если имеет место кровотечение, необходимо придерживаться более высоких значений концентрации тромбоцитов).


Список литературы

См. 

19.5. Трансплантация легких

Е.А. Тарабрин, Н.А. Карчевская, М.Ш. Хубутия, А.Г. Чучалин

Этапы развития трансплантации легких в мире. Вклад российских ученых в мировую трансплантологию


История трансплантологии началась в России в начале 1940-х годов и тесно связана с именем советского ученого Владимира Петровича Демикова (рис. 19.18, см. ).

В 1946 г. Демиковым, впервые в мире, было успешно пересажено собаке второе сердце, а вскоре он смог полностью заменить сердечно-легочный комплекс, что стало мировой сенсацией. Через два года он начал эксперименты по пересадке печени, а еще через несколько лет впервые в мире заменил сердце собаки на донорское. Это доказывало возможность проведения подобной операции на человеке.

В 1952–1953 гг. В.П. Демиков разработал метод маммарно-коронарного шунтирования. Он по-

пробовал вшивать внутреннюю грудную артерию в коронарную ниже места ее поражения. Впервые он проделал эту операцию на собаке в 1952 г. — неудачно, и только через год удалось преодолеть главное препятствие, возникающее при наложении шунта, — недостаток времени.

В 1954 г. Демихов разработал способ пересадки головы вместе с передними конечностями от щенка на шею взрослой собаки и успешно реализовал его.

В 1960 г. В.П. Демихов издал монографию «Пересадка жизненно важных органов в эксперименте» (рис. 19.19, см. )⁺, которая в то время была первым в мире руководством по трансплантологии и долгие годы оставалась единственным.

За рубежом его труд оценили по достоинству. Книгу мгновенно перевели на несколько языков и переиздали в Нью-Йорке, Берлине и Мадриде. Ее автор стал во всем мире признанным научным авторитетом — его стали называть не иначе как отцом трансплантологии.

Дважды, в 1960 и 1963 гг., к Демихову приезжал на стажировку южноафриканский кардиохирург из Кейптауна Кристиан Барнард. Именно эти стажировки, по словам самого Барнарда, окончательно убедили его в том, что пересадка сердца человеку возможна.

Кристиан Барнард стал знаменит на весь мир, когда 3 декабря 1967 г. осуществил первую в мире пересадку сердца человеку. Примечательно то, что сразу же после окончания операции Барнард позвонил Владимиру Петровичу, поблагодарил и попросил разрешения называть его своим учите-

лем. Среди стажеров Демихова был и знаменитый кардиохирург Майкл Дебейки.

Работы Демихова получили международное признание. Ему присвоено звание почетного доктора медицины Лейпцигского университета, почетного члена Королевского научного общества в Уппсале (Швеция), а также Ганноверского университета, американской клиники Майо. Он является обладателем почетных дипломов научных организаций разных стран мира. Владимир Петрович Демихов — признанный основоположник мировой трансплантологии.

Медицина, и в частности трансплантология, не стояла на месте, а продолжала активно развиваться.

В 1963 г. Харди впервые пересадил легкое человеку и обнаружил, что пересаженное легкое может участвовать в газообмене. К сожалению, пациент вскоре умер от почечной недостаточности.

В течение последующих двух десятилетий ни одна из более 40 попыток трансплантации легких не была успешной.

Дальнейшее развитие трансплантологии стало возможным только после открытия иммуносупрессивных препаратов. В 1983 г. в Канаде Джоелом Купером была выполнена первая успешная односторонняя пересадка легких, а тремя годами спустя — двусторонняя.

С 1990 г. количество сообщений о трансплантациях легких в разных странах начало резко увеличиваться. В настоящее время во всем мире осуществляется около 4000 трансплантаций легких ежегодно (рис. 19.20).

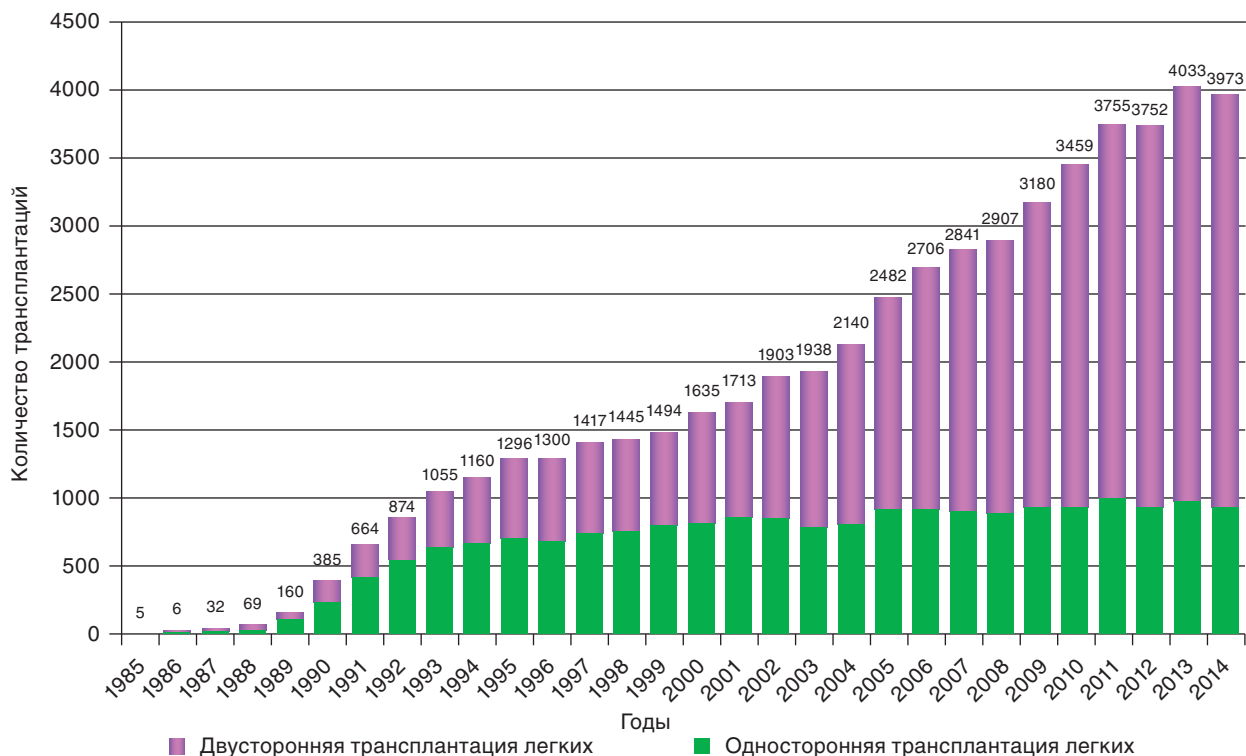


Рис. 19.20. Количество ежегодных трансплантаций легких и тип процедуры (The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation)

Селекция реципиентов. Показания и противопоказания к трансплантации легких

Наиболее распространенными показаниями к трансплантации легких в мире являются ХОБЛ, ИЛФ, муковисцидоз, эмфизема в результате дефицита α -1-антитрипсина и идиопатическая ЛАГ.

На долю данных нозологий приходится примерно 85% трансплантаций легких, выполняемых во всем мире.

К остальным 15% относятся заболевания, которые охватывают спектр конечных стадий заболеваний от саркоидоза до ЛАМ и лангерганскоклеточного гистиоцитоза (рис. 19.21).

Трансплантацию легких следует рассматривать для пациентов с терминальными стадиями заболеваний легких, у которых наблюдается ухудшение клинического состояния, несмотря на максимальное медикаментозное или хирургическое лечение.

Как правило, кандидаты на трансплантацию имеют ограниченную продолжительность жизни в течение ближайших двух лет.

Кроме того, идеальный кандидат не должен иметь какой-либо дисфункции других органов или медицинской проблемы, которая может поставить под угрозу исход трансплантации.

Рекомендации по отбору реципиента

Рекомендации по отбору реципиента были разработаны Международным обществом трансплантации сердца и легких и включают [1]:

- клинически и физиологически тяжелые заболевания легких, для которых медицинская терапия неэффективна или недоступна;
- риск смерти от прогрессирования болезни легких без трансплантации составляет >50% в течение ближайших двух лет;
- вероятность выживания — по крайней мере в течение 90 дней после трансплантации легких >80%;
- отсутствие внелегочной медицинской коморбидности, которая могла бы существенно ограничить продолжительность жизни в первые 5 лет после трансплантации;
- удовлетворительный психосоциальный профиль и система помощи и поддержки.

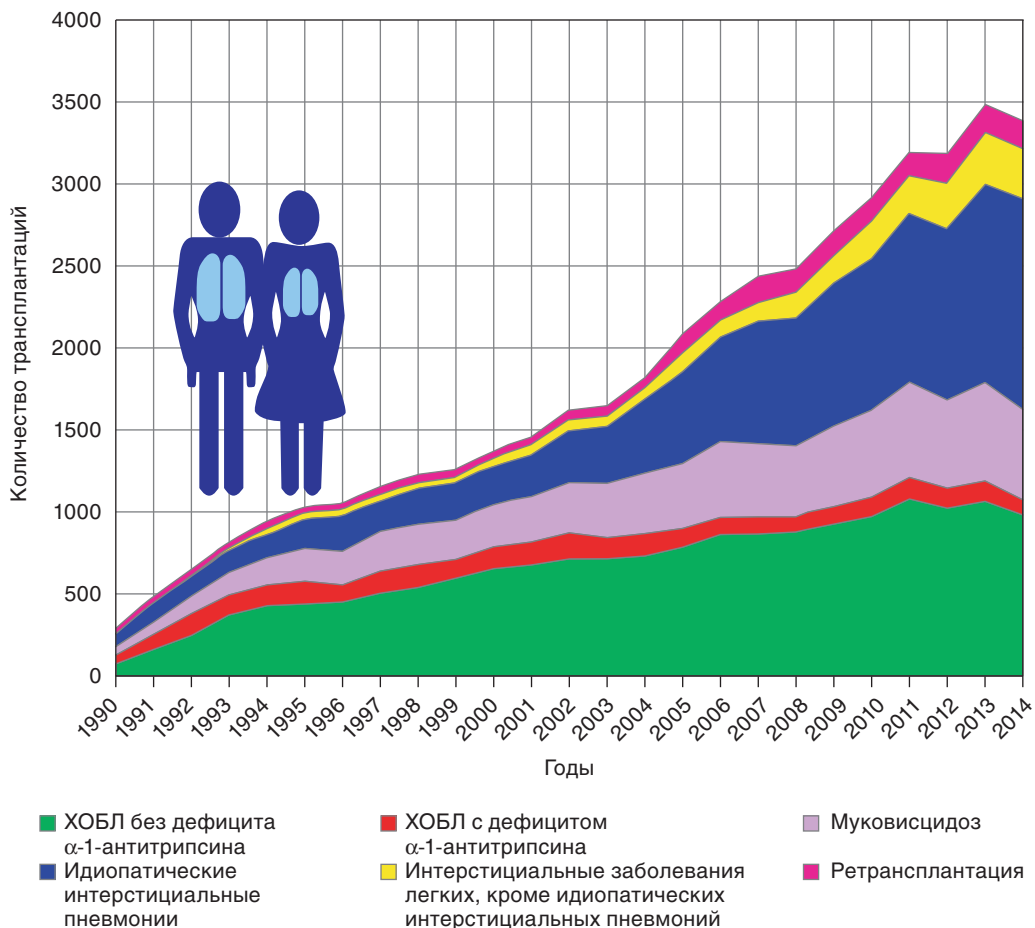


Рис. 19.21. Количество ежегодных трансплантаций легких в зависимости от нозологии (The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation)

Абсолютные противопоказания к трансплантации легких [1]

1. Трансплантация легких не может быть предложена пациентам, имеющим онкологические заболевания в анамнезе. Но пациенты, имеющие онкологическое заболевание более чем 2-годичной давности с низкой вероятностью рецидива, могут обсуждаться на предмет включения в лист ожидания трансплантации легких. Однако наиболее разумно включать в лист ожидания пациентов, имеющих 5-летний период наблюдения после радикального излечения онкологического процесса.
2. Значительная дисфункция других жизненно важных органов (сердце, печень, почки, головной мозг).
3. Атеросклеротические заболевания, с подозрением или подтвержденной терминальной ишемией или дисфункцией коронарных артерий, не подлежащих реваскуляризации.
4. Острое нестабильное состояние, включающее сепсис, инфаркт миокарда, печеночную недостаточность и др.
5. Геморрагический диатез, не подлежащий медикаментозной коррекции.
6. Неконтролируемая или плохо контролируемая инфекция легочной или внелегочной локализации.
7. Активный туберкулез.
8. Значительная деформация позвоночника и грудной стенки, которая, как ожидается, может привести к серьезным рестриктивным изменениям после трансплантации.
9. Ожирение 2-й–3-й степени (ИМТ более 35 кг/м²).
10. Невыполнение рекомендаций по медикаментозной терапии как в настоящее время, так и по данным анамнеза, что увеличивает риски невыполнения рекомендаций после трансплантации легких.
11. Психиатрическое или психологическое состояние, ассоциированное с неспособностью к кооперации с медицинским персоналом и/или невозможностью придерживаться комплексной медикаментозной терапии.
12. Отсутствие адекватной или надежной социальной поддержки.
13. Выраженные ограничения функционального статуса с крайне низким реабилитационным потенциалом.
14. Активное табакокурение.
15. Наркотическая или алкогольная зависимость.

Относительные противопоказания к трансплантации легких [1]

1. Возраст старше 65 лет в ассоциации с низким физиологическим резервом и другими относительными противопоказаниями.

2. Ожирение 1-й степени (ИМТ от 30 до 34,9 кг/м²).
3. Выраженный или прогрессирующий дефицит массы тела.
4. Тяжелый остеопороз.
5. Предыдущие обширные хирургические вмешательства на грудной клетке с резекцией легкого.
6. ИВЛ и/или ЭКМО (но при тщательной селекции кандидатов, при отсутствии дисфункции со стороны других органов и систем ИВЛ и ЭКМО могут выступать в качестве «мостика» к трансплантации легких, и пациенту может быть выполнена операция).
7. Колонизация или инфицирование высокоустойчивыми или высоковирулентными бактериями, грибами и определенными штаммами микобактерий.
8. ВИЧ-инфекция (возможно обсуждение трансплантации легких при ВИЧ-инфекции при условии контролируемости заболевания с отрицательным результатом РНК ВИЧ в крови и при нахождении на комбинированной антиретровирусной терапии).
9. Наличие вирусного гепатита В или С (трансплантация легких возможна при отсутствии признаков цирроза и портальной гипертензии).
10. Отсутствие последовательной и надежной системы психосоциальной поддержки.
11. Такие заболевания как СД, системная гипертензия, эпилепсия, язвенная болезнь или ГЭР следует оптимально контролировать перед включением в лист ожидания.

Направление в трансплантационный центр и оценка кандидата на трансплантацию занимает много времени, и в идеале этот процесс должен быть завершен до того, как состояние пациента приблизится к тяжелому.

Таким образом, отправлять пациентов с прогрессирующим заболеванием легких на обследование в трансплантационный центр необходимо тогда, когда пациенты еще способны пройти стандартную обширную многопрофильную оценку, чтобы определить потенциальные риски и преимущества оперативного лечения в каждом конкретном случае.

Направление в трансплантационный центр не означает, что пациент будет обязательно включен в лист ожидания трансплантации легких.

Только после всесторонней оценки самого пациента, его семьи специалисты трансплантационной команды будут совместно решать, включать ли пациента в лист ожидания трансплантации легких.

Оценка потенциального реципиента

Для оценки потенциального реципиента проводятся следующие исследования.

• Лабораторные тесты:

- общий анализ крови;
- коагулограмма;

- железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, ферритин;
- глюкоза, гликированный гемоглобин;
- полная метаболическая панель (электролиты, печеночные ферменты, креатинин и т.д.);
- тест на беременность у женщин детородного возраста;
- анализ мочи;
- мозговой натрийуретический пептид;
- уровень витамина Д;
- тип групп крови и кросс-матч (AB0);
- высокочувствительные методы и твердофазная оценка для HLA I и II антител;
- котинин сыворотки и мочи;
- токсикологический скрининг для пациентов, имеющих в анамнезе указания на употребление наркотиков или подозреваемых в употреблении наркотиков в настоящее время.
- **Оценка инфекционного статуса:**
 - ЦМВ IgG/IgM;
 - вирус Эпштейна–Барр IgG/IgM;
 - гепатит В и С;
 - вирус простого герпеса IgG/IgM;
 - ВИЧ;
 - *Varicella Zoster* IgG/IgM;
 - *Coccidioides* IgG/IgM;
 - *Toxoplasma* IgG/IgM;
 - *Strongyloides* IgG;
 - туберкулиновый кожный тест;
 - культуральное исследование мокроты, в том числе на кислотоустойчивые микобактерии.
- **Тесты для оценки дыхательной функции:**
 - спирометрия до и после бронхолитика;
 - легочные объемы;
 - ДСЛ по монооксиду углерода;
 - тест с 6-минутной ходьбой;
 - газовый анализ артериальной крови.
- **Имидж-диагностика патологии органов грудной клетки:**
 - рентгенография органов грудной клетки;
 - КТ органов грудной клетки;
 - вентиляционно-перфузионное сканирование легких.
- **Оценка функции сердца:**
 - ЭКГ;
 - эхокардиография;
 - катетеризация правых отделов сердца для пациентов с ЛГ.
- **Дополнительные обследования:**
 - остеоденситометрия;
 - колоноскопия (если возраст более 50 лет);
 - маммография и гинекологическое обследование для женщин;
 - исследование специфического антигена простаты и пальцевое ректальное исследование предстательной железы (для мужчин);
 - стоматологическое обследование.

- **Оценка ГЭР и оценка желудка:**

- рН-метрия;
- импедансный рН зондовый мониторинг;
- эзофагеальная манометрия;
- эзофагодуоденоскопия.

Вышеперечисленные обследования могут быть дополнены и другими, если это необходимо для более точной оценки состояния пациента.

Направление в трансплантационный центр [1]

Параметры, при которых уже необходимо направлять пациентов на обследование в специализированный центр, включают следующие показатели.

- Прогрессирующая, несмотря на отказ от курения и адекватную медикаментозную терапию, ХОБЛ: потребность в дополнительной оксигенотерапии, VODE-индекс от 5 до 6; $p_a\text{CO}_2 > 50$ мм рт.ст. и/или $p_a\text{O}_2 < 60$ мм рт.ст. или $\text{ОФВ}_1 < 25\%$ от нормы.
- Пациентов с типичной КТ-картиной, характерной для ИЛФ или морфологически верифицированной ОИП или НИП, вне зависимости от функциональных показателей следует направлять для оценки в трансплантационный центр.
- ИЗЛ, ассоциированные с системными заболеваниями, саркоидоз или ЛКГ, которые имеют III или IV функциональный класс по критериям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, т.е. жалуются на одышку при минимальной физической нагрузке, или их состояние ассоциировано с прогрессивным ухудшением.
- Дополнительные параметры, которые необходимо оценить у пациентов с ИЗЛ: ФЖЕЛ $< 80\%$ от должного и диффузионная способность по монооксиду углерода менее 40% от должного или дополнительная потребность в кислороде как в покое, так и при физической нагрузке.
- Пациенты с легочными сосудистыми заболеваниями, с III или IV функциональным классом по критериям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, несмотря на усиление терапии, должны быть рассмотрены для возможной трансплантации легких. Пациенты с легочной веноокклюзионной болезнью и легочным гемангиоматозом должны быть оценены во время постановки диагноза.
- К показаниям для направления пациентов с муковисцидозом в трансплантационный центр относятся: $\text{ОФВ}_1 < 30\%$ от должного; расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой < 400 м; развитие ЛГ, а также развитие угрожаемого для жизни кровохарканья, не контролируемого эмболизацией.

Показания для включения в лист ожидания трансплантации легких в зависимости от нозологии [1]

ИЗЛ:

- снижение ФЖЕЛ более чем на 10% в течение ближайших 6 мес наблюдения (5% снижение

ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и также может быть показанием для включения в лист ожидания трансплантации легких);

- снижение DL_{CO} более чем на 15% в течение 6 мес наблюдения;
- десатурация менее 88% или дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой менее 250 м или уменьшение дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой в течение 6 мес наблюдения более чем на 50 м;
- ЛГ по данным катетеризации правых отделов или по данным эхокардиографии;
- госпитализация, связанная с ухудшением респираторной функции, пневмотораксом или обострением.

Интерстициальные легочные заболевания, в частности ИЛФ, имеют наименее благоприятный прогноз среди заболеваний в листе ожидания трансплантации легких.

Многочисленные исследования демонстрируют медиану выживаемости при ИЛФ от момента постановки диагноза от 2 до 3 лет, и только 20–30% пациентов имеют продолжительность жизни более 5 лет после постановки диагноза [2, 3].

Этот крайне неблагоприятный прогноз подчеркивает необходимость раннего направления пациентов с ИЛФ в трансплантационный центр.

Кроме того, ИЗЛ могут быть ассоциированы с СЗСТ такими заболеваниями как склеродермия и ревматоидный артрит.

При отсутствии экстралегочных противопоказаний к трансплантации при включении в лист ожидания используются те же критерии, что и при идиопатических ИЗЛ.

ХОБЛ:

- $VODE$ индекс ≥ 7 ;
- $OФВ_1$ менее 20%;
- 3 или более тяжелых обострения в течение последнего года;
- одно тяжелое обострение с острой гиперкапнической дыхательной недостаточностью;
- средняя или тяжелая ЛГ.

У некоторых пациентов с ХОБЛ, перед тем как направить их в трансплантационный центр, необходимо обсудить возможность редукции объема легких, оставив трансплантацию на случай, когда редукция объема легких не привела к улучшению [4, 5].

Муковисцидоз:

- хроническая ДН:
 - с гипоксемией (pO_2 менее 60 мм рт.ст.);
 - с гиперкапнией (pCO_2 более 50 мм рт.ст.);
- пролонгированная НВЛ;
- ЛГ;
- частые госпитализации;
- быстрое снижение легочной функции;
- IV функциональный класс по классификации ВОЗ.

К сожалению, наблюдается увеличение количества пациентов с муковисцидозом, у которых высеваются нетуберкулезные микобактерии.

Все пациенты, которые направляются в трансплантационный центр, должны быть протестированы в том числе на предмет нетуберкулезной микобактериальной инфекции.

Необходимо начать лечение нетуберкулезного микобактериоза как можно раньше перед включением в трансплантационный лист.

Прогрессирование легочного или внелегочного нетуберкулезного микобактериального заболевания, несмотря на оптимальную терапию или неспособность переносить оптимальную терапию, является противопоказанием для включения в лист ожидания.

Пациенты с муковисцидозом, инфицированные *V. septicum complex*, демонстрируют более быстрое прогрессирование респираторного заболевания, ассоциированного с более быстрым снижением $OФВ_1$. Пациенты с сепатией, к сожалению, имеют и менее благоприятный исход после трансплантации, хотя в основном это касается пациентов с *Burkholderia cenocepacia* [6–8].

Легочные сосудистые заболевания:

- III–IV функциональные классы по критериям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, несмотря на попытку по крайней мере 3-месячной комбинированной терапии, включая простаноиды;
- сердечный индекс менее 2 л/мин/м²;
- среднее давление в правом предсердии >15 мм рт.ст.;
- дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой менее 350 м;
- выраженное кровохарканье, перикардальный выпот или признаки прогрессирующей правожелудочковой недостаточности (почечная недостаточность, повышение билирубина, мозгового натрийуретического пептида или рецидивирующий асцит).

Аденокарцинома *in situ* и минимальная инвазивная аденокарцинома. Существуют следующие особенности обследования и ведения данной группы пациентов.

- Прежде чем включать пациента в лист ожидания, ему должна быть выполнена биопсия и гистологический материал должен быть тщательно обследован для исключения более инвазивного заболевания.
- Пациенты должны подвергнуться тщательному стадированию с КТ органов грудной клетки и брюшной полости, МРТ головного мозга, скинтиграфией костей и позитронно-эмиссионной томографией. Эти тесты должны повторяться регулярно (каждые 3 мес) для выявления метастазирования, что приведет к удалению пациента из листа ожидания трансплантации легких.
- Во время трансплантации должен быть дублирующий реципиент, так как при выявлении поражения медиастинальных лимфоузлов или распространения процесса за пределы плев-

ры операция у пациента с аденокарциномой должна быть остановлена и дублирующий реципиент должен будет занять его место на операционном столе.

Основное беспокойство при данном виде трансплантации легких вызывает рецидив опухоли.

В отчете De Perrot и соавт. [9] выживаемость пациентов, перенесших трансплантацию легких и сердечно-легочного комплекса при аденокарциноме *in situ* и минимальной инвазивной аденокарциноме была 39% в течение 5 лет и 31% в течение 10 лет по сравнению с выживаемостью среди других нозологий в течение 5 лет 53% и в течение 10 лет 31%, по данным регистра Международного общества трансплантации сердца и легких от 2013 г.

Особенности

Существует ряд факторов, которые могут увеличить риски трансплантации легких или уменьшить ожидаемые сроки выживания. Эти факторы включают возраст, зависимость для ИВЛ, предыдущие кардиоторакальные операции, питательный статус, длительное использование системных ГК, аллогенную сенсibilизацию и психосоциальные проблемы.

Возрастные ограничения

Возраст более 65 лет считается относительным противопоказанием к трансплантации легких. Но возраст сам по себе не является ограничением, и его имеет смысл рассматривать в контексте сопутствующих заболеваний, общего состояния и ожидаемого результата.

Число пациентов — кандидатов на трансплантацию — старше 65 лет ежегодно увеличивается во всем мире; например, в США эта возрастная

группа составила 29% от всех пациентов после трансплантации легких в 2014 г.

Как и следовало ожидать, пациенты старше 60 лет имеют более короткий период послеоперационной выживаемости в сравнении с более молодыми реципиентами (рис. 19.22).

Механическая вентиляция легких и экстракорпоральная поддержка

Механическая вентиляция легких и экстракорпоральная поддержка (ЭКМО) рассматриваются как относительные противопоказания к трансплантации легких, но иногда используются в качестве «мостика» для кандидатов на трансплантацию легких, у которых в ожидании трансплантации развивается тяжелая ДН.

В итоге инвазивная механическая вентиляция остается существенным фактором риска смертности после трансплантации, и, соответственно, нестабильные пациенты, требующие механической вентиляции легких перед трансплантацией, имеют значительно худшую выживаемость в послеоперационном периоде.

ЭКМО все чаще используется в качестве моста к трансплантации легких у пациентов с прогрессирующей легочной или сердечно-легочной недостаточностью.

Пациенты могут находиться на вено-венозном ЭКМО без седации и без инвазивной вентиляции легких. Такой подход позволяет пациентам поддерживать адекватный физический статус.

Если есть возможность выбора, неинвазивная вентиляция предпочтительнее инвазивной вентиляции, поскольку устраняет необходимость в седации, пациент может находиться на амбулаторном наблюдении и заниматься легочной реабилитаци-

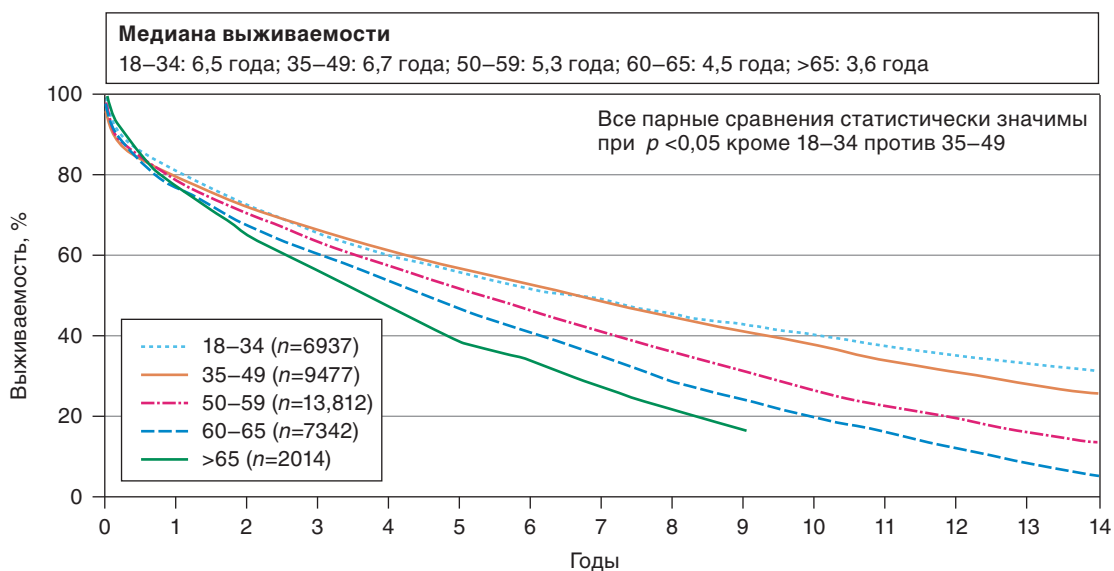


Рис. 19.22. Выживаемость после трансплантации легких (операции были выполнены между январем 1990 г. и июнем 2011 г.) пациентов различных возрастных групп (The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation)

ей. Многочисленные исследования подтвердили удовлетворительные результаты после использования неинвазивной вентиляции в качестве «моста» к трансплантации.

Предыдущие кардиоторакальные операции

Предыдущие кардиоторакальные вмешательства, плевродез или плеврэктомия увеличивают техническую сложность хирургического этапа трансплантации легких, но не являются противопоказанием.

Питательный статус пациента

Состояние питания кандидатов на трансплантацию легких может отрицательно повлиять на выживаемость после трансплантации. Таким образом, ожирение I степени (ИМТ от 30 до 34,9 кг/м²) является относительным противопоказанием для трансплантации легких, в то время как ожирение II или III степени (ИМТ ≥ 35 кг/м²) — абсолютным противопоказанием.

Многочисленные исследования выявили предтрансплантационное ожирение как существенный риск смертности после трансплантации, не зависящий от других факторов риска.

Низкий ИМТ не является фактором риска смертности после трансплантации в реестре Международного общества трансплантации сердца и легких; тем не менее, несколько исследований показали, что недоедание является угрожающим, особенно у пациентов с муковисцидозом и ХОБЛ. Агрессивные попытки улучшить состояние питания, в том числе с помощью гастростомы, являются оправданными. Но для пациентов с низким ИМТ как единственным ограничивающим фактором не должна исключаться возможность включения их в лист ожидания трансплантации легких.

Использование системных глюкокортикостероидов

Использование системных ГК, назначенных по поводу основного заболевания легких, не является противопоказанием к трансплантации, и применение ГК перед трансплантацией не было значимым фактором риска ранней смертности после трансплантации в реестре Международного общества трансплантации сердца и легких.

Применение высоких доз системных ГК в течение относительно коротких периодов времени также не считается противопоказанием.

Аллогенная сенсibilизация

Высоко сенсibilизированный пациент представляет собой особую проблему, и аллогенная сенсibilизация остается серьезным препятствием для трансплантации для некоторых пациентов, увеличивая время ожидания и риск смерти в листе ожидания. Антитела к антигенам лейкоцитов человека (HLA) наиболее часто индуцируются переливанием крови, беременностью и предыдущей трансплантацией. Если HLA антитела присутствуют (так называемые предрасполагающие антитела),

существует риск гиперострого отторжения. Кроме того, даже если донорские специфические анти-HLA антитела присутствуют в низком титре, увеличивается риск хронического отторжения и смерти после трансплантации.

Для протокола десенсибилизации используется плазмаферез и внутривенные иммуноглобулины.

Психосоциальные вопросы

Пациенты оцениваются на наличие в анамнезе психических расстройств, наркомании (например, алкоголь, табак, наркотики), а также других аспектов, которые могут привести к несоблюдению медицинского режима. Надежная система социальной поддержки имеет важное значение для успеха трансплантации.

Сопутствующие заболевания

Наличие определенных коморбидных заболеваний может увеличить вероятность интраоперационных осложнений или отрицательно повлиять на ожидаемый исход трансплантации легких. Таким образом, важным компонентом оценки кандидата на трансплантацию является оценка потенциального «вклада» каких-либо сопутствующих заболеваний в возможные осложнения и долгосрочное выживание.

- **Ишемическая болезнь сердца.** Все пациенты старше 50 лет подвергаются коронарографии. Пациенты с поздними стадиями ишемической болезни сердца и дисфункцией левого желудочка могут быть кандидатами для трансплантации сердца и легких. В качестве альтернативы у пациентов с сохраненной функцией левого желудочка может быть применена реваскуляризация.
- **СД** часто встречается у пациентов с терминальной стадией заболевания легких и не является противопоказанием для включения в лист ожидания трансплантации легких. Тем не менее, необходимо, чтобы уровень сахара в крови находился под постоянным контролем.
- **Эзофагеальная дисфункция при склеродермии.** Трансплантация легких при ССД остается спорной, многие центры продолжают считать ССД относительным противопоказанием из-за опасений по поводу нарушений моторики пищевода и гастропареза и повышения риска аспирации. При тщательной селекции и контроле за эзофагеальной дисфункцией пациентов с ССД можно подвергать трансплантации легких.

Легочная ретрансплантация

Пациенты, которым была выполнена ретрансплантация по поводу синдрома облитерирующего бронхиолита, демонстрируют лучшую выживаемость, чем пациенты, которым была выполнена ретрансплантация по поводу первичной дисфункции аллографта или осложнений со стороны дыхательных путей. Как правило, пациенты, которые

были подвергнуты ретрансплантации более чем через 2 года после первоначальной трансплантации, живут дольше, чем пациенты, подвергшиеся ретрансплантации ранее.

Трансплантация сердца и легких

Пациенты с далеко зашедшими стадиями заболеваний легких и сердца, не поддающихся трансплантации сердца либо легких, могут быть кандидатами на комбинированную трансплантацию сердечно-легочного комплекса. Чаще всего это больные с необратимой миокардиальной дисфункцией или врожденными некорректируемыми дефектами клапанов или камер в сочетании с легочными заболеваниями или тяжелой ЛАГ.

У большинства пациентов с изолированной ЛГ, в том числе осложненной правожелудочковой недостаточностью, двусторонняя трансплантация легких ассоциирована с лучшим результатом, чем трансплантация комплекса сердце—легкие.

Комбинация легочной и почечной трансплантации

Статистика показывает, что почечная трансплантация вскоре после трансплантации легких — это редкость, и в основном потребность возникает от побочных эффектов ингибиторов кальциневрина.

Комбинированная легочная и печеночная трансплантация

Направление на трансплантацию легких кандидатов с терминальными стадиями заболеваний печени и легких увеличивается. В некоторых случаях патология печени и легких является проявлением одного заболевания, такого как муковисцидоз или дефицит α -1-антитрипсина, но, бывает, патология поражает каждый орган в отдельности.

Кандидаты на сочетанную трансплантацию легких и печени должны соответствовать специфическим критериям для трансплантационного листа по легочному заболеванию и иметь тяжелое заболевание печени. Комбинированную печеночно-легочную трансплантацию не стоит обсуждать у пациентов с выраженной гипоальбуминемией, международным нормализованным отношением $>1,8$ или наличием тяжелого асцита или энцефалопатии.

Удаление из листа ожидания

Удаление из листа ожидания — это одно из наиболее неприятных клинических решений, касающееся пациента, находящегося в листе ожидания трансплантации легких, у которого клинические обстоятельства изменились настолько, что появились опасения по поводу целесообразности продолжения нахождения пациента в числе кандидатов на трансплантацию.

Крайне важно, чтобы все пациенты в листе ожидания трансплантации легких были регулярно оценены как субъективно, так и объективно, гарантируя, что селекция кандидатов — не однократное статическое определение, а непрерывный процесс.

В большинстве случаев причинами удаления из трансплантационного листа являются серьезные изменения в весовом или реабилитационном статусе, почечная недостаточность, новые высоковирулентные микроорганизмы, не отвечающие на антимикробную терапию, отсутствие медицинского комплаенса, или наличие у пациента амбивалентности по отношению к трансплантации.

Типы трансплантации легких. Выбор процедуры

На этапе становления трансплантации легких предпочтение отдавали трансплантации сердечно-легочного комплекса, в последующем односторонняя трансплантация стала наиболее часто проводимой процедурой, и лишь после 2000 г. стала неуклонно расти доля двусторонних трансплантаций (см. рис. 19.20).

Согласно отчету Регистра Международного общества трансплантации легких и сердца от 2015 г., медиана выживаемости пациентов после трансплантации легких равна 5,7 года, но если разделить отдельно продолжительность жизни при разных видах трансплантации, то более продолжительная медиана выживаемости приходится на двустороннюю трансплантацию легких в сравнении с односторонней (7 против 4,5 года, соответственно).

В настоящее время существует несколько разновидностей оперативного вмешательства при трансплантации легких.

Двусторонняя трансплантация легких

Двусторонняя трансплантация легких связана с лучшими показателями долгосрочной выживаемости в послеоперационном периоде в сравнении с односторонней трансплантацией. Кроме того, при двусторонней трансплантации легких — более широкие возможности по использованию маргинальных доноров.

Односторонняя трансплантация легких

Односторонняя трансплантация легких расширяет ограниченное предоставление донорских органов большему количеству реципиентов, но, к сожалению, обеспечивает худшую функцию легких в качестве буфера для осложнений в послеоперационном периоде. Данный вид трансплантации легких может выполняться при легочном фиброзе, ХОБЛ. Но в последние годы большинство центров отдают предпочтение двусторонним трансплантациям.

Двусторонняя лобарная сплит-трансплантация легких

Двусторонняя лобарная сплит-трансплантация легких проводится от донора с большим размером грудной клетки реципиенту со значительно меньшими размерами грудной клетки или ребенку путем разделения левого донорского легкого на

две доли, когда верхняя доля имплантируется в один гемиторакс, а нижняя в другой. При этом оставшееся правое донорское легкое отдается еще одному реципиенту. Данная операция имеет свои технические сложности и ограничения.

Лобарная трансплантация от живого донора

Данный вид трансплантации требует забора доли легкого от двух разных доноров, и, соответственно, правая доля от одного донора имплантируется в правую половину грудной клетки, а левая доля от другого донора — в левую половину грудной клетки реципиента. Такая операция проводится чаще всего детям, когда в качестве донора выступают родители.

Трансплантация сердечно-легочного комплекса

Трансплантация сердечно-легочного комплекса выполняется при наличии необратимого заболевания сердца, которое возникает параллельно или вследствие заболевания легких. Кроме того, показанием к трансплантации комплекса является синдром Эйзенменгера, при невозможности или нецелесообразности трансплантации легких с параллельным ушиванием внутрисердечного дефекта.

На первоначальном этапе трансплантация сердечно-легочного комплекса была стандартной процедурой при идиопатической ЛАГ, но с 1990-х годов была заменена на изолированную трансплантацию легких, так как правожелудочковая дисфункция быстро регрессировала при снижении сосудистого сопротивления, что и объясняло нецелесообразность трансплантации комплекса.

Критерии донора легких

Трансплантация легких — операция высокого риска неблагоприятного исхода в раннем послеоперационном периоде. Еще одним фактором, нередко определяющим исход операции, является фактор донора. К легочному трансплантату предъявляются довольно жесткие критерии пригодности, что связано с ранним травмированием легких в организме донора, который всегда находится в критическом состоянии, когда функция газообмена поддерживается с помощью ИВЛ.

Кроме первичного повреждения легких вследствие травмы груди, аспирации желудочным содержимым или кровью, баротравмы, нередко выявляются признаки вторичного повреждения — ОРДС, отек вследствие гипергидратации, нейrogenный отек и прочее. На команду специалистов по оценке донора ложится трудная задача не только определения настоящего состояния донорских легких, но и прогноза обратимости выявленных нарушений. Так же, как и в случае с реципиентом, окончательное решение о пригодности легких для трансплантации принимается коллегиально.

Объем обследования донора ограничен временным фактором, трудностями транспортировки для

исследований, поскольку патологический процесс смерти головного мозга сопровождается повреждением сосудодвигательного и дыхательного центров, что проявляется гемодинамической нестабильностью и необходимостью проведения ИВЛ.

Обследование проводится у постели донора. Обязательным спектром исследований являются оценка анамнеза и физикальных данных, рентгенография груди, фибробронхоскопия, лабораторные исследования. На основании полученных данных определяется категория донора применительно к легочной трансплантации: «идеальный», «субоптимальный» или «маргинальный».

Критерии «идеального» донора

Критериями «идеального» донора являются:

- 1) возраст менее 55 лет;
- 2) отсутствие патологических изменений на рентгенограмме груди;
- 3) нормальные показатели газообмена ($p_aO_2 > 300$ мм рт.ст. при $FiO_2 = 1,0$, $PEEP = 5$ см вод.ст.);
- 4) отсутствие травмы груди;
- 5) отсутствие признаков аспирации или сепсиса;
- 6) отсутствие гнойного секрета при бронхоскопии;
- 7) отсутствие грамотрицательных бактерий в мокроте;
- 8) отсутствие в анамнезе заболеваний легких или активной легочной инфекции;
- 9) анамнез курения табака <20 пачка-лет;
- 10) совместимость с потенциальным реципиентом по группе крови;
- 11) отсутствие в анамнезе операций на легких и сердце;
- 12) антропометрические показатели, сопоставимые с таковыми у потенциального реципиента.

Несоответствие хотя бы одного из указанных критериев позволяет отнести донора к «субоптимальной» категории, а использование таких легких для трансплантации может ухудшить результат операции. Ответственность при этом ложится на коллектив специалистов, принимающих такое решение. Однако расширение показаний для изъятия легких позволяет увеличить количество трансплантаций и снизить летальность в листе ожидания, что является основным движущим фактором развития этого направления.

Отклонения в трех и более вышеуказанных критериях, либо выраженные нарушения одного из них (например, отношение $p_aO_2/FiO_2 < 150$) позволяют отнести донора к «маргинальной» категории. Использование легких от такого донора с высокой вероятностью ухудшит результат трансплантации.

Особенности операции

Трансплантация легких — это комплекс хирургических вмешательств, выполняемых одновременно или последовательно на доноре и реципиенте.

Донорский этап включает в себя операцию по извлечению двулегочного комплекса. Регламент изъятия в условиях мультиорганного забора согласовывается с хирургическими командами, занимающимися забором сердца и органов живота. Доступ осуществляется путем полной продольной стернотомии. Широко вскрывают обе плевральные полости и производят ревизию донорских легких — в этом состоит окончательный этап оценки пригодности трансплантата.

При удовлетворительном результате производят продольное рассечение перикарда, выделяют легочный ствол, в который устанавливают канюлю, соединенную с магистралью консервирующего раствора. После остановки кровообращения производят пневмоплегия нагнетанием охлажденного до -4°C консервирующего раствора в сосудистое русло малого круга кровообращения, а также наружное охлаждение легких охлажденным раствором. Вслед за изъятием сердца с оставлением площадки левого предсердия с устьями легочных вен выполняют извлечение двулегочного комплекса путем аккуратного постепенного отсеечения от окружающих тканей. При этом с особой осторожностью отделяют комплекс от пищевода, поскольку вскрытие его просвета опасно микробной контаминацией легких. В последнюю очередь в легкие нагнетают 50% воздушно-кислородную смесь, пережимают и пересекают трахею, трансплантат извлекают и погружают его в холодный консервирующий раствор (рис. 19.23). Современные препараты для фармако-холодовой консервации (Перфадекс, Цельсиор) отличаются низким содержанием калия, что позволяет предотвратить клеточный отек и повреждение альвеоло-капиллярной мембраны.

Вторым этапом подготовки трансплантата является его препарирование, которое выполняют, как правило, параллельно с началом операции

на реципиенте. При этом легкие разделяют, отсекают лишние ткани — жировую клетчатку, лимфоузлы, остатки перикарда, оптимизируют размеры сосудов для последующего наложения анастомозов.

Методика операции на реципиенте претерпела значительные изменения от одномоментной пересадки двулегочного комплекса до поочередной двусторонней трансплантации легких, являющейся в настоящее время «золотым стандартом».

Операцию выполняют в положении реципиента на спине. Доступ осуществляют путем двусторонней переднебоковой торакотомии в 4-м межреберье с поперечным пересечением грудины (рис. 19.24).

Выбор первичной стороны пересадки основывается на данных предоперационного обследования — по результатам распределения в легких радиофармпрепарата при перфузионной сцинтиграфии. Первым подлежит удалению легкое, имеющее худшие перфузионные показатели. Производят пневмонэктомию, при этом сохраняют максимально длинные культы главного бронха и легочных сосудов, которые в последующем будут использованы для наложения анастомозов. Рассекают перикард вокруг легочных вен для мобилизации участка левого предсердия, с которым будет наложен анастомоз соответствующего участка трансплантата.

Трансплантат легкого переносят в свободную плевральную полость, где продолжают локальное его охлаждение аппликацией салфеток, смоченных холодным раствором. Наложение анастомозов производят в следующем порядке: главный бронх, легочные вены, легочная артерия (рис. 19.25).

Реперфузия трансплантата — один из важных этапов операции. В этот момент иммунная система реципиента впервые сталкивается с антигенами донора. В то же время, структура донорских легких, только что подвергнутых ишемии, особенно восприимчива к воздействию повреждающих



Рис. 19.23. Трансплантат легких (операционная фотография)



Рис. 19.24. Хирургический доступ при трансплантации легких (операционная фотография)

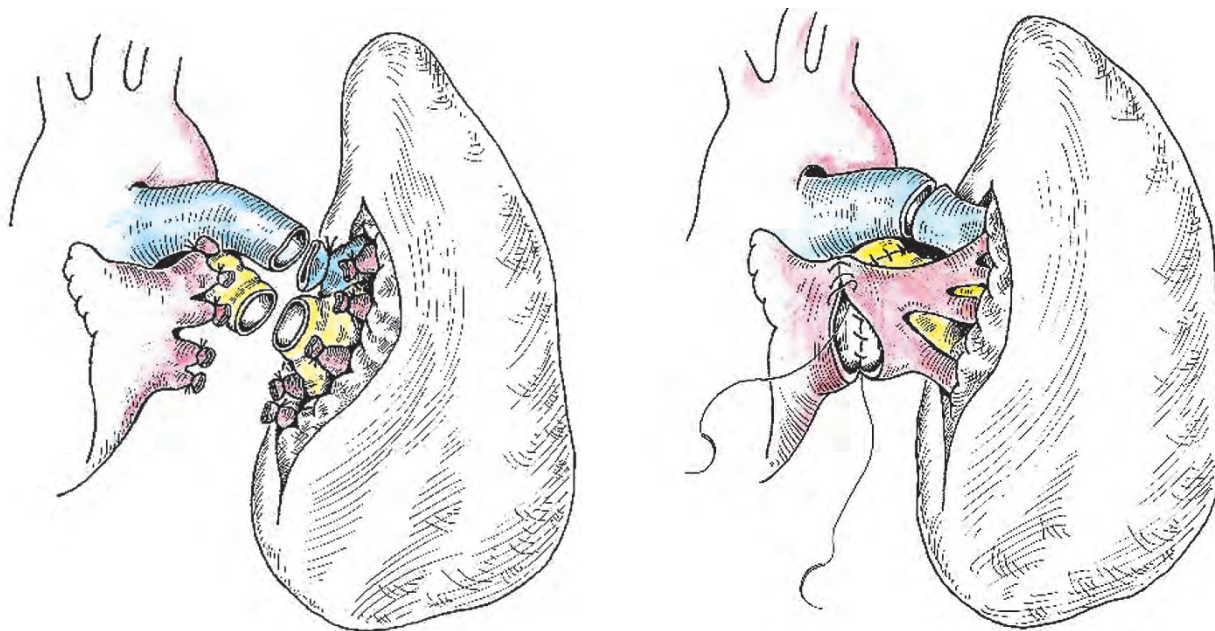


Рис. 19.25. Схема трансплантации легкого

факторов, таких как повышение давления в легочной артерии, оксиданты, циркулирующие в крови медиаторы системной воспалительной реакции, гипергидратация и прочее. Кроме того сама сосудистая система трансплантата может служить источником для системной воздушной эмболии.

Вследствие этого ряд профилактических мероприятий позволяет снизить риски, связанные с реперфузией трансплантата. Перед реперфузией производят стабилизацию гемодинамических показателей реципиента, устранение гипергидратации при ее наличии (мочегонная терапия), пульс-терапию метилпреднизолоном. Реперфузию осуществляют в следующем порядке: сначала снимают зажим с легочных вен; производят ретроградную реперфузию с профилактикой воздушной эмболии — завязывание последнего шва после пуска кровотока. Заполнение сосудистого русла через вены позволяет снизить интенсивность гемодинамического удара при артериальной реперфузии, которая производится по тем же правилам. Реаэрацию выполняют медленным нагнетанием атмосферного воздуха через бронх трансплантированного легкого. Соблюдение указанных этапов позволяет значительно снизить риск первичной дисфункции легочного трансплантата после трансплантации.

По окончании основных этапов операции операционную рану ушивают послойно с оставлением дренажей в плевральных полостях.

Осложнения после трансплантации легких

Ранние осложнения:

- первичная дисфункция трансплантата;
- острое отторжение;

- инфекционные осложнения;
- бронхиальные осложнения (некроз слизистой оболочки, несостоятельность анастомоза и т.д.);
- сосудистые осложнения (несостоятельность анастомозов, тромбоз легочной артерии и др.);
- геморрагический синдром.

Поздние осложнения:

- инфекционные осложнения;
- хроническое отторжение;
- бронхиальные осложнения (рубцовые стенозы бронхов и др.);
- лимфопролиферативные заболевания;
- онкологические заболевания.

Первичная дисфункция трансплантата

Развивается в течение первых 72 ч после трансплантации и называется по-разному: ишемия — реперфузия, реперфузионный отек, ранняя дисфункция трансплантата и т.д. Первичная дисфункция трансплантата характеризуется гипоксией, отеком легких и появлением диффузных изменений по данным рентгенографии органов грудной клетки.

Типичной морфологической картиной первичной дисфункции трансплантата является диффузное альвеолярное повреждение.

Частота первичной дисфункции трансплантата составляет около 10–25% и является наиболее частой причиной ранней смерти после трансплантации легких [10–15].

Существует ряд факторов, предрасполагающих к развитию первичной дисфункции трансплантата как со стороны донора, так и со стороны реципиента.

К предтрансплантационным факторам со стороны донора относятся: смерть головного мозга, ассоциированная с изменением гомеостатической

регуляции, нарушением эндокринной функции и высвобождением воспалительных цитокинов [16]; гипотония у донора [17–18]; вентилятор-ассоциированное повреждение легких и др.

К факторам риска можно отнести следующие: возраст донора, стаж курения, африканскую расу, женский пол, тромбоэмболию или жировую эмболию у донора, повышение фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2) во время реперфузии, наличие у реципиента фиброза или ЛАГ, использование ЭКМО, одностороннюю трансплантацию легких, большие объемы трансфузии крови, а также избыточный вес или ожирение у реципиента [19–22].

Ряд посттрансплантационных факторов так же могут способствовать развитию первичной дисфункции трансплантата. К таким факторам относятся: аспирация, перегрузка объемом, гипотония, ИВЛ (в частности, использование высоких объемов), пневмония. Выделяют стадии первичной дисфункции трансплантата (табл. 19.32).

Таблица 19.32. Рекомендации по стадированию первичной дисфункции трансплантата

Степень	$\text{p}_a\text{O}_2/\text{FiO}_2$	Инфильтративные изменения на рентгенограмме, соответствующие отеку легких
0	>300	Отсутствуют
1	>300	Представлены
2	200–300	Представлены
3	<200	Представлены

Дифференциальный диагноз первичной дисфункции трансплантата включает в себя отек легких в результате гипervолемии или дисфункции миокарда, пневмонию, гуморальное отторжение, аспирацию, тромбоэмболию легочной артерии, а также такие хирургические осложнения как окклюзия венозного анастомоза.

Основной стратегией ведения пациентов с первичной дисфункцией трансплантата является поддерживающее лечение. Кроме того, возможно использование NO, которое улучшает вентиляционно-перфузионное несоответствие и снижает давление в легочной артерии, не оказывая влияния на системное давление. NO показано при тяжелой первичной дисфункции трансплантата с рефрактерной гипоксемией и повышением давления в легочной артерии [23–24].

Показанием для ЭКМО является тяжелая жизнеугрожающая первичная дисфункция трансплантата, которая не отвечает на обычное лечение и ингаляцию NO. В этих условиях ЭКМО может являться единственным способом поддержания адекватной оксигенации в ожидании восстановления функции легких [25–28].

Кроме вышеперечисленного, обсуждается использование при первичной дисфункции трансплантата простагландинов, сурфактанта, ингибитора комплемента и т.д.

Отторжение

Острое клеточное отторжение

Острое клеточное отторжение является преобладающим типом отторжения и опосредуется Т-лимфоцитами, распознаваемыми основным комплексом гистосовместимости, также известным как HLA.

Гуморальное отторжение

Гуморальное отторжение встречается реже, чем клеточное отторжение, опосредуется антителами, направленными против эпитопов HLA доноров или других антигенов. Эти антитела в низком титре могут присутствовать у реципиента до трансплантации (так называемые предсуществующие антитела) или появиться вновь (так называемые *de novo* HLA-антитела) после трансплантации. В первом случае необходимо избегать данной пары донор–реципиент.

Гиперострое отторжение является редкой формой и случается в первые 24 ч после трансплантации у реципиентов с предварительно сформированными анти-HLA-антителами.

Хроническое отторжение

Хроническое отторжение трансплантата является основной причиной смертности в отдаленные сроки и чаще всего проявляется в виде **облитерирующего бронхиолита**.

Облитерирующий бронхиолит характеризуется формированием патологической плотной фиброзной ткани в мелких дыхательных путях. Клинически проявляется прогрессирующим снижением ОФВ_1 .

Менее часто встречается **хроническое сосудистое отторжение**, которое представлено атеросклеротическим поражением сосудистой системы легких.

Рестриктивный аллографт синдром характеризуется фиброзными изменениями, преобладающими в верхних отделах легких и рестриктивными нарушениями по ФВД.

Острое клеточное отторжение

Острое отторжение является серьезной проблемой при трансплантации легких. Несмотря на успехи в индукционной иммуносупрессии и использовании агрессивных схем поддерживающей иммуносупрессии, более трети пациентов после трансплантации легких переносят острое отторжение в течение первого года после трансплантации [29–31]. Острое отторжение является причиной примерно 4% смертей в течение первых 30 дней после трансплантации.

Международное общество трансплантации сердца и легких разработало рабочую версию стандартизации в диагностике острого отторжения (Working Formulation of the Standardization of the Nomenclature in the Diagnosis of Lung Rejection), которая была пересмотрена в 2007 г. [32–34].

Основными гистологическими признаками острого отторжения являются:

- **сосудистый компонент:** периваскулярные мононуклеарные инфильтраты, которые могут распространяться до субэндотелия, при выраженной степени отторжения могут вовлекаться и альвеолярные стенки. Степень выраженности отторжения варьируется от А0 (нет отторжения) до А4 (тяжелая степень) (табл. 19.33);
- **бронхиальный компонент:** лимфоцитарная инфильтрация в подслизистом слое с расширением через базальную мембрану с нарастанием тяжести. Бронхиальное воспаление может существовать как одновременно с сосудистым, так и изолированно. Степень выраженности отторжения варьируется от В0 (нет отторжения) до В2 (тяжелая степень) [34] (табл. 19.33).

Таблица 19.33. Классификация острого клеточного отторжения

Степень	Характеристика отторжения
А. Острое сосудистое отторжение: периваскулярная инфильтрация мононуклеарами	
0	Отсутствие отторжения
I	Минимальная
II	Умеренная
III	Средней степени тяжести
IV	Тяжелая
В. Лимфоцитарный бронхолит: мононуклеарная инфильтрация подслизистой бронхиял	
0	Отсутствие отторжения
1	Низкая
2	Высокая
X	Не подлежит градации по степени тяжести

Редкие эозинофилы могут присутствовать при любом виде острого отторжения.

Риск острого отторжения является наиболее высоким в течение первых месяцев после трансплантации и уменьшается со временем.

К факторам риска острого отторжения относятся: несовпадение по системе HLA, генетические факторы, режимы иммуносупрессии, возраст, дефицит витамина D и др.

Острое отторжение может протекать как бессимптомно и выявляться только на основании трансbronхиальной биопсии, так и с яркими клиническими проявлениями в виде одышки, кашля, субфебрилитета.

Лабораторные изменения, как правило, неспецифичны, может присутствовать периферическая эозинофилия.

На КТ органов грудной клетки при остром отторжении визуализируются изменения типа «матового стекла», септальные утолщения, уменьшение объема и плевральный выпот. Данные изменения не являются специфичными и требуют дополнительной диагностики [35].

Плевральный выпот — это распространенное явление в течение 2 нед после трансплантации и не требует дополнительной оценки, если только выпот не является большим или не присутствуют признаки инфекции. Если плеврит появляется в более поздние сроки, требуется дополнительное обследование. Для плеврита, ассоциированного с острым отторжением, характерен лимфоцитарный тип воспаления.

При появлении изменений на КТ органов грудной клетки для уточнения диагноза необходимо выполнение фибробронхоскопии с трансbronхиальной биопсией и исследованием БАЛ. Полученный материал отправляют на морфологическое исследование, микробиологию, цитологию, вирусологическое исследование.

Диагноз острого клеточного отторжения ставится на основании характерных морфологических изменений (см. табл. 19.33) в образцах, полученных при трансbronхиальной биопсии, и исключения инфекции.

Для клеточного отторжения характерен лимфоцитарный лаваж (от 10 до 60% лимфоцитов), что, к сожалению, не является специфичным, так как лимфоцитарный лаваж может наблюдаться и при вирусных пневмониях, облитерирующем бронхолите.

Дифференциально диагностический ряд включает инфекцию, гуморальное отторжение, осложнения со стороны дыхательных путей (стеноз и др.), хроническое отторжение, тромбоэмболию.

Кстати, клеточное и гуморальное отторжение может происходить одновременно; кроме того, возможно сочетание с инфекционным процессом, что значительно затрудняет диагностику.

Острое отторжение является одним из основных факторов риска развития хронического отторжения в виде облитерирующего бронхолита.

Лечение острого отторжения обычно начинают с высоких доз парентеральных ГК; кроме того, возможно применение терапии антителами [иммуноглобулин антитимоцитарный (Атгам[®]), алемтузумаб], ингибиторами mammalian target of rapamycin. При отсутствии эффекта применяется экстракорпоральный фотоферез [36–38]. В качестве альтернативной схемы лечения острого отторжения возможно применение ингаляционного циклоспорина [39–40].

Гуморальное отторжение

Гуморальное отторжение или антителоопосредованное отторжение опосредовано донорспецифическими антителами против антигенов лейкоцитов человека (HLA) и других донорских

антигенов. Эти антитела могут присутствовать у реципиента до трансплантации, а могут появляться и позже.

Гиперострое отторжение

Гиперострое отторжение является молниеносной формой отторжения, которое происходит в течение нескольких минут или часов после реперфузии и вызывается предварительно существующими антителами. Данная форма отторжения является крайне редкой, потому что перед планируемой трансплантацией всегда проводится виртуальный кросс-матч [41].

Патологические изменения, описанные при гиперостром отторжении включают в себя нейтрофильный васкулит с поражением мелких сосудов или «капиллярит», тромбоцитарные и фибриновые тромбы в альвеолярных перегородках, интраальвеолярное кровоизлияние и диффузное альвеолярное повреждение.

Склонность к нейтрофильной инфильтрации и фибриноидным некрозам сосудов в альвеолярных перегородках показывает, что альвеолярные капилляры являются основной целью опосредованного антителами гиперострого отторжения [42–47].

Клинические проявления характеризуются быстрым началом и выраженной гипоксемией, а также появлением диффузных изменений на рентгенографии органов грудной клетки. Все эти изменения появляются в течение первых 24 ч [48].

Для подтверждения диагноза необходимы следующие критерии: положительный прямой кросс-матч между сывороткой реципиента и клетками донора, доказывающий иммунологическую несовместимость и присутствие предшествующих донорспецифических антител в крови реципиента, которые могут быть ориентированы не на HLA-антиген [49].

Дифференциально-диагностический ряд гиперострого отторжения включает первичную дисфункцию трансплантата, отек легких от перегрузки объемом или дисфункции миокарда, бактериальную пневмонию, аспирацию и хирургические проблемы, такие как осложнения со стороны сосудистых анастомозов.

Лечение гиперострого отторжения включает в себя плазмаферез, внутривенный иммуноглобулин, ритуксимаб, которые могут быть назначены одновременно [50–53].

Острое гуморальное отторжение

У небольшого процента пациентов (менее 5%) после трансплантации легких развивается острое гуморальное отторжение.

Острое гуморальное отторжение вызывается предсуществующими в низком титре или вновь образованными донорспецифическими антителами. Данный вид отторжения может развиваться в течение недель или месяцев, следующих после трансплантации.

Донорспецифические антитела чаще всего направлены против антигенов системы HLA, но могут быть направлены и против донорской группы крови по системе АВ0 или эндотелиальных антигенов.

Капиллярит, который чаще всего рассматривается как признак острого гуморального отторжения, не является специфическим проявлением данного вида отторжения. Кроме того, при остром гуморальном отторжении часто наблюдаются диффузное альвеолярное повреждение, отложение иммуноглобулинов в альвеолярных перегородках, септальный капиллярный некроз, субэндотелиальная C4d депозиция в альвеолярных капиллярах и т.д. [54, 55].

Но, в конечном счете, гистологические находки при остром гуморальном отторжении, как правило, неспецифичны, и диагноз требует мультидисциплинарной оценки, включая тестирование на донорспецифические антитела.

Клинические проявления неспецифичны и включают в себя острое начало респираторных симптомов, которые могут быть диагностированы в промежуток от 1 мес до 1 года и более. Симптомы, как правило, включают в себя одышку, кашель, лихорадку, кровохарканье, гипоксемию.

На КТ органов грудной клетки могут отмечаться диффузные септальные утолщения, участки «матового стекла» с распространением на апикальные и базальные отделы.

Диагностические критерии острого гуморального отторжения до конца еще не определены, в настоящее время пользуются следующими критериями [54, 55]:

- донорспецифические антитела в сыворотке крови реципиента;
- патология острого повреждения легких с капилляритом или без него;
- субэндотелиальная депозиция C4d в альвеолярных капиллярах;
- клинические признаки дисфункции аллографта.

Дифференциальный диагноз острого гуморального отторжения включает в себя: острое и хроническое клеточное отторжение, вирусные инфекции, осложнения со стороны дыхательных путей, дисфункцию миокарда, легочную тромбоэмболию и рецидив первичного заболевания.

Лечение. Острое гуморальное отторжение, как правило, резистентно к системным ГК и реагирует положительно на лечение, направленное на снижение антител (внутривенный иммуноглобулин, плазмаферез, ритуксимаб, бортезомиб) [49, 56–59].

Хроническое отторжение

Ранними изменениями при облитерирующем бронхиолите являются лимфоцитарное воспаление в подслизистом слое и нарушение целостности в мелких бронхах. Затем происходит врастание фиброматриксидной грануляционной ткани в просвет дыхательных путей, что приводит к частичной или полной обструкции [60].

Грануляционная ткань в последующем трансформируется в рубцовую, что и приводит к облитерации дыхательных путей. Сроки развития синдрома облитерирующего бронхиолита представлены на рис. 19.26.

Другие гистологические находки при облитерирующем бронхиолите включают в себя бронхоэктазы, ОП, различные степени выраженности клеточного отторжения и интерстициальный фиброз.

Патологические находки при рестриктивном аллогraft синдроме включают паренхиматозные и плевральные изменения с альвеолярным повреждением и фиброзом альвеолярного интерстиция и междольковых перегородок, фиброз висцеральной плевры с облитерирующим бронхиолитом или без него [61–62].

К сожалению, нет лабораторных маркеров, патогномичных для облитерирующего бронхиолита. В табл. 19.34 представлена классификация облитерирующего бронхиолита.

Таблица 19.34. Классификация синдрома облитерирующего бронхиолита

Стадия	ФВД
Синдром облитерирующего бронхиолита 0	ОФВ ₁ >90% и МОС ₂₅₋₇₅ >75% от исходного уровня
Синдром облитерирующего бронхиолита 0-р	ОФВ ₁ >81–90% и/или МОС ₂₅₋₇₅ ≤75% от исходного уровня
Синдром облитерирующего бронхиолита 1	ОФВ ₁ 66–80% от исходного уровня
Синдром облитерирующего бронхиолита 2	ОФВ ₁ 51–65% от исходного уровня
Синдром облитерирующего бронхиолита 3	ОФВ ₁ 50% или менее от исходного уровня

Факторы риска для развития синдрома облитерирующего бронхиолита

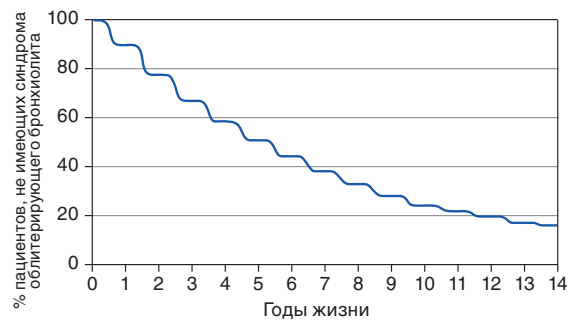
Вероятные факторы:

- острое отторжение;
- лимфоцитарный бронхит/бронхиолит;
- ЦМВ-пневмония;
- несоблюдение режима приема медикаментов;
- первичная дисфункция аллогraftа.

Возможные факторы:

- ЦМВ-инфекция (без пневмонии);
- ОП;
- рецидивирующие неЦМВ-инфекции;
- старший возраст донора;
- длительная ишемия аллогraftа;
- специфическая реактивность на донорские антигены;
- ГЭР с аспирацией;
- несовпадение по системе HLA;
- основное заболевание, приведшее к трансплантации.

Лучшей стратегией для борьбы с хроническим отторжением является первичная профилактика. Потенциальными мерами по предотвращению облитерирующего бронхиолита являются: агрес-



— Отсутствие синдрома облитерирующего бронхиолита (n=16,312)

Рис. 19.26. Развитие синдрома облитерирующего бронхиолита у пациентов после трансплантации легких (The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation)

сивная первоначальная иммуносупрессия для предотвращения эпизодов острого отторжения, профилактика ЦМВ-инфекции, вакцинация против гриппа и пневмококка, уменьшение времени холодовой ишемии трансплантата и другие методы для уменьшения степени выраженности первичной дисфункции трансплантата, диагностика и лечение ГЭРБ для профилактики эпизодов аспирации в трахеобронхиальное дерево, а также пероральный азитромицин [63].

Эффективность азитромицина в предотвращении синдрома облитерирующего бронхиолита была оценена в рандомизированных исследованиях.

Устоявшегося протокола для лечения синдрома облитерирующего бронхиолита не существует. Потенциальные методы лечения включают: добавление азитромицина (если препарат не применялся профилактически), изменение схемы основной иммуносупрессии, применение ингибиторов mammalian target of rapamycin и антилейкотриеновых препаратов (монтелукаст), экстракорпоральный фотоферез, общее лимфоидное облучение, плазмаферез и другие методы лечения (ритуксимаб, ингаляционный циклоспорин и т.д.). Выбор терапии для лечения хронического отторжения зависит от тяжести синдрома облитерирующего бронхиолита, базовой схемы иммуносупрессии, предпочтения отдельных трансплантационных центров и ответа на терапию [64–68].

Дифференциальный диагноз облитерирующего бронхиолита включает осложнения со стороны дыхательных путей, например бронхиальный стеноз, трахеобронхомаляция, рецидив основного заболевания (дефицит α-1-антитрипсина, диффузный панбронхиолит, ЛКГ и т.д.) и инфекции.

Инфекционные осложнения после трансплантации легких

У пациентов после трансплантации легких повышен риск инфекционных осложнений в результате следующих причин.

- Высокий уровень иммуносупрессии.

- Потеря или снижение защитных механизмов в результате трансплантации легких (потеря лимфатической системы, снижение кашлевого рефлекса, мукоцилиарного клиренса и т.д.).
- Постоянный контакт с окружающей средой и патогенными микроорганизмами.

Бактериальная инфекция

Наиболее частым типом инфекции является пневмония, хотя могут развиваться инфекционные поражения плевральных полостей, крови и раневых поверхностей.

Пациентов с подозрением на бактериальную пневмонию следует лечить эмпирически антибиотиками широкого спектра действия, принимая во внимание предыдущие инфекции и колонизацию, а также другие возможные потенциальные патогены.

Все пациенты с муковисцидозом должны быть обследованы на *V. septicemia* до трансплантации. Колонизация этим штаммом рассматривается как относительное противопоказание к трансплантации.

Для профилактики и лечения пневмоцистной инфекции используется ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм], который также обладает активностью против токсоплазмы, нокардий, листерий и т.д.

Цитомегаловирусная инфекция

ЦМВ-инфекция остается одной из наиболее важных причин заболеваемости и смертности у пациентов после трансплантации легких.

ЦМВ-инфекция может быть приобретена несколькими путями: при передаче с донорским органом от серопозитивного донора, при передаче с компонентами крови от серопозитивного донора крови, при реактивации латентной инфекции у ЦМВ-серопозитивного реципиента, при тесном контакте с ЦМВ-положительным человеком.

Наиболее важным фактором развития ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации легких является ЦМВ-серологический статус: когда серонегативные реципиенты получают орган от серопозитивного донора (ЦМВ D+/R-), что и ассоциировано с наиболее высоким риском.

ЦМВ-инфекция может протекать как бессимптомно, так и в виде вирусного синдрома (с лихорадкой, недомоганием, лейкопенией, тромбоцитопенией) и с развитием инвазивного заболевания, чаще всего — пневмонии (с изменениями по данным КТ органов грудной клетки в виде диффузных или очаговых изменений по типу «матового стекла», консолидатов, нодулярных изменений или комбинации всех этих признаков). Редко может быть плевральный выпот. Кроме того, ЦМВ-инфекция может проявляться в виде гепатита, гастроэнтерита, колита.

Для профилактики ЦМВ-инфекции в раннем послеоперационном периоде используется парен-

теральный ганцикловир с дальнейшим переходом на пероральную терапию валганцикловиром.

Возможно использование ЦМВ-иммуноглобулина в качестве дополнительной противовирусной профилактики в группе высокого риска ЦМВ-инфекции.

Вышеперечисленные препараты также используются и для лечения ЦМВ-инфекции.

Грибковая инфекция

Aspergillus spp. является наиболее частой причиной инвазивной грибковой инфекции после трансплантации легких и чаще встречается именно среди пациентов после трансплантации легких по сравнению с трансплантацией других органов.

Наиболее частые клинические проявления аспергиллезной инфекции — аспергиллезный трахеобронхит, пневмония и диссеминированный процесс.

Симптомы могут включать лихорадку, сухой кашель и одышку с кровохарканьем или без него.

Редко могут развиваться поражение придаточных пазух носа, ЦНС, эмпиема, забрюшинные или внутрибрюшные абсцессы и т.д.

Вторым по частоте возникновения является *Candida*, реже — *Cryptococcus* spp., *Mucormycosis*, *Scedosporium* spp., эндемичные грибы (*Histoplasma*, *Blastomyces* и *Coccidioides* spp.) и др.

Для профилактики и лечения аспергиллеза используются вориконазол, ингаляционно амфотерицин В и, при необходимости, эхинокандины.

Приложение 1

Препараты, повышающие концентрацию циклоспорина/такролимуса в крови:

- антагонисты кальция (дилтиазем, верапамил, никардипин);
- азолы (флуконазол, итраконазол, вориконазол);
- макролиды (эритромицин, кларитромицин);
- блокаторы протонной помпы (лансопразол, рабепразол);
- ГК (метилпреднизолон);
- другие препараты (аллопуринол, амиодарон, бромокриптин, метоклопрамид);
- грейпфруты и грейпфрутовый сок.

Приложение 2

Препараты, снижающие концентрацию циклоспорина/такролимуса в крови:

- антибактериальные препараты (нафциллин®);
- ПТП (рифабутин, рифампицин);
- противосудорожные средства (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин);
- другие препараты (октреотид, тиклопидин и т.д.);
- препараты, содержащие зверобой продырявленный.

Список литературы

См. 

19.6. Легочная реабилитация

Н.Н. Мещерякова

Введение

Хронические заболевания легких, приводящие к дыхательной недостаточности, несмотря на проводимое оптимальное медикаментозное лечение, часто характеризуются ограничением физической активности, ухудшением общего статуса здоровья и снижением социальной адаптации пациента. Легочная реабилитация является дополнением к стандартным методам медикаментозной терапии и может влиять как на толерантность к физической нагрузке, так и на общий статус здоровья и социальную адаптацию пациента. В течение последних лет методы легочной реабилитации стали стандартным дополнением к медикаментозной терапии у больных с заболеваниями легких. Применение методов легочной реабилитации улучшает жизнедеятельность пациентов, уменьшает одышку, улучшает качество жизни больных и сокращает число госпитализаций и дни госпитализаций (уровень доказательности А), а также улучшает толерантность к физической нагрузке и увеличивает выживаемость пациентов, усиливает бронходилатационный эффект (уровень доказательности В) [1]. Изначально методы легочной реабилитации были разработаны для пациентов, страдающих ХОБЛ. Однако изучение методов легочной реабилитации показало, что те же самые принципы применимы для пациентов с другими заболеваниями легких, приводящими к дыхательной недостаточности, и в настоящее время невозможно представить оказание полноценной медицинской помощи для больных с заболеваниями легких без применения методов легочной реабилитации.

Определение и цели реабилитации

Определение легочной реабилитации, данное в 2005 г. ATS/ERS, является основополагающим: «Легочная реабилитация представляет собой основанное на доказательствах мультидисциплинарное и всеобщее лечебное мероприятие для больных с хроническими респираторными заболеваниями и сниженной повседневной активностью. Это часть индивидуальной программы, нацеленной на уменьшение симптомов заболевания, улучшение функционального статуса больного и снижение затрат здравоохранения за счет стабилизации или обратного развития системных проявлений заболевания» [2]. С этого времени в свете новых знаний о легочной реабилитации в определении мало что изменилось, кроме более конкретного взгляда на проблему: «Легочная реабилитация сопровождает основные методы лечения пациентов, включает образование, изменение образа жизни пациента, улучшает физическое и психическое со-

стояние пациента с хроническими респираторными заболеваниями и способствует долгосрочному улучшению здоровья» [3].

Программа легочной реабилитации включает оценку состояния пациента, физическую тренировку, обучение больного, корректировку питания и психологическую поддержку. В более широком смысле легочная реабилитация представляет собой спектр лечебных стратегий больных с хроническими заболеваниями легких на протяжении всей жизни больных и подразумевает активное сотрудничество между больными, его семьей и работниками здравоохранения. Эти стратегии направлены на первичные и вторичные процессы, ухудшающие состояние больного с респираторной патологией. В последнем соглашении между Советом директоров ATS и Исполнительным комитетом ERS легочная реабилитация признана основным компонентом лечения пациентов с хроническими заболеваниями легких. Легочная реабилитация уменьшает одышку, улучшает физическую активность и улучшает качество жизни у пациентов с хроническими заболеваниями легких [4].

Толерантность к физическим нагрузкам у больных с хроническими заболеваниями легких

Плохая переносимость физических нагрузок является одним из основных факторов, ограничивающих повседневную активность больных с хроническими заболеваниями легких. Учитывая выраженные патологические изменения в респираторной системе, системные проявления заболевания, приводящие к слабости скелетной и дыхательной мускулатуры, суставные изменения и остеопороз, когнитивные нарушения и депрессивные изменения, нарушения питательного статуса, ХОБЛ является основным механизмом изучения ограничения физической толерантности [5]. На этой популяции пациентов выполнены практически все РКИ по физическим тренировкам.

Главным симптомом хронических заболеваний легких, снижающим переносимость больными физических нагрузок, является одышка, возникающая в результате ограничения вентиляции, нарушения газообмена, динамической гиперинфляции, дисфункции периферической и дыхательной мускулатуры, патологии сердца или их комбинации [6, 7]. Кроме того, не следует забывать о естественных возрастных изменениях, приводящих к снижению функции легких и физической активности [8]. Важным фактором, влияющим на физическую активность, являются коморбидные состояния, и одни из них — тревожность и низкая мотивация, вносящие вклад в плохую переносимость физических нагрузок. Хотя доказано, что тревожность и депрессия влияют на восприятие больными появ-

ления заболевания [9, 10] и, следовательно, на их физический статус, прямой зависимости между эмоциональным состоянием больного и переносимости им физических нагрузок в настоящее время в проводимых исследованиях не выявлено, и требуются дальнейшие РКИ [11]. Однако достоверно известно, что на приведенные выше факторы влияет физическая тренировка, уменьшающая их проявления [4].

Проведение физических тренировок доказано приводит к улучшению работы скелетной и дыхательной мускулатуры, несмотря на сохраняющиеся существенные функциональные изменения респираторной системы [12, 13]. Улучшение окислительной способности и эффективности работы скелетной мускулатуры на фоне проведения физических тренировок приводит к уменьшению вентиляционного сопротивления, снижению динамической гиперинфляции и, как следствие, уменьшению одышки [14]. Кроме того, физическая тренировка поможет уменьшить депрессию и тревогу, улучшить работу сердечно-сосудистой системы и снизить уровень коморбитности [15, 16].

Факторы, участвующие в снижении физической толерантности при хронических респираторных заболеваниях

Ограничение вентиляции

При ХОБЛ вентиляция на фоне физической нагрузки часто выше, чем это необходимо, из-за увеличения объема «мертвого» пространства, нарушения газообмена и повышения вентиляционных потребностей, связанных с дисфункцией периферической мускулатуры. Более того, максимальная вентиляция при физической нагрузке часто ограничена за счет механического нарушения, обусловленного патофизиологией легких. Наиболее значимым среди этих нарушений и часто встречающимся у больных с эмфиземой является замедление нормального опорожнения легких при выдохе за счет ограничения экспираторного потока [17, 18], которое возрастает при нагрузке [19]. Эти процессы приводят к динамической гиперинфляции [20], что, в свою очередь, увеличивает работу дыхания, повышает нагрузку на дыхательные мышцы [21, 22] и усиливает ощущение дыхательного дискомфорта.

Нарушение газообмена

Гипоксия ограничивает переносимость физических нагрузок как прямым, так и непрямым способом. Снижение уровня кислорода связано с увеличением легочной вентиляции за счет усиления импульсации с периферических хеморецепторов и стимуляции выработки молочной кислоты. Накопление лактата способствует развитию утомляемости мышц и повышает легочную вентиля-

цию, а метаболизм молочной кислоты увеличивает продукцию углекислоты [23]. Кислородотерапия во время физической нагрузки у больных ХОБЛ с гипоксемией и даже без нее позволяет повысить интенсивность тренировок, вероятно, благодаря нескольким механизмам, в том числе дозозависимому уменьшению динамической гиперинфляции за счет снижения частоты дыхания, давления в легочной артерии и продукции лактата [24–27].

Сердечно-сосудистая дисфункция

Сердечно-сосудистая система страдает при хронической респираторной патологии за счет множества механизмов, наиболее важным из которых является повышение постнагрузки на правый желудочек, связанное с возрастанием легочного сосудистого сопротивления при непосредственном повреждении сосудов [28, 29], гипоксической вазоконстрикции [30] или увеличении эффективного сосудистого сопротивления за счет эритроцитоза [31]. Перегрузка правого желудочка, приводящая к его гипертрофии, которая в тяжелых случаях вызывает правожелудочковую недостаточность, негативно влияет на межжелудочковую перегородку, приводит к ее смещению и препятствию адекватной работе сердца при нагрузке [32]. К другим осложнениям относится тахикардия, иногда способствующая дилатации левого желудочка. Появление «воздушных ловушек» и последующее повышение давления в правом предсердии так же ухудшает работу сердца при нагрузке, при этом может наблюдаться дисфункция левого желудочка, индуцируемая физической нагрузкой, но не проявляющаяся в покое [32], что может привести к серьезным нарушениям работы сердечно-сосудистой системы [33]. Тем не менее, есть публикации, по данным которых проводимые физические тренировки приводят к улучшению работы сердечно-сосудистой системы [34, 35].

Дисфункция дыхательной и скелетной мускулатуры

Дисфункция дыхательной мускулатуры у больных с патологией легких имеет несколько причин, одна из них связана с изменением геометрии мышц, при которой существует дисбаланс между нагрузкой на дыхательные мышцы и объемом дыхательной мускулатуры. Дисбаланс в дыхательной мускулатуре усиливает одышку и приводит к разрыву афферентных и эфферентных связей, которые играют важную роль в регуляции функции легких [36, 37]. Гиперинфляция легких является одной из главных причин дисфункции дыхательных мышц, приводит к уплощению диафрагмы; такая диафрагма имеет меньшую длину и поэтому развивает меньшую силу и работает в невыгодных условиях, с точки зрения механики [37]. При ХОБЛ дисфункция дыхательной мускулатуры наиболее выражена, это связано со снижением силы и выносливости инспираторных мышц, что приводит к их слабости [38–40]. Слабость дыхательных

мышц можно диагностировать, измеряя максимальное давление на вдохе и выдохе. Слабость дыхательных мышц усугубляет гиперкапнию [41] и одышку [42, 43], приводит к десатурации крови в ночное время и ухудшению физических возможностей больного [44]. Показано, что во время физической нагрузки больные с ХОБЛ используют большую часть своего максимального инспираторного давления, чем здоровые люди, во многом из-за увеличения нагрузки на инспираторные мышцы за счет динамической гиперинфляции. Кроме того, повышение системного сосудистого сопротивления по мере увеличения нагрузки на диафрагму приводит к перераспределению крови из периферических мышц к диафрагме и синдрому обкрадывания скелетных мышц [45].

Молочный ацидоз, развивающийся при работе скелетных мышц с высокой интенсивностью у здоровых людей, может быть причиной ограничения физической нагрузки у больных ХОБЛ [46, 47]. Повышение уровня молочной кислоты у больных с ХОБЛ при физической нагрузке приводит к повышению уровня углекислого газа, что увеличивает вентиляционные потребности [34, 44]. **Увеличение вентиляционных потребностей налагает дополнительную нагрузку на дыхательные мышцы, перед которыми уже стоит задача увеличения импеданса к дыханию.** Повышение молочной кислоты, связанное с этим повышением углекислого газа, ацидоз, — все это вместе приводит к усилению вентиляционных проблем [46].

Дисфункция скелетной и дыхательной мускулатуры — один из наиболее распространенных системных эффектов у больных с ХОБЛ. Дисфункция скелетных мышц вызывает функциональные и атрофические изменения, приводящие к снижению силы и выносливости, изменению активности ферментных систем, атрофии. Воздействие воспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β подавляет продукцию анаболического гормона — инсулиноподобного фактора роста, нарушает дифференцировку и восстановление мышечной ткани, изменяя соотношение миофибрилл 1-го типа (медленных оксидативных) и повышая долю миофибрилл 2-го типа (быстрых гликолитических) [48].

Дисфункция периферической мускулатуры у пациентов с хронической респираторной недостаточностью может быть связана с единственным воздействием, вызванным уменьшением физической активности из-за одышки или системным воспалением, оксидативным стрессом, курением, гипоксией и гиперкапнией, снижением питательного статуса, снижением уровня анаболических гормонов, пожилым возрастом и использованием кортикостероидов [49]. Усталость ног также вносит свой вклад в низкую физическую активность при хронических заболеваниях органов дыхания и у некоторых больных является основным лимитирующим симптомом. Мышечная дисфункция

часто расценивается пациентом как усталость, и для многих пациентов это главный ограничительный признак, особенно в повседневной жизни [50]. Это может быть связано с тем, что изменения в мышцах приводят к более ранней усталости их при физической нагрузке [51, 52].

Учитывая развивающуюся слабость и атрофию скелетной и дыхательной мускулатуры у больных с тяжелой формой ХОБЛ, физической тренировки отводится одно из главных мест в терапии.

Физические тренировки для улучшения переносимости физических нагрузок

Физические тренировки расцениваются главным методом легочной реабилитации, они являются наиболее доступным способом улучшения состояния мышц при хронических респираторных заболеваниях [53]. Физические тренировки показаны тем больным с респираторной патологией, которые имеют сниженную переносимость физической нагрузки, одышку или усталость при нагрузке и ограничение в повседневной жизни из-за физических нагрузок. Программы тренировок направлены на повышение ограниченной физической толерантности у конкретного пациента, причиной которой могут быть нарушения вентиляции и газообмена, дисфункция скелетной и дыхательной мускулатуры. Физические тренировки также побуждают пациента к активному образу жизни, улучшают эмоциональный фон и состояние сердечно-сосудистой системы, уменьшают симптомы заболевания [54–56]. Больные с тяжелой хронической патологией органов дыхания должны поддерживать необходимую интенсивность и продолжительность тренировок для адаптации скелетных мышц к физической работе [57].

Общие принципы физической тренировки пациентов с хроническими респираторными заболеваниями не отличаются от тех же, которые приняты для здоровых людей или спортсменов. Для физической тренировки должна быть полная нагрузка для всех групп мышц (скелетной и дыхательной мускулатуры), это должны быть нагрузки, с которыми пациент сталкивается в повседневной жизни. Упражнения должны быть направлены на улучшение аэробной способности мышц, увеличение силы и выносливости мышц. Необходимо прогрессирование нагрузок, и для этого они должны быть постоянными. Кроме того, различные способы тренировки должны быть построены так, чтобы улучшать кардиореспираторную выносливость [58, 59].

Улучшение функции скелетных мышц на фоне тренировок повышает толерантность к физической нагрузке, несмотря на отсутствие изменений со стороны легочной функции; более того, возрастающая окислительная емкость скелетных мышц

ведет к снижению альвеолярной вентиляции при той же мощности работы, это может уменьшить динамическую гиперинфляцию и, следовательно, одышку при физической нагрузке [60]. Больные с тяжелой респираторной патологией должны поддерживать необходимую интенсивность и продолжительность тренировок для адаптации скелетных мышц [61, 62]. До начала тренировок врач должен тщательно оценить состояние пациента и выбрать оптимальный режим лекарственной терапии, включающей бронходилатацию, длительную кислородотерапию и лечение сопутствующих заболеваний. Анализ состояния пациента подразумевает также проведение кардиопульмонального тестирования с максимальной нагрузкой для оценки безопасности тренировок, выявления ограничивающих физическую толерантность факторов и определения тренирующей нагрузки [63].

Тренирующие программы

Цели реабилитации состоят в том, чтобы улучшить мышечную работу и кардиореспираторную функцию, что позволяет увеличить физическую активность, которая уменьшает выраженность одышки и чувство усталости. Более высокая выносливость требует интенсивных нагрузок, что часто используется при проведении программ легочной реабилитации [64]. Однако для некоторых пациентов, возможно, трудно достигнуть целевой интенсивности даже при тщательном наблюдении. В этой ситуации тренировки низкой интенсивности или тренировки с интервалами являются альтернативой [64, 65]. Одна из предложенных программ реабилитации в последнее время заключается в увеличении и подсчете числа шагов в день, что может явиться альтернативой физическим тренировкам или включаться в программу физических тренировок [66].

Интенсивная тренировка с использованием велосипеда, ходьбы на тредмилле или просто ходьбы — это обычный подход в легочной реабилитации [67, 68]. Программа, принятая Американским колледжем спортивной медицины, может быть применима у людей с хроническими респираторными заболеваниями. По данной программе интенсивные тренировки идут с частотой 3–5 раз в неделю, в виде непрерывных занятий (более 60% от максимальной физической нагрузки на мышцы) в течение 20–60 мин, что улучшает такие физические процессы как выносливость и биоэнергетика мышц. При такой нагрузке одышка по шкале Борга может увеличиваться с 4 до 6 балл [69]. Такая интенсивность, с одной стороны, у ряда пациентов может приводить к ухудшению сердечной деятельности, но, с другой стороны, есть работы, указывающие на улучшение сердечной деятельности при проведении нагрузок с интенсивностью 60% от максимально возможной для пациента [70].

Для здоровых людей высокую интенсивность тренировок можно определить как интенсивность, которая повышает уровень лактата крови [34]. Однако в реабилитации пульмонологических больных не существует единого определения высокой интенсивности тренировок, так как многие пациенты в силу тяжести заболевания и резко сниженной толерантности к физической нагрузке не могут достичь уровня таких физиологических нагрузок. В результате проведения многочисленных исследований интенсивность тренировок, превышающая 60% от пиковой физической нагрузки, эмпирически считается достаточной для получения физиологических результатов [71], хотя более высокий уровень, возможно, эффективнее и нередко хорошо переносится пациентами. В клинической практике для установления тренирующей нагрузки следует использовать балльную оценку симптомов: такие шкалы разработаны для стабильной нагрузки и могут применяться при любых программах тренировки [70, 72, 73]. Обычно рациональный уровень нагрузки соответствует одышке и усталости от 4 до 6 баллов по шкале Борга. Альтернативным показателем адекватной тренирующей нагрузки может служить частота сердечных сокращений при достижении порога газообмена либо затраченной энергии [74].

Тренировки на выносливость

Занятия ходьбой и ездой на велосипеде — оптимальный метод тренировки пациента. Если основной целью тренировки является улучшение выносливости, то тренировка ходьбой в данном случае — важный подход в реабилитации. Езда на велосипеде улучшает силу и выносливость мышц бедра больше, чем тренировка ходьбой, и приводит к меньшей десатурации при тренировке, но менее эффективно влияет на толерантность к физической нагрузке, чем ходьба [75, 76]. Все проводимые исследования показывают, что для больных с ХОБЛ занятия ходьбой являются одним из интенсивных и полезных видов нагрузки. Это было доказано 3-месячным контролируемым исследованием по применению нордической ходьбы. В исследовании участвовало 60 пациентов со средней и тяжелой ХОБЛ, в течение 3 мес одна группа пациентов занималась нордической ходьбой с интенсивностью 75% от максимальных сердечных сокращений в отличие от группы контроля. После 3-месячной тренировки ходьбой у пациентов в тренировочной группе достоверно увеличились интенсивность ходьбы, показатели теста 6-минутной ходьбы по сравнению с контрольной группой. Эти показатели были подтверждены через 6 и 9 мес занятий. Далее было проведено рандомизированное исследование у 36 страдающих ХОБЛ пациентов: тренировки ходьбой в одной группе и циклические нагрузки — в другой. Обе группы тренировались в закрытом помещении по 30–45 мин, по 3 раза ежедневно в течение 8 нед.

Группа, занимающаяся тренировкой ходьбой, показала более высокие результаты толерантности к физической нагрузке, чем группа с циклическими тренировками [77].

Интервальные тренировки

Тренировки ходьбой или циклические нагрузки с интенсивностью от 60% и выше являются тренировками на выносливость и считаются наиболее эффективными в качестве реабилитационных мероприятий. Однако у пациентов с ХОБЛ, а также у некоторых больных с дыхательной недостаточностью стандартные тренировки на выносливость могут привести к трудностям с выполнением нагрузки (из-за сложности достижения целевой интенсивности) или с проведением длительной нагрузки (из-за усиления одышки и усталости); для таких пациентов альтернативой могут служить интервальные тренировки, т.е. тренировки с перерывами [68, 77].

Интервальные тренировки являются модификацией тренировок на выносливость, в которых чередуется высокая интенсивность нагрузки с периодами отдыха или более низкой интенсивностью нагрузки. Это может привести к значительному снижению симптомов заболевания в момент нагрузки, несмотря на высокую суммарную нагрузку, и улучшению в результате этого выносливости и толерантности к физической нагрузке у больных с тяжелой ХОБЛ, что доказывает их тренировочный эффект [65, 78, 79]. Значительная эффективность применения интервальных тренировок у больных с ХОБЛ подтверждается несколькими рандомизированными исследованиями и систематическими обзорами [78–87]. В целом данные исследования показали клинически незначимые различия между интервальными тренировками и тренировками на выносливость по таким критериям как изменение качества жизни и адаптация скелетных мышц. Долгосрочные эффекты использования интервальных тренировок в настоящее время еще недостаточно изучены [78–82]. Хотя эффективность их применения при длительном использовании недостаточно известна, возможно, при адаптации к пациенту может привести к большему результату, чем тренировки на выносливость [88]. Так, исследования показали, что для пациентов с сердечно-сосудистой недостаточностью интервальные тренировки с высокой интенсивностью были более эффективны, чем непрерывные тренировки на выносливость [89].

Причина различных результатов действия непрерывных и интервальных тренировок в данных группах неясна. Однако в связи с высокой распространенностью сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХОБЛ можно предположить, что проведение интервальных тренировок высокой интенсивности будет эффективно для пациентов с ХОБЛ, имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию.

Хотя природа более выраженного уменьшения одышки при применении интервальной тренировки по сравнению с непрерывной тренировкой на выносливость неясна, доказан факт уменьшения выраженности побочных эффектов от интервальной тренировки высокой интенсивности [85]. Во всех проводимых сравнительных исследованиях время интервала интенсивной нагрузки было различным (от 1 мин до нескольких), возможно, поэтому возникают трудности при сопоставлении непрерывных тренировок на выносливость и интенсивных интервальных тренировок. Так, интервальные тренировки менее 1 мин дают менее выраженные результаты, чем тренировки по несколько минут [87].

Есть доказательства, подтверждающие возможное использование интервальных тренировок у пациентов с дыхательной недостаточностью, не вызванной ХОБЛ. У данной группы пациентов тренировка на выносливость приводит к серьезной одышке и резкому снижению кислорода (десатурации), и альтернативой в программе реабилитации может служить использование интервальных тренировок для увеличения толерантности к физической нагрузке [90].

Тренировки с сопротивлением

При хронических респираторных заболеваниях также эффективны тренировки силы и сопротивления [91–93]. Тренировка с сопротивлением считается важной для взрослого населения и обеспечивает хорошую работу у пожилых людей [93]; так же эти тренировки важны для пациентов с ХОБЛ и при хронических легочных патологиях, у которых болезнь приводит к потере мышечной массы и силы периферической мускулатуры [13, 95, 97]. Улучшение работы скелетных мышц у больных с ХОБЛ и хроническими легочными патологиями важно для повышения выживаемости пациентов; кроме того, улучшение толерантности к физической нагрузке приводит к уменьшению использования ресурсов здравоохранения [97, 98]. Учитывая пожилой возраст больных с ХОБЛ, при котором происходит естественное снижение силы скелетной и дыхательной мускулатуры, оптимизация работы мышц, вероятно, будет важной целью реабилитации в этой группе пациентов [99–101]. В дополнение к ожидаемым результатам по увеличению силы мышц тренировка с сопротивлением, вероятно, может повлиять на поддержание или улучшение плотности минералов в костях, которая, как показывают исследования (развитие остеопороза, остеопении), у многих больных с ХОБЛ снижена на 50% [102–104]. Непрерывные тренировки на выносливость являются важным этапом программы легочной реабилитации, приводящей к субоптимальному увеличению мышечной массы или силы, однако тренировки с сопротивлением так же эффективны для увеличения силы и мышечной массы [59, 106].

Тренировка с сопротивлением имеет большой потенциал, увеличивающий как силу, так и мышечную массу; это два аспекта функции мышц, которые повышают толерантность к физической нагрузке. Кроме того, тренировка с сопротивлением приводит к менее выраженной одышке во время занятий, что легче переносится пациентом, чем длительные тренировки на выносливость [59, 106]. У тренировки с сопротивлением есть большой потенциал, так как она действует на мышечную массу и силу одновременно, в отличие от тренировки на выносливость, которая на эти аспекты действует незначительно [13, 67, 107–109]. Кроме того, тренировка силы приводит к меньшей одышке во время занятий, и пациенты переносят эту стратегию лучше, чем тренировки на выносливость с постоянным грузом [110].

В настоящий момент, как свидетельствуют различные клинические исследования, оптимальная программа тренировки для пациентов с хроническими респираторными заболеваниями неопределена [111]. Американский колледж спортивной медицины для увеличения силы мышц рекомендует проводить упражнения по 8–12 раз с повторением 2–3 раза в неделю [112]. Начальный вес во время тренировки с сопротивлением составляет 60–70% от максимально возможного поднятия веса пациента для проведения полного цикла упражнения [113, 114]. Постепенно вес и (или) количество упражнений можно увеличивать для улучшения силы и выносливости [114], в этом заключается усиление нагрузки [115, 116]. Поскольку оптимального подхода к тренировке силы и накоплению мышечной массы у пациентов с ХОБЛ и другими хроническими заболеваниями легких в настоящее время нет, многие используют в клинической практике данный подход.

Для пациентов с ХОБЛ были проведены клинические исследования по сравнению эффективности тренировок с сопротивлением и тренировки на выносливость. Низкие нагрузки на конечности при тренировках с сопротивлением приводят к постепенному увеличению силы и мышечной массы, однако они менее выраженные, чем при тренировке на выносливость [110, 117–120]. Важным показателем в увеличении силы мышц является масса груза. Так, пациенты, которые использовали грузы, равные или больше 80% от максимально возможной для них нагрузки, получили значительное увеличение силы мышц по данным эргометра и улучшение толерантности к физической нагрузке по данным 6-минутной ходьбы на 30 м [13, 95, 117, 118]. Подобные результаты характерны для пациентов, страдающих хроническими заболеваниями легких [119]. В некоторых исследованиях грузы между 50–80% от максимально возможных были достаточными для улучшения выносливости и силы мышц [95, 110]. Когда к программам на тренировку выносливостью добавляют элемент тренировки с сопротивлением, т.е. добавляют по-

стоянный груз, увеличивается сила мышц, но это не полностью влияет на общие показатели здоровья [59, 107, 110, 112]. Однако увеличение силы такой мышцы как квадрицепс может влиять на улучшение преодоления лестничных пролетов и решать важную для пациентов задачу как сесть-встать [120]. Тренировка с сопротивлением для верхних конечностей увеличивает силу их мышц и за счет опосредованного влияния на работу дыхательной мускулатуры приводит к увеличению показателей теста 6-минутной ходьбы [121, 122]. Тренировки с сопротивлением уменьшают кардиореспираторные проблемы по сравнению с тренировками на выносливость, так как требуют затрачивать гораздо более низкий уровень потребления кислорода и вентиляционной способности легких, вызывают менее выраженную одышку [111].

В клинической практике тренировка с сопротивлением является достаточно удобной и полезной для пациентов с прогрессирующими заболеваниями легких и для тяжелобольных, которые не могут выполнить тренировку на выносливость высокой интенсивности из-за тяжелой одышки [111]. Такие тренировки также можно использовать при обострении заболевания [123].

Последние исследования показывают, что использование больными с хроническими заболеваниями легких комбинации тренировок с сопротивлением и интервальных тренировок вместе улучшают как силу, так и выносливость мышц более выражено, чем одна из этих стратегий отдельно взятая [59, 107].

Тренировка верхних конечностей

У пациентов с дыхательной недостаточностью, особенно больных с ХОБЛ, в повседневной жизни много проблем, это касается ухода за собой, уборки квартиры, похода в магазин, часто эти проблемы связаны со слабостью верхних конечностей. Обычно тренировки мышц верхних конечностей входят в общий режим тренировки, чаще всего это тренировки с аэробным режимом (на ручном велоэргометре) и с сопротивлением (тренировки с гантелями, резинками или ручными эспандерами, которые обеспечивают нагрузку). В тренировочный режим входят такие группы мышц как бицепс, трицепс, дельтовидные мышцы, широчайшая мышца спины и грудные мышцы.

Было проведено несколько обзоров по оценке эффективности тренировок больных с дыхательной недостаточностью и ХОБЛ, включающих в себя тренировку мышц верхних конечностей [124]. Данные обзоры показали результаты работ по увеличению силы мышц верхних конечностей на фоне распространенных тренировок, таких как применение эргометрического цикла, и нераспространенных — кидание шара [125]. Однако анализ работ показал, что результаты различных программ по усовершенствованию работы верхних конечностей были сомнительны. Кроме того,

данные исследования не отразили, связаны ли проводимые тренировки верхних конечностей с облегчением повседневной активности, или это общий режим тренировок улучшает физическую активность, качество жизни больных и уменьшает у них одышку. В обзоре были два исследования, проведенные S. Costi и Janaudis-Ferreira с коллегами, тренировок верхних конечностей с сопротивлением [121, 125]. Первое исследование длительностью 3 нед проводилось в стационаре с двумя группами больных с ХОБЛ. Одна группа занималась тренировкой верхней группы мышц с сопротивлением и дыхательной мускулатуры, вторая — тренировкой только дыхательных мышц. В результате были показаны значительные улучшения работы верхней группы мышц в первой группе, однако различий между двумя группами по данным 6-минутной ходьбы не было [121].

Во втором исследовании сравнивались тренировки с сопротивлением для верхней группы мышц в одной группе и тренировки на выносливость в нижней группе мышц в обеих группах [125]. В группе с тренировкой верхней группы мышц было отмечено значительное улучшение работы верхних конечностей, но не изменились качество жизни и одышка в повседневной жизни. Оба исследования показали, что тренировка верхней группы мышц улучшает только функцию верхних конечностей у пациентов с ХОБЛ. Однако в оптимальный подход к тренировкам верхняя группа мышц входит определенно. Кроме того, неясно, в какой степени тренировка верхних конечностей может влиять на качество жизни пациента.

Тренировка гибкости

Хотя тренировка гибкости является компонентом многих реабилитационных программ, для больных с респираторной патологией никаких серьезных исследований в этой области в настоящее время нет. Однако улучшение подвижности грудной клетки может увеличивать жизнеспособность у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями [126]. Ухудшение отхождения мокроты, вентиляционной способности легких особенно выражено при таких изменениях грудной клетки как кифосколиоз, возвышенное положение плеч, изменение грудной клетки по типу «грудь портняжки», бочкообразная грудная клетка [127–131]. Изменение каркаса грудной клетки приводит к изменению механики всего тела, болям в поясничном отделе позвоночника, что влияет как на механику дыхания, так и на движения пациента [130]. Совершенно ясно, что в программу легочной реабилитации должны входить упражнения не менее 2–3 раз в неделю на гибкость верхней и нижней групп мышц (такие как бедренные мышцы, икроножные мышцы, квадрицепс, мышцы, улучшающие движения шеи и плеч), каркаса грудной клетки [128].

Нейромышечная электрическая стимуляция

Нейромышечная электрическая стимуляция (НМЭС) скелетных мышц является альтернативным методом в реабилитации, влияющим на сокращение мышц, их работу без применения физических тренировок. НМЭС происходит согласно протоколу, в котором интенсивность (амплитуда), частота возбуждения, продолжительность и форма электрической волны выбраны так, чтобы достичь желаемого эффекта [132–134]. Электрическая амплитуда [интенсивность] стимула определяет силу сокращения мышц. Сокращение мышц, вызванное электронной стимуляцией, не приводит к одышке, имеет минимальные требования к работе сердечно-сосудистой системы, обходит мотивационные и психологические аспекты, которые возникают при обычных физических тренировках [135–139]. НМЭС используется в первую очередь у больных с выраженной слабостью периферических мышц: это прикованные к постели пациенты, как правило, получающие механическую вентиляцию, с выраженной дисфункцией периферических мышц [137]. Для пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, плохой переносимостью физических тренировок из-за тяжести состояния применение НМЭС улучшает силу верхних и нижних конечностей, уменьшает одышку при физической нагрузке, а также она может применяться при обострении ХОБЛ, уменьшая время на восстановление пациента [140, 141].

В РКИ чрескожное возбуждение нерва, проводимое по традиционным акупунктурным точкам, привело к увеличению таких показателей как $ОФВ_1$, тест 6-минутной ходьбы, показателей качества жизни по вопроснику Св. Георгия [142]. В другом исследовании стационарные пациенты с ХОБЛ, с низким ИМТ, крайне тяжелой обструкцией, тяжелым ограничением физической активности достигли выраженного увеличения силы верхней и нижней групп мышц, уменьшения одышки при привычной физической нагрузке после 4-недельного использования НМЭС с активной тренировкой нижних конечностей по сравнению с пациентами, которые только активно тренировали нижние конечности без применения НМЭС [148]. Применение НМЭС, добавленной к активной тренировке нижних конечностей, также увеличивает физическую активность пациентов, находящихся на механической вентиляции легких [144]. Этот метод сохраняет мышечную массу и помогает предотвратить тяжелую нейромиопатию у пациентов, находящихся в ОРИТ [145, 146]. Механизмы, улучшающие работу мышц под воздействием НМЭС, не полностью поняты, так как активность мышечного волокна под воздействием НМЭС может отличаться от работы во время физической тренировки [147–149]. Частота стимула НМЭС до 10 Гц, вероятно, активизирует волокна и улучшает выносливость, тогда как частота более

30 Гц может влиять на выносливость и силу за счет стимула миоцитов как первого, так и второго порядка, или может выборочно влиять на миоциты, улучшая работу миоцитов только первого или второго порядка [150, 151]. Проводимые исследования с положительным результатом у пациентов с ХОБЛ были при частоте стимула 35–50 Гц [133, 137, 140, 144]. При изучении влияния НМЭС на мышцы считается, что режимы должны совпадать с нормальным сокращением мышц и стимуляции нейрона, тогда это оказывает максимальное влияние на работу мышц [152, 153]. НМЭС безопасна и хорошо переносима; отрицательное воздействие чаще всего заключается в мягкой мышечной боли, которая проходит после нескольких первых сеансов и может меняться при изменении амплитуды и частоты волны [154]. Частота амплитуды более 100 мА может привести к сильному мышечному дискомфорту, поэтому желательно использовать более низкие амплитуды движения электрической волны. Однако есть пациенты, которые не переносят даже низкие амплитуды, всё зависит от индивидуальной способности пациента переносить электрические импульсы. Обычно в начале НМЭС используют режимы частоты и амплитуды волны, приводящие к возбуждению мышечных волокон, небольшой величины, затем постепенно стимулы увеличивают.

НМЭС обычно используется у пациентов с выраженной слабостью периферических мышц; это, как правило, пациенты, находящиеся на механической вентиляции, с выраженной дисфункцией периферических мышц. Или используют НМЭС в комбинации с активной мобилизацией конечностей, значительно увеличивая мышечную силу и сокращая период, необходимый больному, чтобы научиться пересаживаться с постели в кресло [144]. Проводимые исследования показывают, что применение НМЭС является важной программой реабилитации у пациентов с ХОБЛ при тяжелом ограничении физических возможностей. Остается неясным, подходит ли электрическая стимуляция для пациентов с ХОБЛ с менее выраженными нарушениями двигательной активности; кроме того, воздействие НМЭС у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, не страдающих ХОБЛ, не было достаточно изучено.

Тренировка инспираторной мускулатуры

Дыхательные мышцы в человеческом организме работают как насос, у пациентов с ХОБЛ эта способность резко снижена за счет, прежде всего, эффектов легочной гиперинфляции, при которых происходят уплощение диафрагмы, механическое нарушение работы дыхательной мускулатуры, снижение давления в грудной клетке и нарушение соотношения между объемом мышц (он резко снижается) и нагрузкой на дыхательные мышцы, что приводит к одышке [43]. Тренировки на выносливость, несмотря на возможность уменьше-

ния одышки при физической нагрузке, не улучшают работу дыхательной мускулатуры [155, 156], вероятно, потому, что упражнения, направленные на улучшение вентиляционной способности всего организма, мало влияют на работу дыхательных мышц.

Наиболее распространенный подход к тренировкам дыхательных мышц — это использование устройства, которое дает сопротивление с пороговой нагрузкой на инспираторные мышцы (ИМТ) [158, 159]. В исследованиях у пациентов с ХОБЛ тренировка инспираторных мышц выполнялась с давлением, равным от 30% максимального дыхательного давления (P_{imax}) каждого пациента [159, 160]. Были проведены различные исследования по изучению эффективности применения ИМТ, где использовали отдельный тренинг ИМТ или совместно с тренировкой тела. Проведенный метаанализ исследований ИМТ при сравнении с плацебо или низким сопротивлением менее 30% у пациентов с ХОБЛ демонстрирует существенное увеличение силы и выносливости дыхательной мускулатуры [159, 160]. Кроме того, в исследованиях показаны существенные и клинически значимые уменьшения одышки в быту и увеличение пикового дыхательного потока. Улучшения также были показаны по данным теста 6-минутной ходьбы, но не пиковой скорости при тестировании на велоэргометре.

Тренировка ИМТ дается как дополнение к обычной физической тренировке и имеет преимущество в увеличении силы вдоха и выносливости инспираторных мышц, но не влияет на одышку и максимальную мощность при циклических упражнениях (упражнениях на выносливость) [161]. Физические тренировки, направленные на улучшение работы верхней и нижней групп мышц, приводят к улучшению силы и выносливости всей скелетной мускулатуры, дают существенное улучшение толерантности к физической нагрузке, снижают одышку и улучшают качество жизни, поэтому затруднительно выявить долю влияния тренировки инспираторных мышц [162]. Вполне возможно, что ИМТ в качестве дополнения к общей физической тренировке может улучшать у пациентов с ХОБЛ силу инспираторных мышц. Хотя программы тренировок инспираторных мышц в каждом исследовании отличаются друг от друга, однако использование увеличения сопротивления с пороговой нагрузкой при вдохе, чередующегося с периодами отдыха, показало оптимизацию дыхательного цикла по данным $P_{i_{\text{max}}}$ [163]. Улучшенные показатели силы для мышц снижаются через 12 мес после прекращения тренировок инспираторной мускулатуры [164].

Все проводимые исследования свидетельствуют, что ИМТ, используемый без физических тренировок, имеет положительное влияние на функциональные показатели легких и работу дыхательной мускулатуры. Исследования пока-

зывают, что преимущество использования ИМТ у пациентов с ХОБЛ совместно с физическими тренировками выявить довольно сложно. Однако возможно использовать ИМТ у пациентов, которые в связи с сопутствующей патологией не могут заниматься физическими тренировками, и это может быть очень перспективно.

Методы улучшения нутритивного статуса

Необходимость коррекции нарушения нутритивного статуса у больных с хроническими легочными заболеваниями очевидна и является важным подходом в легочной реабилитации, так как высокая распространенность нарушения композиции тела у больных с заболеваниями легких влияет на летальность и заболеваемость, провоцируя более высокую потребность в калориях при физических тренировках. При отсутствии лечения это в дальнейшем может привести к усилению нарушения нутритивного статуса или снижению эффективности тренировок. Хотя потеря массы тела и мышечной массы является сопутствующей патологией, у пациентов с хроническими легочными заболеваниями этиология этого процесса до конца не раскрыта. Для поддержания жировой и нежировой массы применяются различные физиологические и фармакологические методики. Длительность большинства лечебных курсов составляет от 2 до 3 мес. Оценка телосложения необходима в рамках общей диагностической работы у каждого больного для выбора метода лечения, направленного на конкретный механизм потери.

Калорийные добавки

Калорийная поддержка необходима для достижения баланса между повышенными энергетическими потребностями и сохранением или восстановлением массы тела и массы жировой ткани. Это особенно важно у больных с хроническими легочными заболеваниями, так как у многих из них имеются непроизвольное снижение веса и недостаточная эффективность мышц во время физических нагрузок. Адекватное потребление белка чрезвычайно важно для стимуляции белкового синтеза с целью поддержания и восстановления массы нежировой ткани у больных не только со сниженным, но и с нормальным весом [165]. Назначение калорийных добавок должно рассматриваться при следующих состояниях: ИМТ менее 21 кг/м^2 , снижение массы тела более чем на 10% в течение последних 6 мес или более чем на 5% в течение последнего месяца, либо уменьшение нежировой массы или тощей массы тела. Коррекция питания должна первоначально заключаться в коррекции рациона питания и назначении добавок, богатых энергетическими субстратами.

В ранних контролируемых клинических исследованиях назначение пероральных жидких

питательных добавок без физических нагрузок восстанавливало энергетический баланс и увеличивало массу тела у больных с ХОБЛ с исходным дефицитом веса [166, 167]. Эти ранние интервенционные исследования не оценивали соотношение массы жировой и нежировой тканей. Однако в большинстве повседневных ситуаций питательные добавки в качестве монотерапии не дают значительного увеличения массы тела [168]. Причиной этого может быть несколько факторов, в том числе уменьшение спонтанного потребления пищи из-за одышки, несоответствие питательных добавок суточному калоражу пищи и физической активности пациента, наличие системного воспаления [169, 170]. Учитывая эти факторы, включение коррекции питания в стандартные реабилитационные программы должно улучшить их результаты. В двух контролируемых исследованиях А.М. Schols и Е.С. Creutzberg показали, что применение питательных добавок на фоне физической тренировки под наблюдением медицинских работников повысило массу тела и массу нежировой ткани у больных с ХОБЛ и с дефицитом массы [171, 172]. В результате данных исследований был сделан вывод, что комбинированное лечение может привести к увеличению массы нежировой и жировой ткани в соотношении 2:1.

Физиологические методы лечения

Тренировка силы может привести к изолированному увеличению массы нежировой ткани за счет стимуляции белкового синтеза с помощью инсулиноподобного фактора роста-1. У больных с ХОБЛ с нормальным телосложением 8-недельные общефизические тренировки повысили массу тела в результате умеренного возрастания массы нежировой ткани, в то время как жировая масса имела тенденцию к уменьшению [12]. После 12-недельных аэробных тренировок в сочетании с тренировкой силы у больных ХОБЛ с нормальным весом увеличилась площадь поперечного сечения мышц бедра с обеих сторон [59], но ИМТ не изменился. Такая разная динамика ИМТ может быть связана с различным питанием больных в разных исследованиях [173].

Применение анаболических стероидов

Одной из фармакологических стратегий для увеличения нежировой массы тела является применение анаболических стероидов. Анаболические стероиды (тестостерон и его аналоги) увеличивают мышечную массу и уменьшают жировую массу. У здоровых молодых мужчин тестостерон увеличивает мышечную массу и силу [174]. Однако в зависимости от дозы препарата (тестостерона) увеличивается не только мышечная масса, но и побочные эффекты: возрастает гемоглобин, уменьшается холестерин высокой плотности и ускоряются темпы роста очагов рака простаты [175]. Поэтому у мужчин важно следить за уров-

нем тестостерона, и прием ими анаболических стероидов считается неблагоприятным из-за побочных эффектов.

Прием анаболических стероидов у женщин приводит к гипертрофии мышц, но определение дозозависимого эффекта — трудная задача, и нет достаточно доказательных исследований [176, 177]. У модуляторов андрогена есть возможность приводить к анаболическим эффектам, подобным тестостерону и его аналогам, без патологических эффектов, однако крупномасштабных исследований по этим эффектам еще не проводилось [178].

В целом, длительность лечения, по различным исследованиям, колеблется от 2 до 6 мес. Анаболические стероиды улучшают результаты легочной реабилитации за счет стимуляции синтеза белков (непосредственно либо непрямым путем через взаимодействие с инсулиноподобным фактором роста-1), регуляции гена миостатина, антиглюкокортикоидной активности, эритропоэтического действия.

Низкий уровень тестостерона встречается у мужчин с ХОБЛ [179]. Исследования, которые проводились с введением аналога тестостерона, показали увеличение мышечной массы, но не увеличение мышечной силы [180–182].

R. Cassaburi и соавт. проводили 10-недельное исследование, в котором участвовало 47 мужчин, больных ХОБЛ и с низким уровнем тестостерона в крови. Проводилось сравнение введения тестостерона (100 мг в неделю) с тренировками 3 раза в неделю [116]. Пациенты были разделены на 4 группы. Первая группа получала только медикаментозную терапию согласно тяжести ХОБЛ, вторая группа к медикаментозной терапии получала тестостерон, третья группа проводила силовые тренировки, а четвертая группа проводила силовые тренировки и принимала тестостерон. Оценку изменения мышечной массы тела выполняли при рентгенологическом сканировании четырехглавой мышцы и силы мышц ног (максимальное число повторений упражнений на пресс ног). В двух группах пациентов, проводивших тренировки и принимавших тестостерон, мышечная масса по данным исследования увеличилась. В группе, получавшей комбинированную терапию (тренировку и тестостерон), результаты увеличения мышечной массы были примерно такие же, как и в группе с тестостероном и тренировками. Побочных эффектов в данном исследовании не было выявлено. Анализ биопсии четырехглавой мышцы показал, что оба вмешательства имели значительный анаболический эффект [183].

Возможно использование в качестве анаболического препарата гормона роста (соматотропина). Гормон роста является пептидным гормоном, вырабатываемым гипофизом; он оказывает анаболическое действие на скелетные мышцы, главным образом — за счет стимуляции печеночного производства инсулиноподобного фак-

тора роста-1 [184]. Исследования, проводимые на здоровых добровольцах, показывали увеличение мышечной массы, но не мышечной силы при введении гормона роста. Два небольших исследования у пациентов с ХОБЛ, проводимых L. Bardet и G.S. Pape, показали увеличение тощей массы на фоне введения гормона роста, но не увеличение выносливости периферической мускулатуры [185, 186]. Однако это — дорогостоящее лечение со множеством нежелательных побочных эффектов, например задержкой жидкости в организме соли и воды, нарушением углеводного обмена. Исследования по эффективности и безопасности применения гормона роста продолжаются.

В отношении других анаболических препаратов было ограничено количество исследований; так, в одном из них использовали мегестрол (синтетический прогестерон) для улучшения аппетита и увеличения мышечной массы больных с ХОБЛ, однако получили увеличение только жировой массы, а не мышечной, вероятно, это было связано с очень низким уровнем тестостерона у пациентов, входящих в исследование [187].

В проводимых исследованиях польза от применения анаболических стероидов (т.е. увеличение мышечной массы и силы с выносливостью) была получена при их использовании совместно с физической тренировкой. Без применения упражнений было получено только увеличение мышечной массы, без ее силы и выносливости.

Улучшение нутритивного статуса у больных с ожирением

Дыхательные нарушения, связанные с избыточной массой тела, увеличивают работу кислородную потребность дыхания [188], ухудшая переносимость физических нагрузок и качества жизни. Ожирение само по себе при отсутствии паренхиматозных легочных заболеваний или патологии грудной стенки может вызвать значительные нарушения дыхания. К дыхательным нарушениям, связанным с ожирением, относятся нарушения механики дыхания: уменьшение легочных объемов, снижение комплаенса дыхательной системы, повышение сопротивления мелких дыхательных путей, нарушения паттерна дыхания и регуляции дыхания. У больных с синдромом гиповентиляции на фоне ожирения в дневное время в покое отмечаются гипоксемия и повышение карбонатов, нарушение центральной регуляции дыхания, снижение вентиляционного ответа на CO_2 в ночное время — альвеолярная гиповентиляция [188, 189]. У лиц с обычным ожирением гипоксемия также может превышать ожидаемый уровень для данного возраста за счет плохой растяжимости базальных отделов легких, но pCO_2 в дневное время остается нормальным. У лиц с ожирением распространены ОАС и альвеолярная гиповентиляция в ночные часы, которые могут быть причиной ЛГ сердца [189]. Ожирение также сопровождается повышен-

ным риском тромбообразования, аспирации и осложнений при механической вентиляции легких. У многих больных с ожирением развивается клинически значимая дыхательная и сердечная недостаточность.

Легочная реабилитация необходима больным с нарушением дыхания, вызванным повышенной массой тела, и лицам с легочными заболеваниями, у которых ожирение вносит вклад в функциональное ограничение. Специфические реабилитационные мероприятия могут включать обучение правильному питанию, ограничение калорийности пищи, пропагандирование снижения веса, психологическую поддержку. В настоящий момент отсутствуют установленные пределы снижения массы тела, которое должно быть достигнуто в результате легочной реабилитации. Стандартная реабилитация у пациентов с ожирением приводит к снижению массы тела и улучшает функциональный статус и качество жизни [190, 191].

Подходы легочной реабилитации в зависимости от патологии

Муковисцидоз

В настоящее время нет никаких серьезных высокодоказательных исследований по реабилитации больных с муковисцидозом. Изменение всего образа жизни — главная часть ведения больных с муковисцидозом [192]. В своем исследовании Р.А. Нихон показал, что у больных муковисцидозом с более высокой физической подготовкой было лучшее выживание [193]. В обзоре Cochrane показаны улучшение качества жизни у больных с муковисцидозом после применения легочной реабилитации и более медленное снижение функции легких на фоне физической активности [194]; однако эти исследования не имеют высокодоказательной базы [195]. Кроме того, более высокие уровни физической активности связаны с более высокой плотностью содержания минералов в костной ткани; учитывая это, предполагают, что физическая активность приводит к более здоровой костной ткани, что важно для больных с муковисцидозом, особенно если они входят в группу трансплантации легких [196].

Основная роль реабилитационных программ у пациентов с муковисцидозом — поддержание клиренса для отхождения мокроты, проведение бронхиальной гигиены для исключения инфекционного поражения. Никакие определенные рекомендации относительно легочной реабилитации не включены в руководство по принципам инфекционного контроля больных с муковисцидозом; однако пациентам советуют находиться отдельно от других больных с муковисцидозом для исключения распространения инфекции с устойчивыми к антибиотикам бактериями [197]. Тем не менее, физические тренировки для больных с

муковисцидозом важны, однако для контроля над инфекцией их лучше проводить индивидуально, отдельно от других пациентов.

Бронхоэктазы

Наличие бронхоэктазов, не связанных с муковисцидозом, так же характеризуется кашлем с гнойной мокротой, длительными легочными инфекциями и одышкой [198]. Пациенты с бронхоэктазами испытывают снижение физической активности и качества жизни. Снижение толерантности к физической активности связано со структурными изменениями тканей легкого, прогрессирующей обструкцией, одышкой, вторичной и динамической гиперинфляцией, психологическими проблемами [199–201]. Легочная реабилитация для пациентов с бронхоэктазами улучшает физическую активность за счет аэробной нагрузки, влияющей на периферические мышцы, улучшает течение болезни и качество жизни пациента.

С. Newall и соавт. в 2005 г. провели РКИ пациентов с бронхоэктазами, оно показало улучшение толерантности к физической нагрузке после курса легочной реабилитации по сравнению с контрольной группой [202]. Большое ретроспективное исследование Н.К. Ong и соавт. показало, что степень увеличения толерантности к физической нагрузке, продолжительность эффекта и улучшение качества жизни пациентов были аналогичны тем, что наблюдались у пациентов с ХОБЛ [203]. Интересно отметить, что польза от легочной реабилитации была лучше и поддерживалась на уровне 3 мес в группе, которая также еще проводила тренировки инспираторной мускулатуры в дополнение к общей тренировке. Тем не менее, другие исследования показывали, что улучшение работы инспираторной дыхательной мускулатуры у пациентов с бронхоэктазами может быть и без тренировок инспираторных мышц [203]. Требуется дополнительные данные о роли тренировок инспираторных мышц при бронхоэктазах. Точно так же роль методов очищения дыхательных путей в рамках программы легочной реабилитации для больных с бронхоэктазами требует дальнейшего изучения. Необходимо проводить изучение эффективности включения в программу легочной реабилитации методов очищения дыхательных путей.

Интерстициальные заболевания легких

Непереносимость физических нагрузок является ключевой особенностью ИЗЛ и сопряжена с выраженной одышкой при физической нагрузке [204, 205]. Ограничение физических нагрузок при ИЗЛ связано с нарушениями механики дыхания, нарушением газообмена и кровообращения [206, 207]. Дисфункция периферической мускулатуры также становится важной в развитии снижения толерантности к физической нагрузке [208]. Выраженная гипоксия и ЛГ тоже характерны для

ИЗЛ и играют значительную роль в снижении физической активности. Возможно, снижение физической активности связано с ограничением деятельности, которая может приводить к одышке и усталости, так же, как это бывает и при других хронических заболеваниях легких [209]. Применение в лечении ИЗЛ кортикостероидов и иммунодепрессантов, а также наличие системного воспаления, окислительный стресс, нарушение питания, отсутствие физической активности и возраст также влияют на функцию периферической мускулатуры у больных с ИЗЛ [207].

Стали появляться работы, свидетельствующие о том, что реабилитация может привести за достаточно короткий срок к улучшению состояния больных с ИЗЛ. Хотя механизмы дыхательных ограничений при ХОБЛ и ИЗЛ различаются, сходство клинических проблем (непереносимость физических нагрузок, мышечная дисфункция, одышка, снижение качества жизни) позволяет предположить, что проведение реабилитационных мероприятий может быть полезно пациентам с ИЗЛ. Два контролируемых рандомизированных исследования А.Е. Holland и О. Nishiyama с соавт. показали краткосрочное улучшение функциональной толерантности к физической активности, снижение одышки и улучшение качества жизни после курса легочной реабилитации у больных с ИЗЛ [210, 211]. Однако величина улучшения была меньше, чем при реабилитационных мероприятиях у пациентов с ХОБЛ, и никакие текущие эффекты не были очевидны через 6 мес после окончания физической тренировки [212, 213]. Это, вероятно, отражает проблемы легочной реабилитации пациентов с ИЛФ, который может прогрессировать [214]. Р. Nurrman и соавт. включили в исследование 402 пациента с ИЗЛ во время 11-летнего наблюдения и показали, что применение методов легочной реабилитации влияет на функциональную составляющую пациента и качество жизни [215]. В Международном консенсусе по лечению ИЛФ дается положительная рекомендация по проведению легочной реабилитации; несмотря на то что у больных с ИЛФ физическая активность затруднительна, тем не менее, учитывая индивидуальный подход к реабилитации, необходимо проведение тренировки с низкой интенсивностью [216].

Астма

Астма вызывает повторяющиеся эпизоды свистящего дыхания, одышку, стеснение в грудной клетке и кашель, что приводит к тому, что некоторые страдающие астмой пациенты могут избегать физическую активность из-за одышки или страха вызвать ее симптомы [217]. Некоторые пациенты, страдающие БА, имеют более низкий уровень физической подготовки, чем их сверстники, а также у них сниженная способность осуществлять ежедневную физическую актив-

ность, повышенный уровень психологического дистресса и сниженное качество жизни [218–220]. Было показано, что регулярная физическая активность уменьшает риск обострения астмы [221]. Несмотря на то что физическая активность улучшает течение астмы, проведение обучения также имеет важное влияние на психосоциальные результаты и симптомы. Два РКИ, проведенных F.A. Mendes и S. Turner с соавт., показали, что физические тренировки уменьшают симптомы астмы, беспокойство, депрессию и улучшают качество жизни у пациентов со среднетяжелой и тяжелой астмой [222, 223]. Эти данные подтверждают необходимость включения больных с БА в постоянный режим реабилитационных программ. Перед физической нагрузкой пациентам с астмой необходимо напоминание об использовании бронходилататоров для избежания бронхоспазма, и кардиопульмональное тестирование может использоваться для оценки индивидуального нагрузочного бронхоспазма [224].

Легочная артериальная гипертензия

ЛАГ представляет собой группу серьезных нарушений, определенных прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления в мелких артериях и артериолах, вызывающих прогрессивное диспноэ, серьезное ограничение активности и, в конце концов, смерти из-за недостаточности правых отделов сердца [225]. Ранее из-за отсутствия эффективной стратегии лечения ЛАГ, короткой продолжительности жизни пациентов, а также риска внезапной смерти, связанной с физической активностью, эксперты рекомендовали существенно ограничить физическую активность, избегать тренирующих упражнений, включая реабилитационные программы [225]. Однако появление новых групп препаратов значительно изменило прогноз течения болезни, увеличивая продолжительность жизни и повышая функциональные способности организма. Учитывая тенденцию к улучшению прогноза жизнедеятельности таких пациентов, стратегия отношения к легочной реабилитации у больных с ЛАГ изменилась [226]. Обычно у пациентов с ЛАГ отсутствуют серьезные изменения в мышцах, однако способность к физической активности тоже отсутствует или частично ограничена из-за сердечного ответа, который, в свою очередь, ограничивает активность периферической мускулатуры подобно пациентам с ХОБЛ и хроническими заболеваниями сердца [227]. Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений при использовании стандартных методов физических тренировок у пациентов с ЛАГ. Кроме того, сопутствующие патологии, такие как депрессия, беспокойство, социальная изоляция и остеопороз, требуют индивидуального подхода к легочной реабилитации [228, 229]. При тяжелом течении ЛАГ выражено снижение физической активности и дисфункции скелетных мышц [230, 231].

Подход легочной реабилитации у больных с ЛАГ должен включать тренировку на выносливость, увеличение подвижности, социальную адаптацию и улучшение качества жизни, как и при других легочных патологиях. Риск внезапной смерти при использовании тренировки с умеренной нагрузкой — гипотетический. Обсервационные исследования показали, что регулярные тренировки низкой интенсивности могут быть безопасны и полезны больным с ЛАГ. Кроме того, программы легочной реабилитации могут улучшить состояние пациентов через образовательные мероприятия и психологическую помощь. При индивидуальном подходе к легочной реабилитации у пациентов с ЛАГ она может быть очень полезной [232].

Три исследования, проведенные в 2006, 2010 и 2011 гг., показали, что выполнение легочной реабилитации у больных с ЛАГ улучшает толерантность к физической нагрузке и качество жизни [231–235]. Первоначально у пациентов тестировали толерантность к физической нагрузке по данным 6-минутного теста с оценкой сердечно-легочных показателей и симптомов заболевания при проведении упражнений на физическую нагрузку. Тренировки показали, что оптимальная программа занятий в настоящее время остается под вопросом. Однако медленные, постепенные протоколы при низкой интенсивности нагрузок и с короткой продолжительностью являются оптимальными на начальном этапе тренировок. Необходимо проводить во время тренировок постоянный контроль гемодинамики, чтобы избежать интервальных тренировок из-за быстрых изменений легочной гемодинамики и риска потери сознания. По данным частоты сердечных сокращений, пульсоксиметрии может быть выработана оптимальная тактика интенсивности и продолжительности тренировок [236]. Тем не менее, целевой уровень упражнений, как правило, поддерживается на субмаксимальном уровне. Хотя упражнения с интенсивным сопротивлением могут быть включены в реабилитацию, но это у пациентов с неинтенсивным течением ЛАГ [93]. Исторически сложилось, что у данной группы больных врачи избегают упражнений с поднятыми руками над головой или плечами, но нет никакой базы для поддержания этой практики и в настоящее время нет никаких ограничений для тренировки верхних конечностей в упражнениях легочной реабилитации. Диапазон движений в упражнениях и тренировка на гибкость также могут быть выполнены безопасно этими пациентами [93]. Тренировка прекращается, если у пациента развиваются боль в грудной клетке, головокружение, учащенное сердцебиение, гипотензия или обмороки. Необходимо также соблюдать осторожность, чтобы избегать прерывания внутривенной вазодилатации и для профилактики падений у пациентов, принимающих антикоагулянты.

Нейромышечные заболевания

Нет никаких клинических исследований, оценивающих эффективность легочной реабилитации у больных с нервно-мышечной патологией. Действительно, нервно-мышечная патология — это очень гетерогенная группа с различными симптомами и функциональными нарушениями, в связи с чем провести исследования в этой группе затруднительно [237, 238]. В настоящее время признается, что люди с нервно-мышечными заболеваниями часто используют в качестве легочной реабилитации для тренировки и адаптации нервно-мышечной патологии двухфазное положительное давление в дыхательных путях. Тем не менее, для получения информации о реабилитации у пациентов с нервно-мышечной патологией регулярно публикуются систематические обзоры по данным эффективной тренировки у данной группы больных [239, 240].

Рак легкого

Ухудшение физического состояния, слабость мышц, усталость, раздражение и беспокойство, частое сочетание с ХОБЛ приводят к неспособности и уменьшению физической активности и социальной адаптации больных с раком легких [241]. Одышка, депрессии и гиподинамия также способствуют ухудшению качества жизни [242, 243], эти процессы могут быть улучшены при помощи легочной реабилитации [244].

Физические тренировки улучшают физическую активность и состояние здоровья пациентов с раком легких, находящихся на химиотерапии, а тренировки выносливости на велотренажере у пациентов, которые прошли курс лечения, улучшают качество жизни [245, 246]. Пациенты с III и IV стадиями рака легких, получающие терапию и 8-недельный курс реабилитации, добились снижения симптомов заболевания, улучшения выносливости при ходьбе и увеличения мышечной силы; тем не менее, многие из них не способны завершить программу. Введение в тренировочный режим дыхательных упражнений может также помочь контролю симптомов заболевания. Низкая толерантность к физической нагрузке связана и с хирургической операцией, и с низкой выживаемостью среди пациентов с раком легких. Поэтому предоперационная реабилитация может оптимизировать у пациентов толерантность к физической нагрузке и общую медицинскую стабильность перед резекцией легких [247, 248]. Кроме того, занятия физической тренировкой могут значительно улучшить состояние пациента, изначально считаемого неоперабельным, чтобы он мог стать кандидатом на хирургическое лечение. Продолжительность предоперационной реабилитации должна быть продиктована медицинской необходимостью. Короткий курс легочной реабилитации в 2–4 нед перед операцией возможен,

но его безопасность и преимущество (особенно если оценивать послеоперационные результаты) нуждаются в подтверждении по данным крупных рандомизированных исследований. Проводимые исследования позволяют предположить, что физическая тренировка улучшает толерантность к физической нагрузке, но на качество жизни не влияет [249]. Проведение тренировок до 5 раз в неделю может быть полезно для улучшения толерантности к физической нагрузке пациентам, которые занимаются физическими тренировками и должны быть внесены в программу легочной реабилитации.

Неконтролируемые исследования показали, что реабилитация после оперативного лечения рака легких улучшает выносливость при ходьбе, повышает толерантность к физической нагрузке, уменьшает одышку и усталость пациента [250, 251]; что касается изменений качества жизни, то результаты исследований противоречивы [252]. Исследование G. Arbane с соавт. было рандомизированным и контролируемым, оно показало, что аэробные и силовые нагрузки, начиная с послеоперационного периода, улучшают состояние по сравнению с контрольной группой; тем не менее, в исследовании не было отмечено никакого влияния на показатели 6-минутной ходьбы или качество жизни [253]. Еще в одном рандомизационном исследовании сравнивали влияние аэробной тренировки, тренировки с сопротивлением или их комбинации на толерантность к физической нагрузке, состояние сердечной и мышечных функций у пациентов с раком легких в послеоперационном периоде [254]. Необходимы дальнейшие исследования для оценки влияния методов легочной реабилитации на послеоперационные осложнения и выживаемость.

Операции по редукции объема легких

Национальный центр по лечению эмфиземы легких (США) провел в 2003 г. исследование, в котором участвовало 1218 пациентов, прошедших амбулаторно легочную реабилитацию до и после оперативной редукции легочного объема. Исследование показало, что у пациентов с эмфиземой в верхних отделах легких преобладает низкая толерантность к физической активности. После курса легочной реабилитации была достигнута более высокая выживаемость в течение 24 мес после оперативного лечения [255]. Как показывают исследования, легочная реабилитация, проводимая до оперативного уменьшения объема легких, является эффективной и безопасной [256, 257]. В исследовании Национального центра эмфиземы легких легочная реабилитация привела к значительному улучшению пиковой нагрузки на велоэргометре, улучшению показателей 6-минутной ходьбы, снижению одышки и увеличению показателей качества жизни [257]. Улучшение пиковой аэробной нагрузки и мышечной силы

может быть результатом легочной реабилитации до оперативной редукции легочных объемов. Не было случаев побочных эффектов от легочной реабилитации у пациентов с ХОБЛ тяжелой степени, готовящихся к оперативной редукции легочных объемов, по сравнению с пациентами с ХОБЛ средней тяжести [256]. Легочная реабилитация для пациентов, готовящихся к оперативному уменьшению объема легких, в целом соответствует существующим рекомендациям по реабилитации для больных с ХОБЛ.

Образовательные мероприятия включают подробные объяснения хирургической операции, состояния во время оперативного вмешательства (инвазивная вентиляция легких), а также состояния и возможные осложнения в послеоперационном периоде. Проведение методов легочной реабилитации до и после оперативной редукции легочных объемов приводит к улучшению мобильности пациента и оксигенации крови, потенциально уменьшает некоторые послеоперационные осложнения. Остается неясным: послеоперационное повышение толерантности к физической нагрузке у пациента связано с проведением легочной реабилитации или с оперативным уменьшением легочных объемов? Однако совершенно точно, что проведение легочной реабилитации влияет на снижение частоты послеоперационных осложнений и уменьшает послеоперационную смертность [257].

Трансплантация легких

Легочная реабилитация играет важную роль в физическом состоянии пациента до и после трансплантации легких [258]. Предтрансплантационная легочная реабилитация позволяет помочь пациентам оптимизировать и поддержать их функциональное состояние перед операцией, предоставить пациенту полную базу знаний о предстоящей операции и послеоперационных лекарственных препаратах, о требованиях по мониторингу состояния, а также о возможных осложнениях. Резкое снижение толерантности к физической нагрузке является исходом торакальной хирургии, поэтому повышенная толерантность к физической нагрузке во время легочной реабилитации способствует потенциальному улучшению результатов хирургического вмешательства. Однако пациенты, которым необходима трансплантация, имеют достаточные ограничения в физической активности, резкое нарушение газообмена, поэтому тренировки необходимо проводить с более низкой интенсивностью или выполнять интервальные тренировки. Во время тренировок гемодинамические показатели и оксигенация находятся под строгим контролем. Партнерская связь между пациентом и врачом в данном случае имеет важнейшее значение для выявления потенциальных проблем пациента и возможности адаптации к медицинской терапии и физическим упражнениям. Компонент образо-

вания охватывает все риски операции, темы, связанные с уходом в послеоперационном периоде (контролируемый кашель, боли в грудной клетке, наличие дренажей, уход за операционными ранами, методики отхождения секрета и т.д.), а также планирование ведения до и после трансплантации.

R. Gloeckl с соавт. изучил влияние интервальных тренировок по сравнению с непрерывными циклическими тренировками у пациентов — кандидатов к трансплантации легких [259]. Интервальная тренировка была связана с более низкой одышкой во время упражнений и с меньшим количеством незапланированных перерывов; результаты были такие же, как и при непрерывных тренировках. Результаты исследований, проведенных D. Jastzebski и соавт., показывают, что занятия нордической ходьбой также безопасны и эффективны у пациентов с терминальными заболеваниями легких, готовящихся к трансплантации [260]. Систематический обзор 7 исследований (рандомизированных, контролируемых перспективных и когортных) физических тренировок, проводимых на реципиентах трансплантации легких, показал, что нагрузки средней интенсивности имеют положительные результаты по функциональной переносимости физической нагрузки, функции мышц и минеральной плотности костной ткани [261]. Необходимы дальнейшие исследования для понимания, в какой степени реабилитация полезна по сравнению с естественными процессами заживления. Кроме того, не все реципиенты достигли ожидаемого повышения мышечной силы или переносимости физической нагрузки после реабилитации. Причина этого неясна и требует дальнейшего изучения.

Обучение больных

Образование больных остается ключевым компонентом стандартной легочной реабилитации, несмотря на трудности оценки ее прямого вклада в исход заболевания [262, 263]. Образование охватывает все аспекты легочной реабилитации, начиная с момента постановки диагноза и до терминальных стадий заболевания, с равным участием как самого пациента, так и его семьи, врача первичного звена, узкого специалиста и других работников здравоохранения. Тактика обучения пациентов, применяемая в легочной реабилитации, в последнее время меняется от традиционных дидактических лекций к самообучению [264]. Первый опыт несет пациенту информацию о его заболевании и терапии, а новый подход обучает навыкам самостоятельного контроля над болезнью благодаря модификации образа жизни, что повышает эффективность самоведения и улучшает исход заболевания, в том числе и за счет повышения приверженности пациента к лечению [265, 266]. Под эффективностью самоведения подразумевают веру пациента в то, что он может изменить

некоторые свои привычки и поведение с целью добиться определенного исхода заболевания [266].

Темы для обучения пациентов:

- нормальная легочная функция и патофизиология легочных заболеваний,
- правильное применение лекарственных препаратов, включая кислород,
- методы гигиены бронхов,
- преимущество физических тренировок и поддержание физической активности,
- рациональное расходование энергии и методики упрощения физических задач,
- правильное питание,
- устранение факторов, раздражающих дыхательные пути, в том числе курения,
- профилактика и раннее лечение обострений респираторных заболеваний,
- показания к обращению за медицинской помощью,
- досуг, путешествия,
- сексуальная активность,
- как справиться с хроническим легочным заболеванием,
- поведение в терминальной стадии заболевания,
- борьба с тревогой и беспокойством, в том числе методики релаксации и управления стрессом.

Методы самоведения делают акцент на том, как соотнести требования болезни с повседневной жизнью. Для больных с другими, чем ХОБЛ, заболеваниями важно, чтобы проводящий легочную реабилитацию персонал понимал патофизиологию этих заболеваний и соответствующие лечебные мероприятия, необходимые для каждой нозологической группы. Профилактику и раннее лечение обострений необходимо включать в инструкции пациенту с респираторной патологией. Показано, что раннее начало лечения обострения ускоряет его разрешение, уменьшает сопутствующую патологию и осложнения, сокращает ресурсы здравоохранения [267].

Психологические и социальные аспекты

Хронические респираторные заболевания связаны с повышенным риском появления тревожности, депрессии и другими психическими нарушениями [268, 269]. Психологическая и социальная поддержка в рамках легочной реабилитации может облегчить адаптацию мышления и поведения больного.

Больные часто испытывают страх и беспокойство, связанные с появлением одышки [270]. Негативные эмоции от болезни и невозможности заниматься привычной деятельностью могут быть причиной раздражительности, пессимизма и агрессивного поведения. На более поздних стадиях легочных заболеваний может возникать прогрессирующее чувство безнадежности и не-

возможности справиться с болезнью. Пациенты с хроническими респираторными заболеваниями, имеющие социальную поддержку, менее депрессивны и тревожны [271]. Больные, ранее страдавшие психическими расстройствами, крайне трудно адаптируются к хроническим респираторным заболеваниям, особенно если имели серьезные депрессивные или тревожно депрессивные расстройства, психозы, злоупотребление алкоголем или наркотиками.

Примерно у 45% больных среднетяжелой ХОБЛ встречаются депрессивные симптомы [272]. Тенденция к уменьшению социальной активности при наличии депрессий усиливает чувство изоляции как у самих больных, так и у их близких. Депрессии и психические нарушения также ограничивают сексуальную активность. Подпороговая депрессия (клинически значимая депрессия, не соответствующая диагностическим критериям) появляется у 25% пожилых больных с ХОБЛ [273]. Пожилые больные как с депрессивными, так и тревожными синдромами получают недостаточное лечение [272, 273]. Даже при адекватных лечебных рекомендациях многие больные отказываются от приема анксиолитиков и антидепрессантов из-за боязни побочных эффектов и лекарственной зависимости, отрицания болезни, финансовых трудностей или из-за опасений приема слишком большого количества лекарств [275]. Легкие и среднетяжелые нервно-психические расстройства могут быть результатом как депрессии, так и нарушения газообмена. Это приводит к нарушениям концентрации внимания, снижению памяти, когнитивным нарушениям [276] и, в результате, к трудностям решения задач в повседневной жизни, снижению трудоспособности и недостаточному выполнению врачебных рекомендаций по лечению и самоведению [56].

В систематическом обзоре и метаанализе представлены 3 РКИ, показавших сокращение краткосрочной тревоги и депрессии при применении легочной реабилитации [277]. Некоторые исследования включают в программу легочной реабилитации психотерапию, на фоне которой уменьшаются психологические симптомы у пациентов [278–280]. Ведение пациентов с психологической коррекцией при выполнении легочной реабилитации может уменьшать уровень тревоги и депрессии [281].

Необходимы дальнейшие исследования, которые покажут влияние легочной реабилитации на уровни депрессии. Кроме того, сами по себе беспокойство и паника у пациентов могут привести к изменению паттерна дыхания и влиять на прогрессирование динамической гиперинфляции. Применение методов дыхательной гимнастики и стратегии преодоления паники в легочной реабилитации могут иметь значительный потенциал для уменьшения тревожно-депрессивного состояния и улучшения общего статуса пациента.

Легочная реабилитация для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Есть много исследований по применению методов легочной реабилитации у больных с ХОБЛ до и после стационарного лечения. Наиболее актуальные отображены в библиотеке Cochrane, где приведены РКИ [282]. ХОБЛ характеризуется ухудшением функции легких, существенным снижением общего функционального статуса, качества жизни и психологическими проблемами [283–286], ведет к увеличению заболеваемости и смертности [287]. Кроме того, физический статус у больных с ХОБЛ является одной из общих причин госпитализации и приводит к существенным затратам здравоохранения [288]. Уменьшенная физическая активность, связанная с прогрессированием ХОБЛ, вероятно, является одной из главных причин дисфункции скелетной мускулатуры [283]. Проведенные исследования позволяют предположить, что существенная физическая бездеятельность — независимый фактор для увеличения смертности [289] и более быстрого снижения функции легких [290].

Учитывая роль легочной реабилитации в улучшении физической активности и функции скелетных мышц, улучшении качества жизни, логично включить методы легочной реабилитации в терапию обострения ХОБЛ. Легочную реабилитацию можно начинать при госпитализации пациентов с ХОБЛ, учитывая, что вентиляционные ограничения могут уменьшаться на фоне аэробной нагрузки. Во время госпитализации физические тренировки улучшают силу мышц, показатели 6-минутной ходьбы [291]. При тяжелом течении ХОБЛ и обострении в качестве альтернативного метода возможно применение НМЭС, которая является достаточно эффективным и безопасным методом реабилитации, особенно если пациент находится в ОРИТ [292, 293]. Исследования показали, что легочная реабилитация, проводимая через 3 нед после госпитализации, безопасна, эффективна, приводит к улучшению физической активности и качества жизни, уменьшает использование ресурсов здравоохранения, сокращает повторение госпитализаций и уменьшает смертность [294, 295].

В обзоре Cochrane отмечены РКИ по применению методов легочной реабилитации и стандартной медикаментозной терапии [282]. В данный обзор включено 10 исследований с 432 пациентами. В 4 исследованиях стационарная легочная реабилитация была начата в течение первых 3–8 дней после госпитализации больных с ХОБЛ, в 3 исследованиях она была начата амбулаторно, а в 1 исследовании — во время госпитализации или сразу после нее. Все исследования показали улучшение физической активности и качества жизни пациентов на фоне легочной реабилитации. Никаких

побочных эффектов не было зарегистрировано. В нескольких исследованиях легочная реабилитация уменьшила число повторяющихся госпитализаций на 40% в течение 25 нед, а также показала уменьшение смертности на 16%, что подтверждает эффективность применения легочной реабилитации у больных с ХОБЛ.

Трансплантация легких и психологические проблемы у пациентов с ХОБЛ являются частыми барьерами в постгоспитализационной программе легочной реабилитации [296]. Применение легочной реабилитации на стационарном этапе уменьшает значительное количество нежелательных эффектов, может быть дополнением к медикаментозной терапии у пациентов с тяжелыми функциональными нарушениями [297]. Альтернативным подходом могут быть применение легочной реабилитации в амбулаторном периоде [298, 299] и проведение обучения с программами самоуправления [300], хотя серьезные рандомизированные исследования на эту тему не проведены.

Практические рекомендации

1. Для достижения физиологического эффекта тренировок необходимо проводить занятия не менее 3 раз в неделю, можно сочетать тренировки под наблюдением медицинского персонала дважды в неделю.
2. Высокоинтенсивные тренировки приводят к более выраженному физиологическому эффекту и поэтому должны поощряться. Однако у больных, которые не могут достичь уровня интенсивности нагрузок, низкоинтенсивные тренировки тоже эффективны.
3. Для обеспечения более высокой интенсивности тренировок у больных с выраженной симптоматикой заболевания хороший результат дают интервальные тренировки.
4. Следует применять упражнения как для нижней, так и для верхней группы мышц.

5. В тренировку необходимо включать использование дыхательных тренажеров, направленных на тренировку инспираторной мускулатуры.

6. Тренирующий эффект обычно усиливается при комбинации тренировок силы и выносливости, которые, как правило, хорошо переносятся больными. Тренировка силы особенно показана больным с мышечной атрофией.

Совершенно очевидно, что мультидисциплинарная легочная реабилитация, проводимая в стационаре или после госпитализации, обеспечивает уникальную возможность оценивать пациента и его проблемы, влиять на них, влиять на никотиновую зависимость и улучшить физическую активность и качество жизни больных с ХОБЛ.

Заключение

В настоящее время легочная реабилитация является краеугольным камнем общей стратегии ведения больных с ХОБЛ. Это подтверждается ключевыми положениями по реабилитации в таких документах как Стандарты ATS/ERS по диагностике и ведению больных с ХОБЛ [262] и Глобальная инициатива по ХОБЛ [1]. Улучшение физической выносливости, функционального статуса, качества жизни и уменьшение одышки на фоне реабилитации более доказаны, чем все виды лечения ХОБЛ: все время появляются новые доказательства положительного влияния реабилитации на функциональный статус больного с ХОБЛ и ресурсы здравоохранения. Успех легочной реабилитации проистекает из ее воздействия на системные эффекты при хронической легочной патологии. Поскольку системное ухудшение присутствует почти при всех хронических легочных заболеваниях в той или иной степени, легочная реабилитация должна быть эффективной и при других видах хронической патологии легких, кроме ХОБЛ [302].

Список литературы

См. 

Н.Г. Астафьева, Н.М. Ненашева

Введение

Анафилаксия относится к числу серьезных жизнеугрожающих реакций гиперчувствительности и в ряде случаев может приводить к смерти. Анафилаксия может развиваться стремительно, в течение короткого времени (от нескольких минут до нескольких часов), и сопровождается одновременным вовлечением в патологический процесс нескольких органов и систем. Рост числа непрогнозируемых, жизнеугрожающих, быстро развивающихся случаев анафилаксии во всех возрастных группах фокусирует внимание врачей разных специальностей на ключевых вопросах оценки индивидуальных факторов риска, распознавания клинических симптомов и выборе стратегий вмешательства для улучшения управления и прогноза потенциально фатальных анафилактических реакций. О значимости проблемы свидетельствуют многочисленные публикации по диагностике, лечению и профилактике анафилаксии, среди которых особое место занимает иллюстрированное клиническое руководство по анафилаксии 2011 г. Этот документ Всемирной организации по аллергии (World Allergy Organization — WAO), включивший предложения более 100 ведущих специалистов со всех континентов и основанный на системе лучших доказательных исследований, был дополнен новой информацией в 2012 г. После этой даты целевой группой по анафилаксии Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology — EAACI) и Всемирной организацией по аллергии вместе с другими ведущими специалистами подготовлены и опубликованы обновленные клинические рекомендации, документы, излагающие позицию сообществ, и систематические обзоры на основе принципов доказательной медицины с использованием инструмента AGREE II (Согласие II). AGREE II (Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation) — опросник по экспертизе и аттестации руководств, является международным инструментом оценки качества клинических рекомендаций.

Разработчики и авторы формулировали положения, которые касаются терминологии, эпидемиологии, оценки факторов риска, клинического управления и ведения пациентов, имеющих риск развития или уже имевших эпизоды анафилаксии.

Опубликованные работы [1–12] предназначены в первую очередь для аллергологов, однако они актуальны для других специалистов и медицинских работников, включая медицинских сестер, фельдшеров, работающих в первичной медико-санитарной помощи, скорой медицинской помощи и других лечебных учреждениях.

Эти обновленные данные должны быть доступны всем практикующим врачам. Врач любой специальности обязан знать клинические критерии диагностики, необходимость использования эпинефрина (Адреналина*) как препарата первой линии при анафилаксии, современные лабораторные методы диагностики при бессимптомной сенсибилизации, новые стратегии иммуномодуляции для профилактики пищевой и инсектной анафилаксии, дискуссионные вопросы использования глюкокортикоидов и антигистаминных препаратов. Лица, перенесшие анафилаксию, а также их окружение должны иметь индивидуальный план самопомощи, наблюдения, лечения и предотвращения повторных эпизодов анафилаксии

Определение и классификация

Наиболее часто используемые определения анафилаксии представлены в национальных клинических рекомендациях и статьях, излагающих позицию EAACI и WAO: «**Анафилаксия** — это тяжелая, угрожающая жизни системная реакция гиперчувствительности; она характеризуется быстрым началом и жизнеугрожающими проблемами со стороны дыхания, кровообращения и, как правило, не всегда ассоциирована с изменениями на коже и слизистых оболочках» (2014) [13].

«**Анафилаксия** — это тяжелая, жизнеугрожающая, генерализованная или системная реакция гиперчувствительности» или «**Анафилаксия** — это тяжелая аллергическая реакция, которая характеризуется быстрым началом развития и может привести к смерти» [14–18]. Несмотря на то что во всех формулировках подчеркиваются понятные для клиницистов ключевые признаки анафилаксии — скорость и тяжесть процесса, не снимаются с повестки дня вопросы гиподиагностики анафилаксии, неправильной интерпретации клинических симптомов, лабораторных тестов.

Анафилаксия как наиболее тяжелая форма аллергических реакций относится к неотложным

медицинским состояниям. Часто, но не всегда анафилаксия обусловлена аллергическими механизмами, обычно IgE. Кроме этого, наблюдается аллергическая (иммунологическая) не-IgE-обусловленная анафилаксия, в формировании которой принимают участие IgG-иммунные комплексы. Неаллергические анафилактоидные реакции (ранее называемые анафилактоидными, или псевдоаллергическими, реакциями) также возможны, чаще у взрослых, но не у детей.

В соответствии с современной номенклатурой аллергических реакций WAO предлагает использовать термин «**аллергическая анафилаксия**» для описания иммуноопосредованных реакций с вовлечением IgE, IgG или иммунных комплексов (ИК). Для реакций с участием неиммунологических механизмов используется термин «**неаллергическая анафилаксия**».

Термин «анафилактоидный» в настоящее время не рекомендуется.

В ряде случаев причину активации тучных клеток (с повышением в моче гистамина и сывороточной триптазы) не удается выявить, и тогда используется термин «**идиопатическая анафилаксия**» [19–21]. Диагноз идиопатической анафилаксии ставится тогда, когда исключена связь симптомов пациента с нарушениями, которые имитируют анафилаксию (таких как системный мастоцитоз, карциноидный синдром, феохромоцитомы, наследственные и приобретенные ангиоотеки вследствие дефицита C₁-ингибитора или приступы панических атак). Наличие крапивницы может помочь ограничить дифференциальный поиск, потому что уртикарная сыпь обычно не сопровождается любым из вышеупомянутых нарушений, за исключением вялотекущего системного мастоцитоза.

Принципы диагностики и оказания медицинской помощи пациентам с аллергической и неаллергической анафилаксией аналогичны [19, 22–25].

Эпидемиология

Наиболее полные данные об эпидемиологии анафилаксии представлены в систематическом обзоре [26].

Как серьезный барьер на пути корректной эпидемиологической оценки анафилаксии в текущий период рассматривается отсутствие унифицированной классификации гиперчувствительности и анафилаксии. В настоящее время документом, используемым в качестве ведущей статистической и классификационной основы в здравоохранении, является Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) (ICD — International statistical Classification of Diseases and Related Health Problems).

Однако из-за отсутствия в МКБ-10 отдельной стандартной платформы для аллергических забо-

леваний/реакций гиперчувствительности многие сложные расстройства, такие как анафилаксия, лекарственная аллергия и др., не могут быть классифицированы соответствующим образом, и, следовательно, системные эпидемиологические исследования не могут быть выполнены, а истинное бремя аллергии и анафилаксии не может быть реально оценено.

В настоящее время Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) разрабатывается Международная классификация болезней 11-го пересмотра (МКБ-11), в связи с чем появляется уникальная возможность для улучшения классификации и кодирования гиперчувствительности/аллергических болезней при условии включения конкретной главы, посвященной этой области заболеваний. Такой подход отразит безусловный прогресс в понимании значимости бремени аллергии в медицинских науках и медицинской практике в течение двух десятилетий после выхода МКБ-10, существенно облегчит эпидемиологические исследования, а также позволит оценить истинные масштабы проблемы анафилаксии [28].

В силу названных выше обстоятельств, а также возможности острого и неожиданного начала, варибельной степени тяжести, самостоятельного разрешения симптомов распространенность анафилаксии, вызванной разными причинами, среди населения разных стран неизвестна. Имеющиеся данные следует интерпретировать с осторожностью в силу отсутствия унифицированного определения анафилаксии, гипо- и гипердиагностики, ошибочных диагнозов, неправильного кодирования диагноза по МКБ-10. Так, при сравнении двух популяционных исследований, проведенных в США (Рочестер, штат Миннесота, 1990–2000, и Сизтл, штат Вашингтон, 1991–1997), ежегодная частота распространенности анафилаксии с поправкой на пол и возраст оценивалась соответственно как 49,8 и 10,5 случая на 100 000 человеко-лет. В Рочестерском эпидемиологическом проекте наиболее высокие возрастные показатели распространенности анафилаксии были выявлены в возрастной группе 0–9 лет (75,1 на 100 000 человеко-лет) и 10–19 лет (65,2 на 100 000 человеко-лет) [29–31].

Авторы других публикаций отмечают, что анафилаксия не является редким диагнозом, частота встречаемости растет, особенно у лиц молодого возраста (в первые два десятилетия жизни). До 15-летнего возраста несколько чаще анафилаксия развивается у лиц мужского пола, после 15 лет — женского [19, 32, 33].

О роли гиподиагностики и неправильного кодирования диагноза, влияющих на варибельность показателей распространенности анафилаксии, косвенно свидетельствует удельный вес постановки диагноза анафилаксии в отделениях неотложной помощи. Из 12,4 млн обращений по поводу аллергии в отделениях скорой помощи в

1993–2004 гг. только в 1% случаев был выставлен диагноз анафилаксии, от 21 до 57% случаев — диагнозы пищевой аллергии или анафилаксии не получили соответствующих правильных кодов и рассматривались как неизвестные аллергические реакции [34–36].

Аналогичные проблемы классификации и кодирования анафилаксии и аллергии и неправильного их отнесения к состояниям без специфического диагноза отмечены в Турции [37], Рочестере и Сиэтле (25 и 21% соответственно неточно диагностируемых случаев) [30, 31].

В отделениях неотложной помощи в Нью-Йорке код анафилаксии получили 62 случая, а еще 151 случай, соответствующий критериям анафилаксии и лечившихся эпинефрином (Адреналином*), был зарегистрирован под кодом простой аллергической реакции. У детей без кожных проявлений вероятность отнесения при кодировании даже тяжелой реакции к анафилаксии была почти в 2 раза ниже, чем у тех, у которых были отмечены кожные симптомы (48 против 97%; $p < 0,001$) [25].

Данные свидетельствуют, что, несмотря на проблемы гиподиагностики, распространенность анафилаксии возрастает. Анализ нескольких национальных исследований в США показал, что только пищевая аллергия у детей школьного возраста увеличилась с 3,3% в 1997 г. до 3,9% в 2007 г. [38], а в последних публикациях приводится показатель распространенности пищевой аллергии в детской популяции 8%, при этом 38,7% из них имеют в анамнезе тяжелые реакции [39].

По результатам 10 европейских исследований уровень заболеваемости анафилаксией составляет 1,5–7,9 на 100 000 человеко-лет, при этом исследования из Великобритании демонстрируют рост числа госпитализаций по поводу анафилаксии за последние два десятилетия [26]. Основываясь на трех европейских популяционных исследованиях, авторы систематического обзора оценивают распространенность анафилаксии в 0,3% (95% CI, 0,1–0,5).

Смертность от анафилаксии считается редкой [40], однако, скорее всего, это связано с неполной клинической информацией, отсутствием подробного описания летального случая, его анализа и расследования, отсутствием конкретных результатов вскрытия и данных лабораторного тестирования.

В Великобритании ежегодно регистрируется от двух до девяти смертельных случаев анафилаксии от ужаления перепончатокрыльями [41].

В систематическом обзоре летальность при анафилаксии в целом рассматривается как низкая — менее 0,001% [26].

На основе экстраполяции данных, полученных в популяционных исследованиях в США, было подсчитано, что около 400–800 случаев смерти связано с анафилаксией на β -лактамы, 50 — ужа-

лением/укусом насекомых, 150 смертей в год происходит из-за тяжелой аллергической реакции, индуцированной пищей [42]. В этом исследовании летальные исходы зарегистрированы у пациентов в возрасте от 2 до 33 лет, при этом на долю детей младше 7 лет приходилось 9% и на долю подростков — 53%.

Для эпидемиологических исследований анафилаксии в настоящее время предлагаются следующие термины [43].

Частота новых случаев (инцидент) (Incidence) — число новых случаев анафилаксии, которые происходят в течение данного периода в определенной группе населения.

Частота новых случаев может оцениваться как.

Коэффициент заболеваемости (Incidence rate) — число новых случаев анафилаксии, которые происходят в течение определенного периода в изучаемой группе. Коэффициент заболеваемости получается из деления числа случаев заболеваний на производное численности группы населения и продолжительность периода времени, равного сумме периодов времени для каждого лица в данной группе. Коэффициент заболеваемости не является пропорцией, так как числитель показывает число случаев заболевания, а знаменатель — число единиц человеко-времени (количество человеко-лет, сумма всех отрезков времени, в течение которых проходило наблюдение за каждым человеком.).

Кумулятивная частота (Cumulative Incidence — CI) — количество новых случаев анафилаксии, которые происходят в течение данного периода в изучаемой популяционной группе риска. CI — число лиц, заболевших в течение определенного периода/численность данной группы населения в начале этого периода. Как числитель, так и знаменатель включают только тех лиц, которые в начале учетного периода являются здоровыми и, следовательно, подвергаются риску заболеть. Кумулятивный коэффициент заболеваемости представляет собой долю здоровых лиц в начале этого периода, которые заболевают за учитываемый промежуток времени.

Распространенность (превалент) (Prevalence) — относительная частота признака в популяции, доля лиц с диагнозом анафилаксии в популяции. В этот эпидемиологический показатель включены три компонента.

Распространенность одномоментная (или моментальная превалент) (Point prevalence) — доля населения, имевшего анафилаксию в определенное время, или срез распространенности в какой-то момент.

Распространенность на протяжении определенного отрезка времени (Period prevalence) — доля населения с анафилаксией в течение определенного периода; это число всех случаев анафилаксии как ранее выявленных, так и впервые зарегистрированных, имеющих в исследуемой популяции

на протяжении конкретного интервала времени (обычно 1 год).

Распространенность на протяжении жизни (Lifetime prevalence) — доля населения, которая в определенный момент в своей жизни имела анафилаксию (отражает число лиц, испытавших данное расстройство когда-либо в течение жизни).

Летальность — доля смертельных случаев анафилаксии среди всех случаев болезни за определенный период времени. Этот показатель иногда именуют коэффициентом летальности.

Смертность — доля смертельных случаев анафилаксии в популяции, отношение числа умерших от анафилаксии к среднегодовой численности населения.

Правильное понимание эпидемиологических характеристик, унифицированная терминология являются основой для формирования доказательной базы по анафилаксии и будут способствовать повышению уровня клинических рекомендаций по управлению анафилаксией [43].

Изучение эпидемиологии анафилактических реакций с летальным исходом в США показало, что чаще всего их причиной служили лекарственные средства (ЛС), неизвестные агенты, яды природного происхождения и пища [44].

В работе была проанализирована информация из Национальной базы данных летальных исходов США (US National Mortality Database covering) с 1999 по 2010 г. Именно с 1999 г. в этой базе данных началось использование кодов МКБ-10. Всего за этот период зарегистрировано 2458 случаев летальных исходов, связанных с анафилаксией. Отмечено существенное увеличение частоты смертей по этой причине — от 0,27 на 1 млн человек в 1999 г. до 0,51 на 1 млн человек с 2008 по 2010 г. Самой распространенной причиной летальных анафилактических реакций стало применение ЛС (58,8%), на втором месте находятся случаи, в которых причина осталась неизвестной (19,3%), яды природного происхождения (15,2%) и пища (6,7%).

Авторы связывают учащение случаев анафилаксий, ассоциированных с лекарственными препаратами, с увеличением использования ЛС, контрастирующих препаратов при радиологических исследованиях, а также с общим улучшением диагностики и кодирования летальных исходов. По фармакологическим группам чаще всего встречались антибиотики (149 случаев), радиологический контраст (100 случаев) и химиотерапевтические препараты (46 случаев). Остальные случаи были связаны с использованием сывороток, опиатов, антигипертензивных препаратов, НПВС и анестезиологических лекарственных средств.

Данные, собранные с 2008 по 2012 г. членами Американского колледжа аллергии, астмы и иммунологии и Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (American College of Allergy, Asthma, and Immunology and American Academy

of Allergy, Asthma, and Immunology) о 23,3 млн визитов по поводу проведения подкожной аллергенспецифической иммунотерапии, показали относительно стабильную распространенность жизнеугрожающих реакций (1 случай на 1 млн инъекций, или 0,1%), был зарегистрирован один смертельный исход в 2009 г. [45].

В метаанализе 13 исследований, включивших 240 эпизодов фатальной анафилаксии, показатель заболеваемости анафилаксией (Incidence rate) составил 1,81 на 1 млн человеко-лет (95% ДИ — 0,94–3,45; диапазон — 0,63–6,68). При использовании чувствительных аналитических методов оценки распространенности пищевой аллергии выявлено, что коэффициент заболеваемости (Incidence rate) колебался от 1,35 до 2,71 на 1 млн человеко-лет. Возникновение смертельной анафилаксии на пищевые продукты у сенситивизированных к пищевым аллергенам лиц было ниже, чем случайная смерть в общей европейской популяции [46].

Этиология и пусковые факторы (триггеры) анафилаксии

Анафилаксия может быть вызвана огромным числом триггеров. Роль некоторых из них может определяться возрастом, этногеографическими особенностями, сопутствующими заболеваниями и т.п.

Относительная важность триггеров анафилаксии меняется с возрастом и местом регистрации события. Так, для анафилаксии у пациентов, попадающих в отделение скорой помощи, наиболее распространенными провокаторами являются ЛС и пищевые продукты, при этом есть некоторые возрастные различия. Наиболее частой причиной анафилаксии у детей являются пищевые продукты, при этом имеющиеся у них пылевая аллергия и астма рассматриваются как важные факторы риска. Лекарственные препараты и яды перепончатокрылых чаще вызывают анафилаксию у взрослых, чем у детей. Женщины в сравнении с мужчинами имеют более высокую частоту анафилаксии [26].

При анализе 333 случаев, попавших в сеть аллергологического надзора (Allergy Vigilance Network) с 2002 по 2010 г., было установлено развитие анафилаксии у 300 взрослых (90,1%) и 33 детей (9,9%). Среди них 206 женщин (61,9%) и 127 мужчин (38,1%). Средний возраст был $42,7 \pm 18$ лет. Анафилактический шок зарегистрирован в 76,6%, тяжелые системные реакции — в 10,5%, острый отек гортани — в 9%, тяжелый бронхоспазм — в 2,1% и шесть смертельных случаев — в 1,8% случаев. В 81,1% случаев (270 пациентов) анафилаксия произошла в амбулаторных условиях, 63 случая (18,9%) — во время анестезии. Госпитализация потребовалась в 94,8% случаев. Около 23,7% пациентов были госпитализированы в отделение интенсивной терапии. Эпинефрин (Адреналин*) был

использован в 57,9% случаев. 84 препарата рассматривались как возможная причина анафилаксии: антибиотики (49,6%), миорелаксанты, латекс и анестетики (15%), НПВС (10,2%), ацетаминофен (3,9%), рентгеноконтрастные йодированные препараты и контрастные средства для магнитно-резонансной томографии (4,2%), иммунотерапевтические и вакцинальные препараты (3,9%), другие препараты (13%). Среди антибиотиков наиболее распространенными причинами стали амоксициллин (97 случаев), другие пенициллины (4), цефалоспорины (41), хинолоны (15) и прistinа-мицин[®] (7). Для подтверждения диагноза лекарственной гиперчувствительности использовались кожные тесты в 72,9% случаев, лабораторные тесты — только в 2,4% и оральные провокационные тесты — в 3,9% случаев [47].

Во всех возрастных группах распространена анафилаксия от употребления пищевых продуктов (33%), ядов насекомых при укусах и ужалениях (19%), ЛС (14%). Реже встречается анафилаксия, обусловленная аллергенами кошек, латекса, синтетическими моющими средствами, другими аллергенами окружающей среды, физическими нагрузками. Примерно у четверти пациентов речь идет об идиопатической анафилаксии [31, 48].

Наиболее частыми триггерами у детей, подростков и лиц молодого возраста являются пищевые продукты (37–85% случаев среди всех установленных причин анафилаксии в данной возрастной группе). У лиц среднего возраста и пожилых людей довольно распространенными триггерами являются ЛС и укусы/ужаления, в то время как у детей на долю укусов насекомых приходится от 5 до 13%, а лекарственные препараты фигурируют у детей как причина анафилаксии в 5–12% случаев [24]. В старших возрастных группах чаще ставится диагноз идиопатической анафилаксии (как диагноз исключения, когда не удается выявить какую-либо конкретную причину реакции).

Среди пищевых продуктов ведущее место во всех странах мира занимают арахис, лесные орехи, моллюски, рыба, молоко и яйца птицы. У детей наиболее распространенными пищевыми аллергенами являются молочные продукты (19–29%), арахис (9–36%), орехи (9–19%), яйца (5–22%), моллюски (4–17%), фрукты и овощи (9%) [39]. Жизнеугрожающая анафилаксия регистрируется вследствие аллергии к пшенице [49].

При анафилаксии, индуцированной физической нагрузкой и связанной с употреблением пшеницы, более чем у 80% пациентов обнаруживаются IgE-антитела к рекомбинантному аллергену омега-5 — глиадину. Из других белков пшеницы определяются IgE к таким белкам, как α -, β - и γ -глиадин (особенно γ -глиадин) и высокомолекулярному глютенину [50, 51].

В Северной Америке и большинстве стран Европы и Азии преобладают аллергены коровье-

го молока, куриного яйца, арахиса, других различных древесных орехов, морепродуктов, рыбы. В отдельных странах Европы частыми триггерами являются фрукты, такие как персик. На Ближнем Востоке распространенным триггером служит кунжут, а в Азии (Таиланд, Китай, Вьетнам, Япония) рассматриваются такие продукты, как гречиха, нут, рис и суп из птичьих гнезд (самый дорогой в мире деликатес из съедобных птичьих гнезд двух видов стрижей) [52, 53].

Помимо того что сами пищевые продукты являются аллергенами, существует проблема скрытых аллергенов/триггеров в пищевых продуктах — это суррогатные заменители продуктов, перекрестно реагирующие пищевые аллергены, контактные аллергены с перекрестной реакцией на пищевые компоненты; продукты, содержащие не свойственные загрязнители (например, контаминированные аллергенами амбарных клещей при неправильном хранении пищи или пищевыми паразитами, такими как живые нематоды *Anisakis simplex*); пищевые добавки (например, оранжево-красный краситель кармин из кошенили). В качестве вновь изучаемых этногеографических пищевых триггеров следует упомянуть зерна квиноа (рисовая лебеда, представляющая собой однолетнее травянистое растение, которое принадлежит к роду Марь, важный продукт питания у индейцев), рыбный желатин, мясо тюленей и китов, употребляемых коренными северными народами [19].

С 2005 г. изучается роль аллергена α -гал (carbohydrate galactose- α -1,3-galactose) — олигосахарида из мяса млекопитающих животных, вызывающего развитие замедленной аллергии. Значимость этого аллергена в возникновении анафилаксии была впервые установлена у онкологических пациентов, получавших моноклональные противораковые антитела (цетуксимаб). α -Гал-индуцированная анафилаксия признана в качестве основной причины тяжелых аллергических реакций на цетуксимаб и мясо (говядину, свинину, баранину). Следует отметить, что анафилаксия, связанная с α -гал-аллергеном, отличается от классической анафилаксии [28, 53].

Выраженную зависимость от географических, региональных особенностей имеют такие триггеры, как укусы/ужаления насекомыми. Анафилаксия, обусловленная ядами жалящих насекомых (*Hymenoptera* — перепончатокрылые: осы, пчелы, шершни, шмели), актуальна для лиц, живущих в Европе, Северной Америке и Австралии. У лиц, занятых в сфере пчеловодства, анафилаксия к яду перепончатокрылых рассматривается как профессиональная аллергия [54]. В других географических зонах возможно развитие анафилаксии от слюны при укусах нежалящих насекомых из отряда двукрылых (*Diptera* — мухи и комары) или полужесткокрылых (*Hemiptera* — целующийся клоп) [55].

Укусы муравьев рассматриваются как типичные триггеры анафилаксии в Северной Америке (огненные муравьи — *Solenopsis species*) и Австралии (прыгающие черные муравьи — *jumpers ants*, *Myrmecia species*) [56].

Лекарства как триггеры анафилаксии включают β-лактамы антибиотики и другие противовирусные, противогрибковые и антибактериальные средства. Распространенные лекарственные триггеры анафилаксии — ацетилсалициловая кислота (Аспирин[®]), ибупрофен и другие анальгетики и НПВС. Не так давно установлена этиологическая роль контаминированного сульфатированным хондроитина сульфатом нефракционированного гепарина (oversulfated chondroitin sulfate, OSCS—contaminated heparin). Как причина анафилаксии рассматривается фолиевая кислота, содержащаяся в витаминах и пищевых добавках. Многие биологические агенты способны индуцировать анафилаксию. Это, кроме описанного выше цетуксимаба, другие моноклональные антитела (инфликсимаб, омализумаб), лечебные аллергены для аллергенспецифической иммунотерапии, в том числе и сублингвальной, и реже вакцины для профилактики инфекционных заболеваний [57–59].

Анафилактический шок может быть также вызван химиотерапевтическими средствами (карбоплатином и доксорубицином), миорелаксантами и другими лекарственными препаратами, используемыми при оперативных вмешательствах, анестезии [60–62].

Следует отметить, что побочные реакции на местные анестетики редко связаны с иммунологическими механизмами. В лучшем случае они составляют менее 1% всех неблагоприятных реакций на местный анестетик. При подтверждении иммунной природы диагностируются истинные IgE-зависимые анафилактические реакции I типа и замедленная гиперчувствительность (IV тип аллергических реакций). Анафилактические реакции I типа относят к наиболее серьезным нежелательным эффектам лекарственного вмешательства, они могут быть опасными для жизни. В случае если потенциально опасная аллергическая реакция происходит в стоматологическом кабинете, врач должен правильно оценивать события, приведшие к реакции, и обеспечить дифференциальную диагностику с нежелательными эффектами лекарственного средства при случайной внутрисосудистой инъекции, передозировке, токсическом воздействии, в результате психогенной реакции или индивидуальной непереносимости (ферментопатии, идиосинкразии) [63].

Другие провоцирующие факторы включают натуральный латекс, профессиональные аллергены [64] и реже семенную жидкость, простатоспецифический антиген, ингаляционные аллергены (перхоть лошади, хомьяка и других животных, пыльцу растений).

К причинам, провоцирующим неиммунологическую анафилаксию, относят физические упражнения, воздействие холодного воздуха или воды, теплового излучения, этанола и некоторых ЛС, таких как гистаминолибераторы, радио-контрастные диагностические средства и т.п. Неиммунологическую анафилаксию индуцируют биогенные амины, присутствующие в пищевых продуктах (гистамин, тирамин, путресцин, кадаверин, спермидин, катехоламины). Пептоны, растительные лектины, грибковые контаминанты могут индуцировать развитие анафилаксии путем неспецифического высвобождения из тучных клеток медиаторов воспаления, цитокинов [65].

Факторы риска анафилаксии

Возраст

Младенческий, ранний возраст может быть причиной плохого распознавания анафилаксии, поскольку дети не в состоянии описать свои симптомы, а многие клинические признаки анафилаксии могут встречаться и у здоровых детей (например, покраснение кожи и осиплость голоса после крика и плача, срыгивание и отрыжка, жидкий стул после еды, отсутствие контроля над сфинктерами и непроизвольное опорожнение кишечника).

У **подростков и молодых лиц** повышается риск развития пищевой анафилаксии из-за нежелания соблюдать элиминационную диету с исключением любимых продуктов и отказом от инъекций эпинефрина (Адреналина[®]) для самопомощи [66–68].

Детородный возраст у женщин и период беременности не рассматриваются как опасный для развития анафилаксии возрастной интервал, однако при развитии анафилаксии мать и плод имеют высокий риск летального исхода и постоянного нарушения функции ЦНС. Потенциальные причины анафилаксии аналогичны тем, которые наблюдаются у небеременных. В то же время во время беременности и при родах возрастает вероятность применения высокоаллергенных β-лактамов антибиотиков (для профилактики β-стрептококковой инфекции у младенцев и лечения других бактериальных инфекций) [69].

Лица пожилого возраста подвергаются повышенному риску смертельной анафилаксии из-за сопутствующей патологии, особенно хронических заболеваний респираторной (астма и ХОБЛ), сердечно-сосудистой систем, использования для повседневной терапии широкого спектра лекарственных препаратов (β-адреноблокаторов, в том числе и в виде глазных капель для лечения глаукомы; ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента).

У лиц пожилого возраста, сенсibilизированных к пищевым продуктам, на фоне более частого применения ацетилсалициловой кислоты (Аспирина[®]), НПВС, β-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ возрастает риск развития анафилак-

сии. В исследовании «случай—контроль» у пожилых пациентов с пищевой аллергией, использующих указанные лекарственные средства, отношение шансов для возникновения анафилаксии при приеме ацетилсалициловой кислоты (Аспирин[®]) было 10,8 (ДИ 95% — 3,10–41,3), для других НПВС — 8,2 (ДИ 95% — 1,37–62,51), β-адреноблокаторов — 6,8 (ДИ 95% — 1,78–27,78), ингибиторов АПФ — 13 (ДИ 95% — 1,34–310,38) [70].

Сопутствующая патология

Предикторами более тяжелого течения анафилаксии являются **атопия**, сочетание аллергического ринита и экземы и особенно наличие астмы (почти все фатальные случаи анафилаксии зарегистрированы у детей с астмой, особенно при пищевой аллергии). Атопия рассматривается как фактор риска анафилаксии, индуцируемой пищей, физическими упражнениями, латексом, но не анафилаксии, индуцируемой такими триггерами, как ужаление насекомых или ЛС.

Сосуществующая астма является фактором риска анафилаксии, в том числе и фатальной, особенно при тяжелом и неконтролируемом течении [71–73].

Как фактор риска анафилаксии рассматриваются **сердечно-сосудистые заболевания** [74–76]. Роль сердечно-сосудистой системы при анафилаксии определяется тем, что именно от кардиоваскулярной функции зависят тяжесть проявлений большинства клинических симптомов и потенциальный прогноз летальности. Сердце рассматривается как мишень и источник многих химических медиаторов, высвобождающихся при аллергических реакциях. В человеческом сердце в избытке имеются тучные клетки, они расположены преимущественно вокруг адвентиции больших коронарных артерий, в тесном контакте с интрамуральными сосудами. Сердечные тучные клетки могут быть активированы с помощью различных стимулов, включая аллергены, факторы комплемента, общие анестетики и миорелаксанты. Химические посредники, высвобождаемые из иммунологически активированных тучных клеток в сердце, существенно влияют на функции левого желудочка, сердечный ритм и тонус коронарных артерий. Гистамин, цистеиновые лейкотриены и фактор активации тромбоцитов (PAF) оказывают отрицательное инотропное действие и вызывают депрессию миокарда, что вносит значительный вклад в патогенез анафилактического шока. Кроме того, тучные клетки сердечной мышцы высвобождают химазы и ренин, которые локально активируют ангиотензиновую систему, что в дальнейшем вызывает сужение артериол. Количество и плотность тучных клеток в сердце увеличиваются у пациентов с ишемической болезнью сердца и дилатационной кардиомиопатией. Эти факты объясняют, почему сердечно-сосудистые заболе-

вания становятся основными факторами риска фатальной анафилаксии у таких пациентов [77].

Другие **сопутствующие заболевания, при которых нарушен контакт пациента с медперсоналом**, ухудшают распознавание триггеров и симптомов анафилаксии (нарушение органов чувств, зрения, слуха, неврологические и психические расстройства, аутизм и т.п.).

С повышенным риском развития тяжелой, угрожающей жизни или фатальной анафилаксии связаны также онкопролиферативные процессы, недостаточность надпочечников, **мастоцитоз**, который у взрослых в 22–49% случаев ассоциирован с анафилаксией [78, 79].

Вид аллергена и предшествующая лекарственная терапия

Яды перепончатокрылых чаще, чем другие аллергены, индуцируют развитие фатальной анафилаксии [80].

Фатальные анафилактические реакции могут возникать от определенных пищевых продуктов (арахиса, лесных орехов, морепродуктов). Сочетание пищевой аллергии с астмой усугубляет тяжесть анафилаксии. Несмотря на то что астма — чувствительный маркер тяжести анафилаксии, фатальное течение анафилаксии может быть и у лиц (особенно детей) с пищевой аллергией без астмы [71, 81].

Как фактор риска тяжелой анафилаксии рассматриваются принимаемые ЛС — **седативные, нейролептики, β-адренергические блокаторы, этанол, ингибиторы АПФ, рекреационное использование психоактивных веществ, не связанное с медицинскими показаниями**.

Такие лекарственные препараты, как нейролептики, H₁-антигистаминные препараты I поколения [дифенгидрамин (Димедрол[®]), хлорфенирамин и др.], β-адреноблокаторы, а также алкоголь потенциально могут рассматриваться как конкурентные препараты, препятствующие лечению анафилаксии [72].

Как дополнительный фактор риска следует рассматривать предшествующие анафилактические реакции, тяжесть которых может в последующем нарастать. У некоторых пациентов тяжелая или фатальная анафилаксия бывает связана с дефектами в деградации медиаторов и внутриклеточных сигнальных путей. Например, при анафилаксии, вызванной ужалением перепончатокрылыми, выявлена выраженная ассоциация с увеличенным базисным уровнем триптазы в сыворотке. Также у отдельных пациентов может быть исходно высоким уровень гистамина в плазме или низкая активность АПФ в сыворотке, сниженная активность ацетилгидролазы ФАТ [82].

Действие многих факторов, способных повлиять на эпизоды анафилаксии, не подвергалось систематическому изучению, однако **физическая нагрузка, воздействие экстремальных температур или**

влажности, чувство недомогания, острые инфекции (например, инфекции верхних дыхательных путей), эмоциональный стресс, менструация (предменструальная и овуляторная фазы), нарушение повседневного стереотипа (при путешествиях, авиаперелетах) и многое другое рассматриваются как кофакторы, способные утяжелять течение или развитие анафилаксии [14, 15, 72, 83].

Механизмы развития

Механизмы развития анафилаксии достаточно сложны, поскольку в процесс вовлекаются разнообразные клетки, которые активируются при участии иммунологических и неиммунологических стимулов.

Аллергическая IgE-зависимая анафилаксия чаще всего индуцируется такими аллергенами, как пищевые продукты (арахис, морепродукты, молоко, яйцо), ЛС (пенициллины, цефалоспорины и другие β -лактамы антибиотики), яды от ужаления перепончатокрылых насекомых, латекс и др. [14–16], которые при повторном контакте в сенсibilизированном организме приводят к «сшиванию» рядом расположенных молекул IgE. Основными клетками-мишенями для фиксации IgE являются тучные клетки и базофилы, имеющие на своей поверхности высокоаффинные рецепторы для этого класса иммуноглобулинов.

Аллергическая не-IgE-опосредованная анафилаксия может развиваться с участием иммунных комплексов («IgG + антиген», реже IgA, IgM), под действием которых происходит активация компонента и свертывающей системы крови. По такому механизму развивается анафилаксия у пациентов, принимающих противоопухолевые препараты, контаминированный сульфатированным хондроитина сульфатом нефракционированный гепарин (oversulfated chondroitin sulfate, OSCS—contaminated heparin) [84–86].

Неиммунологическая анафилаксия обусловлена триггерами (физическая нагрузка, холодный воздух, некоторые ЛС — опиаты, НПВС), способными запускать активацию клеток без участия антител или иммунных комплексов [87–89].

Анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой

Анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой, является редким, непредсказуемым, потенциально опасным смертельным синдромом, связанным с пищевой аллергией или развивающимся без приема пищевых продуктов [90]. При развитии анафилаксии от совместного влияния двух факторов (физической нагрузки и приема пищи до или после упражнений) принято говорить о зависимой от пищи анафилаксии, индуцированной физической нагрузкой (Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis — FDEIA). При этом каждый из факторов в отдельности не вызывает

анафилаксии. Симптомы анафилаксии, индуцированной физической нагрузкой, могут варьировать по степени тяжести, летальные случаи редки. Анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой, встречается в любых возрастно-половых группах, но чаще у лиц с атопией. Интенсивность нагрузки не является решающим фактором: и у элитных спортсменов, и у лиц с низкой физической активностью возможно появление этого синдрома, иногда даже после воздействия слабого физического триггера (например, работа по сгребанию садовых листьев). Механизмы развития анафилаксии, индуцированной физической нагрузкой, недостаточно ясны. Вследствие отсутствия наблюдения за достаточным пулом пациентов отдельными исследовательскими группами уровень доказательности снижается, в связи с чем для всесторонней оценки патофизиологических механизмов и потенциального лечения предлагается объединение усилий всех специалистов в единой глобальной сети для получения достаточной мощности научных и клинических наблюдений. В качестве патофизиологических гипотез в настоящее время рассматриваются: возможность развития синдрома вследствие увеличения проницаемости желудочно-кишечного барьера под влиянием физических упражнений; повышение активности тканевой трансглутаминазы в слизистой оболочке кишечника; индуцированное физической нагрузкой перераспределение кровотока и гетерогенность тучных клеток; увеличение осмолальности плазмы крови и активация вследствие этого высвобождения гистамина базофилами; индуцированной физической нагрузкой ацидоз и дегрануляция тучных клеток. Принятие стандартизированного подхода к оценке пациентов с анафилаксией, индуцированной физической нагрузкой, с учетом определения роли и пищевой аллергии позволит добиться прогресса в понимании этого состояния.

Идиопатическая анафилаксия

Идиопатическая анафилаксия диагностируется, когда не удается выявить триггер, несмотря на подробный анамнез, результаты кожных проб, измерение уровня сывороточного IgE к возможным аллергенам, провокационные тесты [91, 92].

При активации тучных клеток и базофилов высвобождается более 100 химических медиаторов анафилаксии, в первую очередь предсуществующие и находящиеся в гранулах гистамин, триптаза, карбоксипептидаза А3, химаза, протеогликан. Вследствие активации фосфолипазы А2, циклооксигеназы и липоксигеназы появляются продукты метаболизма арахидоновой кислоты, в том числе простагландины, лейкотриены, синтезируется фактор активации тромбоцитов. В дополнение к перечисленному синтезируются и высвобождаются цитокины и хемокины, включая ИЛ-6, недавно описанный регуляторный ИЛ-33 из семейства

ИЛ-1 [59] и ФНО α , который является одновременно медиатором поздней фазы и преформированным медиатором. В IgG-опосредованной анафилаксии важная роль отводится базофилам и их медиаторам [86, 93, 94].

Существенное значение в патогенезе имеют рецепторы, сопряженные с G-белками (G-Protein-Coupled Receptors — GPCRs), с которыми связаны процессы передачи внеклеточных сигналов через клеточную мембрану путем специфического распознавания и связывания разнообразных по химической структуре лигандов, включая фотоны (световые стимулы), ионы, нейротрансмиттеры, пептиды. Эти рецепторы вовлекаются в регуляцию и выполнение важных физиологических и патофизиологических процессов. Активация таких субъединиц, как Ga Gq/11-белок, сопровождается активацией фосфолипазы C и соответственно гидролизом мембранных инозитидфосфолипидов, что приводит к накоплению инозитолтрифосфата, высвобождению диацилглицерола, активации протеинкиназы C, высвобождению ионов Ca²⁺ и активации функции клетки. Повышение проницаемости эндотелиального барьера посредством Gq/G11-обусловленного сигнала рассматривается как важный фактор развития анафилаксии и вовлечения в процесс разных органов и систем. Важность генетических основ регуляции сигнальных процессов хорошо изучена на модели анафилаксии у мышей, возможно, что и для развития анафилаксии у человека генетическая регуляция сигнального пути активации тучных клеток имеет решающее значение [14, 15, 19].

В последние годы достигнут определенный прогресс в изучении роли каналобразующих белков, которые обеспечивают специфический транспорт Ca²⁺ через плазматическую мембрану и мембраны некоторых органелл. Молекулярная и функциональная идентификация таких каналов в различных типах клеток, в том числе тучных, дает новую информацию об их роли в патогенезе анафилаксии. Как вероятные молекулярные корреляты потенциалнезависимых катионных каналов рассматриваются белки суперсемейств TRP (Transient Receptor Potential). TRP-канал — канал быстрого (или временного, транзиторного) рецепторного потенциала становится мишенью для изучения действия агонистов и блокаторов, регулирующих функцию тучных клеток [95, 96].

Диагноз

Диагноз анафилаксии базируется на данных анамнеза, времени, прошедшем от начала экспозиции причинного фактора, и развития симптомов. Американские клинические руководства предлагают использовать правило «двойки», подразумевая, что все события анафилаксии, внезапные и угрожающие жизни, развертываются в течение короткого времени — от 2 мин до 2 ч после

инъекции, инфузии, проглатывания, ингаляции или контакта с аллергеном [1, 4, 6–8, 13–16, 19, 20], а сама реакция, как правило, развертывается в двух системах организма и более.

Врач должен собрать подробную информацию обо всех событиях, происшедших в течение предшествующего появлению симптомов часа и оценить все риски (например, физические упражнения, употребление лекарственных препаратов, выписанных врачом или самостоятельно принятых, возможность употребления рекреационных наркотиков, этанола, острой инфекции, воздействия холода, эмоциональный стресс, путешествие или другие нарушения привычного жизненного ритма, предменструальный статус у женщин, другие известные или потенциальные триггеры). Ключом к диагностике являются внезапное начало, мультисистемные характерные симптомы/признаки, их быстрое прогрессирование. В начале эпизода бывает трудно предсказать скорость прогрессирования или конечную степень тяжести реакции. Смертельный исход может наступить в течение нескольких минут. Клинический сценарий развития анафилаксии (время, начало, характер и количество симптомов/признаков) имеет индивидуальный характер, выявляются различия между пациентами, и даже у одного пациента повторяющиеся эпизоды анафилаксии могут отличаться друг от друга.

Несмотря на имеющиеся сложности, главные клинические критерии анафилаксии в настоящее время хорошо описаны и валидизированы. Высокая чувствительность (96,7%) (95% ДИ — 88,8–99,9) и хорошая специфичность (82,4%) (95% ДИ — 75,5–87,6) продемонстрированы в ретроспективных когортных исследованиях у пациентов, наблюдавшихся в отделении неотложной помощи, а также в клинико-эпидемиологических исследованиях [97–99].

Анафилаксия очень вероятна, если имеется любой из следующих трех критериев [1, 6, 8, 14, 15].

1. Острое начало болезни (от нескольких минут до нескольких часов) с вовлечением кожи, слизистой оболочки или того и другого (например, генерализованная волдырная сыпь, зуд, генерализованная эритема, покраснение, отек губ, языка, язычка) и, по крайней мере, одно из следующего:
 - а) дыхательные расстройства (например, одышка, свистящие хрипы, бронхоспазм, кашель, стрidor, гипоксемия, снижение пиковой скорости выдоха);
 - б) сердечно-сосудистые расстройства (внезапное падение АД, гипотензия, коллапс или дисфункция органов-мишеней, например непроизвольное мочеиспускание, недержание мочи).
2. Два признака или больше из нижеследующих, которые появляются быстро после экспози-

ции вероятного аллергена для пациента (от минут до нескольких часов):

- а) вовлечение кожи или слизистой оболочки (например, генерализованные волдыри, зуд, покраснение, отек губ, языка, язычка);
 - б) дыхательные расстройства (например, одышка, свистящие хрипы, бронхоспазм, кашель, стридор, гипоксемия, снижение пиковой скорости выдоха);
 - в) сердечно-сосудистые расстройства (внезапное падение АД, гипотензия, коллапс или дисфункция органов-мишеней, например непроизвольное мочеиспускание, недержание мочи);
 - г) внезапные персистирующие гастроинтестинальные симптомы (например, спастическая абдоминальная боль, рвота).
3. Падение АД, гипотензия, которая развивается быстро после экспозиции вероятного аллергена для пациента (от минут до нескольких часов).

У взрослых отмечается снижение систолического давления менее 90 мм рт.ст. или более чем на 30% индивидуального персонального значения.

Гипотензия для детей определена как низкое по сравнению с возрастной нормой систолическое артериальное давление (или снижение систолического давления на 30%):

- менее 70 мм рт.ст. — от 1 мес до 1 года;
- менее 70 мм рт.ст. + (2 × возраст) — от 1 года до 10 лет;
- менее 90 мм рт.ст. — от 11 до 17 лет.

Характеристика симптомов и клинических признаков анафилаксии

Время развития симптомов в зависимости от триггерного воздействия: при IgE-зависимой анафилаксии — обычно в течение 2 ч, при приеме пищевых продуктов — в течение 30 мин, при введении ЛС и ужалении насекомых — менее 30 мин. Чем более быстрое начало, тем более серьезные реакция и прогноз.

Изменения со стороны кожи и слизистых оболочек (самый частый клинический признак, выявляется более чем у 80–90% пациентов): эритема, зуд, крапивница, ангиоотек, кореподобная сыпь, сокращение мышц, поднимающих волосы, или появление гусиной кожи; периорбитальный зуд, покраснение и отек, покраснение конъюнктивы, слезотечение; зуд в области губ, языка, нёба и внешних слуховых ходов, а также отек губ, языка и язычка; зуд половых органов, ладоней, подошв.

Симптомы со стороны кожи, слизистой оболочки полости рта и горла отмечаются пациентом в первую очередь. Кожные симптомы особенно характерны для анафилаксии у детей. Зуд, особенно ладоней, стоп, головы, может быть ранним признаком развивающейся анафилаксии. Однако необходимо отметить, что нарастающее развитие анафилаксии может наблюдаться и при отсутствии кожных проявлений [100, 101].

Респираторные симптомы наблюдаются у 40–70% пациентов: зуд в носу, заложенность носа, ринорея, чиханье, зуд в горле и нехватка воздуха, дисфония, охриплость, стридор, сухой прерывистый кашель; со стороны нижних дыхательных путей: повышенная частота дыхания, одышка, чувство стеснения в груди, глубокий кашель, свистящие хрипы/бронхоспазм, снижение пиковой скорости выдоха; цианоз; остановка дыхания. Респираторные симптомы чаще наблюдаются у детей, в то время как для взрослых более характерны кардиоваскулярные расстройства [102–105].

Гастроинтестинальные симптомы наблюдаются у 30–45% пациентов: боль в животе, тошнота, рвота (тягучей слизью), диарея, дисфагия [106].

Сердечно-сосудистые симптомы наблюдаются у 10–45% пациентов: боль в груди, тахикардия, брадикардия (реже), другие аритмии, сердцебиение, гипотензия, чувство слабости, непроизвольные мочеиспускание и дефекация, шок, остановка сердца [15].

Симптомы со стороны ЦНС наблюдаются у 10–15% пациентов: чувство обреченности, тревожность (у младенцев и детей — внезапные изменения в поведении, например раздражительность, прекращение игры, прижимание к родителю), пульсирующая головная боль [до введения эпинефрина (Адреналина*)], измененное психическое состояние, головокружение, спутанность сознания, туннельное зрение, потеря способности к периферическому обзору, потеря ориентации в пространстве.

Другие симптомы: металлический привкус во рту, судороги и кровотечения из-за сокращений матки у женщин.

Шок наблюдается примерно у около 10% пациентов.

Классификация анафилаксии

Для классификации анафилаксии по степени клинической тяжести предлагаются следующие критерии [107]:

- анафилаксия I степени (вовлечена одна система);
- анафилаксия II степени (вовлечено более одной системы, неопасно для жизни);
- анафилаксия III степени (вовлечено более одной системы, опасно для жизни);
- анафилаксия IV степени (угрожающие жизни события с остановкой сердца).

На рис. 20.1 в соответствии с представлениями экспертов нашли отражение основные симптомы анафилаксии в соответствии с тяжестью их проявлений, необходимостью использования эпинефрина (Адреналина*) и возможностью применения антигистаминных препаратов [6].

Двухфазные анафилактические реакции, как сообщается, могут развиваться в 20% случаев анафилаксии, хотя это доказательства низкого качества. Они обычно происходят в течение 4–12 ч после первых симптомов или признаков и могут

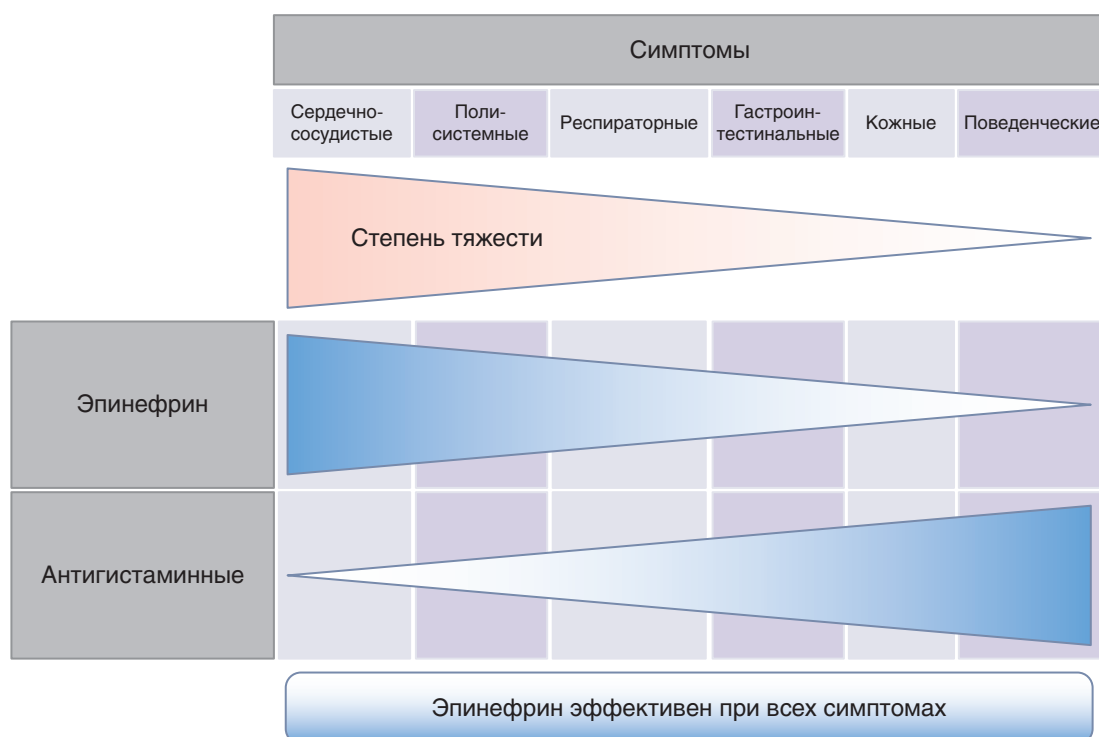


Рис. 20.1. Симптомы, ассоциированные с анафилаксией [6, адаптировано]

быть более серьезными, чем начальные проявления. Отсрочка во введении эпинефрина (Адреналина[®]), недостаточная доза введенного эпинефрина (Адреналина[®]) или отказ от введения ГК увеличивают риск двухфазных реакций [108–111].

Симптомы и признаки серьезных и настораживающих реакций

Особо настораживающие симптомы анафилаксии следующие.

- Бронхоспазм, свистящее дыхание.
- Нарушение проходимости верхних дыхательных путей вследствие ангиоотека гортани (стридор, дисфония, афония или респираторный дистресс) свидетельствует о серьезности реакции и должно заставить клинициста быть готовым к оказанию немедленной помощи.
- Изменение АД (следует отметить, что у детей гипотензия и шок не относятся к типичным ранним проявлениям анафилаксии).
- Гипотония часто сопровождается чувством изменения сознания, чувством страха или потерей сознания.
- Гастроинтестинальные и другие симптомы анафилаксии (острая боль в животе из-за спазмов кишечника, ассоциированная с рвотой и диареей) могут быть клиническим проявлением тяжелой анафилаксии.
- Появление признаков острого инфаркта миокарда, аритмии.

Сердце при анафилаксии нередко становится шоковым органом. В здоровом человеческом сердце тучные клетки обнаруживаются во всем

миокарде и в интима коронарных артерий. У пациентов с ишемической болезнью сердца тучные клетки находятся в ткани атеросклеротических бляшек (где они вносят свой вклад в развитие атерогенеза). Тучные клетки, изолированные из сердечной мышцы пациентов, подвергавшихся трансплантации сердца, имеют на своей поверхности высокоаффинные рецепторы для IgE (FcεR1) и C5a-компонента комплемента. Активация тучных клеток человеческого сердца (Human Heart Mast Cells — ННМС) в пробирке с анти-IgE или анти-FcεR1 приводит к их дегрануляции и индуцирует высвобождение предсуществующих медиаторов (гистамина, триптазы, химазы, ренина), запускает синтез LTC₄ (приблизительно 18 нг/10⁶ клеток) и простагландина D₂ (приблизительно 18 нг/10⁶ клеток). Эти медиаторы приводят к спазму коронарных артерий. По этим причинам анафилаксия может проявить субклиническую ишемическую болезнь сердца, несостоятельность коронарных артерий. В течение анафилаксии, таким образом, возможно развитие острого инфаркта миокарда, аритмии, даже если такие пациенты не получали противошоковые инъекции эпинефрина (Адреналина[®]) [1, 6, 8, 14, 15, 86].

Роль лабораторных исследований при анафилаксии

Диагноз анафилаксии является клиническим, он основывается на клинических критериях, описанных выше. Однако ретроспективная оценка может поддерживаться лабораторными тестами.

В связи с вовлечением в процесс разных механизмов и разных органов и систем нет како-

го-то единого критерия, который обеспечивал бы 100% чувствительность и специфичность диагноза. В первые часы после аллергической реакции у пациентов может повышаться уровень гистамина и сывороточной триптазы. (Триптаза не является специфическим маркером анафилаксии, ее уровень может также использоваться для оценки системного мастоцитоза.) На рис. 20.2 [112, адаптировано] представлена динамика изменения сывороточной триптазы и гистамина в плазме крови и моче при анафилаксии. Пик триптазы наблюдается через 60–90 мин после возникновения симптомов и остается повышенным до 3 ч, высокий уровень гистамина сохраняется в течение 1 ч.

Для измерения уровней триптазы оптимальным является забор образцов крови в течение от 15 мин до 3 ч после появления первых симптомов. Образцы крови для измерения уровней гистамина оптимально получить в течение 15–60 мин после появления симптомов. Эти тесты не являются общедоступными, не проводятся в чрезвычайных ситуациях, они неспецифичны для анафилаксии. Повышение триптазы наблюдается при мастоцитозе. Так, β -триптаза секретируется во время анафилаксии, но повышена у 20–60% пациентов. Отношение общей триптазы (α и β) к β -триптазе больше 20 типично для мастоцитоза.

Повышение сывороточного уровня триптазы часто подтверждает клинический диагноз анафилаксии при укусах/ужалении насекомых или при инъекции лекарственных препаратов, у пациентов

с внезапно развивающейся гипотензией. Однако уровни триптазы и гистамина часто могут оставаться в пределах нормы у пациентов с анафилаксией, индуцированной пищевыми продуктами, или у пациентов с нормальным давлением.

Серийные измерения уровня триптазы во время анафилактического эпизода и измерения базового уровня после восстановления состояния могут быть более полезными, чем только одномоментное измерение.

Определение других маркеров в сыворотке крови (PAF, карбоксипептидазы и др.) пока остаются экспериментальными методами [1, 6, 14, 15, 77, 113].

Был достигнут прогресс в отношении измерения уровня определенных специфических IgE к аллергенам или их эпитопам (стандартизированных для использования в этих целях). С их помощью в ряде случаев удается отличить бессимптомную сенсibilизацию к аллергену от клинически значимых факторов риска будущих IgE-зависимых эпизодов анафилаксии.

Дифференциальная диагностика

Клинически сходные с анафилаксией симптомы могут наблюдаться при таких часто встречающихся ситуациях, как **острая генерализованная крапивница, бронхиальная астма, обморочные состояния**. Потеря сознания при вазовагальных обмороках наблюдается после болезненных инъекций, нервно-психического напряжения, не сопровождается падением артериального давления,

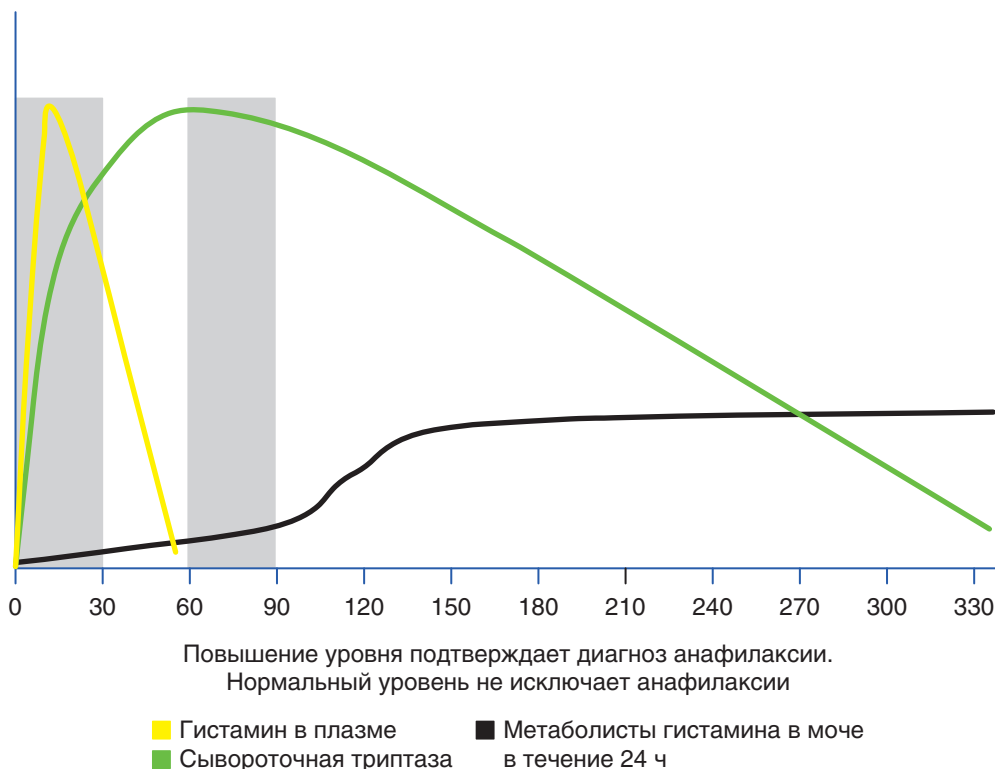


Рис. 20.2. Изменения уровней сывороточной триптазы и гистамина в плазме крови и моче при анафилаксии [112, адаптировано]

отмечается брадикардия. Вазовагальный коллапс (нейропсихологическая реакция) проявляется слабым пульсом, бледностью кожного покрова, выраженным потоотделением, тошнотой. Зуд кожи, крапивница, ангиоотек, тахикардия, затруднение дыхания и другие признаки, характерные для анафилаксии, отсутствуют. *Паническая атака* (необъяснимый, мучительный для больного приступ тяжелой тревоги, сопровождаемый страхом, в сочетании с различными вегетативными симптомами) или также дифференциальной диагностики требует *аспирации инородного тела* (особенно в педиатрии) [1, 6, 8, 14, 15, 86, 99].

Следует принять во внимание следующие признаки перечисленных состояний, отличающих их от анафилаксии:

- для острого приступа астмы нетипично появление крапивницы, ангиоотека, болей в животе, гипотензии;
- для панических атак нетипично появление крапивницы, ангиоотека, свистящего дыхания, гипотензии;
- для обмороков характерны появление бледности и повышенной потливости, отсутствие крапивницы, эритемы, респираторных симптомов и симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта.

При синдроме оральной аллергии (*oral allergy syndrome*), вызванном перекрестными реакциями между пыльцой и пищевыми продуктами, наблюдаются симптомы, напоминающие анафилаксию, но протекающие легче (зуд, покалывание и ангионевротический отек губ, языка, нёба, горла и ушей после еды сырых, не подвергнутых тепловой обработке фруктов и овощей).

Может потребоваться дифференциальная диагностика с так называемым синдромом ресторана (побочные эффекты у лиц после употребления пищи, содержащей усилитель вкуса *глутамат натрия*, с появлением головной боли, миалгии, эозинофилии, или содержащей *сульфиты*, провоцирующие бронхоспазм вследствие образования такого раздражителя, как SO_2). Гистаминовое отравление рыбой, или *Scombroidosis*, в отличие от анафилаксии, характеризуется появлением более одного пострадавшего после употребления рыбы. Некоторые рыбы семейства скумбриевых, или *Scombridae*, например тунец, макрель, скумбрия и т.п., хранящиеся при повышенной температуре, накапливают гистамин, который образуется из мышечного гистидина [1, 6, 8, 14, 15].

Повышение эндогенного гистамина, которое встречается при *системном мастоцитозе*, *базофильной лейкемии*, *эхинококкозе*, может напоминать симптомы анафилаксии. Требуют дифференциальной диагностики и синдромы с «приливами» (перименопаузальные, карциноидные, вегетативная эпилепсия, тиреоидная медуллярная карцинома) [12, 114].

Неорганические заболевания значительно реже являются поводом для дифференциальной диагностики. К ним относятся *гипервентиляционный синдром*, *дисфункция голосовых связок* и *синдром Мюнхгаузена* (симулятивное расстройство, при котором человек симулирует, преувеличивает или искусственно вызывает у себя симптомы болезни, чтобы подвергнуться медицинскому обследованию, лечению, госпитализации, хирургическому вмешательству и т.п.).

Совокупность клинических и анамнестических данных позволяет отличить анафилактический шок от других патогенетических форм шока (*гиповолемического*, *кардиогенного*, *септического* и др.).

Тщательный анализ клинических проявлений и их взаимосвязи с экспозицией аллергена или триггера позволяет дифференцировать анафилаксию от других состояний, таких как *неаллергический ангиоотек* (например, индуцированный приемом ингибиторов АПФ), *уртикарный васкулит*, *гипер-IgE-синдром с крапивницей*, *прогестероновая анафилаксия*, *феохромоцитомы*, *синдром красного человека*, *синдром повышенной капиллярной проницаемости*, *эмболия легочной артерии*, *кардиоваскулярные синдромы — инфаркт миокарда* (сопровождается болью за грудиной с иррадиацией в нижнюю челюсть, левую руку и т.д.; одышка нарастает медленнее, обусловлена левожелудочковой недостаточностью), *неврологические синдромы — инсульт*, *цереброваскулярные расстройства*, *истерия* (отсутствуют цианоз, дыхательная недостаточность и артериальная гипотензия; жалобы на покалывание и жжение; зуд нехарактерен; может быть симуляция у больных, перенесших АШ) [1, 6, 8, 10, 14–16, 99, 115, 116].

Посмертный диагноз анафилаксии

Отсутствие надежных лабораторных биомаркеров и общих стандартных определений признаков и симптомов представляет собой главную проблему для клиницистов, когда необходимо диагностировать анафилаксию, но не менее трудной задачей является посмертный диагноз анафилаксии при проведении судебно-медицинской экспертизы. Значимые, хорошо определяемые посмертные изменения могут отсутствовать, так же как и данные, представленные от свидетелей событий или взятых из медицинской документации; биологические жидкости (кровь, моча и др.) могут быть недоступны или модифицированы в процессе танатогенеза.

К числу патологоанатомических признаков анафилаксии относят [85, 117–119]:

- жидкое состояние крови в сосудах трупа вследствие прижизненного или посмертного фибринолиза;
- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Микроскопически он проявляется наличием микротромбов в мелких венах и капиллярах, а также распространенных

периваскулярных кровоизлияний в коже, слизистых оболочках и внутренних органах;

- депонирование крови в системе микроциркуляции, которое проявляется неравномерным кровенаполнением внутренних органов и признаками гиповолемии («пустое сердце», малое количество крови в крупных венозных стволах и т.д.);
- шунтирование крови — уменьшение количества капилляров, их кровенаполнения и заполнение кровью преимущественно веноулярных отделов органов. Это характерно для почек, печени, легких;
- гипоксические повреждения органов и тканевый отек (сердце, легкие, желудок и кишечник, головной мозг, почки).

В миокарде появляются очаги повреждения, возможно развитие инфаркта миокарда. При вскрытии может быть выявлено «пустое сердце» — этот термин объясняет сокращение венозного возврата от вазодилатации и перераспределение внутрисосудистого объема от центрального к периферийному отсеку.

Характерны отек слизистой оболочки дыхательных путей (глотка, гортань, бронхи), бронхоспазм и гиперсекреция слизи. Интерстициальная ткань легких и альвеолы отечны, могут появляться ателектазы («шоковое легкое»).

В слизистой оболочке пищеварительной системы отмечаются острые эрозии и язвы, возможно развитие некрозов и кровотечений.

Наблюдаются отек и набухание тканей головного мозга.

В почках в тяжелых случаях отмечается развитие кортикальных некрозов.

Следует отметить, что описанные выше морфологические изменения бывают представлены в разной степени, что определяет клиническую картину анафилактического шока.

При микроскопическом исследовании возможно выявление дегрануляции тучных клеток в мягких тканях, эозинофилии в легких, сердце и других тканях.

В лабораторных исследованиях — повышенный уровень сывороточной триптазы, гистамина, увеличение уровней общего и аллергенспецифических сывороточных IgE.

Существует необходимость в развитии новых потенциальных методов лабораторных, гистологических и иммунологических исследований для диагностики смерти от анафилаксии [118].

Медицинская помощь при анафилаксии

При оказании помощи больным с анафилаксией важны системный унифицированный подход к тактике ведения всех пациентов по протоколу лечения, доступность ЛС и оборудования, фактор

времени, умение любого врача оказать помощь при анафилаксии независимо от триггеров, регулярный тренинг медперсонала, самого больного и окружения по оказанию неотложной терапии. Не вызывает сомнения роль врача — аллерголога-иммунолога в обучении пациента, его окружения, медицинских работников оказанию самопомощи и неотложной помощи, определении триггеров и факторов риска, разработке плана по элиминации аллергенов и назначению иммуномодуляции.

Клинические рекомендации (международные и национальные) базируются на систематических обзорах документов и опубликованных данных по текущим терапевтическим вмешательствам, анализе клинического опыта, мнении экспертов и консенсусов, изучении клинико-эпидемиологических данных, показателей смертности, а также экспериментальных данных. Пока нет оснований говорить о появлении новых фармакологических препаратов для лечения острых эпизодов анафилаксии. Однако все эксперты высказывают единую точку зрения, что доказательная база для безотлагательной инъекции эпинефрина (Адреналина[▲]) сильнее, чем базы данных для использования других лекарственных средств в анафилаксии, и подчеркивают фундаментальное значение эпинефрина (Адреналина[▲]) как средства неотложной помощи при анафилаксии (хотя и есть некоторые расхождения в выборе начальной дозы и способе его введения). Эпинефрин (Адреналин[▲]) является единственным ЛС, которое доступно для лечения анафилаксии во всех странах мира, хотя его использование не решает проблемы долговременного контроля и лечения анафилаксии [1, 5, 6–8, 10, 13–16, 120–125].

Медицинская помощь при анафилаксии включает два компонента:

- лечение остро возникших эпизодов;
- выполнение мероприятий, направленных на предотвращение повторных анафилактических реакций.

Лечение острых эпизодов

Необходимо быстро оценить состояние воздухоносных путей, дыхание, кровообращение, сознание.

Вмешательства первой линии

При лечении острых эпизодов скорость оказания помощи является критическим фактором (уровень доказательности А) [1, 5, 6, 8, 14, 15]. Препарат выбора — **эпинефрин (Адреналин[▲])**, все остальное — вспомогательная терапия (уровень доказательности А) [126].

Для введения эпинефрина (Адреналина[▲]) оптимальным является использование аутоинъекторов (эпипен[®], анакит[®], твинжект[®]) [1, 5, 6, 8, 14, 15, 127–129].

К сожалению, в России они не зарегистрированы, поэтому вместо аутоинъекторов эпинефрина (Адреналина[▲]) пациенты должны иметь шприц

и ампульный раствор эpineфрина (Адреналина[®]) [16, 60, 61, 130, 131].

Врач должен рекомендовать эpineфрин (Адреналин[®]):

- лицам с анафилаксией, манифестирующей респираторными и сердечно-сосудистыми симптомами;
- лицам с астмой, постоянно получающим противовоспалительную терапию, с эпизодами анафилаксии в анамнезе;
- индивидуально — пациентам с анафилаксией, проявляющейся гастроинтестинальными симптомами;
- лицам с идиопатической анафилаксией;
- при анафилаксии, вызванной физической нагрузкой.

Относительные показания к рекомендации эpineфрина (Адреналина[®]):

- реакция на следовые количества какого-либо пищевого продукта;
- любая аллергическая реакция на арахис или орехи в анамнезе;
- наличие в анамнезе предположительно анафилаксии в случае проживания пациента в отдаленном от больницы районе;
- пищевая аллергия у подростков.

Противопоказаний к назначению эpineфрина (Адреналина[®]) для лечения анафилаксии, по сути, нет. Всегда надо помнить, что **эpineфрин (Адреналин[®]) — это жизнеспасующая инъекция** при анафилаксии. Необходима определенная осторожность при назначении эpineфрина (Адреналина[®]) лицам с тахикардией, кардиомиопатией при пищевой анафилаксии. Сами пациенты, а также родители детей с анафилаксией должны использовать эpineфрин (Адреналин[®]) в соответствии с предписанием врача [1, 5, 6, 8, 14–16, 60, 61, 130, 131]. Однако в настоящее время многие не имеют эpineфрина (Адреналина[®]) и не умеют делать инъекции.

Для введения эpineфрина (Адреналина[®]) можно использовать разные способы. Предпочтительный способ — внутримышечное введение. Место введения — передне-латеральная поверхность бедра (уровень доказательности А). Внутримышечное введение обеспечивает высокую и быструю биодоступность препарата [в мышцах эpineфрин (Адреналин[®]) вызывает расширение сосудов], пик концентрации достигается через 10 мин, лучший профиль безопасности, более продолжительный эффект по сравнению с внутривенным введением (1:1000, 1 мг/мл, доза 0,01 мл/кг, максимальная разовая доза — 0,5 мг для взрослых, 0,3 мг для детей). Возможен повтор каждые 5–15 мин. При использовании аутоинъекторов эpineфрина (Адреналина[®]) для пациентов массой тела 7,5–25 кг первоначально вводимая доза — 0,15 мг, пациентам массой 25–30 кг вводят 0,3 мг, остальные могут получить дозу 0,5 мг. При использовании аутоинъекторов доза эpineфрина (Адреналина[®]) может быть введе-

на повторно через, по крайней мере, 5-минутный интервал (уровень доказательности D).

Больным нельзя сразу садиться или вставать после инъекции эpineфрина (Адреналина[®]), так как это может привести к синдрому пустой нижней полой вены/пустого желудочка и внезапной смерти.

Подкожное введение не рекомендуется.

Внутривенное введение целесообразно лицам с тяжелой анафилаксией, не ответившим на внутримышечную инъекцию, или при сердечно-сосудистом коллапсе (доза — 0,1 мг/кг в минуту). Инфузию проводят на фоне мониторинга сердечной деятельности (следует помнить о возможности развития гипертензивного криза или желудочковой аритмии).

Ингаляционный путь неэффективен для воздействия на системные проявления, поэтому такой путь введения при анафилаксии не рекомендуется. Однако он может оказаться полезным при отеке слизистой оболочки полости рта и ангиоотеке верхних дыхательных путей при распылении через небулайзер (2–5 мл, 1 мг/мл) в дополнение к внутримышечному введению эpineфрина (Адреналина[®]) (уровень доказательности D) [132].

При невозможности осуществить внутривенную инфузию используется введение под язык или внутрикостное введение (специальным шприцем). Этот доступ признается в качестве значимого дополнения у взрослых, а также в педиатрической практике для переливания жидкости и введения медикаментов. Показания к внутрикостному доступу основываются на потребности в неотложном сосудистом доступе в ситуациях, когда попытки установки периферического внутривенного доступа были недостижимы в течение 90 с или после трех попыток, а задержка с обеспечением необходимого лечения подвергает опасности жизнь пациента. Традиционно местами для внутрикостной инфузии у детей являются проксимальный или дистальный отдел большеберцовой кости либо дистальный отдел бедренной кости. У взрослых наиболее часто рекомендуемыми местами являются грудина и большеберцовая кость.

Протокол оказания неотложной помощи, рекомендованный экспертами EAACI и WAO [6], представлен на рис. 20.3.

Вмешательства второй линии

Все перечисленные ниже процедуры соответствуют уровню доказательности D.

Устранение триггера, если возможно, вызов специалистов для обеспечения быстрой помощи (бригады скорой помощи или анестезиолога-реаниматолога). Обеспечение положения тела в соответствии с ведущим клиническим синдромом: при доминировании респираторного дистресса можно оставить больного в положении сидя; при сосудистой нестабильности — положение лежа на спине с приподнятыми нижними конечностями, чтобы

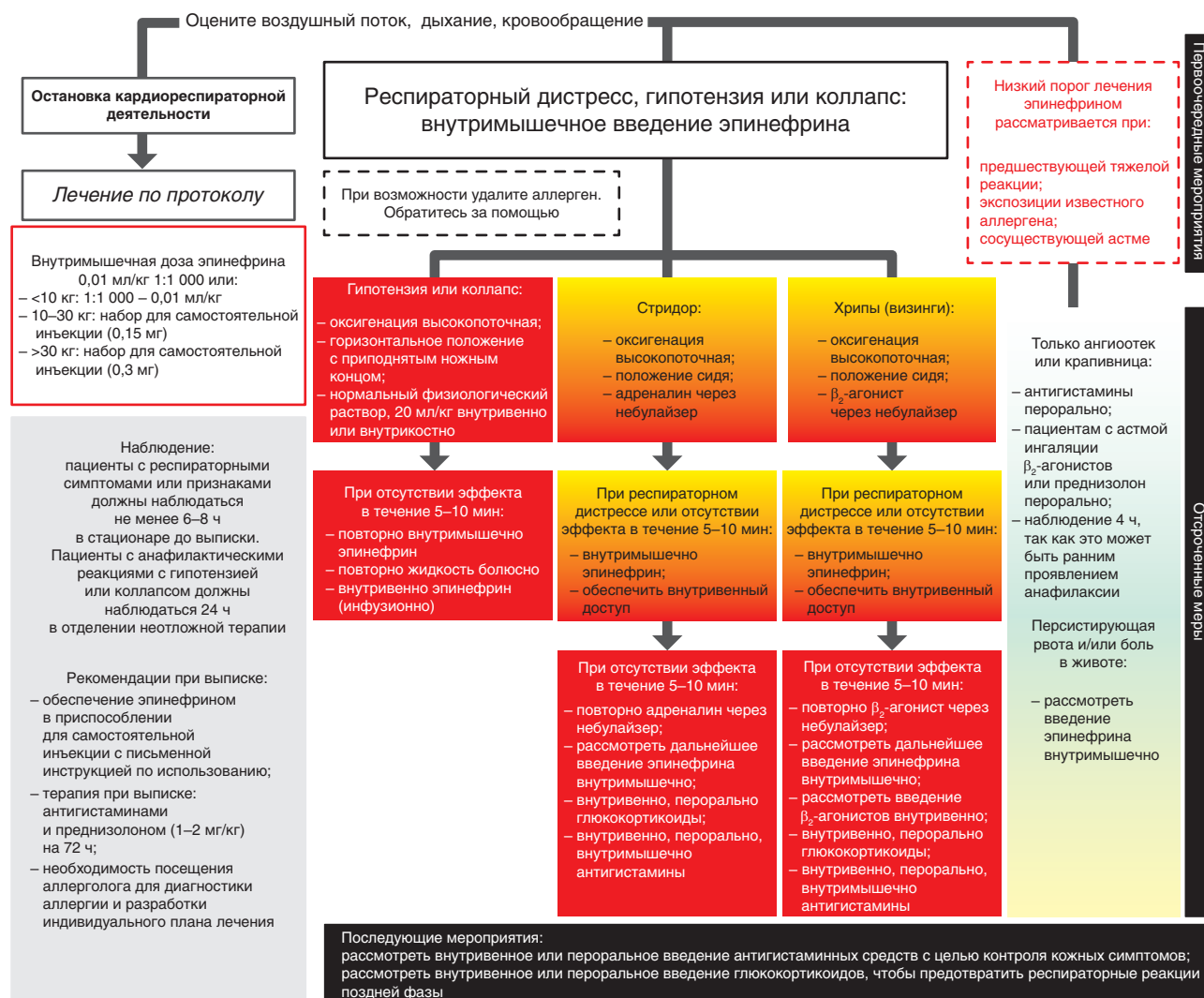


Рис. 20.3. Схема оказания неотложной помощи при анафилаксии [6, адаптировано]

сохранить объем кровообращения; при развитии анафилаксии у беременных — полулежа на левом боку с приподнятыми нижними конечностями; пациенты без сознания — в положении лежа.

Следует избегать внезапного резкого изменения положения тела.

Для лечения эпизодов острой анафилаксии всем пациентам рекомендуется **кислород** (через маску) со скоростью подачи 6–8 л/мин.

Если сохраняется гипотензия после инъекции эпинефрина (Адреналина*), то требуется замещение жидкости, введение **коллоидных** и **кристаллоидных растворов** для восстановления объема циркулирующей крови. Дети должны получать 30 мл/кг в течение первого часа. Внутривенные инфузии рекомендуются пациентам с сердечно-сосудистой нестабильностью.

Эпинефрин (Адреналин*), H_1 - и H_2 -антигистаминные препараты и глюкокортикоиды применялись у больных с анафилаксией до начала эпохи рандомизированных контролируемых испытаний и до эпохи доказательной медицины. На сегодняшний день нет рандомизированных

контролируемых исследований, которые отвечают стандартам доказательной медицины для фармакотерапевтических вмешательств при анафилаксии. В целях совершенствования базы фактических данных и обоснованного выбора терапии, возможно, в недалеком будущем и удастся проведение рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний с H_1 - и H_2 -антигистаминными препаратами и глюкокортикоидами. Однако по этическим причинам ни сейчас, ни в ближайшем будущем невозможно проведение плацебо-контролируемых испытаний эпинефрина (Адреналина*) при анафилаксии [10, 13–15, 19].

Глюкокортикоиды не рассматриваются как препараты первой линии для лечения анафилаксии. Их эффект наступает не очень быстро, не было получено достаточных доказательств об их эффективности в уменьшении риска развития поздней фазы. Для внутривенного введения может использоваться гидрокортизон или метилпреднизолона ацетат. Для предупреждения длительной и двухфазной анафилаксии рекомендуется внутривенное

введение 1–2 мг/кг метилпреднизолона каждые 6 ч. Доказательная база для лечения острых эпизодов анафилаксии глюкокортикоидами на сегодня недостаточна, и не получено убедительных аргументов ни за, ни против их использования. Однако это не означает, что из клинических рекомендаций по ведению больных с анафилаксией должны быть исключены глюкокортикоиды [10, 13–15, 17, 19, 133].

Ингалируемые β_2 -агонисты с помощью спейсера или через небулайзер могут быть полезными как дополнительная терапия бронхоспазма, связанного с анафилаксией. Однако их доставка может быть нарушена при острой бронхообструкции, и поэтому системное введение эпинефрина (Адреналина*) в любом случае считается первой линией терапии.

Вмешательства третьей линии

Системные антигистаминные препараты широко назначают при анафилаксии, они продемонстрировали свою эффективность в симптоматической терапии кожных проявлений.

H_1 -блокаторы могут оказаться полезными при раннем назначении и легких проявлениях аллергических реакций после экспозиции аллергена. Тем не менее нет никаких доказательств об их эффективности в анафилаксии [17, 134] (уровень доказательности В).

Их использование в основном базируется на клинических наблюдениях (уровень доказательности D) и никогда не должно приводить к отсрочке с введением эпинефрина (Адреналина*). Предпочтение отдается антигистаминным препаратам с быстрым началом и большой продолжительностью действия, неседативным средствам (сиропам, растворам). Для внутривенного введения пригодны только антигистамины I поколения [дифенгидрамин (Димедрол*) и хлорфенирамин[®] или пропиратамин (Супрастин*)]. Дифенгидрамин (Димедрол*) вводят в дозе 1,25 мг/кг, не более 50 мг для детей. Одновременно с H_1 - можно вводить **H_2 -антагонисты** [ранитидин по 50 мг у взрослых и 12,5–50 мг (1 мг/кг) у детей, растворенном в 20 мл 5% растворе декстрозы (Глюкозы*), вводят внутривенно медленно не менее 5 мин; или циметидин в дозе 4 мг/кг для взрослых]. Комбинация H_1 - и H_2 -антагонистов может дать дополнительные преимущества перед терапией только H_1 -антагонистами при острых аллергических реакциях [135, 136].

В связи с сообщениями о развитии гипотензии при внутривенном введении системных антигистаминных препаратов рекомендуется их назначение внутрь только при кожных симптомах.

Ингаляционные глюкокортикоиды

Высокие дозы будесонида через небулайзер могут быть эффективными при отеке дыхательных путей (уровень доказательности D). Таким обра-

зом, они рекомендуются для пациентов с клиническими проявлениями стридора.

Глюкагон обязательно вводят пациентам, получающим β -адреноблокаторы (1–5 мл болюсно, затем титруют) [137].

У детей предложенные для взрослых варианты терапии — H_2 -антагонистами и глюкагоном — изучены крайне недостаточно [6, 8, 19, 31, 68].

Омализумаб — гуманизированные моноклональные анти-IgE-антитела, которые в настоящее время рекомендованы для аллергической астмы. Учитывая механизм действия, последние исследования расширили спектр его возможного клинического применения при пищевой аллергии и некоторых формах анафилаксии. Омализумаб оказывает действие путем связывания циркулирующего IgE, снижения экспрессии рецептора IgE и снижения высвобождения медиаторов из тучных клеток и базофилов. Клинические испытания с использованием омализумаба у больных с пищевой аллергией привели к достижению толерантности у некоторых пациентов. Однако для того чтобы подтвердить вышеизложенные выводы и определить подгруппы пациентов, которые получают наибольшую пользу от омализумаба, необходимы большие многоцентровые исследования [17, 138].

Алгоритм оказания помощи при анафилаксии в большинстве клинических рекомендаций следующий.

- I. Немедленное вмешательство [1, 8, 14–16, 19, 130, 131] в соответствии с письменной инструкцией по распознаванию и лечению анафилаксии.
 - A. Оценка проходимости воздухоносных путей (**Airway**), дыхания (**Breathing**), кровообращения (**Circulation**) и сознания (мнемотехнический прием для запоминания алгоритма для англоязычных врачей — **ABC**). При возможности следует пригласить помощников из числа медперсонала или отделения неотложной терапии.
 - B. Назначение эпинефрина (Адреналина*) в дозе 0,01 мг/кг или 1:1000 (1 мг/мл), максимум 0,5 мг (взрослые) или 0,3 мг (дети). Повторяют эти дозы каждые 5–15 мин, если необходимо, в зависимости от имеющихся симптомов анафилаксии, с учетом контроля за клиническими проявлениями и симптомами, и для предотвращения развития более тяжелых симптомов, таких как дыхательная недостаточность, гипотензия, шок и потеря сознания. Большинству пациентов достаточно одной или двух доз.
- II. Соответствующие меры в зависимости от ответа на эпинефрин (Адреналин*).
 - A. Уложить пациента в положение с опущенным головным концом.

- Б. Контроль за дыханием (может возникнуть необходимость в интубации или трахеотомии).
- В. Подача кислорода (6–8 л/мин) через лицевую маску или орофарингеальный доступ через мундштук.
- Г. Обеспечение венозного доступа (через иглу или катетер с широким отверстием канюли — 14–16-го калибра).
- Д. Изотонический раствор натрия хлорида внутривенно для восстановления объема циркулирующей крови — 1–2 л быстро (5–10 мл/кг в первые 5–10 мин у взрослых и 10 мл/кг у детей).
- Е. По показаниям — начать кардиопульмональную реанимацию с компрессией грудной клетки. Первоначально проводят ручную компрессию грудной клетки и после этого приступают к искусственному дыханию. У взрослых непрямым массаж сердца следует проводить со скоростью 100–120 компрессий в минуту и глубиной 5–6 см. У детей этот показатель должен быть не менее 100 компрессий в минуту и глубиной 5 см (у младенцев — 4 см). Выполняемые одним специалистом компрессия/вентиляция должны составлять соотношение 30:2.
- Ж. Регулярный контроль за состоянием пациента (АД, ЧСС, респираторный статус, оксигенация). Продолжительность интенсивного наблюдения за пациентом — не менее 4 ч, этот период может быть и более продолжительным — более 8–10 ч, а при тяжелой или затяжной анафилаксии — несколько дней.
- III. Последующие вмешательства после инъекции эпинефрина (Адреналина[®]) проводят в соответствии с клиническими показаниями.
- А. При необходимости — дополнительно инфузии 0,1% раствора эпинефрина (Адреналина[®]) (0,1–0,2 мг).
- Б. Введение H₁- и H₂-антигистаминных препаратов (если систолическое давление не ниже 90 мм рт.ст.).
- В. Ингаляция через небулайзер β₂-агонистов (например, сальбутамола) в случае развития бронхоспазма, резистентного к эпинефрину (Адреналину[®]).
- Г. Введение системных глюкокортикоидов.
- Д. Рассмотреть целесообразность введения вазопрессоров (например, допамина).
- Е. Рассмотреть целесообразность введения глюкагона у пациента, принимающего β-адреноблокатор.
- Ж. Рассмотреть целесообразность введения атропина при симптоматической брадикардии.
- З. Решить вопрос о транспортировке в лечебное учреждение.
- И. При кардиопульмональных нарушениях во время анафилаксии могут потребоваться дополнительные неотложные мероприятия [высокие дозы эпинефрина (Адреналина[®]), реанимационное пособие (в случае необходимости)].

Наблюдение за пациентом, рекомендации по выписке из стационара

Пациенты с проявлениями только со стороны дыхательных путей и дыхательной недостаточностью должны оставаться под постоянным наблюдением, по крайней мере, 6–8 ч, а пациенты с гипотензией требуют тщательного мониторинга, по крайней мере, 12–24 ч (уровень доказательности D). Перед выпиской необходимо оценить риск будущих реакций и рекомендовать использование эпинефрина (Адреналина[®]) (лучше аутоинъектор) в случае опасности рецидива (уровень доказательности D). Пациенту необходимо предоставить письменную рекомендацию по элиминации аллергенов (если это возможно) и других пусковых факторов анафилаксии; инструкцию — когда и как использовать эпинефрин (Адреналин[®]); выдать направление к специалисту-аллергологу для уточнения возможных триггеров, их оценки и определения вмешательств для минимизации риска последующих реакций. Пациенты и родители или представители детей, воспитатели должны быть оптимально оснащены и обучены, чтобы быть готовыми к оказанию помощи при возникновении реакции. В случае анафилаксии, индуцируемой пищей, — направление к специалисту-диетологу (уровень доказательности D). Целесообразно предоставить сведения о контактных лицах, группах поддержки пациентов и интернет-ресурсах для получения дальнейшей полезной информации.

Доврачебная помощь при остро возникшей анафилаксии

Использование β₂-агонистов, антигистаминов и глюкокортикоидов внутрь дискутируется, так как может отсрочить жизнеспасующую инъекцию эпинефрина (Адреналина[®]).

Однако существует согласованная точка зрения по поводу того, что быстродействующие антигистамины *per os* должны быть назначены ребенку с острой аллергической реакцией независимо от прогноза ее тяжести. Оптимально подходят сиропы антигистаминов (легкий прием, быстрое поглощение и всасывание) [130–132].

Стратегии по предотвращению повторных эпизодов анафилаксии

- При удалении насекомых — аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) ядами.
- При проведении АСИТ (в том числе сублингвально) другими аллергенами — наблюдение

ние за больным не менее 30 мин, не проводить АСИТ у пациентов с плохо контролируемой астмой.

- При лекарственной анафилаксии — исключение лекарственных препаратов и сходных компонентов.
- При гиперчувствительности к рентгеноконтрастным препаратам — фармакологическая премедикация (хотя это не всегда эффективно) по протоколу (антигистамины и системные глюкокортикоиды).
- При аллергии к латексу — исключить использование изделий (важно при проведении стоматологических и хирургических вмешательств) и латексно-фруктовые перекрестные реакции.
- Для профилактики пищевой аллергии необходимо требовать от производителей четкую маркировку компонентов, входящих в пищевые продукты, обратить внимание пациентов с пищевой анафилаксией на то, что питание вне дома может нести определенную опасность, если персонал ресторана/кафе недостаточно осведомлен о составе готового продукта.
- При анафилаксии, индуцированной физической нагрузкой, — не есть ассоциированные с анафилаксией продукты за 4 ч до физической нагрузки, исключить продукты с перекрестной реактивностью. Не заниматься спортом в одиночку.
- При идиопатической анафилаксии с частыми эпизодами — в течение 2–3 мес системные глюкокортикоиды и неседативные H₁-антигистамины, по возможности определение базального уровня триптазы для исключения системного вялотекущего бессимптомного мастоцитоза.

Рекомендации по предотвращению анафилаксии у лиц группы риска

- Предписание по использованию эпинефрина (Адреналина[▲]).
- Наличие ярких маркеров на медицинской документации о триггерах и аллергенах.
- Обучение родителей и окружения — инструкции по исключению аллергена, по распознаванию симптомов анафилаксии, регулярный тренинг по самоинъекциям эпинефрина (Адреналина[▲]), ежегодный пересмотр рекомендаций, контроль за наличием набора для оказания неотложной помощи, наличием индивидуального плана действий, плана действий для окружающих при развитии у ребенка (или взрослого пациента) анафилаксии.

Индивидуальные письменные планы должны содержать идентификационные данные (браслет, паспорт аллергика, медицинскую карту и т.п.), контактные телефоны, перечень опасных аллергенов. Копии планов должны быть у родственников, медперсонала, если ребенок учится в школе — у администрации и медперсонала школы. Все ин-

струкции должны быть написаны понятным языком с пошаговым подходом, с описанием признаков бронхоспазма, понятным любому человеку. Больные и их окружение, родители должны распознавать симптомы анафилаксии и быть готовыми к оказанию самопомощи. В истории болезни должно быть четкое обоснование диагноза с указанием проведенной дифференциальной диагностики, указаны возможные факторы риска повторных эпизодов анафилаксии [67, 113, 139, 140, 141].

Примерный план действий при анафилаксии для пациентов и их окружения

Если вы думаете, что у вас (вашего ребенка или другого лица) были ранее анафилактические реакции после возможного контакта с аллергическим причинным фактором (триггером) или после возможного контакта с аллергическим триггером впервые возникает любой из нижеперечисленных симптомов, это может означать, что у вас (или вашего ребенка либо другого человека) развивается анафилаксия, для которой характерны такие симптомы, как:

- нарушение дыхания;
- отек языка;
- отек/уплотнение в горле;
- трудность глотания;
- трудно говорить и/или хриплый голос;
- проблемы с дыханием (затрудненное, шумное, свистящее дыхание, хрипы и/или кашель);
- изменение сознания, чувство слабости, головокружение, спутанность или потеря сознания;
- бледность или вялость, безразличие (у детей).

При этих симптомах необходимо **срочно выполнить** следующее:

- немедленно ввести эпинефрин (Адреналин[▲]) внутримышечно в верхнюю наружную часть бедра (если есть аутоинъектор — воспользуйтесь им);
- срочно вызвать скорую помощь, предупредив о том, что пациент испытывает анафилактическую реакцию;
- немедленно уложить пациента с анафилактической реакцией горизонтально (приподняв ноги, если это возможно, подложить подушку или валик); если есть затруднение дыхания и легче дышать в положении сидя, оставьте его в таком положении (но не вертикально);
- если нет улучшения после 5 мин, ввести вторую дозу эпинефрина (Адреналина[▲]) (шприцем или через аутоинъектор).

Обучение пациентов после перенесенной анафилаксии

После анафилактической реакции требуется проведение соответствующих образовательных программ, полезных для профилактики и облегчения будущих событий. Если врач чувствует себя недостаточно подготовленным, чтобы обеспечить такое образование, необходимо направить пациента к специалисту — аллергологу-иммунологу,

который может также быть полезным в определении возможных причин анафилаксии с помощью проведения аллергологического обследования. После диагностики аллерголог может рекомендовать в целях профилактики курсы аллергенспецифической иммунотерапии (например, при аллергии к ядам перепончатокрылых) или рассмотреть другие стратегии [6, 142].

Неотъемлемой частью профилактики анафилаксии является использование тренингов и симуляционных технологий для улучшения клинической практики. Использование для обучения клинических сценариев на основе научно разработанных методов обеспечивает в условиях неугрожающей среды для сотрудников освоение практических навыков, получение новых знаний, оценку компетентности, обратную связь для улучшения обслуживания пациентов и служит средством для ролевых игр в предполагаемых реальных клинических условиях, способствует совершенствованию связи между дисциплинами [143, 144].

Особенности оказания медицинской помощи при анафилаксии у детей изложены в специальных документах, отражающих позицию Всемирной организации по аллергии и Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии [120, 121, 126].

Во всех этих документах подчеркивается, что эпинефрин (Адреналин^{*}) — краеугольный камень терапии (уровень доказательности А) и в больнице, и вне лечебного учреждения (уровень доказательности С). У каждого ребенка с имевшейся ранее аллергической реакцией на пищевые продукты или другие аллергены следует оценить риск возможного развития в последующем (уровень доказательности С). Предыдущие анафилактические реакции (уровень доказательности В) и сосуществующая постоянная астма (уровень доказательности D) являются индикаторами более высокого риска серьезной анафилактической реакции. Следует рассмотреть другие факторы, которые могут привести к неуправляемой анафилаксии, — это интенсивные реакции на минимальное количество аллергена, возможность одновременного влияния ингаляционного аллергена и кожного контакта; наличие в анамнезе даже умеренных реакций на арахис или лесные орехи; удаленность от лечебного учреждения; подростковый возраст (уровень доказательности D).

Предписание эпинефрина (Адреналина^{*}) для самовведения обязательно для индивидуумов из группы высокого риска анафилаксии (уровень доказательности В). Индивидуальный план самовведения, образование людей из окружения ребенка оказывают существенное влияние на предотвращение повторных эпизодов анафилаксии (уровень доказательности С).

Рекомендации по предотвращению анафилаксии у детей группы риска предполагают постоянный контроль за наличием набора для оказания

неотложной помощи; контроль за наличием индивидуального плана действий для самого пациента и наличием плана действий для окружающих при развитии у ребенка анафилаксии. Для профилактики пищевой аллергии необходимо требовать от производителей четкую маркировку компонентов, входящих в пищевые продукты.

У подростков с анафилаксией, имеющих более высокий риск фатальной анафилаксии, методом глубинного интервью было установлено отсутствие согласованности между теоретическими знаниями по управлению рисками и реальной клинической ситуацией. Даже при высокой оценке подростками собственных знаний по предотвращению эпизодов анафилаксии в некоторых случаях у них развивались тяжелые реакции. Для более эффективного управления рисками анафилаксии с учетом высокой приверженности подростков к современным интернет-ресурсам разработаны и предложены стратегии использования связанных с глобальной сетью социальных медиаресурсов для оптимального самоуправления болезнью [67].

Особенности оказания медицинской помощи при анафилаксии во время беременности

Для оказания медицинской помощи беременным при анафилаксии не следует забывать о важных модификациях протокола оказания неотложной помощи. Для этой уязвимой группы пациентов требуется не только быстрое введение эпинефрина (Адреналина^{*}), но и обеспечение высокопоточной кислородотерапии. Лучшей позицией во время подачи кислорода является положение женщины на левом боку. В таком положении в организме матери все органы находятся в удовлетворительном положении, плод тоже снабжается всем необходимым. Беременная матка не пережимает нижнюю полую вену и не препятствует венозному возврату к сердцу. В отличие от ситуации с компрессией нижней полой вены, артериальное давление не падает, и при систолическом артериальном давлении на уровне или выше 90 мм рт.ст. обеспечивается адекватная перфузия плаценты. При возникновении анафилаксии в период беременности требуется непрерывный мониторинг состояния матери и плода. Проведение мероприятий сердечно-легочной реанимации, непрерывной компрессии/декомпрессии грудной клетки на большом сроке беременности, особенно у полных женщин, может быть затруднено. Иногда требуется экстренное кесарево сечение [69].

Иммуномодуляция и формирование толерантности

Изучается возможность формирования долговременной толерантности к пищевым продуктам при использовании подкожной, оральной и сублингвальной АСИТ пищевыми аллергенами. Проведены первые рандомизированные контролируемые клинические исследования по эффек-

тивности и безопасности АСИТ аллергенами арахиса, но пока этот метод не рекомендуется для рутинной клинической практики [145].

Опасность нежелательных эффектов от АСИТ ядами перепончатокрылых может быть уменьшена путем премедикации [эпинефрин (Адреналин[®]), преднизолон, H₁-антигистамины, моноклональные анти-IgE-антитела].

При лекарственной аллергии в случае невозможности замены препаратами другой группы возможно проведение десенситизации ускоренным методом.

Для уменьшения риска случайной аллергической реакции у лиц с гиперчувствительностью на пищевые продукты подготовлен специальный согласительный документ, который предназначен для обеспечения безопасности всех возрастных групп, начиная с раннего детства и школьного периода до зрелого возраста, по выбору соответствующей безопасной пищи от поставщиков нерасфасованного питания, включая рестораны, пекарни, торговлю готовой продукцией на вынос, гастрономические прилавки и фастфуд. Предоставление людям с пищевой аллергией, их семьям, организациям пациентов, общественности, врачам, политикам информации об управлении рисками анафилаксии может улучшить процесс принятия решений по вопросам законодательства на местном и национальном уровнях. Образование людей, подвергающихся риску пищевой анафилаксии, членов их семей, сверстников, окружения, третьих лиц (медицинских сестер в школе и учителей), а также работников сети общественного питания, домашних кухонь, ресторанов может снизить риск серьезных/со смертельным исходом реакций. Такая осведомленность важна для того чтобы избежать случайного воздействия аллергенных продуктов и оказать своевременную первую помощь в случае развития неблагоприятных реакций [10, 146].

Заключение

Анафилаксия является тяжелой, жизнеугрожающей реакцией, основным механизмом развития которой становится высвобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов с участием или без участия иммунологических механизмов. Антитела, опосредующие анафилаксию, преимущественно относятся к изотипу IgE. Частые триггеры анафи-

лаксии — пища, ЛС, латекс, укусы насекомых, но возможна идиопатическая анафилаксия. Симптомы могут развиваться в первые минуты после контакта с аллергеном или провоцирующим агентом, реже бывают отсроченными, двухфазными или затяжными. Лечение начинают с элиминации аллергена или триггера, и первая линия фармакотерапии — инъекция эпинефрина (Адреналина[®]). Эпинефрин (Адреналин[®]) — краеугольный камень терапии (уровень доказательности А) и в больнице, и вне больничных учреждений (уровень доказательности С). Другие методы лечения анафилаксии традиционно включают H₁- и H₂-антигистамины и стероиды. В современных публикациях и систематических обзорах не представлены данные об их эффективности в лечении анафилаксии, не продемонстрировано их влияние на уменьшение обструкции в верхних и нижних отделах дыхательных путей, желудочно-кишечных симптомов или шока. Стероиды вряд ли могут быть полезны в лечении острой анафилаксии. Они имеют более позднее начало действия (эффект наступает через 4–6 ч). Стероиды, как считается, играют роль в предотвращении поздней, отсроченной фазы анафилаксии, однако доказательств для этого недостаточно. Индикаторами более высокого риска серьезной реакции рассматриваются предыдущие анафилактические реакции (уровень доказательности В) и сосуществующая персистирующая астма (Ev.D). У каждого пациента с аллергической реакцией в анамнезе на пищу или другой аллерген необходимо провести оценку риска, чтобы выделить их роль как причину высокого риска анафилаксии (уровень доказательности С) и исключить реакцию на малые количества аллергена, поступающего ингаляционным путем или при контактном воздействии (например, арахис или лесной орех). Важные компоненты помощи больным — образование и профилактика. Индивидуальный подход, обучение родителей, детей и окружения предотвращают повторение эпизодов анафилаксии (уровень доказательности С). Оценка факторов риска и план действий имеют решающее значение для проживающих в удаленных от лечебно-профилактического учреждения районах, а также для подростков (уровень доказательности D).

Список литературы

См. 

Предметный указатель

А

- Акромегалия 287
- Альвеолит экзогенный аллергический 40
 - диагностика 47
 - картина клиническая 45
 - лечение 50
 - патогенез 42
 - профилактика 51
 - эпидемиология 40
 - этиология 41
- Амилоид А сывороточный 328
- Ангиомиолипома 82
- Анемия 329
- Анкилостомоз 72
- Апноэ обструктивное сна 215
 - вмешательства оперативные 229
 - диагностика 220
 - картина клиническая 219
 - лечение 230
 - хирургическое 232
 - осложнения 225
 - патогенез 215
 - последствия 229
 - смертность 230
 - факторы 217
 - эпидемиология 218
- Аппликатор ротовой 231
- АПУДома 290
- Артрит ревматоидный 344
 - лечение 347
 - прогноз 348
 - характеристика экссудата 347
- Аспергиллез бронхолегочный аллергический 73
- Астения соматогенная 315
- Астма бронхиальная 77
 - агgravированная условиями труда 133
 - алюминиевая 139
 - диабет сахарный 280
 - заболевание железы щитовидной 285
 - ожирение 276
 - профессиональная 131
 - диагностика 140
 - дифференциальная 145
 - картина клиническая 139
 - лечение 146, 147
 - осмотры периодические 147
 - патогенез 135
 - прогноз 148
 - профилактика 148
 - факторы риска 136
 - эпидемиология 132
 - этиология 133
 - тест провокационный 142

Б

- Баротравма легких 193
- Бодрствование 205
- Болезнь
 - Аддисона 288
 - Бенье–Бека–Шауманна 52
 - гастроэзофагеальная рефлюксная 265, 267
 - астма бронхиальная 265
 - бронхиолит облитерирующий 267
 - муковисцидоз 268
 - фиброз идиопатический легочный 267
- Кушинга 288
- легких
 - высокогорье 181
 - обструктивная хроническая 186, 267, 321, 323
 - высокогорье 186
 - диабет сахарный 281
 - ожирение 278
 - у водолазов 193
 - диагностика 201
 - картина клиническая 198
 - лечение 202
 - осложнения 201
 - патогенез 196
 - профилактика 204
 - этиология 194
- Шегрена 361
- Эрдхайма–Честера 55
- Ботулизм 295
- Бронхиолит
 - гиперэозинофильный облитерирующий идиопатический 70
 - респираторный 22
 - диагностика 23
 - картина клиническая 22
 - лечение 23
 - морфология 23
- Бронхит эозинофильный 78, 139
- В**
- Вентиляция легких
 - искусственная 381
 - контроль за пациентами 390
 - обострение болезни легких обструктивной хронической 389
 - параметры 386
 - показания 386
 - прекращение 391
 - проходимость путей 387
 - режимы 383
 - неинвазивная 370
 - недостатки 381
 - недостаточность дыхательная острая 371
 - особенности 371
 - преимущества 380
 - режимы 377
 - типы
 - масок 379
 - респираторов 378
 - эффекты физиологические 370
- Вещество отравляющее 165
- действия раздражающего 172
- пульмонотоксическое 170
- фосфорорганическое 166
- ВИПома 290
- Влияние
 - гипоксии 183
 - негативное поллютантов специфических 160
- Волчанка системная красная 353
- лекарственно-индуцированная 128
- Высокогорье 182
- система
 - гемическая 186
 - сердечно-сосудистая 184
- чрезмерное 182
- экстремальное 182

Г

- Гиперкальциемия
 - идиопатическая новорожденных 286
- Гиперкальциурия 286
- Гиперкапния 234
- диагностика 236
- Гипертензия легочная 341, 356
- артериальная 254
- диагностика 256
- картина клиническая 254
- классификация 254
- функциональная 256

- лечение 258
патогенез 255
- Гипокальциемия 286
ранняя новорожденных 286
- Гипокапния 208, 237
диагностика 238
- Гипомания нозогенная 312
- Гипотиреоз 284
- Гистиоцитоз 78
лангергансоклочный 94
диагностика 97
дифференциальная 99
история 95
картина клиническая 96
лечение 101
морфология 96
патогенез 95
течение и прогноз 102
эпидемиология 95
этиология 95
- Гранула Бирбека 95
- Гранулематоз
бронхоцентрический 75
эозинофильный с полиангиитом 68
- Д**
- Давление положительное в путях дыхательных 230
- Депрессия
нозогенная 312
соматогенная 316
- Диоксид
азота 162
серы 161
- Дискинезия цилиарная первичная 289
- Дисфункция
мышечной дыхательной и скелетной 423
первичная трансплантата 416
связок голосовых 310
сердечно-сосудистая 423
- Добавка калорийная 430
- Дыхание актерское 307
- З**
- Заболевание
астмоподобное 139
воспалительное кишечника 269
легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией 251
нейромышечное 291
генерализованное 294
нарушение функции дыхательной 291
нарушения дыхательные 293
оценка функции дыхательной 292
системное иммуновоспалительное ревматическое 329
диагностика 331
- смешанное ткани соединительной 362
сопровождается эозинофилией 64
эозинофильное легких 61
- Загрязнение воздуха 149
в помещении 158
источники 158
источники 150
методы изучения влияния 155
- И**
- Интерлейкин-6 327
Интерлейкин-8 327
Инфекция легочная 357
Ипохондрия 306
аберрантная 313
сверхценная 313
- К**
- Кашель психогенный 310
Кифоз 299
Кифосколиоз
картина клиническая 302
лечение 303
патофизиология 301
эпидемиология 299
этиология 300
- Классификация поясности вертикальной гор 182
- Клетка циркулирующая воспалительная 325
- Климат горный 181
- Комплаенс 382
- Кровоизлияние альвеолярное диффузное 355
- Л**
- Лептин 327
Лимфангиолойомиома 83
Лимфангиолойомиоматоз 80
диагностика 83
картина клиническая 82
лечение 85
патогенез 81
прогноз и течение 89
эпидемиология 80
этиология 82
- Лимфоцит 325
Лордоз 299
- М**
- Макрофаг 325
Мания соматогенная 317
Маркер
воспаления 327
эмфиземы 328
- Металлопротеиназа-9 матриксная 328
- Механизм защиты системы дыхательной 151
- Миастения гравис 295
Микобактериоз атипичный 253
- диагностика 253
картина клиническая 253
лечение 253
профилактика 254
- Миопатия идиопатическая воспалительная 358
- Моноцит 325
- Н**
- Нарушение
газообмена 423
психическое 305
- Недостаточность дыхательная 365
диагностика 368
картина клиническая 368
классификация 367
лечение 369
определение 365
этиопатогенез 365
- Нейрон
респираторный 206
хемосенсорный 208
- Нейтрофил 325
- Низкогорье 182
- О**
- Ограничение вентиляции 423
- Ожирение 274
- Озон 163
- Оксигенация экстракорпоральная
мембранная 397
артериовенозная 402
вено-артериальная 400
вено-артериовенозная 402
вено-венозная 400
виды 399
газообмен и гемодинамика 404
канюляция 402
осложнения 404
отлучение 404
показания и противопоказания 398
принцип работы 399
протокол ведения больных 405
- Осаждение и клиренс частиц 151
- Осложнение легочное при заболевании эндокринном 274
- Остеогенез несовершенный 287
- Остеопороз 329
- Отек легких высокогорный 190
- Отторжение 417
гуморальное 418
гиперострое 419
острое 419
клеточное острое 417
хроническое 419
- П**
- Пальцы Гиппократы 91
- Папула Готтрона 358
- Пневмонит
волчаночный острый 354

- лекарственно-индуцированный
интерстициальный 340
- Пневмония 337
интерстициальная
 десквамативная 20
 диагностика 21
 картина клиническая 21
 лечение 22
 морфология 21
идиопатическая 13
 неклассифицируемая 29
 неспецифическая 14, 16, 17, 18
 паттерны бронхиолоцентрические 29
лимфоцитарная 26
 диагностика 27
 картина клиническая 27
 лечение 28
 морфология 27
острая 23
 диагностика 24, 25
 картина клиническая 24
 лечение 26
 морфология 25
 этиология 23
криптогенная организующаяся 18
 диагностика 19
 картина клиническая 18
 лечение 20
 морфология 19
организующаяся 77
пневмоцистная 260
 диагностика 261
 картина клиническая 261
 лечение 261
фибринозная организующаяся
 острая 28
эозинофильная 64
 вызванная паразитами 71
 идиопатическая
 острая 66
 хроническая 65
 простая 64
этиологии бактериальной 260
 картина клиническая 260
 лечение 260
- Пневмоторакс 179
- Повреждение легких
 лекарственное 102
 аналогами рапамицина 118
 антибиотиками 108
 антиметаболитами 112
 веществами запрещенными 120
 диагностика 104
 лечение 106
 подофиллотоксинами 114
 препаратами
 антимикробными 119
 иммуномодулирующими 118
 противовоспалительными 126
 сердечно-сосудистыми 122
 химиотерапевтическими 106
 средствами
 алкилирующими 110
 ингаляционными 128
 этиология 104
токсическое 165
 веществами
 действия раздражающего 172, 173
 пульмонотоксическими 170, 171
 фосфорорганическими 166, 167, 169
- Полинейропатия воспалительная
 острая 294
- Полисомнография 220
- Поражение легких
 заболевание тракта желудочно-кишечного 263
 интерстициальное 355
Программа тренирующая 425
- Протеиноз альвеолярный 89
 анатомия патологическая 90
 диагностика 91
 картина клиническая 91
 лечение 93
 патогенез 90
 прогноз 94
 эпидемиология 89
 этиология 90
- Протеин сурфактанта 328
- Психоз симптоматический 317
- Психофармакотерапия расстройств психических 317
- Р**
- Рак
 железы щитовидной 284
 легкого 262
- Расстройство дыхания во время сна 213
- Рахит 286
- Реабилитация легочная 422
 аспекты 436
 астма бронхиальная 433
 болезнь легких обструктивная хроническая 437
 бронхоэктазы 432
 гипертензия легочная артериальная 433
 заболевание интерстициальное легких 432
 заболевание нейромышечное 434
 муковисцидоз 432
 обучение больных 436
 операция по редукции объема легких 435
 определение и цели 422
 рак легкого 434
 трансплантация легких 435
- Реакция
 астматическая 139
 аффективная 312
 ипохондрическая тревожно-фобическая 311
 нозогенная 311
 шизотипическая 315
 социофобическая 312
 сутяжная 314
- Регуляция дыхания 206
 во время сна 208
- Рука механика 358
- С**
- Саркоидоз 51
 внелегочный 57
 диагностика 54
 история 51
 картина клиническая 53
 классификация 53
 лечение 57
 органов дыхания 55
 патогенез 53
 прогноз 61
 эпидемиология 52
 этиология 52
- Свойство легких 382
- Симптом
 «венца» 65
 «деревя в почках» 100
 «карты географической» 92
 «мостовой булыжной» 92
 «перфузии мозаичной» 74
- Синдром
 аллографт рестриктивный 417
 апноэ обструктивного во время сна 275
 Билса 300
 Вильямса 286
 врожденной центральной альвеолярной гиповентиляции 208
 гипервентиляционный 307
 гиперсекреции гормона антидиуретического 289
 гиперэозинофильный идиопатический 69
 гиповентиляции 275
 гипоксемии острой обратимой 356
 Каплана 347
 Картагенера 289
 кислоты ретиноевой 114
 Клайнфельтера 289
 Кушинга 288
 Ламберта—Итона 295
 легкого поджато 356
 Лефгрена 54
 Леффлера 72
 личинки блуждающей 72
 Марфана 302
 Мелькерссона—Розенталя 55
 «палочек барабанных» 17
 перекрестный 362
 Пиквикский 274

- понедельник 46, 143
 промежуточный 168
 Свита 116
 «стекла матового» 17
 сухой 361
 утечки капиллярной 114
 Хеерфордта–Вальденстрема 51, 54
 Чарджа–Стросс 68
 Склеродермия системная 348
 лечение 351
 Сколиоз 299
 беременность 305
 Соматогения 315
 Сон 205
 Сопротивление бронхиальное 382
 Среднегорье 182
 Стероид анаболический 430
 Стимуляция нейромышечная электрическая 428
 Стресс
 нитрозивный 323
 оксидативный 154, 321
- Т**
- Тест апноэ сна на дому 221
 Тиреоидит 283
 Тиреотоксикоз 284
 Травма груди 174
 диагностика 178
 картина клиническая 176
 классификация 176
 лечение 179
 патогенез 174
 показания к торакотомии 180
- Трансплантация легких 405
 история 405
 критерии донора легких 414
 осложнение 416
 инфекционное 420
 особенности операции 414
 показания 409
 противопоказания 408
 селекция реципиентов 407
 типы 413
 удаление из листа ожидания 413
- Тренировка**
 гибкости 428
 интервальная 426
 конечностей верхних 427
 мускулатуры инспираторной 429
 на выносливость 425
 с сопротивлением 426
 физическая 424
- Туберкулез** 338
 диабет сахарный 282
 сочетанный с ВИЧ-инфекцией 239
 картина клиническая 242
 классификация 244
 лечение 247
 осложнения 245
 патогенез 240
 эпидемиология 239
- У**
- Угол Кобба 299
 Узелок ревматоидный 347
 Улучшение статуса нутритивного 430
 у больных с ожирением 431
- Ф**
- Феохромоцитома 289
 Фибриноген 327
 Фиброз легочный идиопатический 14, 30
 диагностика 31
 история 30
 картина клиническая 31
 критерии диагноза 32
 лечение 34
 патогенез 31
 течение 33
 эпидемиология 30
- Фиброэластоз плевропаренхиматозный идиопатический** 28
- Фобия холода** 307
- Функция легочная в условиях высокогорья** 183
- Х**
- Характеристика динамическая 383
 Храп 219
- Ш**
- Шистосомоз 73
 Шкала сонливости 219
- Э**
- Эмболия легочная 356
 Эозинофил 61
 Эозинофилия 71
 легочная 73
 лекарственная 75
 тропическая легочная 71

Научно-практическое издание

РЕСПИРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

В трех томах

Под редакцией
Александра Григорьевича **Чучалина**

2-е издание, переработанное и дополненное

Том 3

Главный редактор издательства *С.Ю. Кочетков*
Зав. редакцией *А.В. Андреева*
Менеджер проекта *А.И. Беликова*
Выпускающий редактор *И.А. Клепикова*
Корректоры *Е.И. Макеева, Л.В. Бодрова*
Компьютерная верстка *С.И. Евдокимов*
Технолог *Ю.В. Поворова*

Подписано в печать 08.08.2017. Формат 60x90 ¹/₈.
Бумага мелованная. Печать офсетная. Объем 58 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 978-5-4235-0272-0



9 785423 502720 >