

Российское
Респираторное
Общество

РЕСПИРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

Руководство

Под редакцией
академика РАН А.Г. Чучалина

Издание третье, дополненное и переработанное

Том 1



Российское
Респираторное
Общество

РЕСПИРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

Руководство

Под редакцией
академика РАН А.Г. Чучалина

Издание третье, дополненное и переработанное

Том 1

Москва
ООО «ПульмоМедиа»
2024

УДК 616.2
ББК 54.12
Р43

Настоящее издание осуществлено на личные средства профессора, академика РАН Александра Григорьевича Чучалина.

Р43 **Респираторная медицина : руководство** : в 4 т. / под ред. А. Г. Чучалина. – 3-е изд., доп. и перераб. – Москва : ПульмоМедиа, 2024. – Т. 1. – 668 с. : ил.

ISBN 987-5-6048754-9-0 (Т. 1)
ISBN 987-5-6048754-8-3

В первом томе издания представлена информация об анатомии и онтогенезе дыхательной системы, респираторной физиологии, механизмах защиты регуляции и иммунного ответа, патобиологии, методах диагностики бронхолегочных заболеваний, включая функциональные и визуальные методы. Новое издание руководства дополнено главами о регулирующей функции дыхательного центра, мукозальном иммунитете и микробиоте респираторной системы, о биологической роли оксида азота и ДНК-диагностике заболеваний респираторного тракта. Значительно расширены разделы, посвященные методам имидж-диагностики и основным клиническим синдромам в практике пульмонолога.

В настоящем издании, составленном с учетом актуальных клинических рекомендаций, рассматриваются вопросы клиники, диагностики и лечения основных заболеваний респираторной системы. Руководство предназначено для повышения квалификации широкого круга врачей: терапевтов, пульмонологов, фтизиатров, аллергологов и иммунологов, онкологов, хирургов, оториноларингологов, педиатров, инфекционистов, патологоанатомов и представителей смежных специальностей. Также издание адресовано студентам старших курсов медицинских вузов, ординаторам, аспирантам и может быть использовано в качестве учебника для подготовки к практическим занятиям и итоговой государственной аттестации.

УДК 616.2
ББК 54.12

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

ISBN 987-5-6048754-9-0 (Т. 1)
ISBN 987-5-6048754-8-3

© Коллектив авторов, 2024
© Издание на русском языке, оформление. ООО «ПульмоМедиа», 2024

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие 7
Участники издания (том 1) 9
Список сокращений и условных обозначений 14

ЧАСТЬ 1. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Раздел 1. Анатомия и онтогенез респираторной системы 17
Глава 1. Анатомия и гистология легких
С.Е. Шемяков, А.А. Федосов 18
Глава 2. Развитие легких
М.В. Самсонова, Е.Л. Туманова, М.Ю. Шахина, Ж.Р. Омарова 48

Раздел 2. Респираторная физиология 59
Глава 1. Респираторная функция легких: вентиляция, кровообращение и газообмен
З.Р. Айсанов, А.В. Черняк, Е.Н. Калманова, С.Ю. Чикина, Ж.К. Науменко, Г.В. Неклюдова 60
Глава 2. Клиническая физиология вентиляционно-перфузионных отношений
К.М. Лебединский 81
Глава 3. Механика дыхания
А.В. Черняк, З.Р. Айсанов, В.И. Козлов, С.Н. Авдеев 100
Глава 4. Кровообращение и регуляция водного баланса в легких
Г.В. Неклюдова, Ж.К. Науменко, З.Р. Айсанов 114
Глава 5. Газовый состав и кислотно-основное состояние крови
К.М. Лебединский 129
Глава 6. Регулирующая функция дыхательного центра
Н.П. Ерофеев 144
Глава 7. Физиология дыхания во время сна
А.М. Белов 170

Раздел 3. Механизмы защиты и регуляции иммунного ответа 183
Глава 1. Альвеолярный эпителий и легочный сурфактант
Л.Н. Лепеха, М.В. Ерохина, Е.К. Тарасова 184
Глава 2. Эпителий дыхательных путей и образование секрета
Т.Н. Молостова 203
Глава 3. Иммунологические аспекты респираторной медицины
Н.М. Ненашева, Ф.Ю. Гариб, А.П. Ризопулу 221
Глава 4. Мукозальный иммунитет
О.А. Свитич, М.П. Костинов, И.А. Баранова, Н.О. Крюкова 242
Глава 5. Макрофаги и дендритные клетки легких
Л.Н. Лепеха, М.В. Ерохина 249
Глава 6. Микробиота респираторной системы
И.О. Стома 264

Раздел 4. Патобиология респираторной системы 269
Глава 1. Общая и частная патология легких
А.Л. Черняев, М.В. Самсонова 270
Глава 2. Роль дисфункции эндотелия в развитии хронической обструктивной патологии легких
В.А. Невзорова, Т.А. Бродская, Л.Г. Присеко 299
Глава 3. Биологическая роль оксида азота
А.Ф. Ванин 318
Глава 4. Гиперреактивность дыхательных путей
Ю.М. Перельман, А.Г. Приходько 330

ЧАСТЬ 2. ДИАГНОСТИКА РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Раздел 5. Методы диагностики 349
Глава 1. История заболевания и физикальное обследование
Е.В. Бобков 350
Глава 2. Диагностические вопросники и шкалы
Д.Г. Солдатов 375
Глава 3. Микробиологическая диагностика при легочных заболеваниях
М.Ю. Чернуха, Л.Р. Аветисян 394
Глава 4. Методы визуализации
И.Е. Тюрин 415
Глава 5. Диагностическая и лечебная бронхоскопия
И.В. Сивокозов 438
Глава 6. Торакоскопия
Е.А. Тарабрин, А.П. Фабрика, В.А. Савельева 454
Глава 7. Ультразвуковые методы в пульмонологии
Г.В. Неклюдова, Ж.К. Науменко, В.А. Новиков, Г.М. Галстян, Е.Н. Паровичникова 460
Глава 8. ДНК-диагностика заболеваний респираторного тракта
Е.И. Кондратьева, О.А. Щагина 473

Раздел 6. Функциональные исследования 481
Глава 1. Функциональные тесты в пульмонологии: измерение вентиляционной функции
З.Р. Айсанов, А.В. Черняк, Ю.М. Перельман, Е.Н. Калманова, С.Ю. Чикина, Г.В. Неклюдова, Ж.К. Науменко, А.Г. Приходько 482
Глава 2. Нагрузочное тестирование в клинической практике 508
2.1. Физиология мышечной деятельности и кардиореспираторный нагрузочный тест
А.В. Черняк, З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова 508
2.2. Внелабораторные нагрузочные тесты в пульмонологии
С.Ю. Чикина 523

Раздел 7. Основные клинические синдромы в практике врача-пульмонолога 537
Глава 1. Одышка
С.Ю. Чикина, Н.В. Трушенко 538
Глава 2. Кашель
А.А. Зайцев, А.В. Будневский, О.Н. Бродская 549
Глава 3. Боль в грудной клетке
Д.Г. Солдатов, Н.В. Трушенко 572
Глава 4. Лихорадочный синдром
И.А. Баранова 586
Глава 5. Бронхообструктивный синдром
И.В. Демко, В.Н. Марченко, Н.Л. Шапорова 599
Глава 6. Легочные кровотечения: диагностика и эндоваскулярное лечение
Л.С. Коков, Ю.Д. Волынский, М.М. Абакумов, Е.А. Тарабрин, Ш.Н. Даниелян, Р.Ш. Муслимов, О.В. Квардакова 607
Глава 7. Синдром гипервентиляции
Ю.М. Перельман 621

Раздел 8. Рентгенологические симптомы и синдромы в практике врача-пульмонолога 627
Глава 1. Рентгенологические симптомы заболеваний и патологических состояний
И.Е. Тюрин 628
Глава 2. Рентгенологические синдромы заболеваний органов дыхания
И.Е. Тюрин 655

CONTENTS

Preface 7
Authors of volume 1 9
Abbreviations used in this guidelines 14

PART 1. GENERAL PRINCIPLES OF RESPIRATORY MEDICINE

Part 1. Anatomy and ontogenesis of respiratory system 17
Chapter 1. Anatomy and histology of lungs
Sergey E. Shemyakov, Alexey A. Fedosov 18
Chapter 2. Development of lungs
Maria V. Samsonova, Elena L. Tumanova, Marina Yu. Shakhina, Zhanna R. Omarova 48

Section 2. Physiology of respiration 59
Chapter 1. Lung respiratory function: ventilation, circulation and gas exchange
Zaurbek R. Aisanov, Alexander V. Cherniak, Elena N. Kalmanova,Svetlana Yu. Chikina, Zhanna K. Naumenko, Galina V. Nekludova 60
Chapter 2. Clinical physiology of ventilation-perfusion ratios
Konstantin M. Lebedinskii 81
Chapter 3. Mechanics of respiration
Alexander V. Cherniak, Zaurbek R. Aisanov, Valentin I. Kozlov, Sergey N. Avdeev 100
Chapter 4. Circulation and regulation of water balance in the lungs
Galina V. Nekludova, Zhanna K. Naumenko, Zaurbek R. Aisanov 114
Chapter 5. Blood gasses and acid-base balance
Konstantin M. Lebedinskii 129
Chapter 6. Regulatory function of the respiratory center
Nikolai P. Erofeev 144
Chapter 7. Physiology of respiration during sleep
Alexander M. Belov 170

Section 3. Immune defense mechanisms and regulation of immune response 183
Chapter 1. Alveolar epithelium and pulmonary surfactant
Larisa N. Lepekha, Maria V. Erokhina, Ekaterina K. Tarasova 184
Chapter 2. Airway epithelium and production of the secretions
Tatiana N. Molostova 203
Chapter 3. Immunological aspects of respiratory medicine
Natal'ya M. Nenasheva, Firuz Yu. Garib, Anna P. Rizopulu 221
Chapter 4. Mucosal immunity
Oxana A. Svitich, Mikhail P. Kostinov, Irina A. Baranova, Nadezhda O. Kryukova 242
Chapter 5. Pulmonary macrophages and dendritic cells
Larisa N. Lepekha, Maria V. Erokhina 249
Chapter 6. Microbiota of respiratory system
Igor O. Stoma 264

Section 4. Pathobiology of respiratory system 269
Chapter 1. General and clinical pathology of the lung
Andrey L. Cherniaev, Maria V. Samsonova 270
Chapter 2. Role of endothelial dysfunction in development of chronic obstructive pulmonary conditions
Vera A. Nevzorova, Tat'yana A. Brodskaya, Lyudmila G. Priseko 299
Chapter 3. Biological role of nitrous oxide
Anatoly F. Vanin 318
Chapter 4. Airway hyperresponsiveness
Juliy M. Perel'man, Anna G. Prikhodko 330

PART 2. DIAGNOSIS OF RESPIRATORY DISEASES

Section 5. Diagnostic methods 349
Chapter 1. Medical history and physical examination
Evgeniy V. Bobkov 350
Chapter 2. Diagnostic questionnaires and scales
Dmitry G. Soldatov 375
Chapter 3. Microbiological assays for diagnosis of lung disease
Marina Yu. Chernukha, Lusine R. Avetisyan 394
Chapter 4. Imaging methods
Igor' E. Tyurin 415
Chapter 5. Diagnostic and therapeutic bronchoscopy
Ilya V. Sivokozov 438
Chapter 6. Thoracoscopy
Evgeniy A. Tarabrin, Andrey P. Fabrika, Valeria A. Savelieva 454
Chapter 7. Ultrasound methods in pulmonology
Galina V. Nekludova, Zhanna K. Naumenko, Viacheslav A. Novikov, Gennady M. Galstyan, Elena N. Parovichnikova 460
Chapter 8. DNA-based diagnostics of respiratory diseases
Elena I. Kondrat'eva, Olga A. Shchagina 473

Section 6. Functional tests 481
Chapter 1. Functional tests in pulmonology: measurement of pulmonary ventilation function
Zaurbek R. Aisanov, Alexander V. Cherniak, Juliy M. Perel'man, Elena N. Kalmanova, Svetlana Yu. Chikina, Galina V. Nekludova, Zhanna K. Naumenko, Anna G. Prikhodko 482
Chapter 2. Stress tests in clinical practice 508
2.1. Physiology of muscle performance and cardiorespiratory stress test
Alexander V. Cherniak, Zaurbek R. Aisanov, Elena N. Kalmanova 508
2.2. Non-laboratory stress tests in pulmonology
SvetlanaYu. Chikina 523

Section 7. Principal clinical syndromes in the practice of pulmonologist 537
Chapter 1. Dyspnea
Svetlana Yu. Chikina, Natalia V. Trushenko 538
Chapter 2. Cough
Andrey A. Zaitsev, Andrey V. Budnevsky, Olga N. Brodskaya 549
Chapter 3. Chest pain
Dmitry G. Soldatov, Natalia V. Trushenko 572
Chapter 4. Fever syndrome
Irina A. Baranova 586
Chapter 5. Broncho-obstructive syndrome
Irina V. Demko, Valeriy N. Marchenko, Nataliia L. Shaporova 599
Chapter 6. Pulmonary hemorrhage: diagnosis and endovascular treatment
Leonid S. Kokov, Yuriy D. Volynskiy, Mikhail M. Abakumov, Evgeniy A. Tarabrin, Shagen N. Danielyan, Rustam Sh. Muslimov, Olga V. Kvardakova 607
Chapter 7. Hyperventilation syndrome
Juliy M. Perel'man 621

Section 8. Radiological signs and syndromes in the practice of pulmonologist 627
Chapter 1. Radiological signs of diseases and conditions
Igor' E. Tyurin 628
Chapter 2. Radiological syndromes of respiratory diseases
Igor' E. Tyurin 655

ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящее руководство отражает современные представления об этиологии и патогенезе заболеваний органов дыхания. В нем объединены опыт и знания ведущих российских ученых, работающих в разных областях фундаментальной и клинической медицины, включая анатомию, физиологию, иммунологию и аллергологию, генетику, молекулярную биологию, инфектологию, вирусологию, реаниматологию, хирургию, патоморфологию и собственно пульмонологию. Необходимость подготовки значительно дополненного и переработанного издания продиктована динамикой развития как медицинской науки в целом, так и респираторной медицины в частности. В последние годы произошли стремительные изменения, связанные с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19), накоплением данных по генетике легочных заболеваний, новыми вызовами, с которыми сталкиваются врачи в своей работе. Новая версия руководства охватывает множество аспектов, которые по тем или иным причинам не были освещены ранее. Вдвое увеличился авторский коллектив и расширилась география авторов, представляющих основные пульмонологические школы России.

По сравнению с предыдущими изданиями, существенно расширен раздел по анатомии и онтогенезу легких. В главе, написанной С.Е. Шемяковым и А.А. Федосовым, крайне подробно рассмотрены структура и функции легочной ткани с учетом гистологического строения различных ее участков. Тему развития легких раскрывают М.В. Самсонова и соавт. – примечательно, что этот материал находится на стыке интересов врачей, специализирующихся на работе с различными возрастными категориями: неонатологов, педиатров, геронтологов.

Объемно представлена респираторная физиология. Ее изучение получило новое развитие в период пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и связано в том числе с осложнениями заболевания – фиброзом легких и дыхательной недостаточностью вследствие рестриктивных нарушений респираторной функции. Кроме того, по сообщениям многих авторов, в разных странах мира растет число пациентов с фибротическими процессами. В свете этих тенденций представляют ценность главы З.Р. Айсанова и коллег, посвященные механике дыхания, вентиляции, газообмену и соответствующим скрининговым методам. Тема кровообращения в малом круге актуальна в связи с легочной гипертензией, которой подвержен примерно 1% мирового населения, по данным ВОЗ. Наработки в этой области имеют большое значение и для теоретической, и для практической медицины – в том, что касается постановки диагноза и подбора методов лечения. Хотелось бы отметить участие К.М. Лебединского, одного из национальных лидеров в области реаниматологии, предоставившего обстоятельные материалы по вентиляционно-перфузионным отношениям и физиологии кислотно-основного обмена. Благодаря вкладу Н.П. Ерофеева читатель получит глубокое представление о центрах головного мозга, регулирующих ритм и паттерн дыхания. Вопросы изменения дыхания во время сна досконально рассмотрены А.М. Беловым.

Среди новаций в разделе, посвященном регуляции иммунного ответа, – глава О.А. Свитич и соавт. о роли мукозального иммунитета. Диагностика и коррекция его дефектов – значимое направление, развитие которого позволит оптимизировать тактику ведения пациентов в рамках комплексного подхода. Актуальные данные о микробиоте дыхательных путей представлены И.О. Стомой.

В особый раздел выделена патобиология респираторной системы, без которой на современном этапе невозможно понимание процессов, происходящих в органах дыхания. Здесь рассматривается актуальный вопрос о роли дисфункции эндотелия при обструктивных заболеваниях органов дыхания. Также следует отметить большую подробную главу о влиянии оксида азота на регуляцию легочной функции, написанную А.Ф. Ваниным – одним из мировых лидеров в этой области.

Значительно пересмотрен и дополнен раздел, посвященный диагностике респираторных заболеваний. Хорошим подспорьем для практикующего врача станут рекомендации Е.В. Бобкова по физикальному осмотру пациента, исчерпывающий обзор вопросников и диагностических шкал, подготовленный Д.Г. Солдатовым, работы по микробиологической, визуальной, генетической диагностике, а также главы И.Е. Тюрина по рентгенологии, снабженные богатым иллюстративным материалом. Детально представлены основные синдромы, с которыми сталкиваются врачи-пульмонологи в повседневной практике: одышка, кашель, боль в грудной клетке, лихорадка, гипервентиляция, легочные кровотечения, бронхообструктивный синдром.

Самая обширная часть руководства – клиническая – полностью актуализирована и детализирована в соответствии с требованиями и вызовами современной практической медицины. Авторами рассмотрены клиника и методы лечения разнообразных форм легочной патологии: начиная от наиболее распространенных (бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, бронхиолитов) до интерстициальных, неопластических, инфекционных заболеваний, а также редких и генетических (муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия,

синдром Картагенера и др.). Достаточно полно представлена проблематика, связанная с COVID-19. Так, А.В. Гореловым описаны клинические проявления инфекции SARS-CoV-2, явившейся причиной последней пандемии. В других материалах по этой теме уделено особое внимание постковидному синдрому и пневмонии, ассоциированной с COVID-19. В значительной степени расширен раздел по методам респираторной поддержки. Также в настоящем руководстве представлены расширенные данные по медицинской экспертизе.

Новое четырехтомное издание отражает многообразие современных подходов в области респираторной медицины на фундаментальном уровне. При этом авторский коллектив видел своей задачей создание руководства, максимально удобного для практической работы, где врачи могли бы получить информацию по рациональной диагностике и эффективному и безопасному ведению пациентов с самыми разными заболеваниями. Кроме того, издание может служить учебником для студентов-старшекурсников, ординаторов и аспирантов медицинских вузов при подготовке к практическим занятиям, экзаменам и итоговой государственной аттестации. Авторы надеются, что подготовленные ими материалы будут полезны представителям различных врачебных специальностей, желающим повысить квалификацию и достичь высокого уровня профессиональной компетентности. Любые замечания и предложения по совершенствованию данного руководства будут с благодарностью приняты авторами и учтены при переиздании.

Главный редактор руководства,
председатель правления Российского респираторного общества,
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
А.Г. Чучалин

УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ

Главный редактор

Чучалин Александр Григорьевич – академик Российской академии наук, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Авторский коллектив тома 1

Абакумов Михаил Михайлович – д. м. н., профессор, советник директора ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения Москвы

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации

Аветисян Лусине Ремуальдовна – д. м. н., зав. лабораторией эпидемиологии оппортунистических инфекций ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Баранова Ирина Александровна – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Белов Александр Михайлович – д. м. н., профессор, зав. кабинетом сомнологии ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации»

Бобков Евгений Валерьевич – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Бродская Ольга Наумовна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Бродская Татьяна Александровна – д. м. н., профессор департамента клинической медицины Школы медицины и наук о жизни ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»

Будневский Андрей Валериевич – д. м. н, профессор; проректор по научно-инновационной деятельности, зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заслуженный изобретатель Российской Федерации

Ванин Анатолий Федорович – д. б. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории физической химии биополимеров ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики имени Н.Н. Семенова» Российской академии наук

Волынский Юрий Донович – д. м. н., профессор; в 1995–1997 гг. – зам. директора по науке Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии Комитета здравоохранения Москвы; профессор кафедры рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Галстян Геннадий Мартинович – д. м. н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Гариб Фируз Юсупович – д. м. н., профессор кафедры аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Даниелян Шаген Николаевич – д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения Москвы

Демко Ирина Владимировна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; зав. легочно-аллергологическим центром КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница»; главный пульмонолог Сибирского федерального округа и Министерства здравоохранения Красноярского края

Ерофеев Николай Павлович – д. м. н., профессор кафедры физиологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Ерохина Мария Владиславовна – д. б. н., доцент, заместитель заведующего кафедрой клеточной биологии и гистологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; зав. лабораторией клеточной биологии отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Зайцев Андрей Алексеевич – д. м. н., профессор; главный пульмонолог Министерства обороны Российской Федерации; главный пульмонолог ФКГУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; зав. кафедрой пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; заслуженный врач Российской Федерации

Калманова Елена Николаевна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; зав. отделением функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва» Департамента здравоохранения города Москвы

Квардакова Ольга Викторовна – к. м. н., врач-рентгенолог высшей квалификационной категории рентгеновского отделения ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения Москвы

Козлов Валентин Иванович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой анатомии человека Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; заслуженный деятель науки Российской Федерации

Коков Леонид Сергеевич – д. м. н., профессор, академик РАН; руководитель научного отдела неотложной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения Москвы; зав. кафедрой рентгенэндоваскулярной и сосудистой хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кондратьева Елена Ивановна – д. м. н., профессор, врач высшей категории; зав. кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; зам. директора по науке ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области

Костинов Михаил Петрович – д. м. н., член-корр. РАН, профессор ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Крюкова Надежда Олеговна – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Лебединский Константин Михайлович – д. м. н., зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии имени В.Л. Ваневского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения

Российской Федерации; главный научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»

Лепеха Лариса Николаевна – д. б. н., профессор, главный научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Марченко Валерий Николаевич – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Молостова Татьяна Николаевна – к. м. н., ведущий научный сотрудник организационно-методического отдела по аллергологии-иммунологии и пульмонологии ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения Москвы

Муслимов Рустам Шахисмаилович – к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения лучевой диагностики ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения Москвы

Науменко Жанна Константиновна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач функциональной диагностики отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва»

Невзорова Вера Афанасьевна – д. м. н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный терапевт Дальневосточного федерального округа

Неклюдова Галина Васильевна – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства

Ненашева Наталья Михайловна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Новиков Вячеслав Александрович – к. м. н., зав. отделением анестезиологии-реанимации с кабинетом общего обезболивания ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Омарова Жанна Рубеновна – ассистент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Паровичникова Елена Николаевна – д. м. н., профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-гематолог Министерства здравоохранения Российской Федерации

Перельман Юлий Михайлович – д. м. н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук; руководитель лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»

Присеко Людмила Григорьевна – преподаватель Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Приходько Анна Григорьевна – д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»

Ризопулу Анна Панаётовна – д. б. н., референт Президиума Российской академии наук

Савельева Валерия Андреевна – ассистент кафедры госпитальной хирургии № 2 ФГАОУ ВО «Первый

Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Самсонова Мария Викторовна – д. м. н., зав. лабораторией патологической анатомии ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы

Свитич Оксана Анатольевна – д. м. н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук; директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»

Сивокозов Илья Владимирович – к. м. н., зав. отделением эндоскопии Центра диагностики и реабилитации органов дыхания ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Солдатов Дмитрий Германович – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Стома Игорь Олегович – д. м. н., профессор, ректор учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», Республика Беларусь

Тарабрин Евгений Александрович – д. м. н., зав. кафедрой госпитальной хирургии № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист – торакальный хирург Департамента здравоохранения Москвы; главный научный сотрудник ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения Москвы

Тарасова Екатерина Константиновна – магистр биол. наук, младший научный сотрудник лаборатории клеточной биологии отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Трушенко Наталья Владимировна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Туманова Елена Леонидовна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Тюрин Игорь Евгеньевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой рентгенологии и радиологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист по лучевой и инструментальной диагностике Министерства здравоохранения Российской Федерации

Фабрика Андрей Павлович – ассистент кафедры госпитальной хирургии № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федосов Алексей Анатольевич – к. м. н., доцент кафедры анатомии человека Института анатомии и морфологии им. академика Ю.М. Лопухина ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Чернуха Марина Юрьевна – д. м. н., зав. лабораторией молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Черняев Андрей Львович – д. м. н., профессор, зав. отделом фундаментальной пульмонологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»; профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; врач функциональной

диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва» Департамента здравоохранения Москвы

Чикина Светлана Юрьевна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Шапорова Наталия Леонидовна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист по общей врачебной практике (семейной медицине) Ленинградской области

Шахина Марина Юрьевна – к. м. н., старший научный сотрудник патологоанатомического отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Шемяков Сергей Евгеньевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой анатомии человека Института анатомии и морфологии им. академика Ю.М. Лопухина ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Щагина Ольга Анатольевна – к. м. н., зав. лабораторией молекулярно-генетической диагностики № 1, ведущий научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики, доцент кафедры молекулярной генетики и биоинформатики Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ААГ – атипичная аденоматозная гиперплазия
ААТ – α_1-антитрипсин
АД – артериальное давление
АМ – альвеолярные макрофаги
АП – анаэробный порог
АПГ – ангиопульмонография
АПК – антигенпрезентирующие клетки
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АР – аллергический ринит
АРЛ – антагонисты рецепторов лейкотриенов
АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия
АТ – антитело
АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
АтД – атопический дерматит
АФБ – аутофлюоресцентная бронхоскопия
АФК – активные формы кислорода
АЭ – альвеолярный эпителий
БА – бронхиальная астма
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
БАПЗ – бронхиолярно-альвеолярная переходно-клеточная зона
БАС – бронхоальвеолярный смыв
БГР – бронхиальная гиперреактивность
БГСА – β-гемолитический стрептококк группы А
БМ – базальная мембрана БК – базальная клетка
БЭ – бронхоэктазы
ВАШ – визуально-аналоговая шкала
ВДП – верхние дыхательные пути
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВН – временная нетрудоспособность
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВПН – вентиляционно-перфузионные неравномерности
ВПО – вентиляционно-перфузионные отношения
ГВС – гипервентиляционный синдром
ГДП – гиперреактивность дыхательных путей
ГКС – глюкокортикостероиды
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор
ДАП – диффузное альвеолярное повреждение
ДД – дисфункциональное дыхание
ДДАХ – длительнодействующие антихолинергетики
ДДБА – длительнодействующие β_2-агонисты
ДДБД – длительнодействующие бронходилататоры
ДИ – доверительный интервал
ДК – дендритные клетки
ДКТ – длительная кислородотерапия
ДН – дыхательная недостаточность
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДО – дыхательный объем
ДПБ – диффузный панбронхиолит
ДПН – деформация перегородки носа
ДСЛ – диффузионная способность легких
$Е_{вд.}$ – емкость вдоха
ЖЕЛ – жизненная емкость легких
ЗСН – застойная сердечная недостаточность
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких
ИИО – исходный индекс одышки
ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония
ИЛФ – идиопатический легочный фиброз
ИМТ – индекс массы тела
ИОС – импульсная осциллометрия
ИР – интервенционная радиология
ИМ – интерстициальные макрофаги
ИФА – иммуноферментный анализ
КВ – контрастное вещество
КДАХ – короткодействующий антихолинергический (препарат)
КДБА – короткодействующие β_2-агонисты
КДБД – короткодействующие бронходилататоры
КДП – клещи домашней пыли
КОС – кислотно-основное состояние
КРНТ – кардиореспираторный нагрузочный тест
КСФ-М – макрофагальный колониестимулирующий фактор
КТ – компьютерная томография
ЛА – легочная артерия
ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз легких
ЛЖ – левый желудочек
ЛН – листок нетрудоспособности
ЛПС – липополисахариды
ЛС – легочный сурфактант
МБТ – микобактерии туберкулеза
МВ – муковисцидоз
МВЛ – максимальная вентиляция легких
МЕТ – метаболический эквивалент
МЛ – макрофаги легких
МОС – максимальная объемная скорость
МР – магнитно-резонансный
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСЭ – медико-социальная экспертиза
МФ – мононуклеарные фагоциты

МФБ – миофибробласты
НАДФ – восстановленный никотинамидаденин-динуклеотидфосфат
НВЛ – неинвазивная вентиляция легких
НДП – нижние дыхательные пути
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
НСК – ниши стволовых клеток
НТ – нагрузочный тест
НФМО – неферментирующий микроорганизм
ОБ – облитерирующий бронхиолит
ОБОП – облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией
ОДН – острая дыхательная недостаточность
ОЕЛ – общая емкость легких
ОИП – обычная интерстициальная пневмония
ОКС – острый коронарный синдром
ОНП – околоносовые пазухи
ОО – остаточный объем
ООЛ – остаточный объем легких
ОПТ – осмиофильное пластинчатое тельце
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОС – острый синусит
$ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ОШ – отношение шансов
ПАВ – поверхностно-активные вещества
ПЖ – правый желудочек
ПИ – порошковый ингалятор
ПЛО – послеоперационные легочные осложнения
ПН – поверхностное натяжение
$ПОС_{выд.}$ – пиковая объемная скорость выдоха
ПП – правое предсердие
ПРС – произведение расстояния и сатурации
ПСВ – пиковая скорость выдоха
ПЦД – первичная цилиарная дискинезия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РБ – респираторный бронхиолит
РДС – респираторный дистресс-синдром
РИФ – реакция иммунофлюоресценции
РНД – радионуклидная диагностика
РНК – рибонуклеиновая кислота
РО – респираторный отдел
$РО_{вд.}$ – резервный объем вдоха
$РО_{выд.}$ – резервный объем выдоха
РП – реабилитационный потенциал
РС – респираторно-синцитиальный
РФП – радиофармацевтический препарат
РЭ – реснитчатый эпителий
САК – сурфактантный альвеолярный комплекс
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СК – секреторные клетки
СКВ – системная красная волчанка
СЛИТ – сублингвальная иммунотерапия
СН – сердечная недостаточность
СОБ – синдром обструктивного бронхиолита
$СОС_{25–75}$ – средняя объемная скорость выдоха на уровне 25–75% ФЖЕЛ
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТИО – транзиторный индекс одышки
ТК – тучные клетки
ТМ – тубулярный миелин
ТПХ – трансплантат против хозяина
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
УЗ – ультразвуковой
УЗИ – ультразвуковое исследование
УО – ударный объем
ФА – фагоцитарная активность
ФБ – фолликулярный бронхиолит
ФВД – функция внешнего дыхания
ФДЭ – фосфодиэстераза
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ФКР – фактор роста кератиноцитов
ФЛ – фосфолипид
ФОЕ – функциональная остаточная емкость
ФП – фибрилляция предсердий
ФРФ – фактор роста фибробластов
ФХ – фосфатидилхолин
ХБОД – хронические болезни органов дыхания
ХГЗ – хроническое гранулематозное заболевание
ХДН – хроническая дыхательная недостаточность
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХРОЛ – хирургическая редукция объема легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
Цис-ЛТ – цистеиниловые лейкотриены
ЦК – цитокератин
ЦМВ – цитомегаловирус
ЧД – частота дыхания
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ШТВН – шаттл-тест с возрастающей нагрузкой
ШТПН – шаттл-тест с постоянной нагрузкой
ЭАА – экзогенный аллергический альвеолит
ЭД – эндотелиальная дисфункция
ЭКГ – электрокардиограмма, электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
6-МР – расстояние в метрах, пройденное пациентом за 6 мин
6-МШТ – 6-минутный шаговый тест
АСТ – α_1-антихимотрипсин
ANCA – антитела к цитоплазме нейтрофилов
ATS – Американское торакальное общество
BCR – рецептор В-лимфоцита
bFGF – основной фактор роста фибробластов
CaO_2 – содержание кислорода в артериальной крови

CAT – тест оценки ХОБЛ
CcO_2 – концентрация кислорода в капиллярном кровотоке
CvO_2 – содержание кислорода в смешанной венозной крови
DALY – год жизни, измеренный или потерянный в связи с нетрудоспособностью
DAMP – молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждениями
DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода
EGF – эпидермальный фактор роста
EGFR – рецептор эпидермального фактора роста
eNOS – эндотелиальная NO-синтаза
ERS – Европейское респираторное общество
FeNO – выдыхаемая концентрация оксида азота
G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
GINA – глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы
GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
GWAS – полногеномный анализ ассоциаций
HLA – человеческий лейкоцитарный антиген
HU – число Хаунсфилда
IFN – интерферон
Ig – иммуноглобулин
IL – интерлейкин
ILC – врожденные лимфоидные клетки
iNOS – индуцибельная NO-синтаза
ITIM – ингибирующий тирозинсодержащий мотив иммунорецепторов
LD – летальная доза
MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа
MBL – маннозосвязывающий лектин
MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1
MHC – главный комплекс гистосовместимости
mMRC – модифицированная шкала Британского медицинского совета
MRC – шкала Британского медицинского совета
MRS – метициллинрезистентный золотистый стафилококк
MUC – муцин
MZB – В-клетки маргинальной зоны селезенки
NET – нейтрофильная экстрацеллюлярная ловушка
NHLBI – Национальный институт сердца, легких и крови
NKT – естественные киллерные Т-клетки
NK-клетки – естественные киллеры
NOS – NO-синтаза
$P_{A–a}O_2$ – альвеолярно-артериальный градиент кислорода
P_aCO_2 – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
P_ACO_2 – парциальное давление углекислого газа в альвеолярном воздухе
PAMP – патогенассоциированные молекулярные паттерны
P_aO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови
P_AO_2 – парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе
PCNA – ядерный антиген пролиферирующих клеток
PCO_2 – парциальное давление углекислого газа
PDGF – тромбоцитарный фактор роста
$PetCO_2$ – конечно-экспираторное парциальное давление углекислого газа
PGD2 – простагландин D2
PLA – давление в левом предсердии
PN_2 – парциальное давление азота
PO_2 – парциальное давление кислорода
PPA – систолическое давление в легочной артерии
P_{pl} – плевральное давление
PPV – венозное давление
PRR – паттерн-распознающие рецепторы
$P_{рот.}$ – давление в ротовой полости
Qc – кровоток в легочных капиллярах
QT – общий легочный кровоток
R_{aw} – сопротивление дыхательных путей
RCRI – пересмотренный индекс сердечно-сосудистого риска
RER – отношение респираторного обмена
RQ – респираторный коэффициент
SaO_2 – насыщение артериальной крови кислородом
SCV – фенотип мелких колоний
SMA – гладкомышечный актин
SNP – однонуклеотидные замены
SP – сурфактантные протеины
SpO_2 – сатурация кислородом
STS – Общество торакальной хирургии
TCR – Т-клеточный рецептор
TFH – Т-фолликулярные хелперные клетки
TGF-β – трансформирующий фактор роста-β
TIMP – тканевый ингибитор металлопротеиназ
TL_{CO} – трансфер-фактор
TLR – *Toll*-подобные рецепторы
TNF – фактор некроза опухоли
TNM – классификация злокачественных опухолей (T – опухоль, N – лимфатический узел, M – метастаз)
$V'CO_2$ – выделение углекислого газа
V′E –минутная вентиляция
$V'O_2$ – потребление кислорода
$V'O_{2max}$ – максимальное потребление кислорода
$V'O_{2peak}$ – пиковое потребление кислорода
VA – альвеолярный объем
VCO_2 – продукция углекислого газа
VD – объем мертвого пространства
Ve – минутная вентиляция
VL – объем легких

ЧАСТЬ 1

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

РАЗДЕЛ 1

АНАТОМИЯ И ОНТОГЕНЕЗ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-18-47

ГЛАВА 1. АНАТОМИЯ И ГИСТОЛОГИЯ ЛЕГКИХ

С.Е. Шемяков, А.А. Федосов

CHAPTER 1. ANATOMY AND HISTOLOGY OF LUNGS

Sergey E. Shemyakov, Alexey A. Fedosov

Дыхательная (респираторная) система представляет собой комплекс органов, которые обеспечивают внешнее дыхание – газообмен между внешней средой и кровью легочных капилляров. Обмен газов между кровью и тканями или клетками (внутреннее дыхание) реализуется сердечно-сосудистой системой. С учетом особенностей строения и выполняемых функций в дыхательной системе традиционно выделяют два отдела: воздухоносный и респираторный.

Воздухоносный отдел (кондукторный отдел, воздухоносные пути, дыхательные пути) – совокупность органов, проводящих воздух и обеспечивающих его непрерывное поступление в респираторный отдел. Через ноздри воздух попадает в полость носа, затем через хоаны – в носовую и ротовую части глотки, а далее через гортань, трахею и бронхи он проходит в легкие. Проведение воздуха по воздухоносным путям сопровождается его кондиционированием (очищением от инородных частиц и микроорганизмов, увлажнением и нагреванием или охлаждением до температуры внутренней среды организма) и анализом пахучих веществ. Анатомически дыхательные пути подразделяют на верхние и нижние [1]. К верхним дыхательным путям относят органы дыхательной системы, расположенные выше входа в гортань: полость носа, носовую и ротовую части глотки. Кроме того, с полостью носа сообщаются околоносовые пазухи (параназальные синусы). Органы дыхательной системы, которые расположены ниже входа в гортань, принято относить к нижним дыхательным путям (гортань, трахея, бронхи). Топографически воздухоносные пути подразделяют на внелегочные (полость носа, носоглотка, ротоглотка, гортань, трахея, главные бронхи) и внутрилегочные (внутрилегочные бронхи и терминальные бронхиолы) [2, 3].

Респираторный отдел – это совокупность структур легких, главной функцией которых является газообмен. Дыхательные органы – легкие включают в себя внутрилегочные воздухоносные пути и респираторный отдел (респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы, альвеолярные мешочки) [4–6].

В настоящей главе будут рассмотрены морфофункциональные особенности трахеобронхиального дерева (трахеи, бронхов, терминальных бронхиол), респираторного отдела, а также описаны закономерности кровоснабжения легких, венозного и лимфатического оттока, иннервации легких. Кроме того, представлена макро- и микроскопическая характеристика плевры и диафрагмы.

Трахея

Особенностью строения воздухоносных путей является наличие в их стенках плотных элементов, формирующих жесткий каркас, – костей и хрящей, с которым связаны слизистая оболочка или подслизистая основа. Описанная структурная организация органов, относящихся к воздухоносным путям, препятствует спадению их стенок в фазе вдоха (когда в дыхательных путях создается отрицательное давление), и воздух, несмотря на резкую смену давления, свободно проходит через дыхательные пути при вдохе и выдохе [2, 4, 6].

Трахея представляет собой непарный полый трубчатый орган, соединяющий гортань с главными бронхами. Длина трахеи у взрослого человека составляет 10–13 см, внешний диаметр – от 1,5 до 3,0 см (у женщин средний диаметр – около 1,5 см, у мужчин – 2 см). В фазе выдоха в грудной полости создается положительное давление, которое способствует уменьшению просвета трахеи, что особенно выражено при форсированном выдохе (физиологическое уменьшение площади поперечного сечения трахеи может достигать 50%). Трахея расположена в области шеи (шейная часть составляет около $^{1}/_{3}$ длины органа) и в грудной полости (грудная часть – нижние $^{2}/_{3}$ органа – лежит в верхнем средостении, надбифуркационный отдел трахеи – в среднем нижнем средостении). Скелетотопически трахея начинается на уровне нижнего края VI шейного позвонка, а на уровне IV–V грудных позвонков она делится на два главных бронха (бифуркация трахеи), угол между которыми составляет 55–65° [1, 7, 8]. В области бифуркации в полость трахеи вдается выступ – киль трахеи. По данным разных авторов, положение бифуркации трахеи у человека может коррелировать с возрастом, полом, а также иметь индивидуальные особенности [7]. У грудных детей бифуркация трахеи расположена на уровне III грудного позвонка, в возрасте 2–6 лет соответствует IV–V грудным позвонкам, в 7–12 лет

находится на уровне V–VI грудных позвонков. У женщин бифуркация трахеи, как правило, соответствует V грудному позвонку, у мужчин – хрящу между V и VI грудными позвонками. Шейная часть трахеи спереди и сбоку прикрыта щитовидной железой, подподъязычными мышцами (мышцами шеи, расположенными ниже подъязычной кости, – грудинощитовидной и грудиноподъязычной) и фасциями шеи – предтрахеальной пластинкой шейной фасции. По сторонам от трахеи расположен основной (главный) сосудисто-нервный пучок шеи (общая сонная артерия, внутренняя яремная вена, блуждающий нерв). Впереди грудной части трахеи лежат рукоятка грудины, тимус, дуга аорты, левая плечеголовная вена и начало плечеголовного ствола. Позади трахеи на всем протяжении располагается пищевод [9].

Как и все воздухоносные пути, трахея имеет плотную стенку, обеспечивающую каркасную функцию. Трахеальный остов сформирован хрящевыми полукольцами (хрящами трахеи), количество которых в среднем от 16 до 20 [1]. Хрящи трахеи представляют собой пластинки гиалинового хряща, которые охватывают $^{2}/_{3}$ окружности трахеальной трубки, формируя переднебоковые отделы ее стенки. Соседние хрящи трахеи связаны друг с другом кольцевыми связками из плотной оформленной соединительной ткани. Хрящи трахеи, соединенные между собой кольцевыми связками, формируют волокнисто-хрящевую оболочку органа. На задней поверхности трахеи хрящи не замкнуты и соединены плотной оформленной соединительной тканью с большим количеством гладких миоцитов, формирующих перепончатую стенку. Такое строение обеспечивает беспрепятственное прохождение пищевого комка по пищеводу, который прилежит к задней стенке трахеи.

Стенка трахеи имеет единый план строения, характерный для воздухоносных путей: слизистая оболочка, подслизистая основа, волокнисто-хрящевая (волокнисто-мышечно-хрящевая) и адвентициальная оболочки [2, 4, 6, 10, 11].

Слизистая оболочка трахеи новорожденного и взрослого со стороны поверхности покрыта респираторным эпителием (однослойным многорядным столбчатым реснитчатым эпителием), под которым лежит собственная пластинка слизистой оболочки из рыхлой волокнистой соединительной ткани (РВСТ), как показано на рис. 1.

Некоторые морфологи не выделяют в стенке трахеи подслизистую основу, что можно объяснить отсутствием в слизистой оболочке мышечной пластинки и переходом ее без резкой границы в подслизистую основу. Вместе с тем в эпителии слизистой оболочки трахеи новорожденных млекопитающих, в т. ч. человека, на вентральной и боковых поверхностях отмечаются кубические эпителиоциты, лежащие в один-два ряда, а на дорсальной – цилиндрические клетки, формирующие однослойный многорядный пласт [6]. Отличается и толщина эпителиальной выстилки на вентральной и дорсальной поверхностях, а также в краниальном и каудальном отделах трахеи. Так, толщина респираторного эпителия на вентральной поверхности в краниальном отделе трахеи составляет 13,5–14,0 мкм, а в каудальном – 16–17 мкм. На дорсальной поверхности в каудальном отделе трахеи толщина эпителиального пласта достигает 19–20 мкм. Собственная пластинка слизистой оболочки богато васкуляризирована, особенно в области бифуркации. Артериолы и венулы лежат, как правило, перпендикулярно по отношению к капиллярам и занимают межхрящевые промежутки. Капилляры здесь формируют поверхностную капиллярную сеть, расположены близко к базальной мембране, отделяясь от нее тонким слоем коллагеновых волокон из коллагена II и III типов. Для кровоснабжения слизистой оболочки трахеи характерно наличие большого количества артериоло-венулярных анастомозов [4, 6].

Подслизистая основа представлена РВСТ и отделена от слизистой оболочки слоем продольно ориентированных эластических волокон, лежащих пучками. В подслизистой основе трахеи присутствуют концевые отделы белково-слизистых альвеолярно-трубчатых желез, секрет которых выделяется на поверхность эпителия слизистой оболочки.

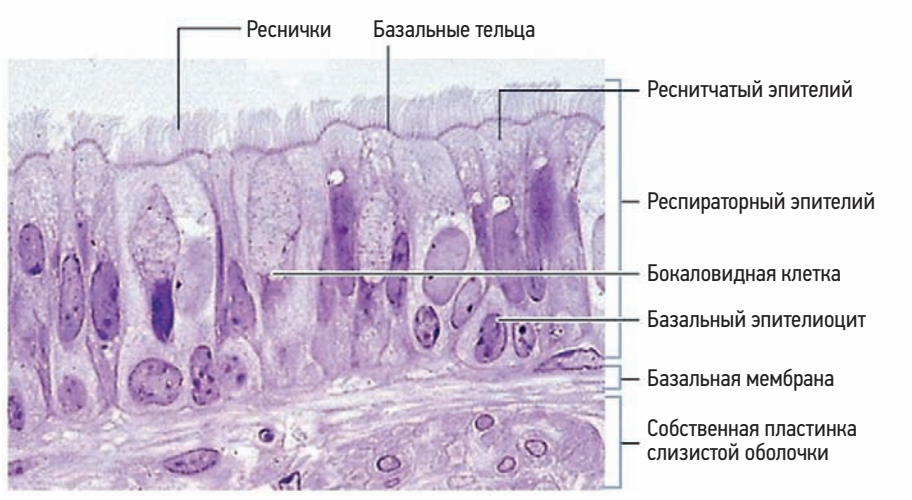


Рис. 1. Респираторный эпителий трахеи; окраска парарозанилином и толуидиновым синим; × 400 (по Kierszenbaum A.L., Tres L.L., 2016 [11])

Наибольшее количество концевых отделов желез наблюдается на задней стенке трахеи и в области ее бифуркации на главные бронхи [4, 6]. Подслизистая основа характеризуется обильной васкуляризацией. В собственной пластинке слизистой оболочки и в подслизистой основе располагаются одиночные лимфоидные узелки (фолликулы).

Волокнисто-хрящевая (волокнисто-мышечно-хрящевая) оболочка трахеи представлена гиалиновыми С-образными хрящами, концы которых соединены пластинкой из плотной, волокнистой, оформленной соединительной ткани с большим количеством гладких миоцитов (мышца трахеи) [1]. Надхрящница смежных хрящей трахеи переходит в кольцевидные связки, образованные плотной волокнистой соединительной тканью [11, 12].

Адвентициальная оболочка трахеи представлена РВСТ и осуществляет фиксацию трахеи.

Главные бронхи

В результате бифуркации трахеи формируются 2 главных бронха (правый и левый), которые направляются к воротам соответствующего легкого. Диаметр их просвета примерно в 2 раза меньше соответствующего диаметра трахеи и составляет от 1,0 до 1,5 см. Главные бронхи являются частью внелегочных воздухоносных путей и представляют собой парные полые трубчатые органы, которые соединяют трахею с легкими. Правый главный бронх (длиной от 1,0 до 2,5 см) несколько шире и короче левого главного бронха (длина от 4 до 5 см), имеет более вертикальное направление и является продолжением трахеи. Описанная анатомическая особенность объясняет более высокую частоту обнаружения вдыхаемых инородных тел в правом главном бронхе [1, 13].

Стенка главных бронхов описывается в соответствии с единым планом строения стенок воздухоносных путей и имеет в своем составе четыре оболочки: слизистую, подслизистую, волокнисто-хрящевую и адвентициальную [2, 10, 14].

Слизистая оболочка выстлана респираторным эпителием (однослойным многорядным столбчатым реснитчатым эпителием) с большим количеством бокаловидных клеток, который лежит на базальной мембране, содержащей коллагены I и IV типов. Под базальной мембраной лежит собственная пластинка слизистой оболочки, образованная РВСТ. Мышечная пластинка развита слабо, не образует сплошного циркулярного слоя и может отсутствовать, поэтому слизистая оболочка не формирует складок. Без резкой границы собственная пластинка слизистой переходит в подслизистую основу [4, 6, 11, 14].

Подслизистая основа стенки главных бронхов образована РВСТ, хорошо васкуляризирована, содержит концевые отделы белково-слизистых бронхиальных желез, лежащих группами. Лимфоидная ткань в слизистой оболочке и подслизистой основе развита слабо, представлена диффузно расположенными лимфоцитами или отдельными лимфоидными узелками.

Волокнисто-хрящевая оболочка представлена кольцами гиалиновых хрящей и плотной оформленной соединительной тканью, образующей кольцевые связки главных бронхов. Хрящи главных бронхов имеют вид незамкнутых кольцевидных пластинок с максимально сближенными свободными концами. При этом в стенке правого главного бронха присутствуют 6–8 хрящей, в стенке левого их 9–12 [2, 6, 9].

Адвентициальная оболочка главных бронхов состоит из РВСТ, связывающей бронх с близлежащими структурами корня легкого.

Бронхиальное дерево

Главные бронхи по положению являются внелегочными бронхами. Внутрилегочные воздухоносные пути представлены внутрилегочными бронхами нескольких генераций (порядков) и терминальными бронхиолами (рис. 2).

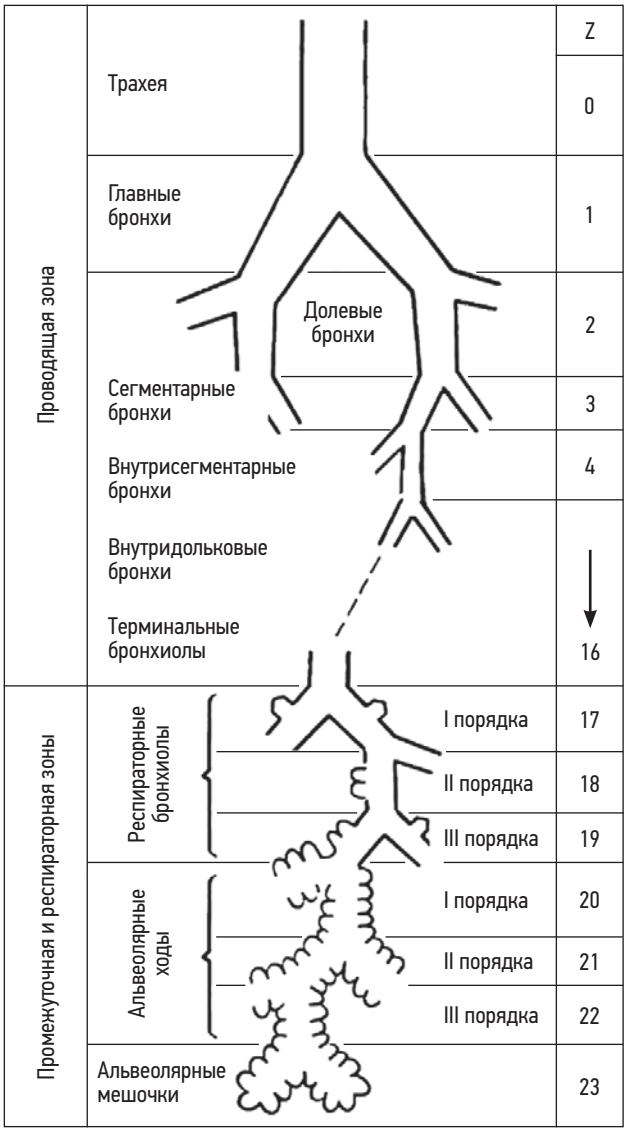


Рис. 2. Схема ветвления воздухоносных путей и респираторного отдела легких (по Вейбель Э.Р., 1970 [5])
Примечание: Z – генерации дыхательных путей и респираторных отделов.

Бронхиальное дерево принято рассматривать как систему дихотомических ветвлений бронхов первых 16 порядков от главных бронхов (бронхов 1-го порядка) до терминальных бронхиол включительно. К внутрилегочным бронхам принято относить долевые бронхи (зональные или бронхи 2-го порядка), сегментарные бронхи (бронхи 3-го порядка), внутрисегментарные бронхи (бронхи 4–5-го порядков), внутридольковые бронхи (бронхи 6–15-го порядков) и терминальные бронхиолы (16-й порядок ветвления бронхиального дерева) [5, 15, 16].

Ветвление бронхов на несколько порядков происходит в соответствии со строением легкого как паренхиматозного органа и делением его на структурные полимеры (доли, сегменты, дольки; рис. 3).

Долевые бронхи в правом легком представлены верхним, средним и нижним, каждый из которых, в свою очередь, делится на сегментарные бронхи. Правый верхний долевой бронх отходит от правого главного бронха через 1,5–3,0 см от его начала и делится на 3 правых сегментарных бронха: верхушечный (апикальный), задний и передний. После отхождения от правого главного бронха правого верхнего долевого бронха формируется промежуточный бронх, который делится на среднедолевой и правый нижний долевой бронхи. Среднедолевой бронх в результате дихотомического деления формирует медиальный и латеральный сегментарные бронхи. Правый нижний долевой бронх делится на правый верхний, медиальный базальный, латеральный базальный, задний базальный и передний базальный сегментарные бронхи, которые вентилируют одноименные бронхолегочные сегменты [1–3, 9, 17–19].

Долевые бронхи в левом легком формируются в соответствии с его структурными единицами: верхней и нижней долями. Левый верхнедолевой бронх делится на передний сегментарный, верхушечно-задний сегментарный (часто верхушечный и задний бронхи рассматриваются отдельно), верхний и нижний язычковые сегментарные бронхи. Левый нижний долевой бронх дает начало сегментарным бронхам: верхнему, переднему базальному, медиальному базальному, заднему базальному и латеральному базальному (рис. 4).

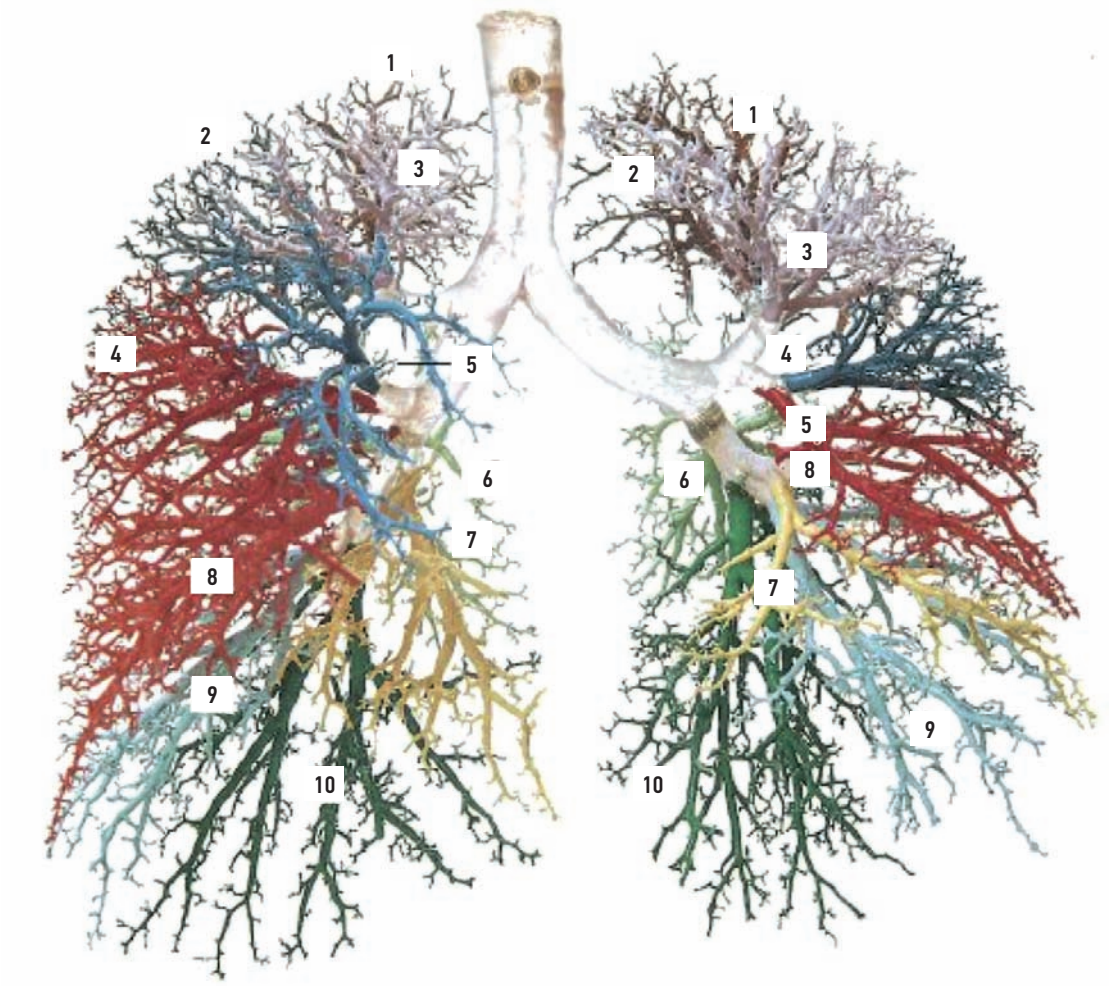


Рис. 3. Бронхиальное дерево (по Abrahams P.H. et al., 2020 [9])
Примечание: цветом выделены бронхолегочные сегменты и вентилирующие их бронхи. Правое легкое: 1 – верхушечный сегмент; 2 – задний; 3 – передний; 4 – латеральный; 5 – медиальный; 6 – верхний; 7 – медиальный базальный; 8 – передний базальный; 9 – латеральный базальный; 10 – задний базальный. Левое легкое: 1 – верхушечный сегмент; 2 – задний; 3 – передний; 4 – верхний язычковый; 5 – нижний язычковый; 6 – верхний; 7 – базально-медиальный; 8 – передний базальный; 9 – латеральный базальный; 10 – задний базальный.

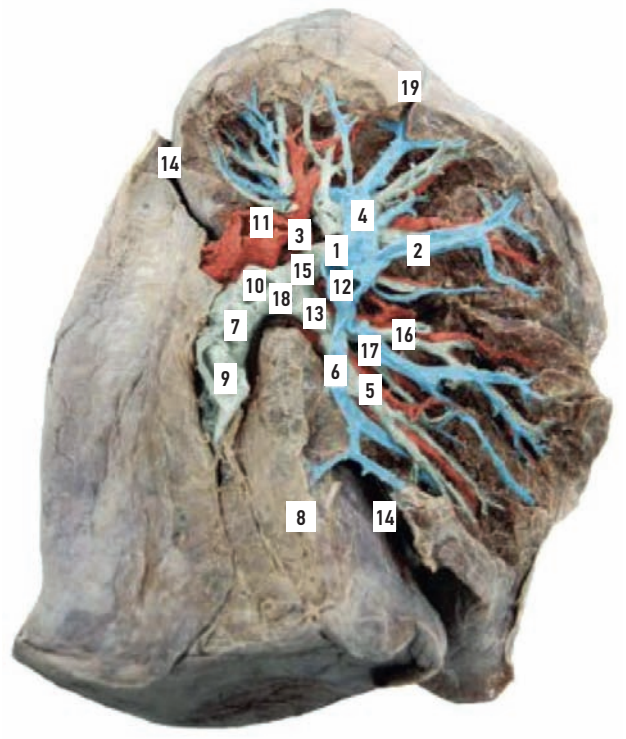


Рис. 4. Анатомия левого легкого (по Abrahams P.H. et al., 2020 [9])
Примечание: 1 – передние сегментарные бронхи; 2 – передняя сегментарная вена; 3 – верхушечно-задний сегментарный бронх; 4 – верхушечно-задняя сегментарная вена; 5 – нижний язычковый сегментарный бронх; 6 – нижняя язычковая сегментарная вена; 7 – нижний долевой бронх; 8 – нижняя доля; 9 – левая нижняя легочная вена; 10 – левый главный бронх; 11 – левая легочная артерия; 12 – левая верхняя легочная вена; 13 – язычковый бронх; 14 – косая щель; 15 – деление верхнего долевого бронха; 16 – верхний язычковый сегментарный бронх; 17 – верхняя язычковая сегментарная вена; 18 – верхний долевой бронх; 19 – верхняя доля.

Каждый сегментарный бронх (бронх 3-го порядка) вентилирует соответствующий фрагмент легкого, называемый **бронхолегочным сегментом**. Вместе с тем бронхолегочные сегменты не являются полностью автономными, они связаны между собой и обеспечивают коллатеральное движение воздуха. В каждый бронхолегочный сегмент входит сегментарная артерия (ветвь легочной артерии), а в прослойках РВСТ между соседними сегментами лежат межсегментарные вены [1, 2, 9, 17, 18, 20].

С целью систематизации гистофизиологических особенностей компонентов бронхиального дерева на всем его протяжении в морфологии принято условно разделять внутрилегочные бронхи по размеру (диаметру) на крупные (долевые и сегментарные), средние (внутрисегментарные) и мелкие (внутридольковые) [4, 6, 11, 21, 22].

Крупные бронхи имеют диаметр от 5 до 10 мм, их стенка состоит из слизистой, подслизистой, волокнисто-хрящевой (фиброзно-мышечно-хрящевой) и адвентициальной оболочек. Респираторный эпителий слизистой оболочки (однослойный многорядный столбчатый реснитчатый эпителий) содержит большое количество бокаловидных клеток, лежит на базальной мембране (рис. 5).

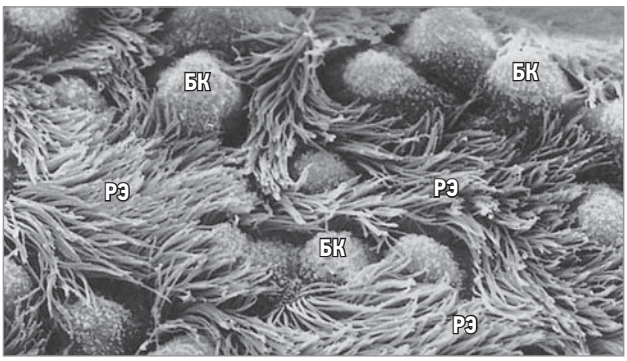


Рис. 5. Респираторный эпителий слизистой оболочки главного бронха; сканирующая электронная микроскопия; × 2 000 (по Young B., O'Dowd G., Woodford Ph., 2014 [28])
Примечание: РЭ – реснитчатые эпителиоциты, на апикальных поверхностях которых видны многочисленные реснички; БК – бокаловидные клетки (видны их поверхности, обращенные в просвет бронха).

В РВСТ собственной пластинки слизистой оболочки встречаются отдельные лимфоидные фолликулы и диффузные скопления бронхоассоциированной лимфоидной ткани (БАЛТ). Мышечная пластинка слизистой оболочки умеренно развита и формирует сплошные циркулярные пучки гладких миоцитов, лежащих на границе с подслизистой основой. За счет сокращения гладкомышечных клеток мышечной пластинки слизистая оболочка может собираться в складки. Подслизистая основа в стенке крупных бронхов состоит из РВСТ, богато васкуляризирована и содержит многочисленные бронхиальные железы, концевые отделы которых лежат крупными группами [23]. По строению бронхиальные железы – сложные, разветвленные, альвеолярно-трубчатые, содержат белковые, слизистые и смешанные концевые отделы. Клеточный состав концевых отделов представлен секреторными эпителиоцитами, миоэпителиальными клетками и малодифференцированными камбиальными клетками, которые рассматривают как один из возможных источников регенерации покровного и железистого эпителия бронхов. В концевых отделах бронхиальных желез присутствуют мукоциты (60%) и сероциты (40%), белково-слизистый секрет которых по выводным протокам выделяется на поверхность респираторного эпителия. Стенка выводных протоков выстлана однослойным кубическим реснитчатым эпителием, содержит сеть эластических волокон, а также миоэпителиоциты, способствующие выведению секрета [6, 22, 24]. В составе секрета бронхиальных желез обнаружены муцины, лактоферрин, лизоцим, секреторный иммуноглобулин А (sIgA) и другие вещества с антибактериальным и противовирусным действием [25]. Положительная реакция на sIgA выявлена в цитоплазме железистых клеток концевых отделов бронхиальных желез, что свидетельствует об их роли в реализации мукозального иммунитета. Показана выраженная активность sIgA в отношении бактерий, вирусов и токсинов, его способность блокировать адгезию бактерий к поверхности респираторного

эпителия [26]. Кроме того, в подслизистой основе встречаются лимфоидные фолликулы и диффузные скопления БАЛТ [27]. Волокнисто-хрящевая оболочка крупных бронхов представлена крупными пластинами гиалиновых хрящей, которые связаны между собой плотной волокнистой соединительной тканью. В пространствах между хрящевыми пластинами нередко выявляются концевые отделы бронхиальных желез, особенно часто в соединительной ткани межхрящевых промежутков в области боковых стенок. Адвентициальная оболочка представлена РВСТ, содержит многочисленные кровеносные сосуды и связана с межальвеолярной соединительной тканью легкого.

Внутрисегментарные бронхи диаметром от 2 до 5 мм принято относить к средним внутрилегочным бронхам. План строения их стенки не отличается от крупных внутрилегочных бронхов (рис. 6).

Слизистая оболочка построена из трех компонентов: эпителия, собственной пластинки слизистой оболочки и мышечной пластинки. Респираторный эпителий здесь описывается как более низкий многорядный столбчатый реснитчатый с умеренным содержанием бокаловидных клеток (их меньше, чем в эпителии крупных бронхов) [2, 4, 6, 21, 22]. Мышечная пластинка слизистой оболочки хорошо развита, образована толстыми циркулярными пучками гладких миоцитов, способствующих формированию продольных складок слизистой оболочки. Бронхиальных желез в подслизистой оболочке немного; как правило, их концевые отделы лежат между островками хряща. Лимфоидная ткань в собственной пластинке слизистой оболочки и в подслизистой основе представлена лимфоидными фолликулами и диффузно расположенными лимфоцитами БАЛТ. Особенностью волокнисто-хрящевой оболочки в средних бронхах является ее представленность более мелкими пластинами и чаще отдельными островками эластического хряща, между которыми лежит РВСТ с концевыми отделами бронхиальных желез. Адвентициальная оболочка тонкая и образована РВСТ [4, 6, 11, 14].

Внутридольковые бронхи – это бронхи мелкого калибра, их диаметр около 1 мм (от 0,5 до 2,0 мм). Стенка всех мелких внутрилегочных бронхов состоит из слизистой, мышечной и адвентициальной оболочек. Слизистая оболочка выстлана однослойным низким многорядным столбчатым реснитчатым эпителием (двурядным кубическим эпителием), в составе которого встречаются единичные бокаловидные клетки. Под эпителием лежит тонкая собственная пластинка слизистой оболочки из РВСТ. Наибольшего развития в стенке мелких бронхов достигает мышечная пластинка слизистой оболочки, которую многие морфологи здесь называют мышечной оболочкой. Мышечная оболочка образована гладкой мышечной тканью, гладкие миоциты расположены толстыми циркулярными пучками, имеющими косое направление. Дифферон гладких миоцитов развивается из единого мезенхимного предшественника и представлен клетками на разных этапах дифференцировки: камбиальными, растущими, зрелыми [4]. Волокнисто-хрящевая оболочка в мелких бронхах исчезает или представлена очень мелкими зернами эластического хряща. Наружная оболочка хорошо развита и представлена адвентицией. Описанные

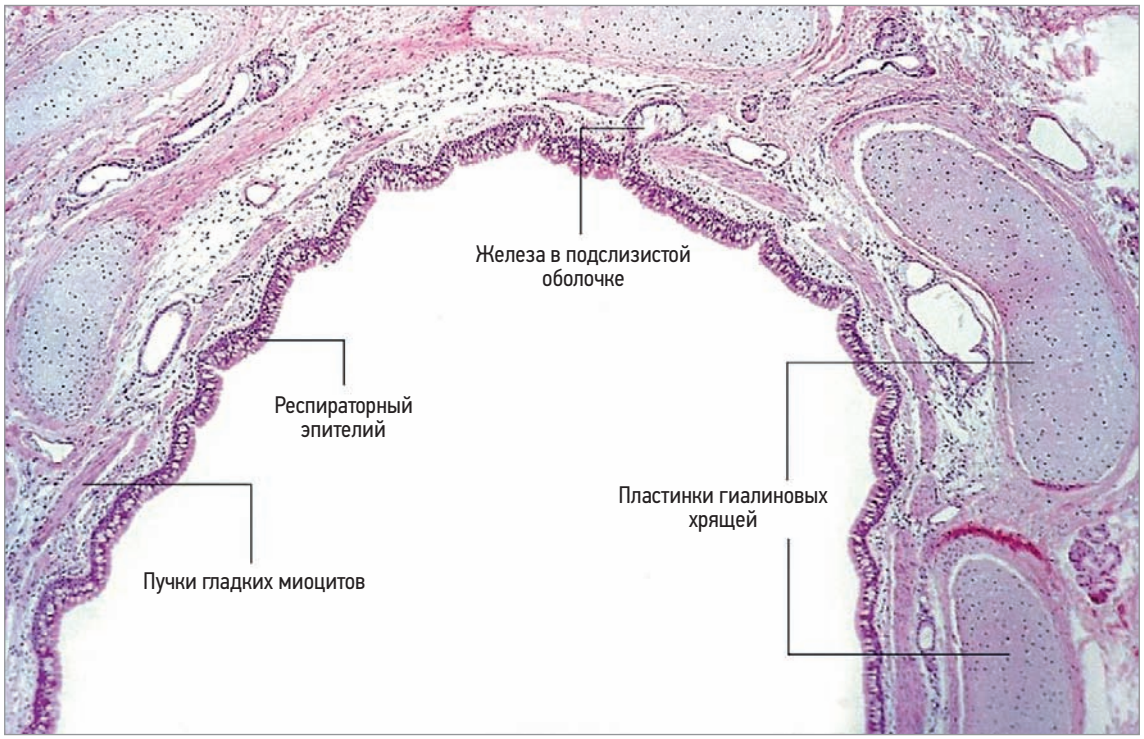


Рис. 6. Средний внутрилегочный бронх (внутрисегментарный); окраска гематоксилином и эозином; × 100 (по Kierszenbaum A.L., Tres L.L., 2016 [11])

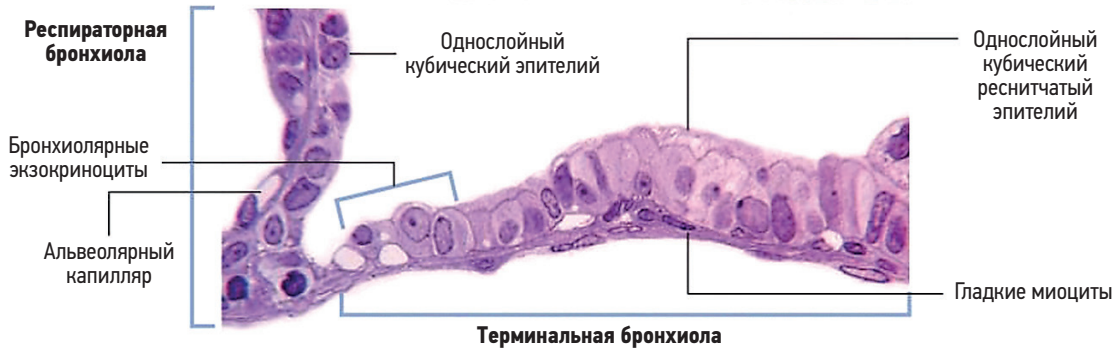


Рис. 7. Эпителий терминальной и респираторной бронхиол; окраска парарозанилином и толуидиновым синим; × 400 (по Kierszenbaum A.L., Tres L.L., 2016) [11]

морфологические особенности мышечной оболочки мелких внутридольковых бронхов при сокращении способствуют сужению просвета бронха и одновременно уменьшению его длины. При этом уменьшается вместимость бронхиального дерева, что является одним из важных факторов, действующих при выдохе. В условиях патологии, например у больных с бронхиальной астмой, такая морфофункциональная особенность мелких бронхов предрасполагает к развитию приступов удушья, когда в результате сокращения гладких миоцитов происходит резкое сужение просвета мелких бронхов, стенка которых лишена жесткости из-за отсутствия волокнисто-хрящевой оболочки [6, 11, 14, 21].

Каждый мелкий внутридольковый бронх делится на 50–80 терминальных бронхиол, в стенке которых также полностью отсутствует волокнисто-хрящевая оболочка. Терминальные бронхиолы – конечный отдел бронхиального дерева, их диаметр < 0,5 мм, а общее количество в каждом легком достигает 30 000–40 000 [2, 5, 6, 20]. Выстилка образована бронхиолярным эпителием (однослойным кубическим реснитчатым эпителием), в котором в норме отсутствуют бокаловидные клетки (рис. 7).

В эпителии терминальных бронхиол присутствуют реснитчатые эпителиоциты, бронхиолярные экзокриноциты, единичные щеточные и эндокринные клетки [4, 6, 22, 28]. Под эпителием очень тонким слоем лежит собственная пластинка слизистой оболочки, которая образована РВСТ с большим содержанием эластических волокон, переходящих в эластическую сеть легочных альвеол. Мышечная пластинка (мышечная оболочка) состоит из гладких миоцитов, ориентированных по спирали. Адвентициальная оболочка терминальных бронхиол очень тонкая, образована РВСТ с мелкими веточками бронхиальных артерий и вен, часто сливается с собственной пластинкой слизистой оболочки.

Респираторный эпителий

Слизистая оболочка воздухоносных путей выстлана респираторным эпителием, который имеет свои морфофункциональные особенности на всем протяжении трахеобронхиального дерева [29]. По строению респираторный эпителий – это однослойный многорядный столбчатый реснитчатый эпителий (высота клеток в дистальных отделах бронхиального дерева уменьшается) (рис. 8).

Среди клеток респираторного эпителия у человека встречаются следующие типы: реснитчатые (мерцательные) эпителиоциты (РЭ), бокаловидные клетки (БК), базальные эпителиоциты (низкие вставочные клетки; БЭ), вставочные (промежуточные) эпителиоциты (высокие вставочные клетки; ВЭ), щеточные (микроворсинчатые, безреснитчатые) клетки (ЩК), эндокринные клетки (респираторные нейроэндокриноциты; ЭК), бронхиолярные экзокриноциты (булавовидные клетки; БрЭ), неэпителиальные клетки (лимфоциты, нейтрофилы,

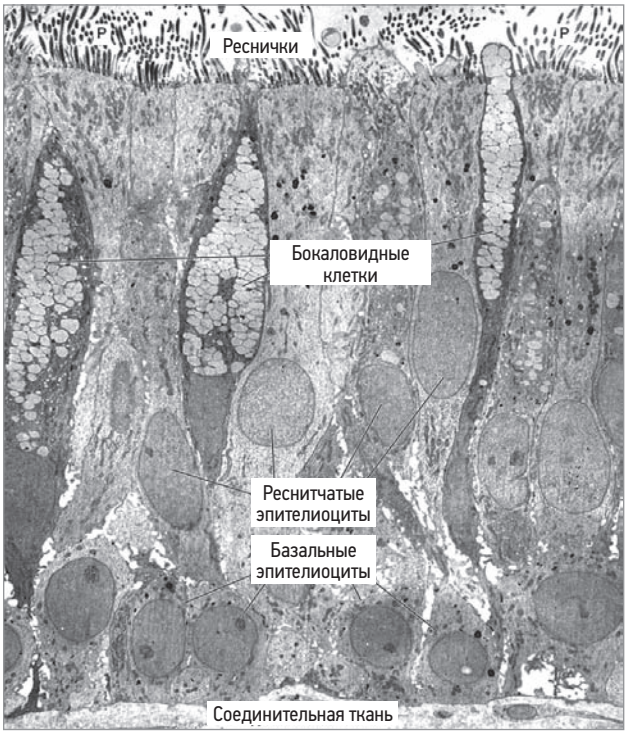


Рис. 8. Респираторный эпителий трахеи; трансмиссионная электронная микроскопия; × 1 800 (по Pawlina W., Ross M.H., 2020 [21])

эозинофилы, дендритные клетки, тучные клетки) [4, 6, 11, 12, 14, 21, 22, 29].

Реснитчатые эпителиоциты

РЭ – самые многочисленные зрелые клетки в эпителии слизистой оболочки трахеи и бронхов, составляют 50–90% клеток эпителиальной выстилки. Клетки призматической формы с выраженной полярностью: узкий базальный полюс лежит на базальной мембране, а расширенный апикальный полюс обращен в просвет органа. В центральной части РЭ расположено овальное ядро, в котором преобладает эухроматин и присутствуют 1–2 ядрышка. В цитоплазме обнаруживаются цистерны гранулярной эндоплазматической сети (грЭПС), хорошо развитый комплекс Гольджи, многочисленные митохондрии (расположены как под ядром, так и в апикальном полюсе клетки, что обусловлено необходимостью энергообеспечения процесса движения ресничек). На свободном апикальном полюсе РЭ расположены реснички (10–35 на 1 мкм^2, или 100–500 на каждом эпителиоците) [2, 4, 6, 11, 14, 21], как показано на рис. 5 и 8. У новорожденных реснички слабо выражены, их количество и высота возрастает к концу 1-го месяца постнатальной жизни [4, 6]. Количество ресничек снижается в дистальном направлении (минимальное количество на апикальной поверхности РЭ терминальных бронхиол). Реснички способны совершать 10–20 колебательных движений в секунду, что способствует перемещению слизи в воздухоносных путях по направлению к ротоглотке со скоростью 0,5–0,8 мм/с (до 5 мм/мин). Эффективность движений ресничек – один из факторов реализации эффективного очищения дыхательных путей по механизму мукоцилиарного клиренса [30]. Способность ресничек к движению обусловлена их ультрамикроскопическим строением. Реснички представляют собой выросты апикальной поверхности РЭ, имеющие цилиндрическую форму и суживающиеся на дистальном конце. Длина их в среднем от 4 до 7 мкм, диаметр составляет 0,1–0,3 мкм. В трахее реснички достигают в длину 20 мкм. Плазмолемма реснички покрыта слоем гликокаликса, а цитоплазма их центральной части представлена аксонемой – системой микротрубочек. Микротрубочки аксонемы лежат периферическими дуплетами (9 пар) вдоль длинной оси реснички и одной центральной пары, которые связаны между собой и с плазмолеммой поперечными белковыми мостиками. Периферические дуплеты микротрубочек соединены с динеиновыми ручками, генерирующими энергию для скольжения микротрубочек относительно друг друга. Изгиб аксонемы и биение реснички с частотой 9–15 Гц – это результат скольжения дуплетов микротрубочек с затратой энергии аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), гидролиз которой осуществляет аденозинтрифосфатаза (АТФ-аза) динеиновых ручек. Связь периферических дуплетов с центральной парой микротрубочек осуществляется радиальными спицами, которые контактируют с центральной оболочкой, окружающей расположенную в центре пару микротрубочек. В основании реснички микротрубочки организованы в базальное тельце, которое содержит 9 триплетов микротрубочек, лежащих на периферии [31–33].

Согласно современным представлениям, координированная работа ресничек и частота их биения играют ключевую роль в механизмах мукоцилиарного клиренса [30, 34, 35, 36]. Особенностью ритма биения ресничек является быстрый импульс, который запускает их движение. За ним следует медленный этап восстановления. Колебательные движения ресничек со скоростью 10–20 раз в секунду происходят в более жидком внутреннем слое слизи – золеобразном перицилиарном слое, который непосредственно их окружает. Поверхностно расположенный наружный слизистый слой, находящийся в гелеобразном состоянии, осуществляет адгезию инородных частиц и микроорганизмов. В фазе быстрого эффективного удара реснички выпрямляются и своими дистальными участками погружаются в слизь, проталкивая ее вместе с прилипшими к ней патогенными микроорганизмами, аллергенами и поллютантами. В фазе восстановления происходит возвращение наклоненных ресничек в перицилиарный жидкостный слой. Врожденные или приобретенные дефекты ресничек могут проявляться снижением частоты биения ресничек, нарушением их координированной работы или полной их неподвижностью [37]. В многочисленных исследованиях показано, что на движение ресничек могут оказывать влияние различные контролирующие механизмы, в т. ч. возраст, температура окружающей среды, концентрация некоторых веществ (углекислого газа – CO_2, кислорода – O_2, ионов кальция, натрия, калия). Так, максимальная двигательная активность ресничек регистрировалась при 37 °С, а понижение температуры существенно замедляло их движение. В эксперименте высокая концентрация CO_2 оказывала угнетающее действие на подвижность ресничек [4, 6, 38]. Вместе с тем эффективный мукоцилиарный транспорт возможен не только при эффективной координированной работе ресничек и достаточной частоте их биения, но зависит и от адекватной продукции слизи, ее качественного и количественного состава [4, 39, 40].

РЭ синтезируют и секретируют различные ферменты, биологически активные вещества, цитокины, факторы роста (эластазу, интерлейкины (IL), оксид азота, брадикинин, эндотелин, фактор роста фибробластов и др.), регулирующие иммунные и аллергические реакции [41–46].

Бокаловидные клетки

БК – одноклеточные эндоэпителиальные железы, которые вырабатывают компоненты слизи (рис. 5, 8). По распространенности в респираторном эпителии БК можно поставить на второе место после

РЭ. В эпителии трахеи БК располагаются группами по 2–3 клетки (до 15), в респираторном эпителии бронхов встречаются одиночно расположенные бокаловидные экзокриноциты (интраэпителиальные железы) [4, 6, 11, 12, 14, 47]. Распределение БК в эпителии бронхиального дерева и соотношение их количества с другими эпителиоцитами вариабельно и имеет тенденцию к снижению в дистальном направлении. В терминальных бронхиолах БК не обнаруживаются. Форма БК близка к призматической и зависит от фазы секреторного цикла. В суженном базальном полюсе клетки располагается уплощенное или чашеобразное ядро, характеризующееся преобладанием гетерохроматина. Апикальный полюс БК имеет куполообразную форму и несколько выступает над уровнем соседних эпителиоцитов, содержит микроворсинки длиной 0,3–2,0 мкм и шириной 200–350 нм, интервал между которыми часто составляет 0,3–1,5 мкм [4, 6]. В цитоплазме БК присутствуют канальцы и цистерны агранулярной эндоплазматической сети (аЭПС) и грЭПС шириной 80–120 нм, свободные рибосомы и полисомы, комплекс Гольджи, немногочисленные митохондрии (БК трахеи нередко имеют округлую форму). Органеллы синтетического аппарата расположены преимущественно в надъядерной области, ближе к апикальному полюсу. Цитоплазма надъядерной части клетки заполнена слизистыми секреторными гранулами (везикулами), которые различны по размеру (от 0,5 до 1,0 мкм) и имеют разную электронную плотность. Гранулы содержат муцины и гликозаминогликаны [26]. Выведение секрета БК на поверхность респираторного эпителия осуществляется по мерокринному и апокринному механизмам, чаще экзоцитоз слизистых гранул происходит через узкое отверстие, формирующееся на апикальном полюсе [47, 48]. Содержимое гранул БК входит в состав наружного гелеобразного слоя слизи. Количественные и качественные характеристики вырабатываемого БК слизистого секрета определяют эффективность мукоцилиарного транспорта [49].

Базальные эпителиоциты

БЭ (низкие вставочные клетки) – мелкие эпителиоциты овальной, треугольной или призматической формы. Они лежат на базальной мембране, не достигая своими суженными апикальными полюсами просвета воздухоносных путей (рис. 8). Наибольшая концентрация БЭ отмечается в перепончатой части краниального отдела трахеи, где они составляют 19–20% клеточных элементов [6]. Высота БЭ составляет около 12–15 мкм [4, 50]. Ядра БЭ имеют округлую форму, относительно крупные (до 42% объема клетки), с хроматином высокой плотности. Цитоплазма содержит многочисленные свободные рибосомы, полисомы и кератиновые филаменты (имеют параллельную направленность по отношению к базальной мембране). Другие органеллы общего значения развиты умеренно (аЭПС, грЭПС, митохондрии). БЭ часто встречаются в состоянии митотического деления и рассматриваются как камбиальные элементы респираторного эпителия, которые могут дифференцироваться в РЭ и БК [50–53]. Кроме того, БЭ участвуют в прикреплении респираторного эпителия к базальной мембране и реализуют барьерную функцию [41].

Вставочные (промежуточные) эпителиоциты

ВЭ располагаются в толще эпителиальной выстилки, не достигая своим апикальным концом поверхности респираторного эпителия. Имеют столбчатую или веретеновидную форму. Ядро овальное, с контурируемым ядрышком, расположено в базальном полюсе клетки. На апикальной поверхности клетки могут присутствовать микроворсинки высотой до 1,5 мкм. В цитоплазме находятся органеллы общего значения: свободные рибосомы и полисомы, митохондрии овальной и округлой формы, грЭПС, канальцы которой достигают 100–120 нм. По степени дифференцировки ВЭ занимают промежуточное положение между БЭ и зрелыми типами эпителиоцитов респираторного эпителия (РЭ, БК). Как и БЭ, ВЭ рассматриваются в качестве камбиальных элементов респираторного эпителия, способных к дифференцировке в РЭ, БК и ЩК [52, 54]. Показано, что респираторный эпителий бронхиального дерева может обновляться каждые 45–100 суток, а у новорожденного на ВЭ приходится около 45% эпителиоцитов респираторного эпителия [4, 6].

Щеточные клетки

ЩК (микроворсинчатые клетки, безреснитчатые клетки) имеют призматическую форму и выпуклую апикальную поверхность с многочисленными микроворсинками. К базальному полюсу ЩК подходят чувствительные нервные волокна тройничного нерва. Органеллы общего значения развиты умеренно. ЩК выполняют роль хеморецепторов, участвуют в реабсорбции компонентов слизи и в процессах детоксикации химических соединений [4, 11, 12, 21, 22, 55].

Эндокринные клетки

ЭК (респираторные нейроэндокриноциты), описанные в составе респираторного эпителия воздухоносных путей, относятся к дисперсной (диффузной) эндокринной системе [4, 6, 21, 56, 57]. Клетки располагаются поодиночке или мелкими группами. Относительное количество ЭК увеличивается в дистальном направлении. Наибольшее количество ЭК выявлено в эпителии средних внутрилегочных бронхов (субсегментарных), особенно много их в местах ветвления бронхиального дерева [58]. В эпителии слизистой оболочки перепончатой части трахеи ЭК формируют группы, имеющие синапсы с нервными волокнами автономной нервной системы, – нейроэпителиальные тельца [59]. В терминальных бронхиолах одиночные ЭК и нейроэпителиальные

тельца немногочисленны [60]. ЭК треугольной или полигональной формы имеют широкий базальный и суженный апикальный полюсы. В округлом или овальном ядре преобладает эухроматин, хорошо контурируются ядрышки. В светлой цитоплазме – умеренно развитые органеллы общего значения (цистерны грЭПС, мелкие митохондрии, комплекс Гольджи). Специфический морфологический признак ЭК – присутствие в цитоплазме базального полюса многочисленных секреторных гранул, покрытых мембраной. В гранулах ЭК депонируются полипептидные гормоны и биоамины. Специализация ЭК по выработке определенных секреторных продуктов обусловила названия этих клеток: С-клетки (кальцитонин), D-клетки (соматостатин), D1-клетки (вазоактивный интестинальный пептид), EC1-клетки (серотонин), EC2-клетки (мелатонин), I-клетки (холецистокинин), P-клетки (гастрин-рилизинг пептид / бомбезин) [4, 6, 21].

Среди ЭК респираторного эпителия встречаются клетки открытого (их апикальная часть доходит до просвета органа) и закрытого (апикальный полюс не достигает поверхности эпителиального пласта) типов. На апикальном полюсе клеток открытого типа имеются микроворсинки, часто собранные в пучок. В плазмолемме микроворсинок обнаружены хеморецепторы, анализирующие химический состав воздуха [61, 62]. В ответ на изменения химического состава воздуха ЭК усиливают секрецию гранул через плазмолемму базального полюса, содержимое которых играет роль нейромедиаторов и гормонов, оказывая паракринное или дистантное воздействие на тонус гладких миоцитов бронхов и кровеносных сосудов, активность секреторных и иммунных клеток [61, 63]. Показана возможность некоторых ЭК при повреждении легких выполнять роль классических стволовых клеток, мигрировать в очаг повреждения и дифференцироваться в другие типы эпителиоцитов [64].

Бронхиолярные экзокриноциты

БрЭ, они же булавовидные клетки, ранее описывались в научной литературе как клетки Клара (в настоящее время эпоним не рекомендован многими респираторными обществами как скомпрометированный деятельностью М. Клара во времена нацистской Германии) [65]. По современным представлениям, БрЭ встречаются в составе эпителия мелких внутрилегочных бронхов, терминальных и респираторных бронхиол [4, 11, 14] (рис. 7). БрЭ – клетки кубической или цилиндрической формы, лежащие на базальной мембране и выступающие своей округлой куполообразной апикальной частью в просвет бронха (форма клетки и определила используемое в англоязычной литературе название: *club cells* – булавовидные клетки; рис. 9).

На апикальном полюсе присутствуют микроворсинки. Овальное ядро с преобладанием гетерохроматина и крупным ядрышком лежит в центре или ближе к базальному полюсу. В цитоплазме хорошо

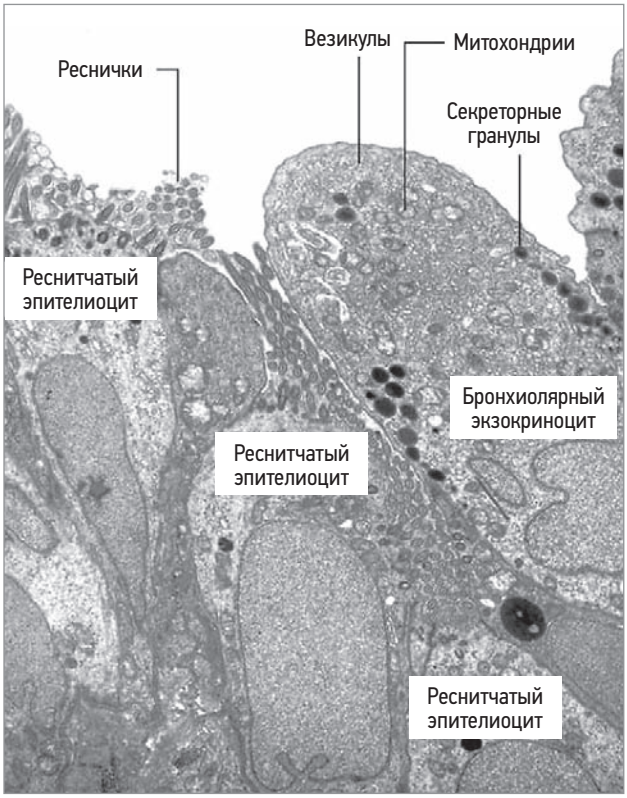


Рис. 9. Реснитчатые эпителиоциты и бронхиолярный экзокриноцит в составе эпителия терминальной бронхиолы; трансмиссионная электронная микроскопия; × 5 000 (по Kierszenbaum A.L., Tres L.L., 2016 [11])

развиты органеллы синтетического аппарата: цистерны грЭПС и аЭПС, надъядерный комплекс Гольджи, многочисленные крупные митохондрии. В апикальной части клетки накапливаются плотные крупные (500–600 нм) секреторные гранулы, которые выделяются в просвет бронхиол мерокринным и апокринным механизмами. Показано, что тип секреции зависит от возраста человека и от условий, в которых находится организм. При этом в физиологических условиях секреция происходит преимущественно по мерокринному механизму, а при действии раздражителей или фармакологических стимуляторов секреции выведение секрета осуществляется по апокринному механизму. В составе секрета, выделяемого БрЭ, содержатся компоненты сурфактанта (апопротеины A и B, липиды), гликозаминогликаны, лизоцим, специфический секреторный белок (CC16), ферменты, протеиназные ингибиторы, цитокины, факторы роста [4, 6, 21, 66].

Присутствием в эпителии бронхиол БрЭ объясняются уникальные физико-химические свойства секреторного материала, в который погружаются реснички и микроворсинки РЭ терминальных и респираторных бронхиол, и его отличия от состава слизи на поверхности респираторного эпителия бронхов. Специфическими компонентами секрета, вырабатываемого БрЭ, являются липопротеиновые поверхностно-активные молекулы, защищающие эпителий бронхиол, и некоторые ферменты, разрушающие слизь, попавшую из выше расположенных

бронхов. Локализация БрЭ в дистальных отделах бронхиального дерева и в зонах бронхиолоальвеолярного перехода обусловливает их участие в процессах детоксикации: метаболизации ксенобиотиков и канцерогенов. Кроме того, БрЭ способны к фагоцитозу и перевариванию компонентов слизи, обезвреживанию поглощенных токсических веществ [4, 11, 12, 21, 22].

В настоящее время БрЭ считают тканеспецифическими стволовыми клетками, способными пролиферировать и дифференцироваться в РЭ, а также в другие эпителиоциты респираторного эпителия и в пневмоциты легочных альвеол [66–70].

Неэпителиальные клетки

Наряду с эпителиальными клетками в составе респираторного эпителия воздухоносных путей встречаются лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы, дендритные клетки и тучные клетки. Интраэпителиальные лимфоциты представлены в основном Т-лимфоцитами с фенотипом CD8+ (цитотоксические клетки), обеспечивающими иммунную защиту от внутриклеточных патогенов (вирусов, бактерий) и опухолей, вырабатывают цитокины. Показано, что в эпителии бронхов на каждые 100 эпителиальных клеток приходится 20 лимфоцитов [4, 6]. В норме в составе эпителиальной выстилки присутствуют единичные гранулоциты (эозинофилы, нейтрофилы). Кроме участия в воспалительных реакциях, сопровождающихся повреждением респираторного эпителия, нейтрофилы стимулируют пролиферацию пневмоцитов II типа (ПЦ II), регулируя регенерацию альвеолярного эпителия [71]. Около 1% клеточных элементов респираторного эпителия приходится на дендритные клетки (ДК), имеющие костномозговое происхождение. ДК имеют отростчатую форму, их длинные ветвящиеся отростки проникают между эпителиоцитами и формируют выраженную внутриэпителиальную сеть [4, 6, 22]. Являясь антигенпредставляющими клетками, ДК захватывают, перерабатывают ингалируемые антигены и презентируют их лимфоцитам в лимфоидных органах. Индуцируя дифференцировку разных субпопуляций Т-лимфоцитов (Th1- или Treg), ДК регулируют развитие иммунного ответа [72, 73]. Тучные клетки мигрируют в просвет воздухоносных путей, обеспечивая доставку биологически активных веществ (серотонина, гистамина) в состав бронхиального секрета [74].

Регенерация респираторного эпителия трахеобронхиального дерева

Согласно современным представлениям, физиологическая регенерация респираторного эпителия трахеи и бронхов осуществляется камбиальными клетками, в роли которых выступают БЭ, ВЭ, ЭК [4, 21, 75]. Присутствие в легких популяций факультативных клеток-предшественников обусловливает значительный регенеративный потенциал легочной ткани. Восстановление эпителиальной выстилки бронхов в среднем происходит в течение 47–100 суток. Более высоко дифференцированные эпителиоциты (БрЭ, ПЦ II типа) принимают участие в регенерации альвеолярного эпителия и респираторного эпителия в бронхах мелкого калибра, а также бронхиолах. Репаративная регенерация респираторного эпителия зависит от степени тяжести его повреждения, а также характера, дозы и длительности воздействия повреждающего фактора. Особый вклад в репаративную регенерацию эпителия воздухоносных путей и респираторных отделов вносят секреторные клетки – БрЭ, которые при повреждении эпителия способны к активной пролиферации и дифференцировке в реснитчатый эпителий [75–79].

Легкие

Легкие человека – парные паренхиматозные органы, расположенные в грудной полости, покрытые висцеральным листком плевры и отделенные друг от друга средостением (рис. 10, 11). Каждое легкое имеет форму разделенного пополам усеченного конуса с закругленной, обращенной вверх верхушкой и направленным вниз основанием. Верхушка легкого выступает из верхней апертуры грудной клетки в область шеи и проецируется на 2 см выше ключицы (на 3–4 см выше 1-го ребра). Основание легкого прилежит к диафрагме. Левое легкое в нижней половине переднего края имеет сердечную вырезку, отделяющую участок верхней доли – язычок. Различают реберную, диафрагмальную и средостенную поверхности, границами которых являются края легких – передний, нижний и задний. В каждом легком выделяют крупные структурные полимеры – доли: в правом легком имеются 3 доли (верхняя, средняя и нижняя), в левом – 2 доли (верхняя и нижняя). Разделение легких на доли обусловлено наличием глубоких междолевых щелей: косой (у обоих легких) и горизонтальной (у правого легкого) [1, 9, 80, 81].

На средостенной поверхности находятся **ворота легкого**, в которых лежит **корень легкого**. В состав корня каждого легкого входят: главный бронх, легочная артерия, легочные вены, бронхиальные артерии и вены, лимфатические сосуды и вегетативные нервы, окруженные РВСТ с бронхолегочными лимфатическими узлами и плеврой. Расположение анатомических компонентов корня правого и левого легкого различно. В корне правого легкого более высокое положение занимает главный бронх, под ним находится легочная артерия, ниже – 2 легочные вены. В корне левого легкого легочная артерия лежит выше главного бронха, а легочные вены – ниже.

Войдя в ворота легкого, главный бронх ветвится в соответствии со строением легкого как паренхиматозного органа и его делением на структурные полимеры. По ходу ветвления бронхиального дерева происходит распределение ветвей легочной артерии

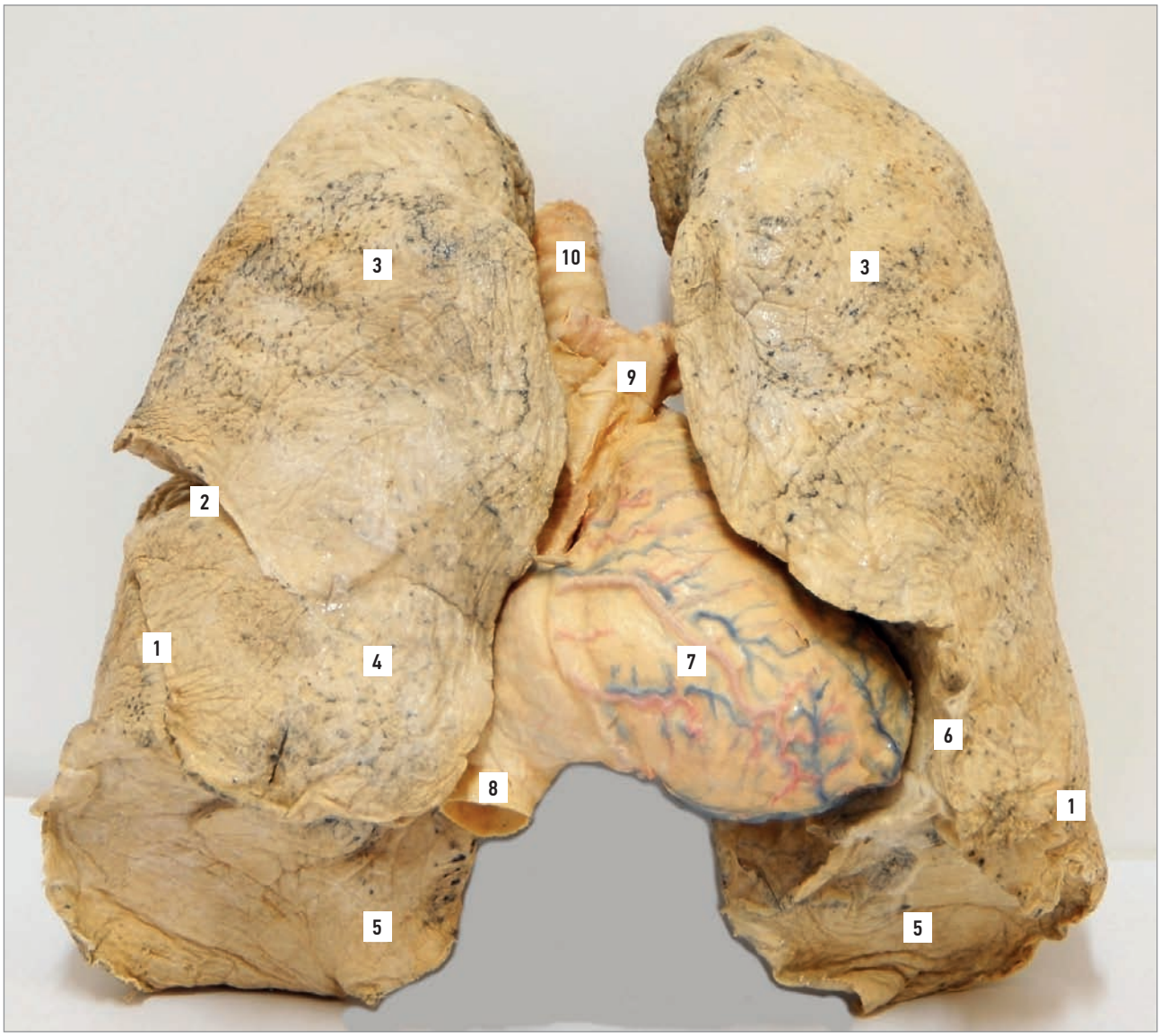


Рис. 10. Легкие и органы средостения, вид спереди
Примечание: 1 – косая щель; 2 – горизонтальная щель; 3 – верхняя доля; 4 – средняя доля правого легкого; 5 – нижняя доля; 6 – сердечная вырезка левого легкого; 7 – сердце; 8 – нижняя полая вена; 9 – аорта; 10 – трахея

и образование легочных вен. Каждый структурный полимер легкого имеет свой бронх, вентилирующий эту часть паренхимы, а также свою ветвь легочной артерии и свои легочные вены. Доли легких принято подразделять на сегменты в соответствии с параллельным делением бронхов и легочных артерий. **Бронхолегочные сегменты** представляют собой конической формы фрагменты легкого, которые вентилируются сегментарным бронхом и автономно кровоснабжаются сегментарной артерией. Соседние бронхолегочные сегменты отделены прослойками РВСТ, более выраженными по направлению к корню легкого (рис. 12).

В правом легком выделяют 10 бронхолегочных сегментов (в верхней доле – верхушечный, задний, передний; в средней доле – латеральный, медиальный; в нижней доле – верхний, медиальный базальный, передний базальный, латеральный базальный, задний базальный), в левом – 9 (10) бронхолегочных сегментов (в верхней доле – верхушечно-задний, передний, верхний язычковый, нижний язычковый; в нижней доле – верхний, базально-медиальный, передний базальный, латеральный базальный, задний базальный) [1, 5, 9, 18, 19, 81].

Паренхима легкого образована структурными компонентами бронхиального и альвеолярного дерева. Бронхиальное дерево легкого представлено внутрилегочными воздухоносными путями – внутрилегочными бронхами и терминальными бронхиолами. Альвеолярное дерево формирует респираторный отдел легкого, представленный респираторными бронхиолами, альвеолярными ходами и альвеолярными мешочками. Главной функцией респираторного отдела легкого является осуществление газообмена между воздухом и кровью, поэтому на его структуры приходится 85–90% объема органа [4, 21].

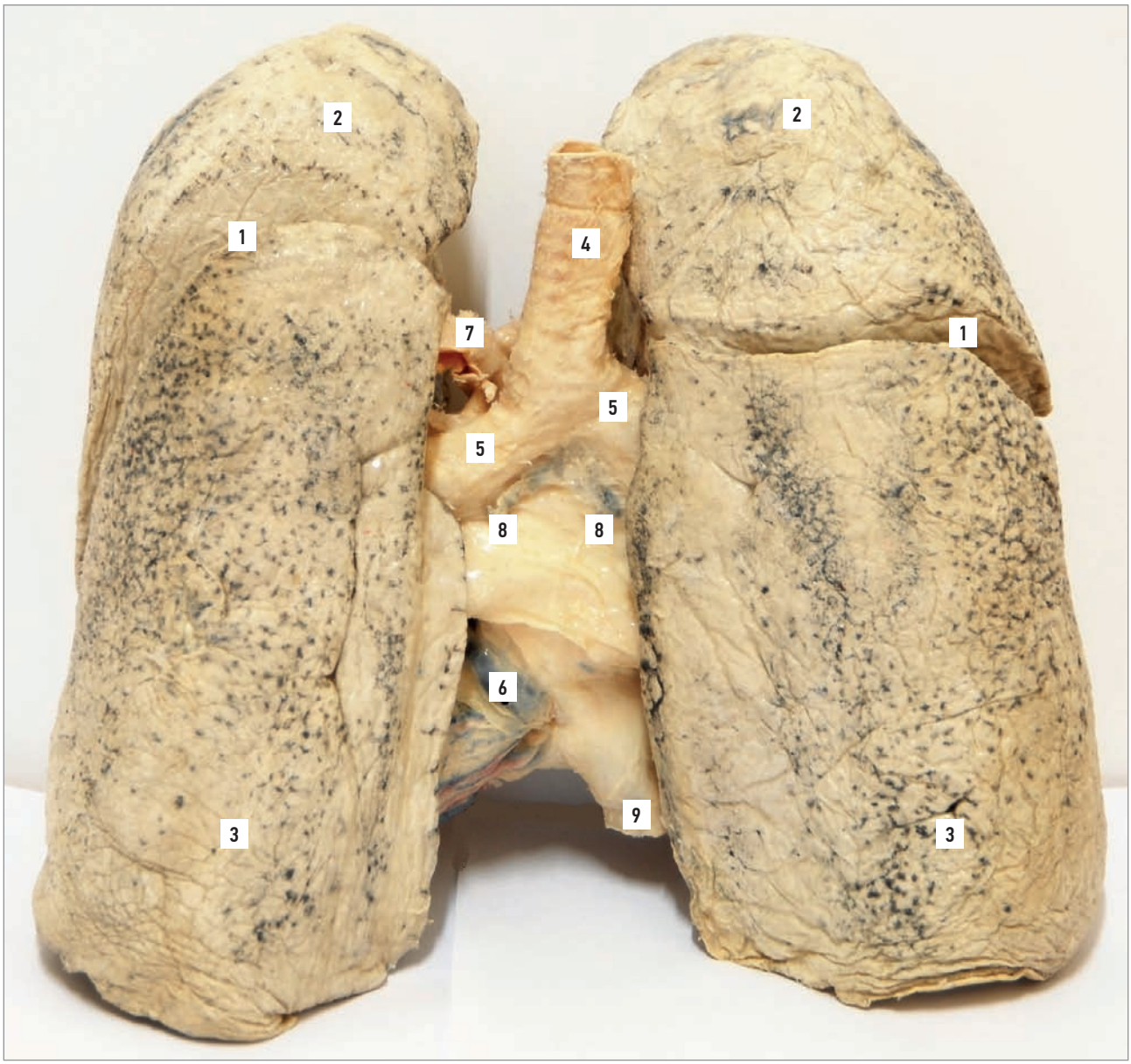


Рис. 11. Легкие и органы средостения, вид сзади
Примечание: 1 – косая щель; 2 – верхняя доля; 3 – нижняя доля; 4 – трахея; 5 – главные бронхи; 6 – сердце; 7 – аорта; 8 – легочные вены; 9 – нижняя полая вена

Респираторный отдел легкого

Структурно-функциональной единицей респираторного отдела легкого является **легочный ацинус** – система разветвления одной респираторной бронхиолы 1-го порядка. Легочные ацинусы лежат дистальнее терминальных бронхиол, которые завершают ветвления бронхиального дерева. Количество ацинусов в легких человека составляет, по разным данным, от 40 000 до 150 000. Площадь суммарной дыхательной поверхности легких, формируемой легочными альвеолами, – 80–140 м^2. Число самих легочных альвеол в каждом легком варьируется от 150 до 400 млн [2, 4–6, 11, 14, 15, 21, 22]. Выделяют также структурно-функциональную единицу легкого – **первичную легочную дольку**, которая включает компоненты внутрилегочных воздухоносных путей и респираторного отдела [82]. Первичная легочная долька формируется разветвлениями терминальной бронхиолы и связанными с ней легочными ацинусами (рис. 13).

Участок паренхимы легкого, вентилируемый внутридольковым бронхом, получил название **вторичной легочной дольки**. Она имеет неправильную пирамидальную форму, высота – 21–27 мм, ширина – 9–21 мм. Вторичную легочную дольку большинство клиницистов рассматривают как минимальную структурную единицу легкого, окруженную соединительной тканью, границы которой могут быть визуализированы современными методами лучевой диагностики [82, 83].

Легочный ацинус включает респираторные бронхиолы 1–3-го порядков (14–16), альвеолярные ходы (1 200–1 500) и альвеолярные мешочки (2 500–4 500). Показано, что среднее количество дихотомических

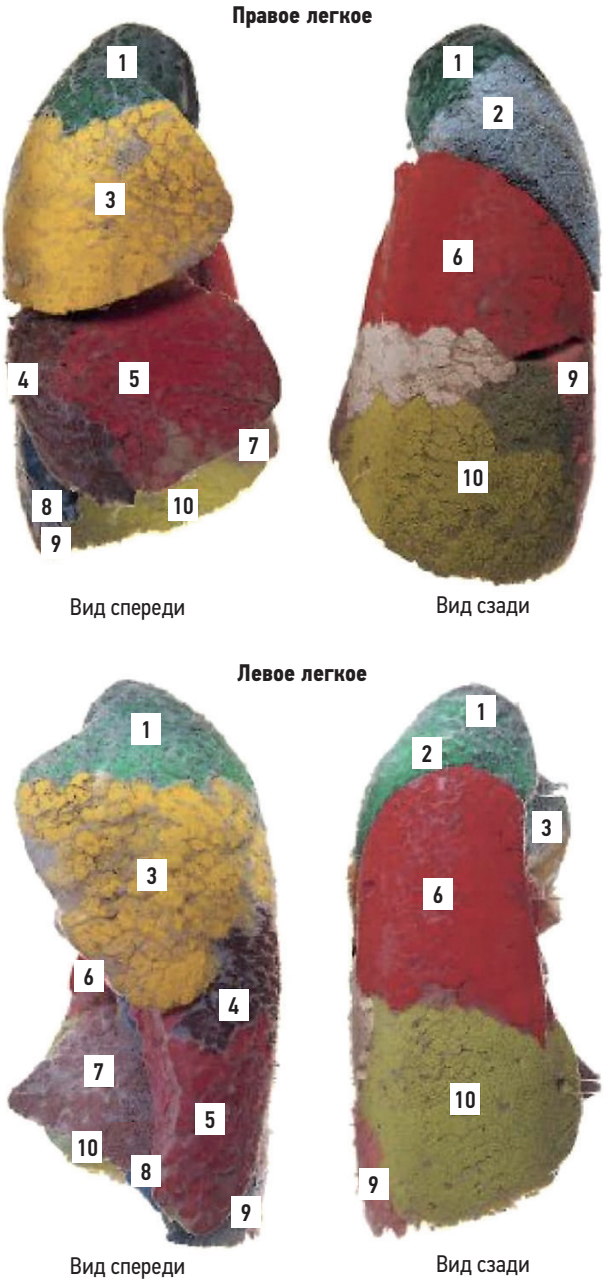


Рис. 12. Бронхолегочные сегменты правого и левого легкого (по Abrahams P.H. et al., 2020 [9])
Примечание. Правое легкое: 1 – верхушечный сегмент; 2 – задний; 3 – передний; 4 – латеральный; 5 – медиальный; 6 – верхний; 7 – медиальный базальный; 8 – передний базальный; 9 – латеральный базальный; 10 – задний базальный. Левое легкое: 1 – верхушечный сегмент; 2 – задний; 3 – передний; 4 – верхний язычковый; 5 – нижний язычковый; 6 – верхний; 7 – базально-медиальный; 8 – передний базальный; 9 – латеральный базальный; 10 – задний базальный.

делений (генераций) ацинарных структур составляет около 9 (диапазон от 6 до 12). Длина ацинуса от респираторной бронхиолы 1-го порядка до альвеолярных мешочков в среднем составляет 8,8 мм. Внутренний диаметр ацинарных путей уменьшается по направлению к дистальным отделам с 500 до 270 мкм. Соседние ацинусы отделены друг от друга легочным интерстицием – тонкими прослойками РВСТ. Более выраженные прослойки РВСТ разделяют соседние легочные

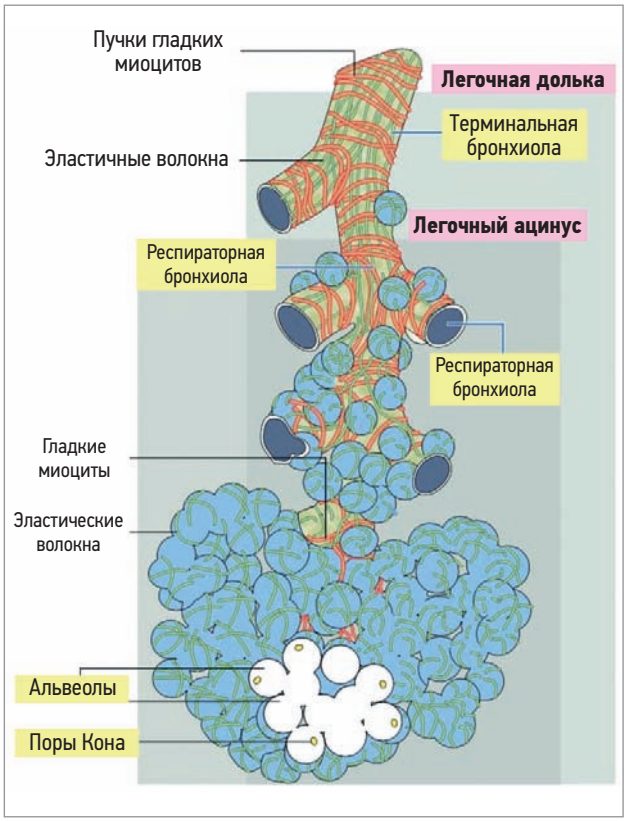


Рис. 13. Легочная долька и ацинус (по Kierszenbaum A.L., Tres L.L., 2016 [11])

дольки, образованные 12–18 ацинусами. Средний объем легочного ацинуса составляет 187 мм^3 [2, 84].

Респираторные бронхиолы 1-го порядка – результат дихотомического деления терминальных бронхиол и появления в стенке участков однослойного плоского эпителия, формирующих сферические выпячивания – легочные альвеолы. Между альвеолами эпителиальная выстилка представлена однослойным кубическим реснитчатым эпителием, клетки которого несут небольшое количество ресничек, встречаются также ЩК и БрЭ. Собственная пластинка слизистой оболочки тонкая и образована РВСТ с единичными пучками гладких миоцитов. Респираторные бронхиолы 1-го порядка последовательно дихотомически делятся на респираторные бронхиолы 2-го и 3-го порядков. Количество альвеол в стенке респираторных бронхиол постепенно увеличивается, а участки однослойного кубического реснитчатого эпителия между ними сокращаются. Респираторные бронхиолы 3-го порядка разветвляются на 2–3 альвеолярных хода, в стенке которых между многочисленными альвеолами присутствуют единичные кубические эпителиоциты без ресничек и кольцеобразно расположенные пучки гладких миоцитов, окруженные сетью ретикулярных фибрилл. На дистальных концах альвеолярных ходов (эти участки называют альвеолярными преддверия) формируются самые многочисленные компоненты респираторного отдела – альвеолярные мешочки, стенки которых полностью образованы контактирующими друг с другом легочными альвеолами (рис. 14).

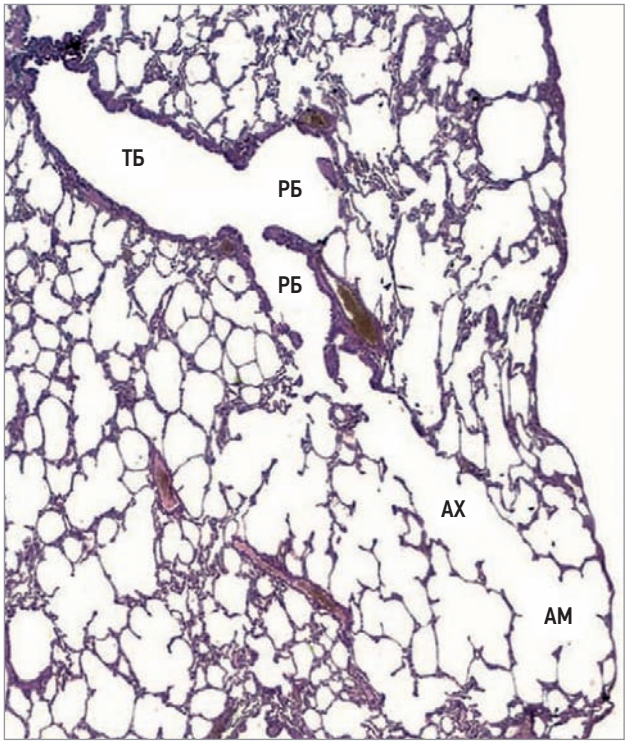


Рис. 14. Терминальная бронхиола и респираторный отдел легкого; окраска гематоксилином и эозином; × 120 (по Pawlina W., Ross M.H., 2020 [21])
Примечание: ТБ – терминальная бронхиола; РБ – респираторные бронхиолы; АХ – альвеолярный ход; АМ – альвеолярный мешочек.

Таким образом, отличительной морфофункциональной особенностью всех структур легочного ацинуса является наличие в стенке альвеол, обеспечивающих газообменную функцию. При этом в стенках респираторных бронхиол и альвеолярных ходов сконцентрировано около 40% легочных альвеол, а остальные 60% формируют стенки альвеолярных мешочков [2, 4–6, 11, 14, 16, 21, 85].

Легочные альвеолы

Легочные альвеолы, количество которых в каждом легочном ацинусе составляет от 14 000 до 20 000, имеют вид мешковидных выпячиваний сферической формы – их диаметр варьируется от 60 до 600 мкм (200–300 мкм в среднем). Стенка альвеолы очень тонкая (0,1–0,5 мкм), что обеспечивает эффективную диффузию газов (O_2 и CO_2) между наружной и внутренней средой. Каждая легочная альвеола выстлана изнутри однослойным плоским альвеолярным эпителием, лежащим на базальной мембране. Базальная мембрана, общая с эндотелием кровеносных капилляров, получила название альвеолярно-капиллярной мембраны. Легочные альвеолы плотно прилежат друг к другу, их разделяют межальвеолярные перегородки (септы) – тонкие прослойки РВСТ с многочисленными кровеносными капиллярами и безмиелиновыми нервными волокнами [4, 14, 21, 22]. Капиллярные сети, густо оплетающие легочные альвеолы (до 95% их поверхности), считаются самыми богатыми и плотными в организме человека. Среди клеточных элементов РВСТ межальвеолярных септ встречаются немногочисленные фибробласты, гистиоциты (интерстициальные макрофаги), тучные клетки, гранулоциты, лимфоциты [4, 86]. Внеклеточный матрикс представлен коллагеновыми, эластическими и ретикулярными волокнами [87]. Сеть эластических волокон межальвеолярных перегородок способствуют расширению альвеол на вдохе, препятствует их перерастяжению, разрывам стенки и находящихся в ней капилляров. Наличие сети эластических и ретикулярных волокон, вырабатываемых фибробластами межальвеолярных септ, регулирует процесс пассивного спадения альвеол при выдохе. Ретикулярные и коллагеновые волокна септ поддерживают расположенные здесь и плотно анастомозирующие легочные кровеносные капилляры с непрерывным эндотелием. Межальвеолярные перегородки пронизаны многочисленными отверстиями диаметром 10–15 мкм – порами Кона [4, 6, 21, 88]. Межальвеолярные поры осуществляют связь между соседними легочными альвеолами, способствуя выравниванию давления воздуха в их просвете (рис. 13).

Альвеолярный эпителий

В составе альвеолярного эпителия, выстилающего тонким слоем внутреннюю поверхность легочных альвеол, выделяют 2 типа эпителиальных клеток: пневмоциты I типа (ПЦ I) и пневмоциты II типа (ПЦ II), как показано на рис. 15.

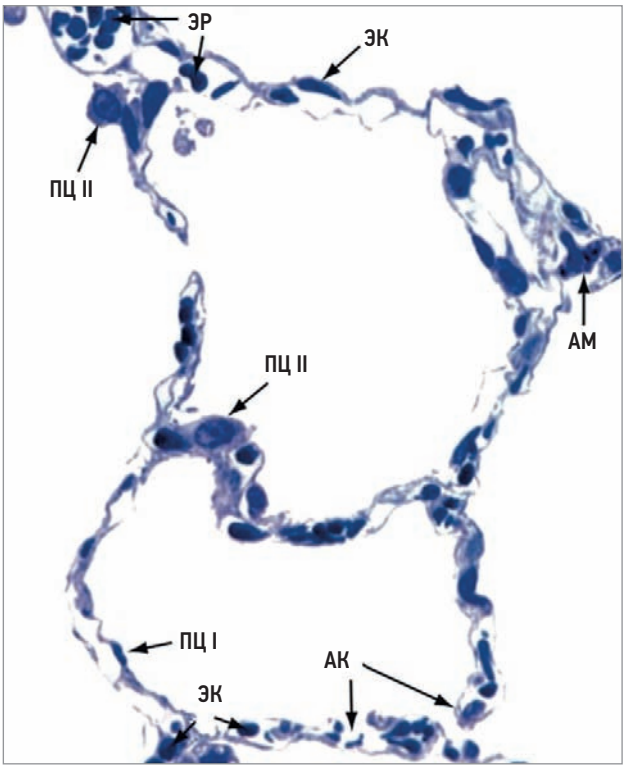


Рис. 15. Легочные альвеолы; окраска толуидиновым синим; × 480 (по Young B., O'Dowd G., Woodford Ph., 2014 [28])
Примечание: ПЦ I – пневмоцит I типа, ПЦ II – пневмоцит II типа, АК – альвеолярные капилляры, ЭК – эндотелиальная клетка, ЭР – эритроциты, АМ – альвеолярный макрофаг.

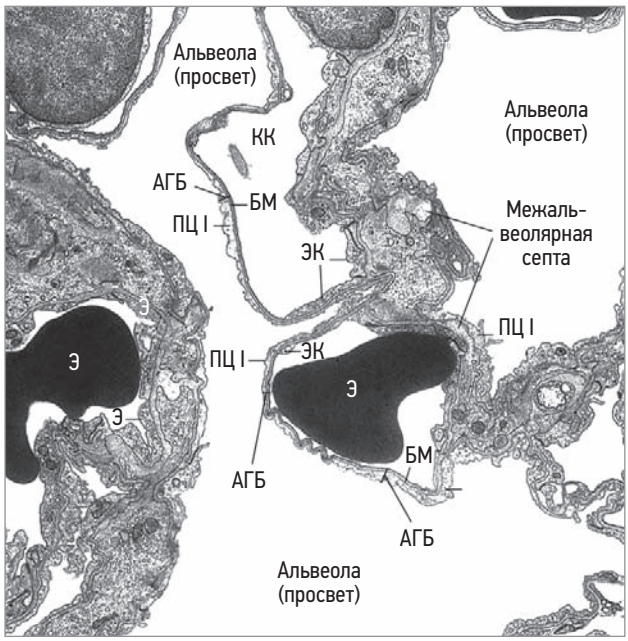


Рис. 16. Легочные альвеолы; трансмиссионная электронная микроскопия; × 5 800 (по Pawlina W., Ross M.H., 2020 [21])
Примечание: ПЦ I – пневмоцит I типа, КК – кровеносный капилляр (просвет), ЭК – эндотелиальная клетка, Э – эритроцит, БМ – базальная мембрана, АГБ – аэрогематический барьер.

ПЦ I представляют собой крупные плоские многоугольные клетки, которые выстилают до 98% внутренней поверхности легочных альвеол. Один ПЦ I покрывает около 5 400 мкм^2 альвеолярно-капиллярной мембраны, обеспечивая функцию газообмена [89]. Слабо развитые органеллы общего значения группируются преимущественно около уплощенного ядра с преобладанием гетерохроматина. В ядросодержащей части толщина ПЦ I составляет 4–5 мкм, а большая часть клетки представлена сильно истонченной цитоплазмой (толщина – 0,33–0,5 мкм), лишенной органелл и с многочисленными пиноцитозными везикулами (рис. 16).

Между собой и с альвеолярными клетками II типа ПЦ I связаны десмосомами и плотными соединениями, препятствующими пропотеванию тканевой жидкости в просвет легочных альвеол [4, 6, 21, 22, 90]. Доля ПЦ I в популяции альвеолярных клеток – 35–40%, клетки не способны к митотическому делению, и регенерация их осуществляется за счет тканеспецифических стволовых клеток (ПЦ II, мезенхимных стволовых клеток, БрЭ) [21, 52, 54, 66, 75, 79]. ПЦ I входят в состав аэрогематического барьера и реализуют главную функцию респираторного отдела легких: обеспечивают диффузию O_2 в капиллярную кровь и CO_2 – в альвеолярный воздух. Поверхность ПЦ I, обращенная в просвет легочной альвеолы, покрыта плотным слоем гликокаликса, содержащим гликозаминогликаны и протеогликаны [90]. Сложные пространственные взаимоотношения между альвеолярным гликокаликсом и «тубулярным» сурфактантом (решетчатой фазой) способствуют поддержанию альвеолярного гомеостаза, функциональной целостности аэрогематического барьера, регулируют толщину и степень вязкости гипофазы и формируют барьер для ингаляционных патогенов [91].

ПЦ II лежат в альвеолярной выстилке поодиночке или группами по 2–3 клетки, преимущественно в области соединений стенок альвеол, занимая около 5% площади альвеолярной поверхности [21]. Вместе с тем ПЦ II составляют 60% от всех альвеолярных эпителиоцитов и 10–15% от всех клеток легких [92]. Это крупные клетки (от 10 до 30 мкм) сферической или кубической формы, с выступающей в просвет альвеолы куполообразной апикальной частью высотой до 7–8 мкм. Площадь их поверхности составляет около 250 мкм^2, а средний диаметр – 8–10 мкм. Ядро ПЦ II крупное, сферическое, с преобладанием эухроматина и хорошо контурируемым ядрышком. В цитоплазме хорошо развиты органеллы синтеза: грЭПС, аЭПС, комплекс Гольджи, многочисленные митохондрии [4, 93]. Специфическим ультраструктурным признаком ПЦ II является наличие в их цитоплазме пластинчатых телец (ПТ), представляющих собой крупные (диаметром 100–400 нм) осмиофильные гранулы, заполненные слоистым материалом (рис. 17).

Осмиофильные везикулы (ПТ, ламеллярные тельца) содержат фосфолипиды, холестерол и различные белки, которые, выделяясь апикальным полюсом ПЦ II в просвет легочной альвеолы, формируют слой



Рис. 17. Пневмоцит II типа; трансмиссионная электронная микроскопия; × 30 000 (по Kierszenbaum A.L., Tres L.L., 2016 [11])
Примечание: ПЦ I – пневмоцит I типа; ПЦ II – пневмоцит II типа; ПТ – пластинчатое тельце.

сурфактанта [94]. Большую роль в формировании и выделении пластинчатых телец играет кальций, ионы которого связываются с фосфатидилсерином мембран, вызывают конденсацию молекул, способствуют формированию ядра ламеллярного тельца, изменяют физические свойства плазмолеммы ПЦ II, необходимые для слияния с ней осмиофильных везикул и их выталкивания за пределы клетки. На поверхности пленки сурфактанта ламеллярные тельца разворачиваются в липопротеиновые мембраны с ячеистой упаковкой, ячейки которых заполнены мукополисахаридами, являющимися мощными адсорбентами кислорода [4, 6]. Показано, что ПЦ II участвуют в постоянном обновлении сурфактанта, секретируют и рециклируют (до 85%) его компоненты [95]. Динамичность сурфактантной системы обеспечивается, наряду с ПЦ II, альвеолярными макрофагами [96, 97].

Сурфактант представляет собой тонкий (30–100 нм) слой поверхностно-активного вещества, обладающего выраженными антиателектатическими свойствами. Уникальный химический состав сурфактанта препятствует спадению легочных альвеол за счет снижения поверхностного натяжения жидкости, покрывающей альвеолярную полость, подавляет пенообразование, повышает диффузию газов, тормозит испарение воды с поверхности альвеол [4, 6, 11, 14, 21, 22, 85]. Кроме того, доказаны бактерицидные свойства легочного сурфактанта, а также способность некоторых его компонентов блокировать адгезию вирусов к мембранам клеток респираторного эпителия и снижать гибель уже инфицированных эпителиоцитов [91]. Описаны противоотечная функция сурфактанта, его влияние на работу мукоцилиарной системы, фагоцитарные функции альвеолярных макрофагов [97]. В ряде исследований показана ингибирующая роль легочного сурфактанта на медиаторы воспаления при синдроме острого повреждения легких и остром респираторном дистресс-синдроме взрослых, а также другие локальные иммунорегуляторные эффекты [98]. Компоненты сурфактанта модулируют активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета [99]. По химическому составу сурфактант – это комплекс липидов (фосфолипидов, нейтральных липидов), на долю которых приходится около 90%, и гликопротеинов (сурфактантных белков) – 10%. Среди липидов сурфактанта, выделенного из легких человека, идентифицированы дипальмитоилфосфатидилхолин, фосфатидилинозитол, фосфатидилсерин, сфингомиелин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилглицерол, холестерин и свободные жирные кислоты [4, 14, 21, 22]. Сурфактантные белки относятся к четырем классам гликопротеинов – SP-A, SP-B, SP-C, SP-D (SP – от англ. *surfactant proteins*), каждый из которых кодируется собственным геном. Ряд исследований подтверждают роль гидрофильных сурфактантных белков A и D как факторов неспецифической защиты легких от антигенов, которые обладают выраженными иммуномодулирующими свойствами, выступают в качестве опсонизирующих агентов, способствуют фагоцитозу и киллингу патогенных микроорганизмов [21, 100, 101]. Сурфактант покрывает поверхность эпителия легочных альвеол в виде тонкой пленки, имеющей сложную структуру по типу билипидной мембраны со встроенными липопротеинами и гликопротеинами [102]. Внутренний слой сурфактанта, получивший название гипофазы, представляет собой гидрофильный коллоидный раствор, дисперсной фазой которого являются белки, полисахариды, ионы, связанные с поверхностью альвеолярного эпителия. Наружный слой (апофаза) – мономолекулярный слой фосфолипидов и гидрофобных сурфактантых белков (SP-B, SP-C), обеспечивающих стабильность липидной пленки. Между апофазой и гипофазой сурфактанта существует динамическое равновесие [4, 6, 22].

ПЦ II участвуют в регенерации альвеолярного эпителия после повреждения легких, проявляя свойства альвеолярных прогениторных клеток [79, 96, 103–105]. Исследованы и другие функции ПЦ II: их способность к синтезу и секреции факторов роста, цитокинов, адгезивных молекул, компонентов межклеточного вещества; влияние на тонус кровеносных сосудов и просвет бронхов [106]. В здоровом легком ПЦ II координируют защитные механизмы, секретируя белки поверхностно-активных веществ и участвуя в метаболизме ксенобиотиков. Секретируя после повреждения легкого факторы роста и провоспалительные цитокины, ПЦ II могут способствовать фибропролиферативной реакции [105, 107]. При острых и хронических заболеваниях легких часто обнаруживают гиперпластические ПЦ II, которые считают активными участниками процесса эпителиолизации [96].

Альвеолярные макрофаги

Альвеолярные макрофаги (АМ), в отличие от других гистиоцитов, способны перемещаться по поверхности альвеолярного эпителия, покрытой сурфактантом. Гетерогенная популяция АМ составляет 3–5% всех клеточных элементов легкого и у здорового человека насчитывает около 2×10^{10} свободных фагоцитов. Исследования локализации АМ показали, что 95% клеток находятся в альвеолах, тесно прилегая к альвеолярному эпителию, а 5% – в воздухоносных путях, где занимают ниши между РЭ. Интерстициальные макрофаги встречаются преимущественно в межальвеолярных септах (78% выявляемых клеток). Небольшое их количество – 14% – локализуется вокруг некрупных кровеносных сосудов, 7% – вокруг дыхательных путей [86] (рис. 15).

Ультраструктурные особенности АМ коррелируют с их функциональным состоянием, возрастом и уровнем дифференцировки (рис. 18).

Продолжительность жизни АМ составляет в среднем около 4 суток. Как правило, это крупные клетки округлой или неправильной формы. При активации на поверхности АМ возрастает количество микроворсинок – псевдоподий, которые

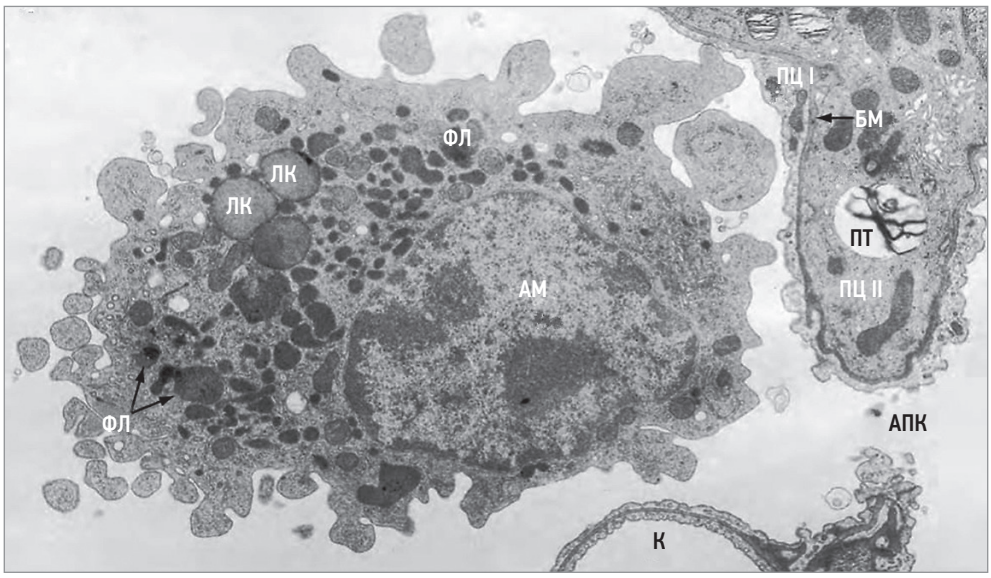


Рис. 18. Альвеолярный макрофаг; трансмиссионная электронная микроскопия; × 9000 (по Young B., O'Dowd G., Woodford Ph., 2014 [28])
Примечание: АМ – альвеолярный макрофаг; ФЛ – фаголизосомы; ЛК – липидные капли; ПЦ I – пневмоцит I типа; ПЦ II – пневмоцит II типа; БМ – базальная мембрана; ПТ – пластинчатое тельце; К – капилляр; АПК – альвеолярная пора Кона.

проникают в межэпителиальные щели; контуры клетки становятся гофрированными с многочисленными вздутиями. Ядро АМ округлой, овальной, бобовидной формы, с выраженными инвагинациями кариолеммы. Преобладает периферический гетерохроматин, хорошо контурируется ядрышко. Цитоплазма клетки при световой микроскопии базофильная и имеет пенистый вид за счет многочисленных вакуолей и пузырьков. При электронной микроскопии в цитоплазме АМ выявляются органеллы общего значения: грЭПС и аЭПС, комплекс Гольджи, палочковидные митохондрии. Способность АМ к активному фагоцитозу и перемещению обусловлена хорошо развитым аппаратом внутриклеточного переваривания и цитоскелетом. Характерной особенностью цитоплазмы АМ являются многочисленные первичные лизосомы и фаголизосомы, наличие которых подтверждает участие этих клеток в реализации защитных механизмов легких за счет фагоцитоза патогенных микроорганизмов, аллергенов и различных потенциально опасных частиц вдыхаемого воздуха [4, 6, 108]. Являясь активными фагоцитами, АМ вместе с БАЛТ и компонентами системы мукоцилиарного клиренса выстраивают эффективную защиту легких. Нередко в цитоплазме АМ выявляется большое количество липидных телец, содержащих субстраты и ферменты генерации простагландинов. Показано, что АМ способны к фагоцитозу частиц, размеры которых не превышают 10 мкм. При фагоцитозе более крупных объектов АМ могут сливаться и образовывать гигантские многоядерные клетки. В условиях сильного пылевого загрязнения воздуха в цитоплазме АМ выявляются остаточные тельца, содержащие фагоцитированные частицы угля. При описании таких АМ морфологи используют термин «пылевые клетки» [11, 14, 21]. Одним из диагностически значимых критериев диагностики профессиональных заболеваний легких является выявление в мокроте АМ, цитоплазма которых содержит фагоцитированные частицы производственной пыли.

Способность АМ к активному перемещению по поверхности альвеолярной выстилки, респираторному эпителию и в интерстиции легких связана с развитым аппаратом цитоскелета, который представлен пучками сократительных филаментов. Полимеризация актина микрофиламентов в цитоплазме псевдоподий с формированием адгезивных связей с подлежащими структурами лежит в основе механизма амебоидной подвижности АМ [4, 6]. Мукоцилиарный механизм миграции АМ по поверхности респираторного эпителия обусловливает быстрое их удаление из легких ($1–5 \times 10^6$ клеток в час) [4, 6, 14]. Существуют и другие описанные механизмы перемещения АМ: через поры Кона в соседние альвеолы, с током лимфы в периваскулярные, парасептальные пространства, субплеврально и в регионарные лимфатические узлы [4].

У здорового человека большинство АМ имеют противовоспалительный иммунофенотип М2, маркерами которых являются рецепторы CD163, CD206, SR-A, M60, маннозный рецептор. М2-макрофаги участвуют в поддержании тканевого гомеостаза, способствуют ремоделированию поврежденных тканей, регенерации, ангиогенезу, продуцируют противовоспалительные цитокины [108, 109]. Активированные инфекционными агентами или повреждением легких АМ в большинстве случаев приобретают провоспалительный иммунофенотип М1 (классически активируемые макрофаги), их маркерами являются рецепторы IL-2, CD25, CD80. Вместе с тем показано, что приобретение АМ того или иного фенотипа (фенотипическая пластичность) может зависеть от природы патогена, от специфического микроокружения,

медиаторов и др. При этом АМ с фенотипом М1 выделяют много провоспалительных цитокинов (IL-12, фактор некроза опухоли α), активные формы O_2, некоторые гистолитические ферменты (коллагеназу, эластазу) и могут эффективно уничтожать патогенные микроорганизмы, а также разрушать ткань легкого. Одним из изученных направлений миграции АМ после выполнения ими фагоцитарной функции является активное перемещение в направлении терминальных бронхиол, откуда они механизмом мукоцилиарного транспорта переносятся в верхние дыхательные пути [4, 6, 14, 110].

Кроме того, одним из механизмов реализации защитной функции АМ является их участие в реакциях клеточного и гуморального иммунных ответов путем поглощения антигенов с их последующим процессингом и презентацией иммунокомпетентным клеткам. М1-макрофаги запускают клеточное Th1-звено иммунитета, элиминируя бактерии, вирусы, опухолевые клетки, а М2-макрофаги индуцируют Th2-иммунный ответ, участвуя в уничтожении внеклеточных паразитов. Антимикробная функция АМ реализуется и нефагоцитарными механизмами, в основе которых лежат секреция антимикробных пептидов и протеаз, хемокинов и цитокинов, привлекающих в альвеолы нейтрофилы, моноциты и лимфоциты, а также образование внеклеточных ловушек [108]. Наряду с ПЦ II АМ являются неотъемлемым компонентом антисурфактантной системы, поглощают сурфактант и участвуют в его разрушении. При этом показана способность компонентов сурфактанта стимулировать активность АМ. Важно отметить, что АМ тесно взаимодействуют с эпителиальными клетками легких, используя мембранные гликопротеины и их рецепторы, щелевые контакты и экстрацеллюлярные везикулы. Эпителий легких, в свою очередь, может поддерживать противовоспалительный иммунофенотип АМ, экспрессируя противовоспалительные мембранные протеины CD200 [110, 111, 112].

Плевра

Каждое легкое покрыто серозной оболочкой – плеврой. Как и любая серозная оболочка, плевра представлена двумя листками – висцеральным и париетальным, в области корня легкого переходящими друг в друга. Висцеральный листок (висцеральная плевра) покрывает легкое, плотно срастаясь с интерстициальной соединительной тканью легкого, заходит в щели и доходит до корня легкого. Париетальный листок (париетальная плевра) выстилает стенки грудной полости и соединяется с висцеральной плеврой в области корня легкого [1, 113]. Париетальная плевра примерно в 5 раз толще висцеральной [114]. Дупликатуру средостенной плевры, направляющуюся во фронтальной плоскости от ворот легкого к диафрагме, принято называть легочной связкой. Легочная связка представляет собой участок серозной оболочки в области перехода медиастинальной плевры в висцеральную. Париетальная плевра каждого легкого делится на части в соответствии со стенками грудной полости: различают реберную плевру (прилежит к внутригрудной фасции и внутренней поверхности грудины, ребер, к межреберным мышцам и телам грудных позвонков), диафрагмальную плевру (покрывает верхнюю поверхность диафрагмы) и средостенную (медиастинальную) плевру (прилежит к органам средостения, является боковой его границей). Между париетальным и висцеральным листками плевры расположена **плевральная полость**. Плевральная полость представляет собой щелевидное пространство шириной капиллярного слоя жидкости (18–20 мкм), заполненное 5–15 мл плевральной жидкости, которая увлажняет листки плевры, обеспечивает их свободное скольжение в процессе дыхания [1]. Висцеральный и париетальный листки отвечают за образование плевральной жидкости по механизмам фильтрации плазмы из терминальных частей артериол, а париетальный листок – за ее всасывание, резорбцию [114, 115]. Поэтому особенностью микроскопического строения париетальной плевры является наличие большого количества лимфатических стоматов (пор и люков), обеспечивающих связь плевральной полости с лимфатическими капиллярами [114, 116]. Правая и левая плевральные полости замкнуты и не сообщаются между собой.

В тех местах, где одна часть париетальной плевры переходит в другую, образуются углубления плевральной полости – **плевральные синусы**, объем которых значительно больше, чем в других участках плевральной полости. Синусы заполнены плевральной жидкостью и не содержат ткань легкого. Топографически выделяют следующие плевральные синусы: реберно-диафрагмальный (самый глубокий, до 5 см, в нем в основном и происходит резорбция серозной жидкости, а при плевритах скапливается экссудат), диафрагмально-медиастинальный, реберно-медиастинальные, позвоночно-медиастинальный [1, 117].

Плевральная полость имеет большое значение для реализации акта дыхания. При вдохе происходит сокращение дыхательных мышц (при спокойном вдохе вращение ребер осуществляют наружные межреберные мышцы). Поднимается верхняя апертура грудной клетки, уплощается диафрагма, и объем грудной полости увеличивается в переднезаднем, вертикальном и боковом направлениях. Это, в свою очередь, способствует понижению давления в плевральных полостях. При этом листки плевры, следуя за стенками грудной полости, заставляют легкие расправляться во время вдоха (пассивное расширение легких). Давление в легких падает, и воздух поступает в область низкого давления – происходит вдох. Плевральная жидкость между листками плевры снижает трение и обеспечивает их свободное скольжение относительно друг друга во время дыхательных движений. В выдохе значительную роль играют эластическая тяга легких, расслабление диафрагмы и эластические свойства грудной клетки. Для усиленного выдоха присоединяются внутренние

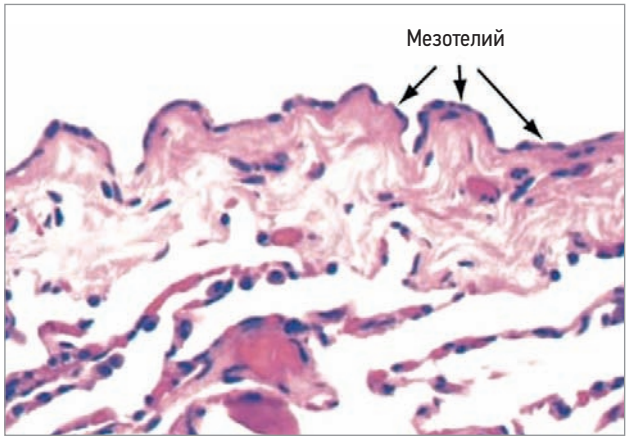


Рис. 19. Висцеральная плевра; окраска гематоксилином и эозином; × 140 (по Young B., O'Dowd G., Woodford Ph., 2014 [28])

межреберные мышцы, поперечные мышцы груди, мышцы спины и живота [115].

Гистологическое строение плевры соответствует общим морфофункциональным закономерностям серозных оболочек (рис. 19).

Традиционно в плевре (в каждом листке) принято выделять 2 слоя: мезотелий и собственную пластинку [4, 6, 10, 11, 118]. **Мезотелиоциты** (МЦ) представлены плоскими и кубическими эпителиальными клетками, лежащими в один слой на тонкой базальной мембране. Длина МЦ составляет 17–42 мкм, высота – 4–7 мкм. Каждая клетка имеет овальное или дисковидное ядро с хорошо контурируемым ядрышком. В цитоплазме присутствуют цистерны аЭПС, мелкие митохондрии, компоненты цитоскелета, а также мелкие везикулы и пиноцитозные пузырьки. На апикальном полюсе МЦ присутствуют многочисленные микроворсинки длиной 3–5 мкм и единичные реснички, на базальном – складки плазмолеммы [119]. Микроворсинки покрыты слоем фосфолипидов (напоминают по структуре альвеолярный сурфактант), гликопротеинов и гиалуроновой кислоты, которые увеличивают площадь поверхности и способствуют легкому скольжению листков плевры. Соседние МЦ соединены друг с другом плотными межклеточными контактами, интердигитациями, десмосомами и адгезивными соединениями (в области базальных полюсов клеток). В области люков плевры МЦ имеют большое количество межклеточных щелей, пор, фенестр и лежат на прерывистой базальной мембране [120]. МЦ плевры синтезируют ряд цитокинов и факторов роста (Il-1, -6, -8, эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста -β, тромбоцитарный фактор роста), влияющих на миграцию, пролиферацию и дифференцировку моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов, участвующих в плевральном воспалении и фиброзе, а также компоненты внеклеточного матрикса, прокоагулянтные и фибринолитические факторы [118, 119, 121, 122].

Под базальной мембраной лежит **собственная пластинка** толщиной около 20 мкм, образованная РВСТ. По особенностям волоконного состава и пространственному расположению различных типов волокон в собственной пластинке различают 4 слоя: поверхностный коллагеновый, поверхностный эластический, глубокий эластический и глубокий коллагеновый [123]. Коллагеновые волокна поверхностного коллагенового слоя лежат преимущественно упорядоченно, из клеток преобладают фиброциты и макрофаги. Поверхностный эластический слой (неориентированный) образован неориентированными эластическими волокнами, формирующими плотную сеть. Особенностями глубокого эластического слоя являются продольная ориентация эластических волокон и отсутствие кровеносных и лимфатических сосудов. Самый развитый и толстый слой собственной пластинки плевры – глубокий коллагеновый (решетчатый). Коллагеновые волокна здесь лежат неупорядоченно, присутствуют многочисленные кровеносные и лимфатические сосуды, а также нервные сплетения. Капилляры, лежащие в глубоком коллагеновом слое и отделенные от плевральной полости всеми вышеперечисленными тканевыми слоями, участвуют в формировании серозно-гемолимфатического барьера. РВСТ висцеральной плевры, содержащая относительно большее количество коллагена по сравнению с интерстициальной тканью легочной паренхимы, продолжается в интерстициальную соединительную ткань легких, а в области корня легкого связана с адвентицией главных бронхов и легочных сосудов. Собственная пластинка париетальной плевры в области межреберных промежутков и в некоторых других участках, соответствующих люкам плевры, истончается, уменьшая тем самым толщину серозно-гемолимфатического барьера и создавая условия для реабсорбции плевральной жидкости в области люков, связанных с лимфатическими сосудами [116, 124]. Было показано, что соотношение кровеносных и лимфатических капилляров отличается в висцеральном и париетальном листках плевры. Так, лимфатические капилляры преобладают в париетальном листке плевры, а кровеносные – в висцеральном [120, 124].

Диафрагма

Нижняя стенка грудной полости образована диафрагмой, отделяющей ее от брюшной полости. Своей выпуклой стороной диафрагма обращена кверху, в сторону грудной полости. В средней части, где купол диафрагмы уплощен, формируется сердечное вдавление. Высота купола диафрагмы справа соответствует прикреплению к грудине хряща 5-го ребра, а слева высшая точка купола проецируется на одно ребро ниже [1]. Диафрагма является главной инспираторной дыхательной мышцей [125, 126]. Анатомически в диафрагме выделют мышечную часть, представленную поперечно-полосатой мышечной тканью, и сухожильный центр, в который вплетаются мышечные волокна из разных частей органа (рис. 20).

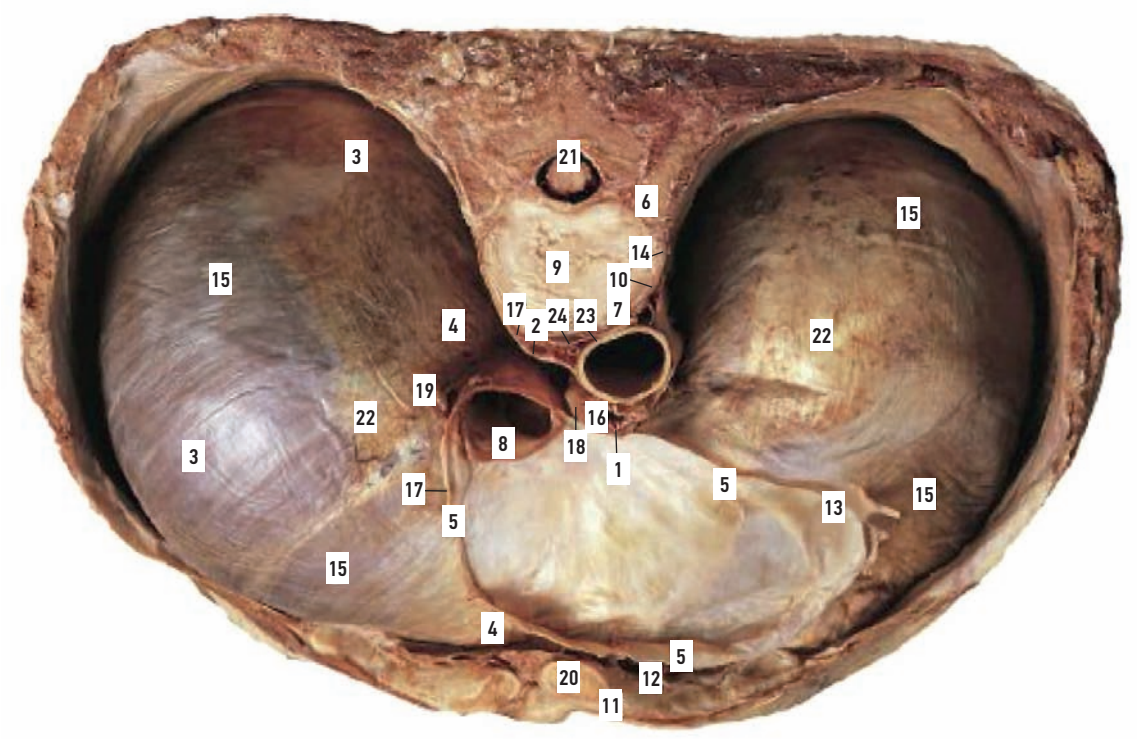


Рис. 20. Диафрагма, вид сверху
Примечание: 1 – переднее пищеводное сплетение; 2 – непарная вена; 3 – реберно-диафрагмальный синус; 4 – реберно-средостенный синус; 5 – фиброзный перикард; 6 – головка левого 9-го ребра; 7 – полунепарная вена; 8 – нижняя полая вена; 9 – межпозвоночный диск; 10 – левый большой внутренностный нерв; 11 – левая внутренняя грудная артерия; 12 – левая мышечно-диафрагмальная артерия; 13 – левый диафрагмальный нерв; 14 – левый симпатический ствол; 15 – диафрагмальная мышца; 16 – пищевод; 17 – плевра; 18 – заднее пищеводное сплетение; 19 – правый диафрагмальный нерв; 20 – хрящ левого 7-го ребра; 21 – спинной мозг; 22 – сухожильный центр диафрагмы; 23 – грудная аорта; 24 – грудной проток

Поясничная, реберная и грудинная части диафрагмы берут начало от хрящей и костей нижней апертуры грудной клетки и заканчиваются в сухожильном центре. Поясничная часть диафрагмы берет свое начало от поясничных позвонков с помощью 2 ножек и 3 дугообразных связок (средней, медиальной и латеральной). Правая ножка начинается от передней поверхности тел поясничных позвонков с I по III (L1–3), а левая ножка начинается от I и II поясничных позвонков (L1–2). Сбоку от ножек с обеих сторон диафрагма начинается от медиальной и латеральной дугообразных связок. Дугообразные связки представляют собой утолщенный верхний край фасции, покрывающей большую поясничную мышцу (медиальная дугообразная связка) и квадратную поясничную мышцу (латеральная дугообразная связка). Медиальные края правой и левой ножки соединяются, образуя слабо выраженную срединную дугообразную связку [8]. В некоторых участках на границах частей диафрагмы мышечные волокна отсутствуют. Это, как их называют клиницисты, «слабые места» диафрагмы, в которых грудная и брюшная полости разобщены только внутрибрюшной и диафрагмальной фасциями, а также серозными оболочками. Различают грудино-реберные треугольники (треугольники Морганьи) и поясничнореберные треугольники (треугольники Бохдалека). Здесь могут формироваться диафрагмальные грыжи. Сухожильный центр представлен толстыми пучками коллагеновых и эластических волокон, лежащих разнонаправленно. Через отверстие, расположенное несколько вправо от срединной плоскости, проходит нижняя полая вена [1, 9, 129]. Рядом исследований последних лет убедительно доказана роль соотношений мышечной, соединительной и жировой тканей диафрагмы в реализации функции внешнего дыхания у здоровых лиц, а также при различных патологиях [130]. Дисфункция диафрагмальной мышцы, обусловленная ее морфофункциональной перестройкой, рассматривается как одно из звеньев патогенеза ряда хронических заболеваний [130, 131].

Результаты многих работ показывают важные морфофункциональные особенности мышечных волокон диафрагмы, отличающие их от структурно-функциональных единиц других скелетных (локомоторных) мышц. Мышечные волокна диафрагмы относятся к разным типам по экспрессируемым изоформам тяжелых цепей миозина, скорости сокращения и скорости развития утомления [132–134]. Отличительной особенностью мышечных волокон диафрагмы является присутствие среди них как медленно утомляемых (красных, оксидативных) мышечных волокон (около 40%), так и быстрых (белых, гликолитических) мышечных волокон (около 60%) примерно в равном соотношении, что не характерно для других локомоторных мышц [135]. Описанные

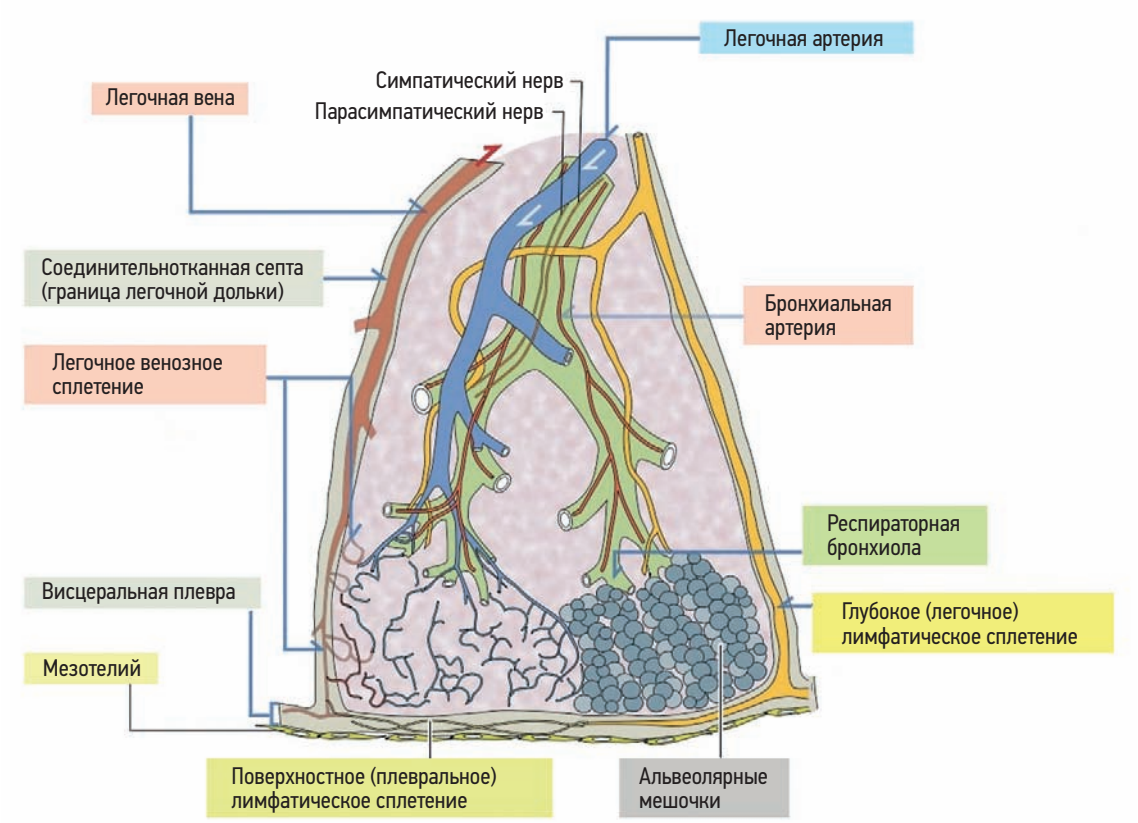


Рис. 21. Легочная долька: схема кровоснабжения, иннервации и лимфооттока (по Kierszenbaum A.L., Tres L.L., 2016 [11])

особенности мышечных волокон диафрагмы обусловлены необходимостью совмещения быстрых ритмичных сокращений с высокой выносливостью. Высокое содержание оксидативных мышечных волокон положительно коррелирует с плотностью капиллярного русла [134]. Количество капилляров на единицу площади среза диафрагмальной мышцы почти в 2 раза выше по сравнению с локомоторными мышцами [132]. Мышечные волокна диафрагмы отличаются небольшими диаметрами, по сравнению с волокнами скелетных мышц [136].

Кровоснабжение легких

Особенностью кровоснабжения легких является наличие двух систем притока крови по сосудам малого и большого кругов кровообращения. Венозная кровь притекает в каждое легкое по легочной артерии из системы легочного ствола (из малого круга кровообращения). Артериальную кровь легкие как органы получают из большого круга кровообращения по бронхиальным ветвям из грудной части нисходящей аорты (рис. 4, 21).

Сосуды малого круга кровообращения, реализующие функцию газообмена, обеспечивают функциональное кровообращение легких. Ветви легочной артерии, проникающие в легкое в области ворот, сопровождают ветвления бронхов до терминальных бронхиол, где переходят в сосуды гемомикроциркуляторного русла [1, 137]. Ветвление сосудов системы легочной артерии до кровеносных капилляров, густо оплетающих легочные альвеолы, обеспечивает переход CO_2 из венозной крови в просвет альвеол и связывание O_2 с гемоглобином эритроцитов в просвете легочных капилляров (оксигенацию крови). Обогащенная O_2 артериальная кровь из легочных капилляров собирается в венулы и вены, являющиеся притоками легочных вен. Последние, по две от каждого легкого, впадают в левое предсердие. Бронхиальные ветви из системы грудной части аорты осуществляют трофику стенок бронхиального дерева, разветвляясь по ходу крупных, средних и мелких бронхов до артериол, переходящих в прекапилляры и капилляры собственной пластинки слизистой оболочки, подслизистой основы и адвентициальной оболочки. Отток венозной крови от крупных и средних бронхов происходит в бронхиальные вены, которые являются притоками непарной и полунепарной вен, несущих кровь в верхнюю полую вену. Кровь из капилляров мелких внутридольковых бронхов оттекает в мелкие притоки легочных вен. Между бронхиальными и легочными венами показано наличие анастомозов, обусловливающих снижение парциального давления кислорода в легочных венах, по сравнению с легочными капиллярами. Источниками кровоснабжения париетальной плевры являются задние межреберные артерии, отходящие от грудной аорты, и передние межреберные ветви внутренней грудной артерии, в то время как висцеральная плевра получает артериальную кровь по ветвям бронхиальных артерий. Венозный отток от париетальной плевы

осуществляется в задние межреберные, внутренние грудные, верхние диафрагмальные, средостенные вены; от висцеральной плевры – преимущественно в легочные вены [1, 138].

Легочный ствол является крупным артериальным сосудом, длина которого достигает 5 см, а диаметр – до 3 см. Под дугой аорты на уровне тела IV грудного позвонка он делится на правую и левую легочные артерии, направляющиеся в ворота соответствующего легкого. Правая легочная артерия шире и длиннее левой. В корне каждого легкого легочная артерия делится в соответствии со структурными единицами органа: правая легочная артерия – на 3 долевые артерии, левая – на 2 долевые артерии. Дальнейшее деление ветвей легочных артерий происходит по ходу ветвления бронхиального дерева – на сегментарные, субсегментарные и внутридольковые. По строению стенки легочный ствол, правая и левая легочные артерии относятся к артериям эластического типа, долевые и субсегментарные – к артериям мышечно-эластического типа, а все внутридольковые, диаметр которых < 1 мм, – к артериям мышечного типа [5, 139].

Особый интерес представляет густая сеть **альвеолярных капилляров**, стенки которых участвуют в формировании аэрогематического барьера [4, 6, 11, 16, 21, 22, 140] (рис. 16, 22).

К каждому кровеносному капилляру прилежат 2 смежные легочные альвеолы, разделенные межальвеолярной перегородкой с коллагеновыми и эластическими фибриллами. В капиллярной сети легких принято выделять крупные сегменты протяженностью до 10 мкм, при этом на одну легочную альвеолу приходится около 1 500–1 800 таких сегментов [4]. Стенка легочного кровеносного капилляра состоит из базальной мембраны, на которой в один слой лежат эндотелиоциты [141]. Эндотелиоциты составляют 30–40% всех клеточных элементов паренхимы легкого. Непрерывность эндотелиального пласта обеспечивают различные виды межклеточных контактов: адгезивных, плотных, щелевых и десмосом. Наличие прочных межклеточных соединений между эндотелиоцитами объясняет невысокую проницаемость периальвеолярных капилляров для компонентов плазмы крови, попадающих физиологических условиях в интерстиций в небольшом количестве. Цитоплазма эндотелиоцитов истончена (200–500 нм), охватывает большую часть просвета капилляра. Ядросодержащая, утолщенная до 5 мкм часть клетки выступает в просвет капилляра. В околоядерной цитоплазме присутствуют умеренно развитые органеллы общего значения: цистерны грЭПС, комплекс Гольджи, митохондрии, лизосомы, компоненты цитоскелета. В истонченных участках цитоплазмы выявляются многочисленные эндоцитозные пузырьки, реализующие трансцитоз макромолекул, а также определяются мультитубулярные тельца Вейбеля–Паладе. Последние рассматриваются как специальные органеллы эндотелиоцитов, содержащие пучки трубочек, фактор Виллебранда (прокоагулянт), Р-селектин, хемокины, цитокины и другие факторы, которые при активации эндотелиоцитов выделяются из телец путем экзоцитоза. Ядро эндотелиоцита уплощенное, неправильной или овальной формы, имеет неглубокие инвагинации кариолеммы. Преобладает эухроматин, встречаются ядра с умеренным содержанием периферического гетерохроматина и хорошо контурированным ядрышком. Апикальная поверхность эндотелиоцитов, которая обращена в просвет капилляра, покрыта слоем гликокаликса. Гликокаликс содержит в своем составе гликопротеины, протеогликаны, гликолипиды, ферменты, а также белки, регулирующие свертывание крови, адгезию тромбоцитов и лейкоцитов [4, 6, 11].

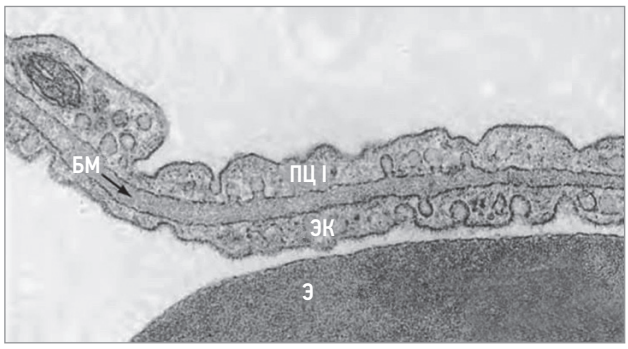


Рис. 22. Ультраструктура аэрогематического барьера; трансмиссионная электронная микроскопия; × 34 000 (по Young B., O'Dowd G., Woodford Ph., 2014 [28])
Примечание: БМ – базальная мембрана, ПЦ I – пневмоцит I типа, ЭК – эндотелиальная клетка, Э – эритроцит в просвете альвеолярного капилляра.

Базальная мембрана, на которой лежат эндотелиоциты легочных капилляров, в некоторых участках сливается с базальной мембраной альвеолярного эпителия, образуя общую базальную мембрану для ПЦ I и эндотелиоцитов. Формируемый таким образом аэрогематический барьер, разделяющий воздух в просвете легочных альвеол и кровь в периальвеолярных капиллярах, имеет толщину около 1 мкм, местами истончаясь до 200 нм. Минимальная толщина аэрогематического барьера обеспечивает главную функцию респираторного отдела легких – эффективный газообмен между воздухом и кровью. Участки, где истонченные части ПЦ I и эндотелиоцитов лежат на общей базальной мембране, занимают до 50% поверхности капилляров. Кровеносные капилляры оплетают до 95% поверхности легочных альвеол, увеличивая площадь аэрогематического барьера до 35–40 м^2 (по некоторым данным, до 80–140 м^2). Прочность барьера обеспечивается коллагеном IV типа. Кроме своей главной газообменной функции эндотелиоциты легочных капилляров участвуют в регуляции гемостаза, сосудистого тонуса, ангиогенеза, контролируют с помощью везикулярного транспорта перенос макромолекул и жидкости, проявляют способности к фагоцитозу, осуществляют химическую модификацию некоторых веществ (превращают ангиотензин I в ангиотензин II) [142–144].

Отток лимфы от легких

Отток лимфы от легких осуществляется по лимфатическим сосудам, которые формируют поверхностную и глубокую сети (рис. 21). Поверхностная лимфатическая сеть легких представлена лимфатическими капиллярами и лимфатическими сосудами, лежащими в висцеральной плевре [124]. Капилляры и сосуды глубокой лимфатической сети лежат в прослойках РВСТ междольковых перегородок, внутри легочных долек, а также в стенке бронхов. В бронхах лимфатические капилляры и сосуды располагаются в собственной пластинке слизистой оболочки и в подслизистой основе, формируя анастомозирующие между собой лимфатические сплетения. В перибронхиальном и периваскулярном интерстиции выявляются лимфатические капилляры, при этом в стенках легочных альвеол их не обнаруживают. Отводящие лимфатические сосуды от капиллярных сетей следуют по междольковым перегородкам, вдоль легочных кровеносных сосудов и бронхов, образуя периадвентициальные и перибронхиальные лимфатические сплетения [1]. Ток лимфы направлен к лимфатическим узлам, лежащим в области корней легких. От долей правого легкого лимфатические сосуды приносят лимфу во внутрилегочные, в правые бронхолегочные лимфатические узлы, откуда она направляется в правые верхние и нижние трахеобронхиальные лимфоузлы, правые околотрахеальные лимфоузлы и попадает в правый бронхосредостенный ствол, впадающий в правый лимфатический проток. От верхней доли левого легкого лимфа оттекает в левые легочные и бронхолегочные лимфатические узлы, затем в левые нижние и верхние трахеобронхиальные лимфоузлы, левые околотрахеальные лимфоузлы, далее – в левый бронхосредостенный ствол, впадающий в грудной проток. Особенностью лимфооттока от нижней доли левого легкого считается то, что большая часть лимфы оттекает в правые верхние трахеобронхиальные лимфоузлы и проходит путь, аналогичный оттоку из правого легкого. Однако в некоторых работах показано, что отток лимфы от трахеобронхиальных узлов в бронхосредостенные стволы происходит без строгой привязки к стороне тела [1]. Лимфоотток от висцеральной плевры осуществляется преимущественно в задние средостенные лимфоузлы. Дренаж плевральной полости также реализуется с участием лимфатической системы. Так, лимфатические стоматы (поры, люки, устьица), имеющиеся между МЦ париетального листка плевры, связаны с лимфатическими капиллярами плеврального интерстиция и являются главным путем для реабсорбции плевральной жидкости [114, 120, 124]. Особенно эффективно данный механизм срабатывает на вдохе, когда стоматы растягиваются, формируя односторонние клапаны. Плевральная жидкость поступает в субмезотелиальные лакуны, дренируемые лимфатическими сосудами, по которым лимфа оттекает в направлении окологрудинных, юкстапищеводных и парааортальных лимфоузлов и попадает в грудной проток.

По расположению в легком лимфатические сосуды принято подразделять на междольковые (в междольковых септах), внутридольковые (бронховаскулярные, периваскулярные, перибронхиолярные, межальвеолярные) и плевральные. Большинство внутридольковых лимфатических сосудов лежат вблизи кровеносных сосудов, входят в состав бронховаскулярных пучков, располагаясь около внутридольковых артериол и мелких легочных вен [145].

Междольковые лимфатические сосуды нередко имеют клапаны и анастомозируют с лимфатическими сосудами висцеральной плевры [146].

Лимфатические капилляры легких значительно крупнее кровеносных капилляров, их диаметр вариабелен и достигает 200 мкм. На прерывистой базальной мембране в один слой лежат крупные эндотелиоциты [147]. На их апикальной поверхности имеются немногочисленные микроворсинки, количество которых увеличивается на базальном полюсе, обращенном в сторону окружающей соединительной ткани. Ядросодержащая часть клеток выступает в просвет капилляра, в сильно истонченной части цитоплазмы присутствуют умеренно развитые органеллы: цистерны грЭПС, комплекс Гольджи, митохондрии, лизосомы, многочисленные свободные рибосомы, микрофиламенты и промежуточные филаменты. Как и в эндотелиоцитах кровеносных капилляров, в цитоплазме эндотелиоцитов лимфатических капилляров выявляются пиноцитозные пузырьки, осуществляющие однонаправленный транспорт растворенных веществ из тканевой жидкости в направлении просвета капилляра. Отсутствие базальной мембраны на значительном протяжении обусловливает формирование внутристеночных мини-клапанов, представляющих собой особые контакты истонченных краев соседних эндотелиоцитов, функционирующих как створки однонаправленного воротного механизма. Поверхность эндотелиоцитов, обращенная к окружающей их соединительной ткани, связана с коллагеновыми фибриллами особыми якорными филаментами, поддерживающими лимфатические капилляры в открытом состоянии. Описанная морфофункциональная особенность лимфатических капилляров обеспечивает их функционирование даже в условиях повышенного интерстициального давления. Благодаря лимфатическим капиллярам осуществляется удаление избытка интерстициальной жидкости, поддержание объема плазмы, регулируется давление интерстициальной жидкости, происходит удаление из тканей легкого инородных частиц, микроорганизмов и поврежденных структур.

Иннервация легких

Результаты многочисленных анатомических исследований доказывают, что источниками иннервации трахеи, главных бронхов и легких являются ветви блуждающего нерва и нервные волокна от ниж-

него шейного и 4–6-го верхних грудных узлов симпатического ствола [1, 148] (рис. 21). Располагаясь как на передней, так и на задней поверхности корня легкого, над корнем и в легочной связке, ветви блуждающего нерва и симпатического ствола формируют легочное сплетение [149]. Афферентная иннервация трахеи осуществляется трахеальными ветвями возвратного гортанного нерва и трахеальными ветвями из грудного отдела блуждающего нерва [150]. Афферентная иннервация слизистой оболочки главных и внутрилегочных бронхов реализуется бронхиальными ветвями блуждающего нерва, содержащими отростки псевдоуниполярных нейронов чувствительных узлов, по которым нервные импульсы достигают ядер одиночного пути в продолговатом мозге [151, 152]. К висцеральной плевре подходят чувствительные волокна от диафрагмального нерва (из соматического шейного сплетения). Чувствительные нервные окончания присутствуют в собственной пластинке слизистой оболочки и в подслизистой основе трахеи; при этом нервные волокна проникают в респираторный эпителий, формируя клубочковидные и варикозные структуры [153]. Наибольшая концентрация афферентных нервных волокон выявляется в слизистой оболочке задней стенки трахеи [6]. Автономная (вегетативная) парасимпатическая иннервация трахеи и легких обеспечивается холинергическими преганглионарными парасимпатическими нервными волокнами от нейронов дорсального ядра блуждающего нерва в продолговатом мозге, которые следуют в составе трахеальных и бронхиальных ветвей возвратного гортанного нерва и трахеальных и бронхиальных ветвей грудной части блуждающего нерва [154–155]. Парасимпатические вегетативные ганглии, необходимые для прерывания преганглионарных нервных волокон, расположены в собственной пластинке слизистой оболочки и в адвентиции трахеи, а также в составе легочного сплетения и вдоль всего бронхиального дерева в сосудисто-бронхиальных пучках. Короткие постганглионарные нервные волокна подходят к гладким миоцитам и железам в стенках трахеобронхиального дерева [156]. Ацетилхолин, высвобождающийся в нервных окончаниях при стимуляции блуждающего нерва, активирует мускариновые рецепторы гладких миоцитов в мышечной оболочке бронхов, а также рецепторы бокаловидных клеток и экзокриноцитов подслизистых желез. Особое клиническое значение имеет тот факт, что в дистальных отделах бронхиального дерева выраженность мышечного компонента в стенке мелких бронхов достигает максимума. Поэтому и бронхоконстрикция при стимуляции парасимпатических нервов максимально выражена в дистальных отделах бронхиального дерева [4, 6]. В подслизистых железах трахеи описаны холинергические, адренергические и пептидергические нервные окончания, активация которых стимулирует секрецию железистых клеток. В стенке внутрилегочных бронхов формируются нервные сплетения: адвентициальное, мышечное и субэпителиальное [157]. Субэпителиальное нервное сплетение выявляется на всем протяжении собственной пластинки слизистой оболочки бронхов и достигает легочных альвеол.

Симпатическая иннервация трахеи, главных бронхов и легких осуществляется постганглионарными симпатическими нервными волокнами от узлов симпатического ствола (нижних шейных и грудных), которые в составе его легочных ветвей участвуют в формировании легочного сплетения. Преганглионарные симпатические нервные волокна образуются аксонами нейронов промежуточных латеральных ядер боковых рогов спинного мозга первых 6 грудных сегментов и в составе белых соединительных ветвей подходят к нижнему шейному (чаще шейно-грудному) и к верхним грудным узлам симпатического ствола. Исследования гистологического строения нервных волокон легких позволило выявить наличие миелиновых и безмиелиновых волокон, соотношение которых различно в разных пучках [158]. Пучки нервных волокон в легком тянутся вдоль кровеносных сосудов и по ходу ветвлений внутрилегочных бронхов. Среди афферентных волокон блуждающего нерва преобладают безмиелиновые волокна С-типа [159]. Кроме давно описанных холинергического и адренергического путей передачи нервных импульсов к гладким миоцитам бронхов и кровеносных сосудов легких известны механизмы, регулируемые нейропептидами. Так, расслаблению гладких миоцитов бронхов способствуют нервные импульсы, передаваемые по волокнам, содержащим вазоактивный интестинальный пептид. В то же время вещество Р, обнаруженное в волокнах блуждающего нерва, вызывает сокращение гладких миоцитов бронхов и кровеносных сосудов [4, 6, 22].

Литература

1. Sobotta. Атлас анатомии человека / под ред. Ф. Паульсена, Й. Вашке; пер. с англ., под ред. С.Е. Шемякова. В 3 т. Т. 2: Внутренние органы. М.: Логосфера, 2021. 400 с.

2. Kuhn III C. Normal anatomy and histology. In: Pathology of the lung. 2ndEd. / Eds. W.M. Thurlbeck, A.M. Churg. New York: Thieme Medical Publishers, 1995.

3. West J.B. How well designed is the human lung? Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 173(6): 583–584. DOI: 10.1164/rccm.200510-1682OE.

4. Целуйко С.С. Дыхательная система. В кн.: Руководство по гистологии. Т.2 / под ред. Р.К. Данилова. 2-е изд. СПб.: СпецЛит, 2011.

5. Вейбель Э.Р. Морфометрия легких человека. М.: Медицина, 1970. 174 с.

6. Луценко М.Т. Дыхательная система. В кн.: Руководство по гистологии. Т.2 / под ред. Р.К. Данилова. СПб.: СпецЛит, 2001.

7. Christou S., Chatziathanasiou T., Angeli S. et al. Anatomical variability in the upper tracheobronchial

tree: sex-based differences and implications for personalized inhalation therapies. J. Appl. Physiol. (1985). 2021; 130(3): 678–707. DOI: 10.1152/japplphysiol.00144.2020.

8. Laroia A.T., Thompson B.H., Laroia S.T., van Beek E. Jr. Modern imaging of the tracheo-bronchial tree. World J. Radiol. 2010; 2(7): 237–248. DOI: 10.4329/wjr.v2.i7.237.

9. Abrahams P.H., Spratt J.D., Loukas M., Van Schoor A.N. Abrahams' and Mcminn's Clinical atlas of human anatomy. 8th Edn. Philadelphia: Elsevier Ltd; 2020.

10. Gartner L.P. Color atlas and text of histology. 7thEdn. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.

11. Kierszenbaum A.L., Tres L.L. Histology and cell biology: an introduction to pathology. 4th Edn. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2016.

12. Lowe J.S., Anderson P.G., Anderson S.I. Stevens and Lowes Human histology. 5th Edn. Philadelphia: Elsevier Ltd; 2020.

13. Montaudon M., Desbarats P., Berger P. et al. Assessment of bronchial wall thickness and lumen diameter in human adults using multi-detector computed tomography: comparison with theoretical models. J. Anat. 2007; 211(5): 579–588. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2007.00811.x.

14. Mescher A.L. Junqueira's Basic Histology: a text and atlas. 15thEdn. McGraw-Hill Education; 2018.

15. Weibel E.R. A retrospective of lung morphometry: from 1963 to present.Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2013; 305(6): L405-408. DOI: 10.1152/ajplung.00169.2013.

16. Weibel E.R. Lung morphometry: the link between structure and function. Cell Tissue Res. 2017;367(3):413-426. doi: 10.1007/s00441-016-254-4.

17. Bastacky J., Hayes T.L, von Schmidt B. Lung structure as revealed by microdissection. Positional morphology of human lung. Am. Rev. Respir. Dis. 1983; 128(2 Pt 2): S7-13. DOI: 10.1164/arrd.1983.128.2P2.S7.

18. Horsfield K. Diameters, generations, and orders of branches in the bronchial tree. J. Appl. Physiol. (1985). 1990; 68(2): 457-461. DOI: 10.1152/jappl.1990.68.2.457.

19. Huang M., Wang T., Wang X., Zhao X. An anatomical study of the right bronchial tree using multi-detector computed tomography. Surg. Radiol. Anat. 2019; 41(3): 335–338. DOI: 10.1007/s00276-019-02199-7.

20. Baile E.M. The anatomy and physiology of the bronchial circulation. J. Aerosol. Med. 1996; 9(1):1–6. DOI: 10.1089/jam.1996.9.1.

21. Pawlina W., Ross M.H. Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology. 8th Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2020.

22. Клеточная биология легких в норме и при патологии: Рук. для врачей / под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. М.: Медицина, 2000. 496 с.

23. Widdicombe J.H. Early studies of airway submucosal glands. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2019; 316(6): L990–L998. DOI: 10.1152/ajplung.00068.2019.

24. Itoh H., Nishino M., Hatabu H. Architecture of the lung: morphology and function. J. Thorac. Imaging. 2004; 19(4):221–227. DOI: 10.1097/01.rti.0000142835.06988.b0.

25. Krasteva G., Kummer W. "Tasting" the airway lining fluid. Histochem. Cell. Biol. 2012; 138(3): 365-383. DOI: 10.1007/s00418-012-0993-5.

26. Ma J., Rubin B.K., Voynow J.A. Mucins, Mucus, and Goblet Cells. Chest. 2018; 154(1): 169–176. DOI: 10.1016/j.chest.2017.11.008.

27. Marin N.D, Dunlap M.D, Kaushal D., Khader S.A. Friend or Foe: The Protective and Pathological Roles of Inducible Bronchus-Associated Lymphoid Tissue in Pulmonary Diseases. J. Immunol. 2019; 202(9): 2519–2526. DOI: 10.4049/jimmunol.1801135.

28. Young B., O'Dowd G., Woodford Ph. Wheater's functional histology: a text and colour atlas. 6th Edn. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier; 2014.

29. Davis J.D, Wypych T.P. Cellular and functional heterogeneity of the airway epithelium. Mucosal. Immunol. 2022; 15(3): 528. DOI: 10.1038/s41385-022-00500-3.

30. Munkholm M., Mortensen J. Mucociliary clearance: pathophysiological aspects. Clin. Physiol. Funct. Imaging. 2014; 34(3): 171–177. DOI: 10.1111/cpf.12085.

31. Spassky N., Meunier A. The development and functions of multiciliated epithelia. Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2017; 18(7): 423–436. DOI: 10.1038/nrm.2017.21.

32. Werner M.E, Mitchell B.J. Planar cell polarity: microtubules make the connection with cilia. Curr. Biol. 2012; 22(23): R1001–1004. DOI: 10.1016/j.cub.2012.10.030.

33. Stannard W., O'Callaghan C. Ciliary function and the role of cilia in clearance. J. Aerosol. Med. 2006; 19(1): 110–115. DOI: 10.1089/jam.2006.19.110.

34. Rutland J., Griffin W.M., Cole P.J. Human ciliary beat frequency in epithelium from intrathoracic and extrathoracic airways. Am. Rev. Respir. Dis. 1982; 125(1):100–105. DOI: 10.1164/arrd.1982.125.1.100.

35. Mall M.A. Role of cilia, mucus, and airway surface liquid in mucociliary dysfunction: lessons from mouse models // J. Aerosol. Med. Pulm. Drug. Deliv. 2008; 21(1): 13–24. DOI:10.1089/jamp.2007.0659.

36. Teff Z., Priel Z., Gheber L.A. Forces applied by cilia measured on explants from mucociliary tissue. Biophys. J. 2007; 92(5):1813–1823. DOI: 10.1529/biophysj.106.094698.

37. Plesec T.P, Ruiz A., McMahon J.T, Prayson R.A. Ultrastructural abnormalities of respiratory cilia: a 25-year experience. Arch. Pathol. Lab. Med. 2008; 132(11): 1786–1791. DOI: 10.5858/132.11.1786.

38. Sleigh M.A. Movement and coordination of tracheal cilia and the relation of these to mucus transport. Prog. Clin. Biol. Res. 1982; 80:19–24. DOI: 10.1002/cm.970020706.

39. Chilvers M.A, Rutman A., O'Callaghan C. Functional analysis of cilia and ciliated epithelial ultrastructure in healthy children and young adults. Thorax. 2003; 58(4): 333–338. DOI: 10.1136/thorax.58.4.333.

40. Braiman A., Priel Z. Efficient mucociliary transport relies on efficient regulation of ciliary beating. Respir. Physiol. Neurobiol. 2008; 163(1–3): 202–207. DOI: 10.1016/j.resp.2008.05.010.

41. Ganesan S., Comstock A.T, Sajjan U.S. Barrier function of airway tract epithelium. Tissue Barriers. 2013; 1(4):e24997. DOI: 10.4161/tisb.24997.

42. Hewitt R.J, Lloyd C.M. Regulation of immune responses by the airway epithelial cell landscape. Nat. Rev. Immunol. 2021; 21(6): 347–362. DOI: 10.1038/s41577-020-00477-9.

43. Wygrecka M., Schaefer L. Between life and death: Epithelial cells in lung pathologies. Cell. Signal. 2020; 72:109652. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109652.

44. Peeters P.M, Wouters E.F, Reynaert N.L. Immune Homeostasis in Epithelial Cells: Evidence and Role of Inflammasome Signaling Reviewed. J. Immunol. Res. 2015; 2015: 828264. DOI: 10.1155/2015/828264.

45. Weitnauer M., Mijošek V., Dalpke A.H. Control of local immunity by airway epithelial cells. Mucosal. Immunol. 2016; 9(2):287–298. DOI: 10.1038/mi.2015.126.

46. Jakwerth C.A, Ordovas-Montanes J., Blank S. et al. Role of Respiratory Epithelial Cells in Allergic Diseases. Cells. 2022; 11(9):1387. DOI: 10.3390/cells11091387.

47. Rogers D.F. The airway goblet cell. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2003; 35(1): 1–6. DOI: 10.1016/s1357-2725(02)00083-3.

48. McCauley H.A., Guasch G. Three cheers for the goblet cell: maintaining homeostasis in mucosal epithelia. Trends Mol. Med. 2015; 21(8): 492–503. DOI: 10.1016/j.molmed.2015.06.003.

49. Ermund A., Meiss L.N., Dolan B. et al. Mucus threads from surface goblet cells clear particles from the airways. Respir. Res. 2021; 22(1): 303. DOI: 10.1186/s12931-021-01898-3.

50. Baldwin F. Basal cells in human bronchial epithelium. Anat. Rec. 1994; 238(3): 360–367. DOI: 10.1002/ar.1092380310.

51. Evans M.J, Van Winkle L.S, Fanucchi M.V, Plopper C.G. Cellular and molecular characteristics of basal cells in airway epithelium. Exp. Lung Res. 2001; 27(5):401–15. DOI: 10.1080/019021401300317125.

52. Кузубова Н.А., Лебедева Е.С., Титова О.Н. Регенеративные свойства легочного эпителия. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2017; 103(5): 481–493.

53. Liu Q., Liu K., Cui G. Lung regeneration by multipotent stem cells residing at the bronchioalveolar-duct junction. Nat. Genet. 2019; 51(4): 728–738. DOI: 10.1038/s41588-019-0346-6.

54. Rock J.R, Hogan B.L. Epithelial progenitor cells in lung development, maintenance, repair, and disease. Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. 2011; 27: 493–512. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-100109-104040.

55. Brody AR. The brush cell. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 172(10):1349. DOI: 10.1164/ajrccm.172.10.1349.

56. Adriaensen D., Scheuermann D.W. Neuroendocrine cells and nerves of the lung. Anat. Rec. 1993; 236(1): 70–85; discussion 85-6. DOI: 10.1002/ar.1092360111.

57. Triantafyllou A., Devaney K.O., Hunt J.L. et al. Structural biology of intraepithelial neuroendocrine cells in the larynx: Literature review. Pathol. Res. Pract. 2019; 215(1): 1–4. DOI: 10.1016/j.prp.2018.10.027.

58. Xu J., Yu H., Sun X. Less Is More: Rare Pulmonary Neuroendocrine Cells Function as Critical Sensors in Lung. Dev. Cell. 2020; 55(2): 123–132. DOI: 10.1016/j.devcel.2020.09.024.

59. Domnik N.J., Cutz E. Pulmonary neuroepithelial bodies as airway sensors: putative role in the generation of dyspnea. Curr. Opin. Pharmacol. 2011; 11(3): 211–217. DOI: 10.1016/j.coph.2011.04.003.

60. Van Lommel A. Pulmonary neuroendocrine cells (PNEC) and neuroepithelial bodies (NEB): chemoreceptors and regulators of lung development. Paediatr. Respir. Rev. 2001; 2(2): 171–176. DOI: 10.1053/prrv.2000.0126.

61. Kobayashi Y., Tata P.R. Pulmonary Neuroendocrine Cells: Sensors and Sentinels of the Lung. Dev. Cell. 2018; 45(4): 425–426. DOI: 10.1016/j.devcel.2018.05.009.

62. Klein Wolterink R.G.J., Pirzgalska R.M., Veiga-Fernandes H. Neuroendocrine Cells Take Your Breath Away. Immunity. 2018; 49(1): 9–11. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.06.010.

63. Branchfield K., Nantie L., Verheyden J.M. et al. Pulmonary neuroendocrine cells function as airway sensors to control lung immune response. Science. 2016; 351(6274): 707–710. DOI: 10.1126/science.aad7969.

64. Ouadah Y., Rojas E.R., Riordan D.P. et al. Rare Pulmonary Neuroendocrine Cells Are Stem Cells Regulated by Rb, p53, and Notch. Cell. 2019; 179(2): 403–416.e23. DOI: 10.1016/j.cell.2019.09.010.

65. Woywodt A., Lefrak S., Matteson E. Tainted eponyms in medicine: the "Clara" cell joins the list. Eur. Respir. J. 2010; 36(4): 706–708. DOI: 10.1183/09031936.00046110.

66. Боркина А.Н. Роль клеток Клара в гистофизиологии бронхиолярного эпителия и их значение в развитии легочной патологии. Пульмонология. 2007; 5: 94–99.

67. Spella M., Lilis I., Pepe M.A. et al. Club cells form lung adenocarcinomas and maintain the alveoli of adult mice. Elife. 2019; 8: e45571. DOI: 10.7554/eLife.45571.

68. Zheng D., Soh B.S., Yin L. et al. Differentiation of Club Cells to Alveolar Epithelial Cells In Vitro. Sci. Rep. 2017; 7: 41661. DOI: 10.1038/srep41661.

69. Zheng D., Chen J. Culture and Differentiation of Lung Bronchiolar Epithelial Cells In Vitro. Methods Mol. Biol. 2018;1817:33–40. DOI: 10.1007/978-1-4939-8600-2_4.

70. Zuo W.L., Shenoy S.A., Li S. et al. Ontogeny and Biology of Human Small Airway Epithelial Club Cells. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018; 198(11): 1375–1388. DOI: 10.1164/rccm.201710-2107OC.

71. Paris A.J., Liu Y., Mei J. et al. Neutrophils promote alveolar epithelial regeneration by enhancing type II pneumocyte proliferation in a model of acid-induced acute lung injury. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2016; 311(6): L1062–L1075. DOI: 10.1152/ajplung.00327.2016.

72. Blank F., Rothen-Rutishauser B., Gehr P. Dendritic cells and macrophages form a transepithelial network against foreign particulate antigens. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2007; 36(6): 669–677. DOI: 10.1165/rcmb.2006-0234OC.

73. Lambrecht B.N., Hammad H. The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation. Lancet. 2010; 376 (9743): 835–843.

74. Красавина Н.П., Целуйко С.С., Доровских В.А. Тучные клетки органов дыхания и перспективы их изучения (обзор литературы). Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2004; 19: 74–79.

75. Целуйко С.С., Намаконова В.С., Красавина Н.П. и др. Идентификация и локализация стволовых клеток в органах дыхательной системы (обзор литературы). Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2014; 52: 121–128.

76. Akram K.M., Patel N., Spiteri M.A., Forsyth N.R. Lung regeneration: Endogenous and exogenous stem cell mediated therapeutic approaches. Int. J. Mol. Sci. 2016; 17 (1): 128.DOI: 10.3390/ijms17010128

77. Croasdell Lucchini A, Gachanja N.N. et al. Epithelial Cells and Inflammation in Pulmonary Wound Repair. Cells. 2021; 10(2): 339. DOI: 10.3390/cells10020339.

78. Moodley Y. Evidence for human lung stem cells. N. Engl. J. Med. 2011; 365(5): 464; author reply 465–466. DOI: 10.1056/NEJMc1106693.

79. Wu A., Song H. Regulation of alveolar type 2 stem/progenitor cells in lung injury and regeneration. Acta. Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai). 2020; 52(7): 716–722. DOI: 10.1093/abbs/gmaa052.

80. Murlimanju B.V, Prabhu L.V, Shilpa K. et al. Pulmonary fissures and lobes: a cadaveric study with emphasis on surgical and radiological implications. Clin. Ter. 2012; 163(1): 9–13. PMID: 22362226.

81. Ugalde P., Camargo J. de J., Deslauriers J. Lobes, fissures, and bronchopulmonary segments. Thorac. Surg. Clin. 2007; 17(4):587–599. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2006.12.008.

82. Shishkin G.S, Goncharov V.V, Valitskaia R.I. et al. Structural organization of a human lung lobule. Morphology. 1999; 116(4): 45–48.

83. Webb W.R. Thin-section CT of the secondary pulmonary lobule: anatomy and the image – the 2004 Fleischner lecture. Radiology. 2006; 239(2): 322–238. DOI: 10.1148/radiol.2392041968.

84. Haefeli-Bleuer B., Weibel E.R. Morphometry of the human pulmonary acinus. Anat. Rec. 1988; 220(4): 401–414. DOI: 10.1002/ar.1092200410.

85. Schreider J.P, Raabe O.G. Structure of the human respiratory acinus. Am. J. Anat. 1981; 162(3): 221–232. DOI: 10.1002/aja.1001620304.

86. Hume P.S., Gibbings S.L., Jakubzick C.V. et al. Localization of Macrophages in the Human Lung via Design-based Stereology. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2020; 201(10): 1209–1217. DOI: 10.1164/rccm.201911-2105OC.

87. Tomoda K., Kimura H., Osaki S. Distribution of collagen fiber orientation in the human lung. Anat. Rec. (Hoboken). 2013; 296(5): 846–850. DOI: 10.1002/ar.22649.

88. Cordingley J.L. Pores of Kohn. Thorax. 1972; 27(4): 433–441. DOI: 10.1136/thx.27.4.433.

89. Dobbs L.G., Johnson M.D., Vanderbilt J. et al. The great big alveolar TI cell: evolving concepts and paradigms. Cell Physiol. Biochem. 2010; 25(1): 55–62. DOI: 10.1159/000272063.

90. Rizzo A.N., Schmidt E.P. The role of the alveolar epithelial glycocalyx in acute respiratory distress syndrome. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2023. DOI: 10.1152/ajpcell.00555.2022.

91. Ochs M., Hegermann J., Lopez-Rodriguez E. et al. On Top of the Alveolar Epithelium: Surfactant and the Glycocalyx. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21(9): 3075. DOI: 10.3390/ijms21093075.

92. Castranova V., Rabovsky J., Tucker J.H., Miles P.R. The alveolar type II epithelial cell: a multifunctional pneumocyte. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1988; 93(3): 472–483. DOI: 10.1016/0041-008x(88)90051-8.

93. Kosmider B., Mason R.J., Bahmed K. Isolation and Characterization of Human Alveolar Type II Cells. Methods Mol. Biol. 2018; 1809: 83-90. DOI: 10.1007/978-1-4939-8570-8_7.

94. Dietl P., Liss B, Felder E. et al. Lamellar body exocytosis by cell stretch or purinergic stimulation: possible physiological roles, messengers and mechanisms. Cell Physiol. Biochem. 2010; 25(1): 1–12. DOI: 10.1159/000272046.

95. Calkovska A., Kolomaznik M., Calkovsky V. Alveolar type II cells and pulmonary surfactant in COVID-19 era. Physiol. Res. 2021; 70(S2): S195–S208. DOI: 10.33549/physiolres.934763.

96. Ruaro B., Salton F., Braga L. et al. The History and Mystery of Alveolar Epithelial Type II Cells: Focus on Their Physiologic and Pathologic Role in Lung. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(5): 2566. DOI: 10.3390/ijms22052566.

97. Wright J.R, Youmans D.C. Pulmonary surfactant protein A stimulates chemotaxis of alveolar macrophage. Am. J. Physiol. 1993; 264(4 Pt. 1): L338–344. DOI: 10.1152/ajplung.1993.264.4.L338.

98. Wright J.R. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. Nat. Rev. Immunol. 2005; 5: 58–68. DOI: 10.1038/nri1528.

99. Chroneos Z.C., Sever-Chroneos Z., Shepherd V.L. Pulmonary surfactant: an immunological perspective. Cell. Physiol. Biochem. 2010; 25(1): 13–26. DOI: 10.1159/000272047.

100. Kishore U., Greenhough T.J., Waters P. et al. Surfactant proteins SP-A and SP-D: structure, function and receptors. Mol. Immunol. 2006; 43(9): 1293–1315. DOI: 10.1016/j.molimm.2005.08.004.

101. Wu H., Kuzmenko A., Wan S. et al. Surfactant proteins A and D inhibit the growth of Gram-negative bacteria by increasing membrane permeability. J. Clin. Invest. 2003;111(10): 1589–1602. DOI: 10.1172/JCI16889.

102. Cañadas O., Olmeda B., Alonso A., Pérez-Gil J. Lipid-Protein and Protein-Protein Interactions in the Pulmonary Surfactant System and Their Role in Lung Homeostasis. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21(10): 3708. DOI: 10.3390/ijms21103708.

103. Zhang H., Cui Y., Zhou Z. et al. Alveolar Type 2 Epithelial Cells as Potential Therapeutics for Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome. Curr.

Pharm. Des. 2019; 25(46): 4877–4882. DOI: 10.2174/1381612825666191204092456.

104. Sugahara K., Tokumine J., Teruya K., Oshiro T. Alveolar epithelial cells: differentiation and lung injury. Respirology. 2006; 11 Suppl.: S28–31. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00804.x.

105. Confalonieri P., Volpe M.C., Jacob J. et al. Regeneration or Repair? The Role of Alveolar Epithelial Cells in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). Cells. 2022; 11(13): 2095. DOI: 10.3390/cells11132095.

106. Oczypok E.A., Perkins T.N., Oury T.D. Alveolar Epithelial Cell-Derived Mediators: Potential Direct Regulators of Large Airway and Vascular Responses. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2017; 56(6): 694–699. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0151PS.

107. Parimon T., Yao C., Stripp B.R. et al. Alveolar Epithelial Type II Cells as Drivers of Lung Fibrosis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21(7): 2269. DOI: 10.3390/ijms21072269.

108. Сарбаева Н.Н., Пономарева Ю.В., Милякова М.Н. Макрофаги: разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами. Гены и клетки. 2016; 11(1): 9–17. DOI: 10.23868/gc120550.

109. Tao H., Xu Y., Zhang S. The Role of Macrophages and Alveolar Epithelial Cells in the Development of ARDS. Inflammation. 2023; 46(1): 47–55. DOI: 10.1007/s10753-022-01726-w.

110. Bhattacharya J., Westphalen K. Macrophage-epithelial interactions in pulmonary alveoli. Semin. Immunopathol. 2016; 38(4): 461–469. DOI: 10.1007/s00281-016-0569-x.

111. Bissonnette E.Y, Lauzon-Joset J.F., Debley J.S., Ziegler S.F. Cross-Talk Between Alveolar Macrophages and Lung Epithelial Cells is Essential to Maintain Lung Homeostasis. Front. Immunol. 2020; 11: 583042. DOI: 10.3389/fimmu.2020.583042.

112. Rubovitch V., Gershnabel S., Kalina M. Lung epithelial cells modulate the inflammatory response of alveolar macrophages. Inflammation. 2007; 30(6): 236–243. DOI: 10.1007/s10753-007-9042-2.

113. Finley D.J., Rusch V.W. Anatomy of the pleura. Thorac. Surg. Clin. 2011; 21(2): 157–163, vii. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2010.12.001.

114. Чучалин А.Г. Плевра: патофизиологические и клинические аспекты. Пульмонология. 1999; 1: 6–10.

115. Yalcin N.G., Choong C.K., Eizenberg N. Anatomy and pathophysiology of the pleura and pleural space. Thorac. Surg. Clin. 2013; 23(1):1–10, v. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2012.10.008.

116. Zarogiannis S., Hatzoglou C., Gourgoulianis K., Molyvdas P.A. Role of human visceral pleura in pleural fluid turnover: need for morphological evidence of lymphatic stomata. Chin. Med. J. (Engl). 2006; 119(17): 1495–1496; author reply 1496. PMID: 16989756.

117. Jones J.S. The pleura in health and disease. Lung. 2001; 179(6): 397–413. DOI: 10.1007/s004080000075.

118. Bernaudin J.F., Fleury-Feith J. Structure et physiologie de la plèvre et de l'espace pleural [Structure and physiology of the pleura and the pleural space]. Rev. Pneumol. Clin. 2006; 62(2): 73–77. French. DOI: 10.1016/s0761-8417(06)75419-0.

119. Pecchiari M., Sartori P., Conte V. et al. Friction and morphology of pleural mesothelia. Respir. Physiol. Neurobiol. 2016; 220: 17–24. DOI: 10.1016/j.resp.2015.09.003.

120. Michailova K.N. Ultrastructural observations on the human visceral pleura. Eur. J. Morphol. 1997; 35(2): 125–135. DOI: 10.1076/ejom.35.2.125.13063.

121. Mutsaers S.E, Wilkosz S. Structure and function of mesothelial cells. Cancer Treat. Res. 2007; 134: 1–19. DOI: 10.1007/978-0-387-48993-3_1.

122. Семенов Д.А., Целуйко С.С. Мезотелий плевры при повреждении и пути регенерации (обзор литературы). Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012; 44: 124–130.

123. Sevin C.M, Light R.W. Microscopic anatomy of the pleura. Thorac. Surg. Clin. 2011; 21(2): 173–175, vii. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2010.12.003.

124. Negrini D., Moriondo A. Pleural function and lymphatics. Acta Physiol (Oxf). 2013; 207(2): 244–259. DOI: 10.1111/apha.12016.

125. Dassios T., Vervenioti A., Dimitriou G. Respiratory muscle function in the newborn: a narrative review. Pediatr. Res. 2022; 91(4): 795–803. DOI: 10.1038/s41390-021-01529-z.

126. Lessa T.B., de Abreu D.K., Bertassoli B.M., Ambrósio C.E. Diaphragm: A vital respiratory muscle in mammals. Ann. Anat. 2016; 205: 122–127. DOI: 10.1016/j.aanat.2016.03.008.

127. Kocjan J., Adamek M., Gzik-Zroska B. et al. Network of breathing. Multifunctional role of the diaphragm: a review. Adv. Respir. Med. 2017; 85(4):224–232. DOI: 10.5603/ARM.2017.0037.

128. Anraku M., Shargall Y. Surgical conditions of the diaphragm: anatomy and physiology. Thorac. Surg. Clin. 2009; 19(4): 419–429, v. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2009.08.002.

129. Downey R. Anatomy of the normal diaphragm. Thorac. Surg. Clin. 2011; 21(2): 273–279, ix. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2011.01.001.

130. Арутюнов А.Г., Ильина К.В., Арутюнов Г.П. и др. Морфофункциональные особенности диафрагмы у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2019; 59(1): 12–21.

131. Ricoy J., Rodríguez-Núñez N., Álvarez-Dobaño J.M. etal. Diaphragmatic dysfunction. Pulmonology. 2019; 25(4): 223–235. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2018.10.008.

132. Борзых А.А., Виноградова О.Л., Тарасова О.С. Диафрагма: связь регуляции кровоснабжения с особенностями сократительной функции. Вестн. Моск. ун. Сер. 16. Биология. 2020; 75(2): 55–64.

133. Brown A.D., Fogarty M.J., Sieck G.C. Mitochondrial morphology and function varies across diaphragm muscle fiber types. Respir. Physiol. Neurobiol. 2022; 295: 103780. DOI: 10.1016/j.resp.2021.103780.

134. Boczkowski J., Lanone S., Aubier M. Particularités de la cellule musculaire diaphragmatique [Special characteristics of the diaphragm muscle cell]. Rev. Mal. Respir. 2000; 17(2 Pt. 2): 569–573. French. PMID: 10939117.

135. Schiaffino S., Reggiani C. Fiber types in mammalian skeletal muscles. Physiol. Rev. 2011. 91(4): 1447–1531.

136. Meznaric M., Cvetko E. Size and Proportions of Slow-Twitch and Fast-Twitch Muscle Fibers in Human Costal Diaphragm. Biomed. Res. Int. 2016; 2016: 5946520. DOI: 10.1155/2016/5946520.

137. Subotich D., Mandarich D., Milisavljevich M. et al. Variations of pulmonary vessels: some practical implications for lung resections. Clin. Anat. 2009; 22(6): 698–705. DOI: 10.1002/ca.20834.

138. Huang W., Yen R.T., McLaurine M., Bledsoe G. Morphometry of the human pulmonary vasculature. J. Appl. Physiol. (1985). 1996; 81(5): 2123–2133. DOI: 10.1152/jappl.1996.81.5.2123.

139. Townsley M.I. Structure and composition of pulmonary arteries, capillaries, and veins. Compr. Physiol. 2012; 2(1): 675–709. DOI: 10.1002/cphy.c100081.

140. Augustin H.G., Koh G.Y. Organotypic vasculature: From descriptive heterogeneity to functional pathophysiology. Science. 2017; 357(6353): eaal2379. DOI: 10.1126/science.aal2379.

141. Pries A.R., Kuebler W.M. Normal endothelium. Handb. Exp. Pharmacol. 2006; (176 Pt. 1): 1–40. DOI: 10.1007/3-540-32967-6_1.

142. Niethamer T.K., Stabler C.T., Leach J.P. Defining the role of pulmonary endothelial cell heterogeneity in the response to acute lung injury. Elife. 2020; 9: e53072. DOI: 10.7554/eLife.53072.

143. Randi A.M, Smith K.E., Castaman G. von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. Blood. 2018; 132(2): 132–140. DOI: 10.1182/blood-2018-01-769018.

144. Stevens R.P., Paudel S.S., Johnson S.C. et al. Endothelial metabolism in pulmonary vascular homeostasis and acute respiratory distress syndrome. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2021; 321(2): L358–L376. DOI: 10.1152/ajplung.00131.2021.

145. Sozio F., Rossi A., Weber E. et al. Morphometric analysis of intralobular, interlobular and pleural lymphatics in normal human lung. J. Anat. 2012; 220(4):396–404. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2011.01473.x.

146. Weber E., Sozio F., Borghini A. et al. Pulmonary lymphatic vessel morphology: a review. Ann. Anat. 2018; 218: 110–117. DOI: 10.1016/j.aanat.2018.02.011.

147. Leak L.V., Jamuar M.P. Ultrastructure of pulmonary lymphatic vessels. Am. Rev. Respir. Dis. 1983; 128(2 Pt. 2): S59–65. DOI: 10.1164/arrd.1983.128.2P2.S59.

148. Mazzone S.B., Canning B.J. Autonomic neural control of the airways. Handb. Clin. Neurol. 2013; 117: 215–228. DOI: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00018-3.

149. Song N., Liu J., Proctor M., Yu. J. Right and left vagus nerves regulate breathing by multiplicative interaction. Respir. Physiol. Neurobiol. 2015; 219: 25–29. DOI: 10.1016/j.resp.2015.07.015.

150. Lee L.Y., Yu J. Sensory nerves in lung and airways. Compr. Physiol. 2015; 5(4): 1971. DOI: 10.1002/cphy.cv05i04corr.

151. Su Y., Barr J., Jaquish A. et al. Identification of lung innervating sensory neurons and their target specificity. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2022; 322(1): L50–L63. DOI: 10.1152/ajplung.00376.2021.

152. Canning B.J., Spina D. Sensory nerves and airway irritability. Handb. Exp. Pharmacol. 2009; 194(194): 139–183. DOI: 10.1007/978-3-540-79090-7_5.

153. Rusu M.C., Pop F., Boşcu A.L. Anatomical and immunohistochemical considerations on the microinnervation of trachea in humans. Ann. Anat. 2011; 193(1): 13–22. DOI: 10.1016/j.aanat.2010.08.001.

154. Carr M.J., Undem B.J. Bronchopulmonary afferent nerves. Respirology. 2003; 8(3): 291–301. DOI: 10.1046/j.1440-1843.2003.00473.x.

155. Kubin L., Alheid G.F., Zuperku E.J., McCrimmon D.R. Central pathways of pulmonary and lower airway vagal afferents. J. Appl. Physiol. (1985). 2006; 101(2): 618–627. DOI: 10.1152/japplphysiol.00252.2006.

156. Wang F.B., Liao Y.H., Wang Y.C. Vagal nerve endings in visceral pleura and triangular ligaments of the rat lung. J. Anat. 2017; 230(2): 303–314. DOI: 10.1111/joa.12560.

157. Pérez Fontan J.J. On lung nerves and neurogenic injury. Ann. Med. 2002; 34(4): 226–240. DOI: 10.1080/078538902320322493.

158. Lee L.Y. Respiratory sensations evoked by activation of bronchopulmonary C-fibers. Respir. Physiol. Neurobiol. 2009; 167(1): 26–35. DOI: 10.1016/j.resp.2008.05.006.

159. Gu Q., Lee L.Y. TRP channels in airway sensory nerves. Neurosci. Lett. 2021; 748: 135719. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.135719.

Информация об авторах

Шемяков Сергей Евгеньевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой анатомии человека Института анатомии и морфологии имени академика Ю.М. Лопухина ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 434-87-37; e-mail: shemyakov_se@rsmu.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-6272-3026*)

Федосов Алексей Анатольевич – к. м. н., доцент кафедры анатомии человека Института анатомии и морфологии имени академика Ю.М. Лопухина ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; тел.: (495) 434-14-17; e-mail: fedosov_aa@pfur.ru, fedosov.76@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-2224-5175*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-48-57

ГЛАВА 2. РАЗВИТИЕ ЛЕГКИХ

М.В. Самсонова, Е.Л. Туманова, М.Ю. Шахина, Ж.Р. Омарова

CHAPTER 2. DEVELOPMENT OF LUNGS

Maria V. Samsonova, Elena L. Tumanova, Marina Yu. Shakhina, Zhanna R. Omarova

Развитие дыхательной системы человека представляет собой сложный многоуровневый процесс, в результате которого формируется сложная с морфологической и функциональной точек зрения структура. Основной функцией этой структуры является газообмен. Экспериментально установлено, что морфогенез легких в основном зависит от взаимодействия между легочной энтодермой и окружающей ее мезодермой. Во время внутриутробного развития это взаимодействие строго регулируется, и любой дефект — генетический или эпигенетический — может привести к возникновению различной легочной патологии в постнатальном периоде.

Развиваясь, дыхательная система человека проходит несколько последовательных, связанных между собой стадий, которые определяются на основании прежде всего морфологических критериев. В современной специальной литературе принято выделять пять таких стадий (табл. 1).

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

Эмбриональная стадия	
24 дня	Формирование трахеального зачатка
26–28 суток	Появление первичных бронхиолярных почек
35 суток	Формирование зачатков долевых бронхов
Псевдожелезистая (железистая, гландулярная) стадия	
5–12 нед.	Дальнейшее возникновение бронхиальных ветвей
5–16 нед.	Железистое развитие легких
12–25/26 нед.	Краниокаудальное развитие трахеальных желез
16 нед.	Формирование терминальных бронхиол
Каналикулярная стадия	
16–24 нед.	Формирование респираторных бронхиол
Саккулярная (мешотчатая) стадия	
24–35 нед.	Формирование мешотчатых структур
Альвеолярная стадия	
35 нед. – 7–8 лет	Начало формирования альвеол

Эмбриональная стадия

Первые 2 мес. после оплодотворения формируются зачатки всей дыхательной системы. На ранних этапах развитие легких напоминает таковое экзокринных желез [2]. Закладка органов дыхания происходит у человека в конце 3-й нед. эмбрионального развития. Органы дыхания являются производными пищеварительной трубки (рис. 1).

На 26-й день в каудальной части первичной глотки, в центре ее вентральной стенки, позади 4-й пары глоточных карманов, формируется ларинготрахеальная борозда, выстланная энтодермой. Энтодерма дает начало эпителию и железам гортани, трахеи, бронхов и легочной эпителиальной выстилке. Через несколько дней каудальный конец ларинготрахеальной борозды увеличивается в размерах и раздваивается за счет клеточной пролиферации, формируя т. н. первичные бронхиолярные (бронхолегочные) почки. В возрасте эмбриона 28–32 дней бронхиолярные почки увеличиваются в размерах и происходит 2-й этап разветвления с формированием трех вторичных почек справа, и двух – слева. Таким образом, происходит закладка первичных долевых почек. На 3-м этапе разветвления создаются структуры, которые в зрелых легких будут соответствовать сегментам. Одновременно с этими этапами краниальная порция зачатка дает сформироваться трахее и гортани, которые к концу данного этапа отделяются от пищевода трахеоэзофагеальной септой.

Большинство авторов сходится во мнении, что весь процесс ветвления управляется мезенхимальным звеном. На 5–6-й нед. внутриутробного развития структуры энтодермального зачатка «погружаются» в мезодерму, которая играет основную роль в ветвлении и дальнейшем развитии эпителиальных структур респираторного дерева. К концу эмбриональной стадии происходит ветвление бронхиального дерева путем неправильного дихотомического ветвления. Эксперименты на мышах показали, что процесс ветвления первоначально идет как моноподиальный, когда от более крупных структур ветви отходят латерально, и только затем, на уровне более мелких бронхов, ветвление становится дихотомическим; развитие конечных отделов воздухоносных путей является смесью моноподиального

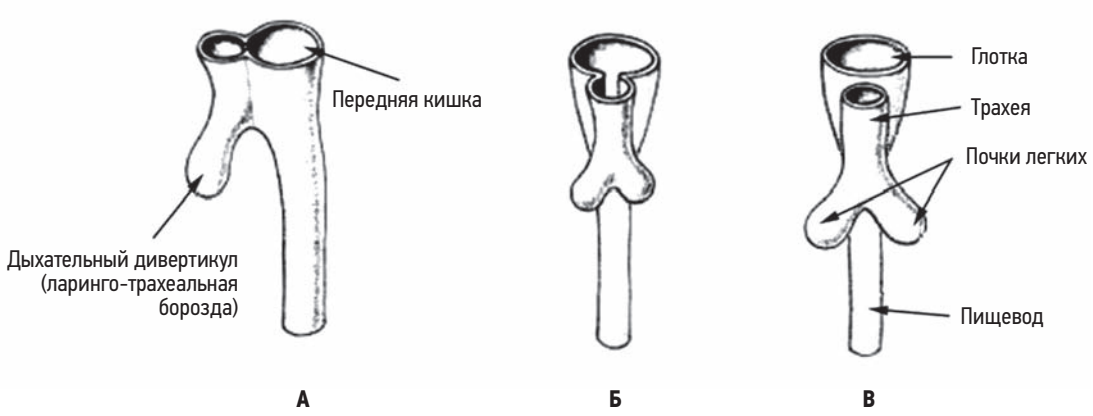


Рис. 1. Формирование дыхательного дивертикула (по Гилберту С. Ф., 1993 [3])
Примечание: А – вид сбоку (3-я нед. развития); Б, В – вид с вентральной стороны (4-я нед.).

и дихотомического ветвления – этот паттерн описан уже на легких человека [4]. Ветвление дистальных отделов респираторного тракта по большей части дихотомическое. Такой же тип ветвления описан и у человека.

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

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

Фибриллярная ретикулярная пластинка содержит коллаген I, II и V типов, а также фибронектин. Коллаген расположен на местах бифуркации воздухоносных путей и представляет собой поверхностный протеогликан (лиофильная мембрана) на эпителиальных клетках, содержащий 1–2 хондроитинсульфатные цепочки, 4 гепарансульфатные цепочки и ядерный протеин. Лиофильная мембрана может быть разделена на эктодомены, работающие как матричные рецепторы. Базальная пластинка состоит в основном из коллагена IV типа и стимулирует прикрепление эпителиальных клеток [6]. Коллаген необходим для нормального морфогенеза ветвления, а коллагеназа заполняет расщелины, что ведет к формированию ветвей респираторного тракта. Интерстициальный коллаген, особенно коллаген I типа, как полагают, стабилизирует дифференциацию развития воздухоносных путей.

Псевдожелезистая (железистая, гландулярная) стадия

Псевдожелезистая (железистая) стадия протекает с 5-й по 16-ю неделю внутриутробного развития. Продолжаются рост и ветвление первичных бронхов, которые на данной стадии принято называть эпителиальными трубками. Конечный этап ветвления (дихотомического и латерального) – образование 22–23 генераций эпителиальных трубочек; считается, что все воздухоносные пути окончательно развиваются именно в этот период [7]. Стадия получила название псевдожелезистой, т. к. при морфологическом исследовании в ткани легких выявляются структуры, напоминающие ацинусы желез, которые отделены друг от друга клетками мезенхимы (рис. 2). Дистальные отделы ветвящихся первичных бронхов и их генераций образуют в дистальных отделах т. н. терминальные почки, представляющие собой группы активно пролиферирующих клеток. Терминальные бронхиолы продолжаются в ацинарные канальцы, которые и формируют в дальнейшем легочные ацинусы на более поздних этапах фетогенеза.

Изначально эпителий «трубочек» (первичных бронхов) – недифференцированный цилиндрический, он богат гликогеном и содержит малое количество органелл. Дифференциация эпителиальных клеток возникает на протяжении последних двух третей периода внутриутробного развития и продолжается постнатально. К концу данного этапа уже можно идентифицировать различные типы клеток эпителиальной выстилки (реснитчатый, нереснитчатый,

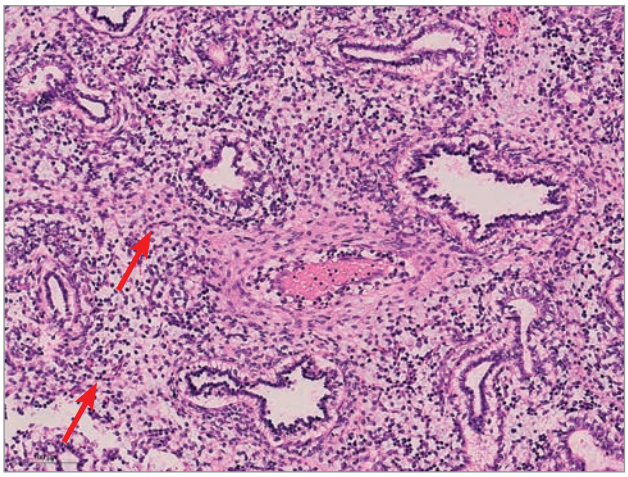


Рис. 2. Легкое плода, 12–13 нед.; псевдожелезистая стадия. Бронху соответствует сосуд аналогичного калибра, капилляры (стрелки) немногочисленны и находятся в отдалении от дыхательных путей

кубовидный эпителий, базальные и нейроэндокринные клетки). Начиная с 13-й нед. внутриутробного развития в дистальных отделах легких можно обнаружить дифференцированные клетки. Дистальный эпителий состоит из эпителиальных клеток-предшественниц альвеолоцитов II типа [8]. Общая схема дифференцировки эпителия воздухоносных путей представлена в табл. 2.

Мезенхима, как было уже отмечено, контролирует дифференцировку и рост эпителиальных структур. Клетки самой мезенхимы неоднородны, делятся путем митоза и концентрируются возле первичных бронхов. Гладкомышечные клетки дифференцируются из мезенхимы и окружают эпителий перпендикулярно к продольной оси бронхиальных трубочек. Этот процесс идет от проксимальных участков к дистальным. Ветви легочных сосудов формируются параллельно с эпителиальным звеном дыхательных путей (рис. 2), лимфатические сосуды берут начало от венозных почек. На данном этапе не происходит контакт между немногочисленными кровеносными капиллярами, лежащими в мезенхиме, и первичными бронхами [8].

С 10-й по 12-ю нед. формируются первые структуры железистого аппарата трахеи. Они появляются в виде групп клеток, примыкающих к базальной мембране; на краниальном конце их изначально больше, чем на каудальном, железы развиваются в краниокаудальном направлении. Через 9 дней развитие желез доходит до уровня бифуркации главных бронхов. Число желез быстро увеличивается вплоть до 16-й нед. внутриутробного развития (рис. 3), затем прирост их количества происходят гораздо медленнее и к 24-й нед. останавливается. На 16-й нед. внутриутробного развития в протоках желез появляется PAS-позитивная реакция, т. е. они уже секретируют слизь. К 37–40-й нед. внутриутробного развития весь железистый аппарат полностью сформирован. Индекс Рида непрерывно растет до 25-й нед. внутриутробного развития, далее остается неизменно равным 0,26 [10].

Таблица 2. Сроки дифференцировки эпителия воздухоносных путей человека (по Cutz E., 1987 [9])

Неделя внутриутробного развития	Клеточный состав
4-я	Примитивные эпителиальные клетки
8-я	Возникновение нейросекреторных клеток, содержащих серотонин и нейронспецифическую энолазу
10-я	Нейроэпителиальные клетки, содержащие бомбезин
10–12-я	Пресекреторные и пререснитчатые клетки
12-я	Слизистые железы
14-я	Нейроэпителиальные тельца, реснитчатые клетки, пребазальные клетки
16-я	Бокаловидные, серозные и базальные клетки. Появление преальвеолоцитов II типа и предшественников бронхиолярных экзокриноцитов (клеток Клара)
24-я	Альвеолоциты I и II типов
24–26-я	Бронхиолярные экзокриноциты (клетки Клара)
36-я	Нейроэпителиальные клетки, содержащие гастрин-высвобождающий фактор, серотонин, кальцитонин и лей-энкефалин

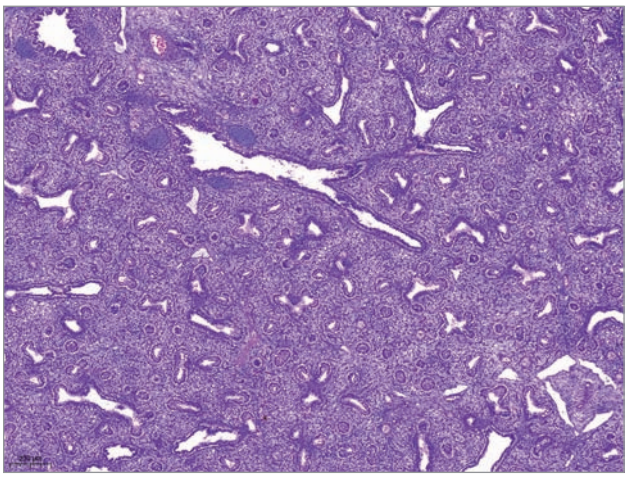


Рис. 3. Легкое плода, 15–16 нед.; псевдожелезистая стадия. Формирование архитектоники бронхиального дерева

Каналикулярная (канальцевая) стадия

Рисунок легочного дерева завершает формирование на канальцевой стадии (16–26-я нед.), которая характеризуется интенсивным развитием сосудистого русла, дальнейшим ветвлением дыхательных путей и увеличением объема мезенхимы [1]. Продолжаются рост и ветвление «эпителиальных трубочек», выстланных однорядным цилиндрическим эпителием (рис. 4).

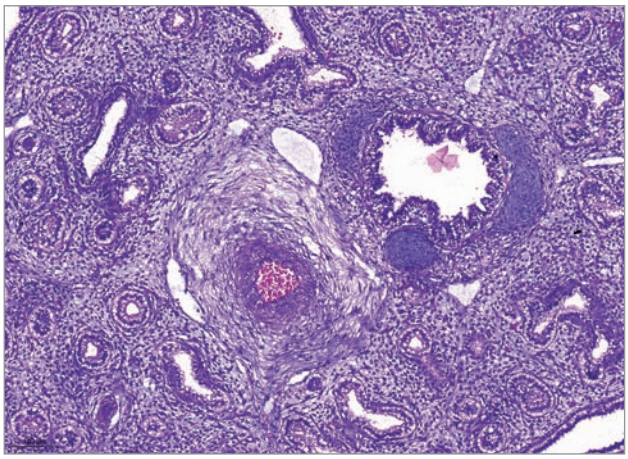


Рис. 4. Легкое плода, 15–16 нед.; псевдожелезистая стадия. Воздухоносные пути мелкие, окружены обильной мезенхимой. В эпителии воздухоносных путей большое количество гликогена, поэтому картина напоминает «железистое» строение

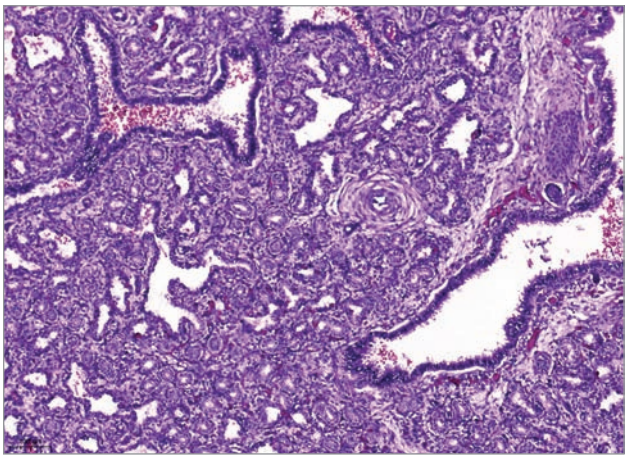


Рис. 5. Легкое плода, 16–17 нед.; ранняя каналикулярная стадия. Бронхи выстланы псевдостратифицированным эпителием, появляются бокаловидные клетки

Клетки, составляющие проксимальный эпителий, продолжают дифференцировку на реснитчатый, безреснитчатый эпителий и секреторные клетки (рис. 5). Среди последних на данном этапе можно выделить бронхиолярные экзокриноциты (клетки Клара) по наличию в них секреторного белка CCSP. Железистые канальцы и почки, выстланные кубическим эпителием, расширяются и дифференцируются, в результате чего формируются примитивные ацинусы, состоящих из респираторных бронхиол, альвеолярных протоков и альвеол. Альвеолоциты II типа, содержащие сурфактант, связанный с белками и фосфолипидами, на данном этапе находятся в фазе становления, и их можно обнаружить в дистальных отделах воздухоносных путей. Одним из ключевых моментов является дифференциация уплощенных альвеолоцитов I типа из альвеолоцитов II типа. Резко разрастается капиллярное звено, проникая в легочную паренхиму. Кровеносное русло формируется 2 путями: 1-й путь берет начало от сердца и крупных сосудов; 2-й, как уже было отмечено, — от сосудов, расположенных в легочной мезенхиме. Ангиобласты мезенхимы формируют эндотелиальные каналы, которые, в свою очередь, дают начало капиллярам, венулам и артериям, формируя микроциркуляторное русло. Этот процесс начинается уже на эмбриональной стадии и продолжается на псевдожелезистой. Нарушения развития ангиобластного пула из мезенхимы может приводить к появлению т. н. альвеолярно-капиллярной дисплазии.

На канальцевой стадии за счет истончения интерстиция происходит сближение примитивных ацинусов между собой (рис. 5–7), капиллярная сеть окружает развивающиеся ацинусы и приближается к воздушному пространству, образуя контакт с эпителием (рис. 8). Таким образом, формируется первичный аэрогематический барьер.

Структура первичных ацинусов на данном этапе развития уже заложена. В течение 20–24-й нед. внутриутробного развития число терминальных

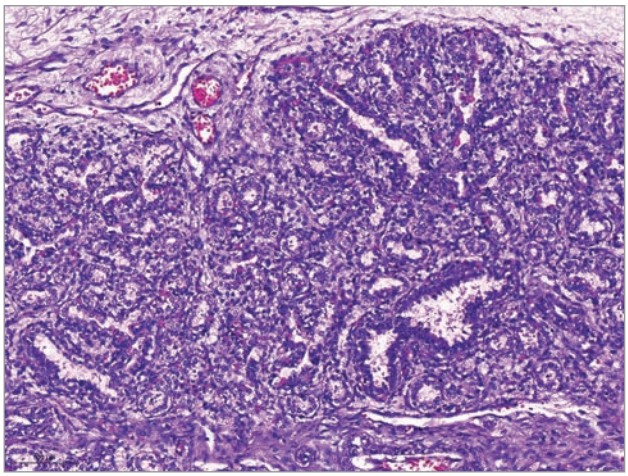


Рис. 6. Легкое плода, 16–17 нед.; ранняя каналикулярная стадия. Воздухоносные пути приобретают более неправильную разветвленную форму. Увеличивается число капилляров, они располагаются вблизи эпителия

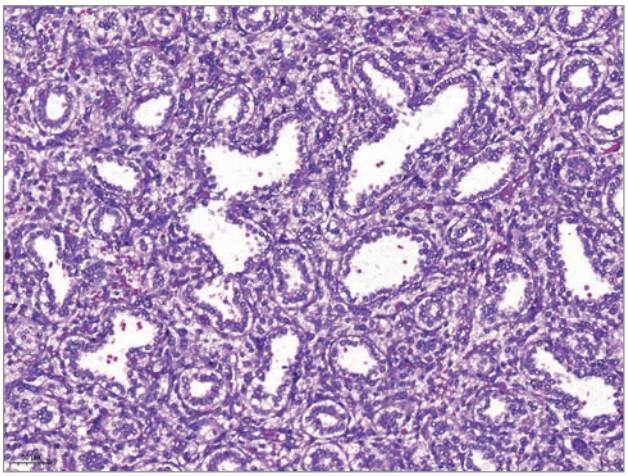


Рис. 7. Легкое плода, 20–21 нед.; средняя каналикулярная стадия. По мере увеличения числа и размеров воздухоносных путей уменьшается объем окружающей мезенхимы. Эпителий воздухоносных путей богат гликогеном

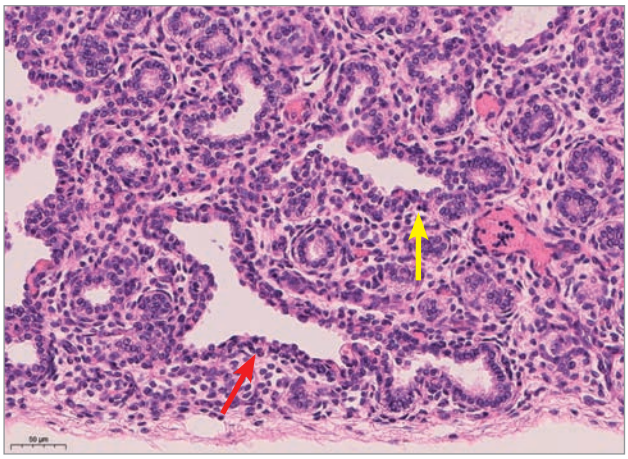


Рис. 8. Легкое плода, 21–22 нед.; поздняя каналикулярная стадия. Воздухоносные пути в основном покрыты кубоидальным эпителием, появляются участки уплощенного эпителия – альвеолоциты I типа (красная стрелка), капилляры «проникают» в эпителий (желтая стрелка)

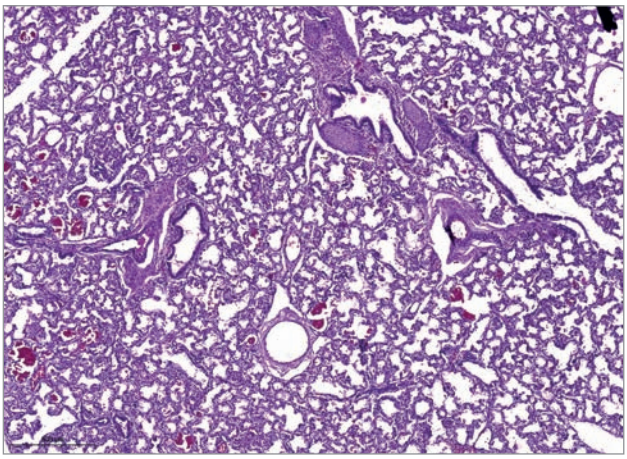


Рис. 9. Легкое плода, 24–25 нед.; саккулярная стадия. Появляются вторичные гребешки, разделяющие воздухоносные пути и формирующие саккулы (мешочки)

бронхиол небольшое, и можно четко проследить наличие 2–3 генераций т. н. альвеолярных мешочков на отрезке от терминальной бронхиолы к периферии. Точный механизм дальнейшего деления альвеолярных мешочков неизвестен. К концу каналикулярной стадии практически сформирована структура ацинусов, происходит обширная васкуляризация, дифференцируются альвеолоциты I и II типов (рис. 8). В альвеолоцитах обнаруживаются осмиофильные пластинчатые тельца, уменьшается количество гликогена, образуются мультивезикулярные тельца и расширяется число везикул комплекса Гольджи, что можно расценивать как достоверные признаки дифференцировки. Формирование пневмоцитов I типа важно для появления аэрогематического барьера, в то время как дифференцировка альвеолоцитов II типа важна для выработки сурфактанта. В конце каналикулярного периода начинается образование фетальной легочной жидкости, в которой определяются поверхностно-активные вещества, секретируемые альвеолоцитами II типа. В конце каналикулярного периода начинается активная секреция фетальной легочной жидкости.

Саккулярная (мешотчатая) стадия

На стадии «терминального мешка», которая длится с 24-й до 35-ю нед. внутриутробного развития, терминальные ацинарные трубочки на периферии легких продолжают ветвиться, резко увеличивая площадь воздушного пространства (рис. 9). Одновременно созревают альвеолоциты II типа, что подтверждается повышенным синтезом в них белков SP-A, SP-B, SP-C, SP-D и фосфолипидов сурфактанта [11]. На этой стадии фосфолипиды сурфактанта могут быть обнаружены в фетальной легочной жидкости. Запасы гликогена, которые служат субстратом для синтеза фосфолипидов, продолжают уменьшаться; в то же время количество осмиофильных телец, содержащих сурфактант, возрастает. Альвеолоциты I типа продолжают дифференцироваться и обеспечивают рост дистальной поверхности легких, увеличивая эффективную площадь газообмена.

В начале данной стадии в стенках альвеолярных мешочков начинают появляться небольшие гребни, которые затем будут соответствовать вторичным межальвеолярным перегородкам в зрелых легких (рис. 10). Гребни удлиняются и формируют неглубокие полости, или примитивные альвеолы. В дальнейшем просветы альвеол углубятся, а их количество будет увеличится; сформируются новые альвеолярные ходы, появляются новые альвеолярные мешочки. С ростом числа воздушных пространств уменьшается количество паренхимы (рис. 11). Первичные межальвеолярные перегородки состоят из «центрального» соединительнотканного «ядра» с капиллярной сетью по бокам, с каждой стороны. На этой стадии объем соединительной ткани в межальвеолярных перегородках в целом сокращается. Последующее слияние базальной пластинки с дистальным эпителием и эндотелием приводит к тесной взаимосвязи

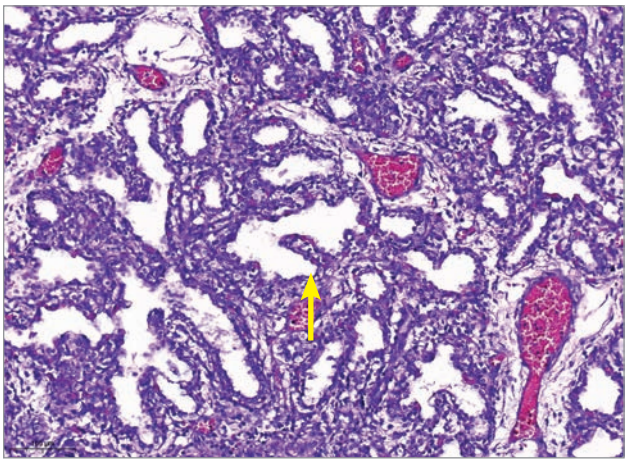


Рис. 10. Легкое плода, 20–21 нед.; саккулярная стадия. На ранней сакуллярной стадии по обе стороны от вторичных гребешков расположены капилляры (стрелка)

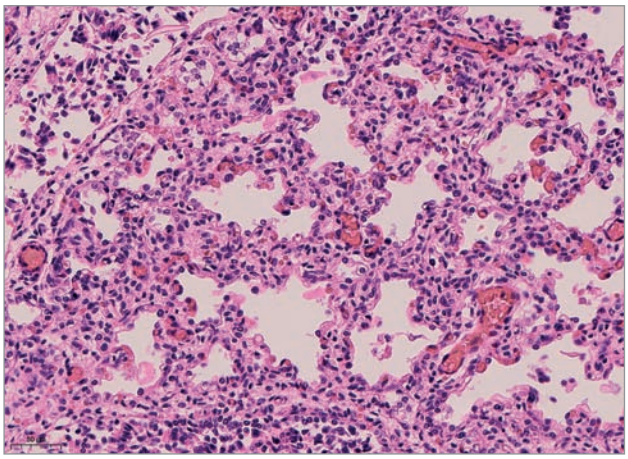


Рис. 11. Легкое плода, 26–27 нед.; саккулярная стадия. С ростом числа воздушных пространств уменьшается количество паренхимы

между альвеолоцитами I типа и капиллярами, что сокращает расстояние диффузии между воздушным пространством и капиллярным руслом для повышения эффективности газообмена. Переход от каналикулярной к саккулярной стадии в развитии легких отмечает порог жизнеспособности недоношенного плода. Считается, что до 22-й нед. внутриутробного развития площадь поверхности газообмена в дистальных отделах легких недостаточна для надежной оксигенации и вентиляции даже при наличии сурфактанта. В настоящее время интенсивная терапия и искусственная вентиляция возможны у недоношенных новорожденных начиная именно с 22 -й нед. внутриутробного развития. Однако следует отметить, что на этапе формирования первичного аэрогематического барьера незрелые легкие наиболее чувствительны к гипоксии.

Альвеолярная стадия, постнатальное развитие легких

Ряд авторов полагают, что начало альвеолярной стадии приходится на 36-ю нед. внутриутробного развития и к рождению имеют место сформированные альвеолы (рис. 12). Другие же специалисты не выделяют пренатальный альвеолярный период, считая, что появление альвеол как морфофункциональных единиц, осуществляющих газообмен, происходит лишь с началом дыхания, когда из легких удаляется фетальная легочная жидкость [12]. Тем не менее альвеолярная стадия является заключительной в развитии легких, нецелесообразно рассматривать ее отдельно от саккулярной стадии в пренатальном периоде развития [13]. В соответствии с классическими представлениями альвеолярная стадия начинается с 35-й нед. внутриутробного развития и продолжается вплоть до 8 лет [14].

Как следует из названия, на этой стадии происходит формирование истинных альвеол – не только из мешотчатых структур, но также из дистальных бронхиол, перестраивающихся в респираторные бронхиолы (рис. 13). Процесс этой перестройки в течение пренатального развития легких описывается не всеми авторами, в специальной литературе он рассмотрен детальнее на постнатальном этапе. Интерстициальный компонент в первичных межальвеолярных перегородках заметно вытягивается и истончается. Одновременно происходит слияние двойной капиллярной сети во вторичных межальвеолярных перегородках в одну. Этот процесс запускается пролиферацией интерстициальных фибробластов с последующим синтезом большого количества коллагена и эластина. В результате стремительно увеличивается количество альвеол — примерно с 30 млн у новорожденных до 300 млн у взрослых [15]. Правомерна гипотеза о том, что степень альвеоляризации легких отражает степень зрелости плода. Расширение альвеолярного звена в легких сопровождается ростом числа альвеолоцитов I и II типов. На данном этапе альвеолоциты I типа выстилают 95% поверхности альвеол [16].

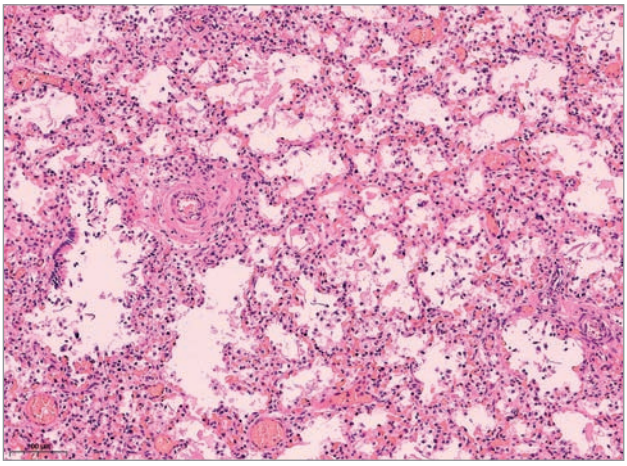


Рис. 12. Легкое плода, 39 нед.; антенатальная гибель плода. Сформированные альвеолы прилежат друг к другу, однако часть межальвеолярных септ остаются утолщенными, капиллярная сеть развита

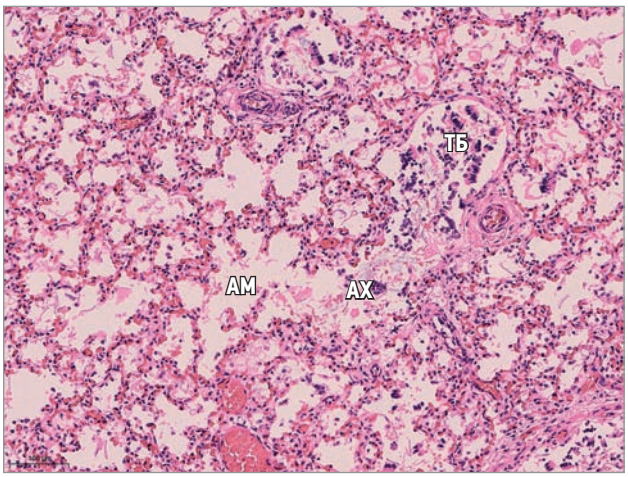


Рис. 13. Легкое плода, 40 нед.; антенатальная гибель плода. Терминальная бронхиола, открывающаяся в альвеолярный ход и мешочек со сформированными альвеолами
Примечание: ТБ – терминальная бронхиола; АХ – альвеолярный ход; АМ – альвеолярный мешочек.

Важно отметить, что постадийное развитие легких происходит неравномерно, и зачастую можно наблюдать сочетание 2 стадий на той или иной неделе внутриутробного развития.

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

Формирование функциональных структур легких

Легочные артерии

Легочные артерии происходят из 6-й (легочной) бранхиальной дуги, которая появляется приблизительно на 32-й день внутриутробного развития [17]. Две ветви, происходящие из 6-й бранхиальной дуги обеспечивают приток крови к мезенхиме зачатка легкого. У эмбриона длиной 11 мм (примерно на 40-й день внутриутробного развития) 1-я и 2-я бранхиальные дуги исчезают. Из 3-й дуги сформируются сонные артерии, а из левой 4-й – аорта. Левая 6-я дуга увеличивается в размерах, и ее дистальная часть становится *ductus arteriosus*, а также проксимальной частью левой легочной артерии. Дистальная часть правой 6-й дуги и дистальная часть правой дорсальной аорты дегенерируют. *Ductus arteriosus* расщепляется и поворачивается; таким образом, легочная артерия оказывается лежащей впереди аорты [18].

Описаны 2 типа легочных артерий: классические, которые сопровождают дыхательные пути и делятся параллельно с ними, и добавочные, которые отходят от классических под прямым углом и обеспечивают кровью воздушные пространства, непосредственно прилежащие к бронхососудистому дереву. Посмертные ангиографические исследования показали, что уже к 14-й нед. внутриутробного развития у плода имеется ветвящаяся система легочных артерий, а к 16-й нед. формируются все преацинарные ветви. Удивительно, но добавочные артерии существуют уже на 12-й нед., в ранней псевдожелезистой фазе формирования легких, когда еще нет тех воздушных пространств, которые будут обеспечиваться этими артериями. Эластические волокна появляются в основной легочной артерии уже на 12-й нед. внутриутробного развития и становятся все более развитыми; тем не менее даже у новорожденного ребенка они значительно тоньше, чем у взрослого. Незрелые гладкие мышцы появляются на ранних сроках, и артериальное дерево постепенно приобретает очертания такового у взрослого, с наличием артерии эластического типа вплоть до 17-й генерации. Артерии мышечного типа распространяются до терминальных бронхиол к 28-й нед. внутриутробного развития, а их дальнейшее распространение происходит уже после рождения.

Легочные вены

Примитивная легочная вена происходит из инвагинации задней стенки предсердия в синопредсердной области и растет, достигая зачатков легких. Она многократно делится, однако затем вследствие сложного процесса слияния две проксимальные ветви объединяются, образуя левое предсердие, в которое впадают остальные ветви. Таким образом, входом в левое предсердие являются 4 отверстия, соответствующие основным легочным венам. Легочные вены делятся внутри мезенхимы легких, сливаясь с предсуществующими сосудистыми каналами, затем проходят в междольковой септе на некотором расстоянии от бронхоартериального дерева [19]. Классические легочные вены, соответствующие классическим легочным артериям, образуют аксиальный путь от периферии к воротам, они располагаются в своем собственном соединительнотканном ложе. Кроме того, существуют 2 типа добавочных вен. Добавочные вены I типа, у которых отсутствует собственное соединительнотканное ложе, дренируют легочные капилляры вблизи классических вен. Добавочные вены II типа собирают кровь из нескольких посткапиллярных притоков и имеют собственное соединительнотканное ложе вблизи классических вен. Добавочные вены I и II типа более многочисленны, чем классические, и вливаются в последние под прямым углом.

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

Бронхиальные артерии

Бронхиальные артерии плохо изучены. Изначально легкие снабжаются парными сосудами, которые отходят от дорсальной аорты и позднее исчезают. Бронхиальные артерии описаны у 8-недельного плода, они проходят вдоль воздухоносных путей параллельно хрящам, образуют анастомозы с легочными артериями, однако этот процесс мало исследован [20].

Лимфатические пути

Лимфатические пути обнаруживаются в висцеральной плевре при рождении; внутрилегочные лимфатические пути предшествуют развитию внутрилегочных лимфатических узлов [21]. Лимфатические пути плода берут начало из грудного лимфатического протока, плексус в области ворот легкого (вокруг *hilus pulmonis*) с поверхности соединяется с грудным лимфатическим протоком, а изнутри – с внутренней легочной связкой и достигает пищеводного лимфатического плексуса. К 2,2 мес. внутриутробного развития исходящие из *hilus pulmonis* лимфатические сосуды достигают вен, сопровождающих бронхососудистое дерево, а к 2,5 мес. – распространяются по всем легким. К 3,5 мес. лимфатические сосуды доходят до подплевральных зон, и в них уже образуются клапаны.

Развитие нервной системы

Описано, что ветви блуждающего нерва участвуют в закладке легкого у эмбриона человека на 5-й нед. При этом развитие нервных сплетений бронхов происходит по направлению от крупных к мелким. Одновременно с ними возникают анастомозы нервных сплетений сосудов [22].

Развитие соединительной ткани

Примитивная мезенхима ответственна за формирование мезодермальных структур. Хрящ появляется в трахее приблизительно на 6-й нед. внутриутробного развития. К 11–12-й нед. хрящевые пластинки уже можно обнаружить в долевых и сегментарных бронхах. Хрящевой каркас бронхов развивается вплоть до 24-й нед., к этому времени он полностью сформирован [23].

Основная функция мезенхимы – синтез внеклеточного матрикса (ВКМ). Основные компоненты ВКМ синтезируются гетерогенной группой фибробластов и в некоторой степени – эпителиальными клетками; это касается, в частности, формирования базальной мембраны [24].

Главными компонентами ВКМ являются коллагены и эластин. Коллагены (далее – коллаген) представлены целым семейством. Для легких наибольшее значение имеют коллагены I–V типов.

Коллаген появляется на ранних сроках внутриутробного развития, вовлечен в процессы деления воздухоносных путей и играет важную морфогенетическую роль. Это главный соединительнотканный элемент в структуре воздухоносных путей, сосудов, плевры, междольковых септ. Эластин появляется в легочных артериях приблизительно на 1–12-й нед. внутриутробного развития, а в воздухоносных путях – на 20–25-й нед. В легочной паренхиме он лежит вдоль свободных границ вторичных гребешков (на ранней саккулярной стадии) и вдоль свободных границ входа в альвеолы. У новорожденного эти эластические волокна напоминают рыбную сеть, которая, согласно предположению некоторых авторов, и обеспечивает дальнейшее развитие альвеол [25].

В легких имеется значительное количество базальных мембран, включая таковые стенок альвеол, легочных артерий, вен и микрососудистого русла, а также базальные мембраны, окружающие гладкие мышцы и вены [26]. Эпителиальные и эндотелиальные базальные мембраны состоят из клеток интерстиция и неклеточных компонентов, таких как коллаген, эластин, фибронектины и протеогликаны. Компоненты базальных мембран включают коллаген IV типа, ламинин, энтактин/нидоген и гепарансульфат-протеогликан. Ламинин ответственен за клеточную дифференцировку и обладает митогенным эффектом. Ряд авторов полагают, что базальные мембраны альвеол участвуют в постнатальном развитии альвеол. Эпителиально-мезенхимальные взаимодействия, вероятнее всего, вовлечены в процесс эпителиальной дифференцировки альвеол; глюкокортикостероиды (ГКС) играют центральную роль в созревании и секреции сурфактанта альвеолоцитами II типа. Рецепторы к ГКС обнаруживаются в мезенхиме непосредственно вблизи эпителия. В легком плода ГКС стимулируют продукцию фибробластами фиброцит-пневмоцитарного фактора (FPF), который, в свою очередь, способствует синтезу сурфактанта альвеолоцитами II типа [27].

Междольковые септы

Междольковые септы появляются у плода на 18–20-й нед. внутриутробного развития и уже на этой стадии по количеству и расположению напоминают междольковые септы у взрослых [28]. Они более выражены на передней границе верхней и средней долей, в реберно-диафрагмальной зоне и вдоль позвоночника. Коллаген в междольковых септах выявляют с помощью иммуногистохимического исследования начиная с 20-й нед. внутриутробного развития.

Плевра

Предполагают, что выстилка плевральных листков состоит не только из мезотелиальных, но и субмезотелиальных клеток, характеризующихся паракринной функцией. У плода человека клетки мезотелия, изначально кубоидальные, становятся плоскими к 6-й нед. внутриутробного развития. Париетальная плевра уплощается к 8-й нед., тогда как висцеральная плевра на этом сроке по-прежнему выстлана кубоидальными клетками. Эта разница сохраняется вплоть до рождения, когда первый вдох приводит к уплощению выстилки висцеральной плевры [29].

Постнатальное развитие легких

Темп и характер постнатального развития легких зависят, прежде всего, от морфофункциональной зрелости организма. К моменту рождения в легких сформированы все морфологические структуры, включая ацинусы. После рождения происходят рост и дальнейшее развитие структурных единиц легких. Процесс роста альвеолярного звена до сегодняшнего дня вызывает споры. Ключевым в дискуссии является вопрос о возможности формирования ацинусов на постнатальном этапе. Наиболее активный рост и дифференцировка всех структур ацинуса с образованием новых альвеол происходят на 1-м году жизни. К 8 годам структура ацинусов полностью соответствует таковой во взрослом возрасте [30]. После 8 лет рост объема легких обеспечивается увеличением размера ранее существующих структур ацинусов до тех пор, пока объем грудной клетки не достигнет стабильных размеров [31].

В строении бронхиальной стенки у новорожденных можно выделить те же слои, что и у взрослых. С ростом организма увеличиваются размеры хрящевых пластинок при уменьшении относительного объема хрящевой ткани в составе бронхиальной стенки, происходит некоторое относительное увеличение мышечного слоя, хотя абсолютное количество

Таблица 3. Изменение размеров структур легких в процессе роста (по Polgar G., Weng T.R., 1979 [32])

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

мышечной ткани убывает [33, 34]. Аналогично происходит увеличение бронхиальных желез. Адвентиция крупных бронхов частично замещается жировой клетчаткой. С возрастом нарастает количество эластических волокон в межальвеолярных перегородках и происходит их огрубение. Межсегментарные прослойки рыхлой соединительной ткани у новорожденного выражены довольно четко; в дальнейшем границы между сегментами сглаживаются и определяются с трудом, особенно в нижних долях [35].

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

Литература

1. Potter's pathology of the fetus, infants and child / E. Gilbert-Barness, R.P. Kapur, L.L. Oligny, J.R. Siebert (ed.), 2nd ed., 2007. V. 2. 1074.

2. Хэм А., Кормак Д. Гистология: в 5 т. М.: Мир, 1979. Т. 4. 233.

3. Гилберт С.Ф. Биология развития: в 3 т. М.: Мир, 1993. Т. 1. 221.

4. Horsfield K., Woldenberg M. J., Bowes C. L. Sequential and synchronous growth models related to vertex analysis and branching ratios. Bull. Math. Biol. 1987. 49(4): 413–429. DOI: 10.1007/BF02458860.

5. Kalina M., Mason R.J., Shannon J.M. Surfactant protein C is expressed in alveolar type II cells but not in Clara cells of rat lung. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1992. 6: 595–600, 1992. DOI: 10.1165/ajrcmb/6.6.594.

6. Warburton D., El-Hashash A., Carraro G. et al. Lung organogenesis. Curr. Top. Dev. Biol. 2010. 90: 73–158. DOI: 10.1016/S0070-2153(10)90003-3.

7. Bucher U., Reid L. Development of the intrasegmental bronchial tree: the pattern of branching and development of cartilage at various stages of intrauterine life. Thorax 1961. 16: 207–208. DOI: 10.1136/thx.16.3.207.

8. Respiratory system. In: Diagnostic pathology. Fetal histology / Jessica M. Comstock (ed.). 1st ed. Salt-Lake City: Amyrsis, 2014.

9. Cutz E. Cytopathology and differentiations of airway epithelium in developing human lung. In: Lung carcinomas / McDowell E.M. (ed.). Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1987.

10. Smolich J.J., Stratford B.F., Maloney J.E., Ritchie B.C. New features in the development of the submucosal gland of the respiratory tract. J. Anat. 1978. 127. 223.

11. Schellhase D.E., Emrie P.A., Fisher J.H. et al. Ontogeny of surfactant apoproteins in the rat. Ped. Res. 1989. 26: 167–174. DOI: 10.1203/00006450-198909000-00001.

12. Loosli C.G., Potter E.L. Pre- and postnatal development of the respiratory portion of human lung. Am. Rev. Resp. Dis. 1959. 80: 5–23. DOI: 10.1164/arrd.1959.80.1P2.5.

13. Davies G., Reid L. Growth of alveoli and pulmonary arteries in childhood. Thorax 1962. 25: 669–681. DOI: 10.1136/thx.25.6.669.

14. Schoenwolf G.C. Larsen's Human Embryology. 4th edition. 2009.

15. Crapo J.D., Barry B.E., Gehr P. et al. Cell number and cell characteristics of the normal human lung. Am. Rev. Respir. Dis. 1982. 125: 332–337. DOI: 10.1164/arrd.1982.126.2.332.

16. Stone K.C., Mercer R.R., Gehr P. et al. Allometric relationships of cell numbers and size in the mammalian lung. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 1992. 225–243. DOI: 10.1165/ajrcmb/6.2.235.

17. Thurlbeck W.M. Lung growth and development. In: Pathology of the lung / Thurlbeck W.M., Chung A.M. (eds.). 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers, 1995. 37–88.

18. Hislop A., Reid L. Growth and development of the respiratory system – anatomical development. In: Scientific Foundation of Pediatrics / Davis J.A., Dobbing J. (eds). 2nd ed. London: William Heinemann Medical Books, 1981. 390–432.

19. Hislop A., Reid L. Fetal and childhood development of intrapulmonary veins in man – branching pattern and structure. Thorax 1973. 28: 313–319. DOI: 10.1136/thx.28.3.313.

20. Boyden E.A. The terminal air sacs and their blood supply in a 37-day infant lung. Am. J. Anat. 1965.116. 413–428. DOI: 10.1002/aja.1001160207.

21. Emery J. Connective tissue lesions and lymphatics. In: The anatomy of the developing lung / Emery J. (ed). London: William Heinemann Medical Books, 1969. 49–74.

22. Зубкова Е.И. Развитие иннервации легкого в эмбриогенезе человека. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Воронеж, 1956.

23. Bucher U., Reid L. Development of the intrasegmental bronchial tree: the pattern of branching and development of cartilage at various stages of intrauterine life. Thorax 1961. 16: 207–218. DOI: 10.1136/thx.16.3.207.

24. Путов Н.В., Левашов Ю.Н., Бобков А.Г. Антенатальное и постнатальное развитие легких. В кн.: Кистозная гипоплазия легких. Кишинев, 1982. 20–37.

25. Emery J.L. The postnatal development of the lung and its implication for the lung pathology. Respiration. 1970. 27 (suppl). 41-50. doi: 10.1159/000192718.

26. Grant M.M., Roth N., Brody J.S. Basement membrane development in fetal rats. Fed. Proc. 1981. 40. 468.

27. Smith B.T. Lung maturation in the fetal rat: acceleration by the injection of fibroblast-pneumonocyte factor. Science 1979. 204: 1094–1095. DOI: 10.1126/science.582216.

28. Reid L., Rubino M. The connective tissue in the fetal human lung. Thorax 1959. 14: 3–13. DOI: 10.1136/thx.14.1.3.

29. Gray S.W., Skandalakis J.E. Development of the pleura. In: Chretien J., Bignon J., Hirsch A. (ed.). The pleura in health and disease. New York and Basel: Marcel Dekker, 1985. 3–22.

30. Dunnill M. S. Postnatal growth of the lung. Thorax 1962. 17: 329–333.

31. Романова Л.К. Пренатальный и постнатальный рост и развитие легких. В кн: Клеточная биология легких в норме и при патологии / Под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. М.: Медицина. 2000. 72–94.

32. Polgar G., Weng T.R. The functional development of respiratory system. Am. Rev. Resp. Dis. 1979. 120: 625–695. DOI: 10.1164/arrd.1979.120.3.625.

33. Пузик В.И. Возрастное развитие бронхов. М., 1953. В. 47. 69–86.

34. Есипова И.К. Легкое в норме и патологии. Новосибирск: Наука, 1975.

35. Струков А.И., Кодолова И.М. Возрастные данные о сегментарном строении легких. В кн: Труды 3-й науч. конф. по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. М., 1959. 521–526.

Информация об авторах

Самсонова Мария Викторовна – д. м. н., зав. лабораторией патологической анатомии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы; тел: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: *http://orcid.org/0000-0001-8170-1260*)

Туманова Елена Леонидовна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: elena07tumanova@yandex.ru

Шахина Марина Юрьевна – к. м. н., старший научный сотрудник отделения патологоанатомического отделения ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии»; тел: (495) 921-97-00; e-mail: shahinamarina@mail.ru

Омарова Жанна Рубеновна – ассистент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: ganu82@mail.ru

РАЗДЕЛ 2

РЕСПИРАТОРНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-60-80

ГЛАВА 1. РЕСПИРАТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕГКИХ: ВЕНТИЛЯЦИЯ, КРОВООБРАЩЕНИЕ И ГАЗООБМЕН

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

CHAPTER 1. LUNG RESPIRATORY FUNCTION: VENTILATION, CIRCULATION AND GAS EXCHANGE

Zaurbek R. Aisanov, Alexander V. Cherniak, Elena N. Kalmanova,
Svetlana Yu. Chikina, Zhanna K. Naumenko, Galina V. Nekludova

В этой главе рассматриваются вентиляция и кровоток, лежащие в основе газообмена. Хотя легкие выполняют ряд нереспираторных функций, таких как участие в метаболизме или удаление нежелательных компонентов из циркуляторного русла, дыхательная функция, тем не менее, является основной. Нарушения вентиляции, кровотока и газообмена, часто возникающие при болезнях органов дыхания, могут приводить к дыхательной недостаточности и смерти.

Вентиляция

Дыхательные пути представляют собой последовательность разветвляющихся трубок. По мере деления они становятся у́же и короче, а с проникновением в легкие их количество возрастает. Бронхи, включая терминальные бронхиолы, – это *проводящие дыхательные пути*. Их функцией является проведение в газообменные отделы легких. Поскольку проводящие дыхательные пути не содержат альвеолы, то они представляют собой *анатомическое мертвое пространство*.

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

Современные представления о морфологии дыхательных путей с функциональной точки зрения во многом базируются на исследованиях *E.R. Weibel* [1]. В этих работах измерялись количество, длина, ширина и углы деления дыхательных путей. Автором были предложены модели, которые хотя и являются идеализированными, однако делают возможным различные виды анализов респираторных кривых (таких как кривая «давление–объем»).

Наиболее часто используется так называемая идеализированная модель А (рис. 1), в которой первые 16 генераций, включая терминальные дыхательные пути, составляют проводящую зону.

Следующие 3 генерации – респираторные бронхиолы, степень снабжения альвеолами которых к периферии возрастает (переходная зона). Далее идут 3 генерации альвеолярных протоков и 1 генерация альвеолярных мешочков, и они формируют истинную респираторную зону.

Эта идеализированная, дихотомически разветвляющаяся система чрезмерно упрощена, так как, например, в одних отделах легких отмечается уменьшение количества генераций (< 23, от трахеи до альвеолярных мешочков), в то время как в других число генераций может быть бóльшим. Отдельные несоответствия данной модели были подвергнуты критике некоторыми авторами, выдвинувшими альтернативные модели, особенно дистальных отделов легких [2]. В частности, предложено начинать отсчет генераций в обратном порядке с терминальных альвеол (такая система используется для классификации рек и их притоков).

Тем не менее модель *E.R. Weibel* позволяет объяснить многие явления в респираторной физиологии, такие как замедление линейного воздушного потока в периферических дыхательных путях вследствие резкого увеличения площади поперечного сечения после 16-й генерации. В итоге схема дыхательных путей может быть представлена так, как показано на рис. 2 [2].

Результатом резкого изменения площади на уровне периферии является резкое замедление воздушного потока в области терминальных бронхиол. В проксимальных отделах есть конвекционный по-

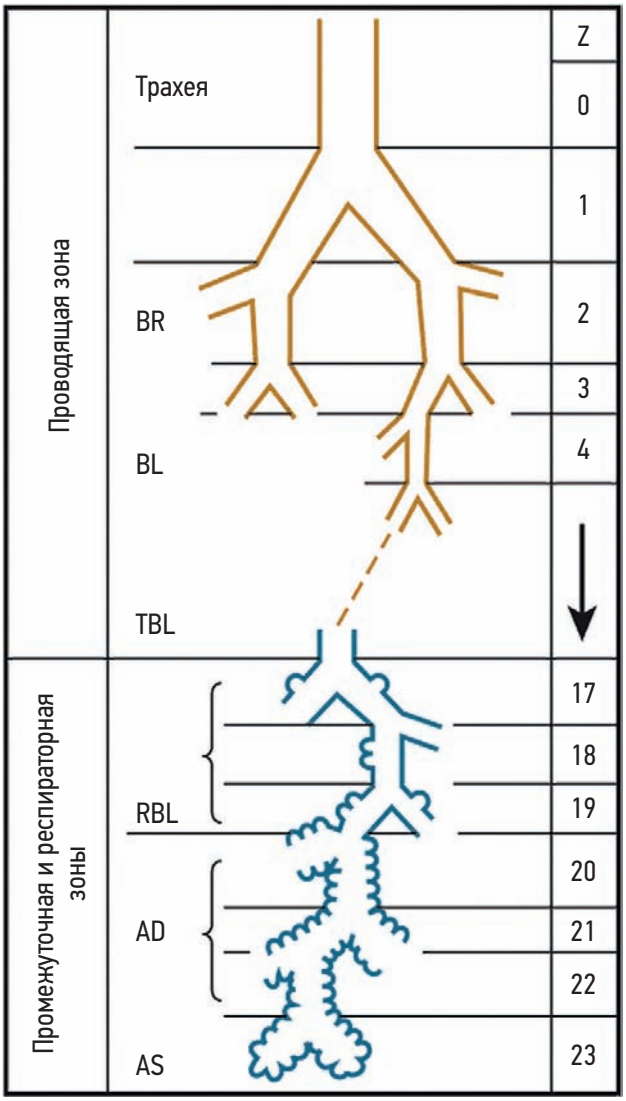


Рис. 1. Дыхательные пути человека в соответствии с моделью A (по Weibel E.R., 1963 [1])
Примечание: AD, AS – альвеолярные мешочки; BL – бронхиолы; BR – бронхи; RBL – респираторные бронхиолы; TBL – терминальные бронхиолы; Z – генерации дыхательных путей. RBL, AD и AS формируют промежуточную и респираторную зоны.

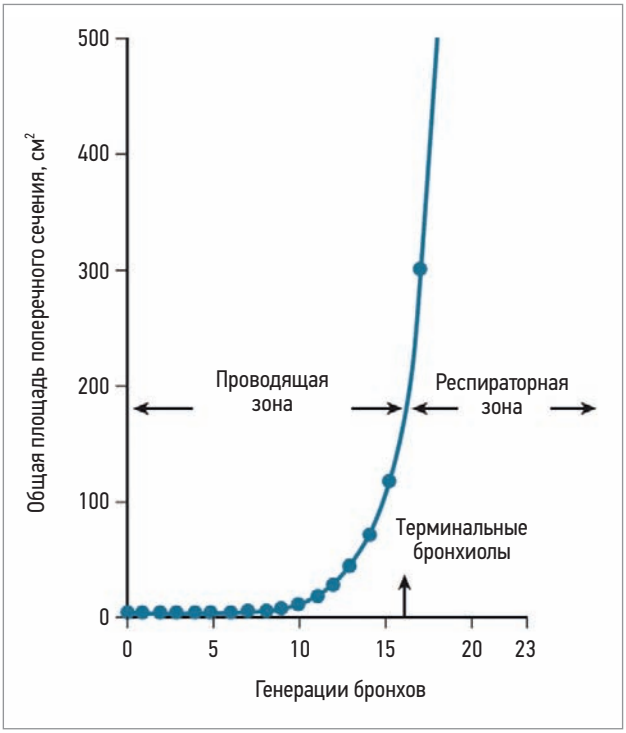


Рис. 2. Диаграмма, демонстрирующая резкое возрастание площади поперечного сечения дыхательных путей в респираторной зоне в соответствии с моделью Weibel E.R. (по West J.B., 2020 [2])

ток. По достижении этой точки линейная скорость продвижения газа резко снижается, и дальнейший газовый транспорт осуществляется путем молекулярной диффузии. На уровне альвеол диффузия в газовой фазе становится единственным механизмом движения газов. Этим объясняется тот факт, что частицы аэрозоля, поступающие в легкие, задерживаются на уровне терминальных бронхиол и в силу прекращения конвекционного потока и большой массы не могут продвигаться дальше путем диффузии. Потому область терминальных бронхиол является преимущественным местом оседания и патогенного воздействия поллютантов.

Легочные объемы и емкости

Газовый транспорт в легких зависит от степени и скорости изменения легочного объема. Вентиляционная функция легких необходима для обновления газового состава воздуха в альвеолах. Уровень легочной вентиляции определяется двумя характеристиками: глубиной дыхания, или дыхательным объемом (ДО, или VT в зарубежной специальной литературе), а также частотой дыхания (ЧД, или R). Для оценки вентиляции обычно используют показатель минутного объема дыхания (МОД, или VE) – количество воздуха, выдыхаемого легкими в течение 1 мин.

Для характеристики вентиляционной функции используются статические и динамические объемы. Под статическими объемами понимают характеристики легких, которые регистрируются в момент отсутствия воздушного потока. Термин объясняется тем, что скорость движения газа при оценке этих показателей не имеет значения. Общий объем, которого достигают легкие при максимальном вдохе, традиционно принято считать суммой 4 объемов. Этим газовым объемам присвоены названия, которые используются более 100 лет после внедрения спирометрии в клиническую практику. Они включают в себя остаточный объем (ОО, или RV), резервный объем выдоха ($РО_{выд.}$, или ERV), ДО и резервный объем вдоха ($РО_{вд.}$, или IRV). Сумму $\geqslant 2$ этих стандартно обозначаемых объемов принято называть емкостью. Это еще одна характеристика, описывающая состояние легких при отсутствии потока. Традиционно выделяют 4 емкости: общую емкость легких (ОЕЛ, или TLC), функциональную остаточная емкость (ФОЕ, или FRC), емкость вдоха ($Е_{вд.}$, или IC) и жизненную емкость легких (ЖЕЛ, или VC). Ниже представлено более подробное описание каждого из этих терминов.

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

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

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

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

Схематическое изображение статических легочных объемов и емкостей представлено на рис. 3.

Структура статических объемов и емкостей

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

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

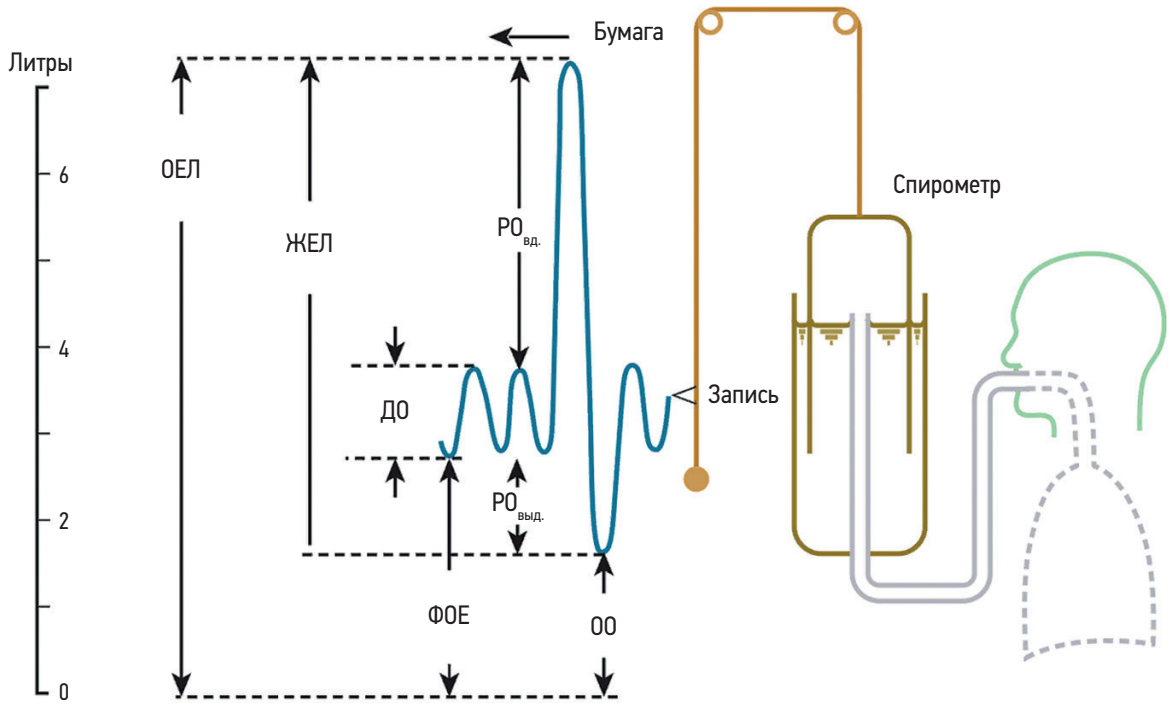


Рис. 3. Основные статические легочные объемы и емкости (по West J.B., 2020 [2])
Примечание: ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; $РО_{вд.}$ – резервный объем вдоха; ДО – дыхательный объем; $РО_{выд.}$ – резервный объем выдоха; ФОЕ – функциональная остаточная емкость; ОО – остаточный объем.

Максимальный объем воздуха, который человек дополнительно может выдохнуть после окончания спокойного выдоха, называется **резервным объемом выдоха** ($РО_{выд.}$). Данный показатель подвержен сильному влиянию гравитационного фактора, поэтому в вертикальном положении оказывается выше, чем в горизонтальном, а также может уменьшаться при ожирении.

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

Жизненной емкостью легких (ЖЕЛ) называют объем, который вдыхается и выдыхается при выполнении максимальных инспираторных (вдох) и экспираторных (выдох) усилий. Другими словами, это разница между **общей емкостью легких** (ОЕЛ) и ОО. Измерение ЖЕЛ – один из наиболее простых и распространенных методов исследования. ЖЕЛ включает в себя дыхательный объем, $РО_{вд.}$, $РО_{выд.}$. У лиц среднего возраста ЖЕЛ варьируется в пределах 3,0–5,0 л и более. В зависимости от методики измерения различают емкость вдоха ($Е_{вд.}$), когда после полного выдоха производится максимально глубокий вдох, и емкость выдоха ($Е_{выд.}$), когда после полного вдоха выполняется максимальный выдох. $Е_{вд.}$ равна сумме ДО и $РО_{вд.}$. У человека $Е_{вд.}$ составляет в среднем 2,0–2,5 л и не зависит от положения тела. **Функциональная остаточная емкость** (ФОЕ) – это объем воздуха в легких после спокойного выдоха. Иногда ФОЕ называют также *конечным экспираторным объемом*. При достижении ФОЕ внутренняя эластическая отдача легких уравновешивается наружной эластической отдачей грудной клетки, вследствие чего создается отрицательное плевральное давление. У здоровых взрослых это происходит примерно на уровне 50% ОЕЛ и при плевральном давлении –5 см вод. ст. Для расчета ФОЕ следует суммировать $РО_{выд.}$ и ОО; этот показатель измеряется методами бодиплетизмографии или разведения газов. На величину ФОЕ существенно влияют уровень физической активности человека и положение тела в момент измерения. В горизонтальном положении тела ФОЕ меньше, чем в положении сидя или стоя, из-за высокого стояния купола диафрагмы. При нахождении тела в воде или при ожирении вследствие уменьшения общей растяжимости грудной клетки ФОЕ может снижаться.

ОЕЛ представляет собой объем воздуха в легких по окончании полного вдоха и рассчитывается двумя способами: 1) как сумма ОО и ЖЕЛ; 2) как сумма ФОЕ и $Е_{вд.}$. ОЕЛ может быть измерена с помощью плетизмографии или методом газовой дилюции.

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

Чтобы сопоставить результаты измерения легочных объемов и емкостей, необходимо соотносить полученные данные со следующими стандартными условиями: температура тела –37 °С, давление – 101 кПа, относительная влажность – 100%. Это стандартное состояние обозначается аббревиатурой BTPS, от англ. *Body*, *Temperature*, *Pressure*, *Saturated* – стандартные условия температуры тела, давления, относительной влажности (методика коррекции измеряемых объемов и потоков с помощью учета остывания выдыхаемого воздуха и изменения его влажности).

Общая и альвеолярная вентиляция

Легкое состоит из большого количества альвеолярных единиц разного размера и формы. Альвеолярную единицу можно схематически представить как сферическую структуру, содержащую газ (альвеолярный объем – VA) и соединяющуюся с окружающим воздухом трубкой (объем мертвого пространства – VD). Альвеолярный объем изменяется под влиянием внешних факторов. Газообмен между кровью и вдыхаемым воздухом происходит именно в альвеолярном пространстве (альвеолярные протоки, альвеолярные мешочки и собственно альвеолы). В мертвом пространстве газообмен отсутствует. Объем легких (VL) определяется как сумма этих двух объемов – VA и VD. Во время спонтанного дыхания объем легких варьируется с изменением ДО (VT), который может быть измерен при вдохе и выдохе.

Поскольку не весь воздух, вдыхаемый в легкие и выдыхаемый из них, участвует в газообмене, то альвеолярная вентиляция всегда меньше общей вентиляции. Часть общей минутной вентиляции не достигает альвеол, а поступает только в дыхательные пути (анатомическое мертвое пространство), где не происходит газообмена [3]. Часть воздуха поступает в альвеолы, которые не перфузируются или перфузируются на уровне, недостаточном для газообмена (альвеолярное мертвое пространство). Сумма этих двух пространств называется *физиологическим*

или *функциональным мертвым пространством*. С показателями VE и альвеолярной вентиляции (VA) оно связано следующим уравнением:

$$\frac{VD}{VE} = \frac{VD}{VT} = \frac{1 - VA}{VE}.$$

Отношение объема мертвого пространства к дыхательному объему редко составляет < 0,3.

Неравномерность вентиляции

Газообмен наиболее эффективен, если альвеолярная вентиляция и капиллярная перфузия распределены равномерно по отношению друг к другу [4]. Однако альвеолы не всегда вентилируются равномерно даже в здоровом легком. В норме вентиляция обычно осуществляется преимущественно в верхних отделах легких, в то время как перфузия – преимущественно в нижних. Таким образом, незначительная степень вентиляционно-перфузионной неравномерности (ВПН) может быть зарегистрирована у здорового человека на уровне моря. Вентиляционно-перфузионное распределение становится более равномерным при нагрузке.

Объяснение топографической неравномерности вентиляции представлено на рис. 4А [2]. Было показано, что внутриплевральное давление в меньшей степени отрицательно на уровне нижних отделов легких, чем верхних. Это объясняется гравитационным фактором (т. е. весом самого легкого). Следствием является то, что объем альвеол в покое меньше, как видно по кривой «давление–объем», а изменения объема для данного внутриплеврального давления выше, так как альвеолы функционируют в пределах более крутого участка кривой «давление–объем». Поэтому вентиляция (изменение объема по отношению к объему в покое) выше в нижних отделах, чем в верхних. Хотя, если здоровый человек выполнит небольшой вдох от уровня ОО, отмечается другая картина в распределении вентиляции. В этом случае вентилироваться будут преимущественно верхние отделы легких, так как генерируется меньшее внутриплевральное отрицательное давление, а на уровне нижних отделов оно практически достигает атмосферного (рис. 4Б).

При таком небольшом давлении базальные отделы не будут растягиваться и вентилироваться, а газ будет поступать только в верхние отделы. Таким образом, и топографическая неравномерность вентиляции, и региональные различия внутриплеврального давления в значительной степени объясняются деформацией легкого вследствие гравитационного фактора [5].

Не существует простых критериев для оценки неравномерности распределения вентиляции к кровотоку. Повышение соотношения объема мертвого пространства к дыхательному объему (VD/VT) или повышенная разница парциального напряжения кислорода (O_2) в артериях и альвеолах ($A\text{-}aDO_2$) являются неспецифическими критериями неравномерности распределения газообмена, однако эти изменения могут быть вызваны и другими причинами (снижение дыхательного объема, повышенное анатомическое мертвое пространство) [6].

Наиболее важными особенностями альвеолярной вентиляции являются [7–9]:

- интенсивность обновления газового состава, определяемая соотношением альвеолярного объема и альвеолярной вентиляции;

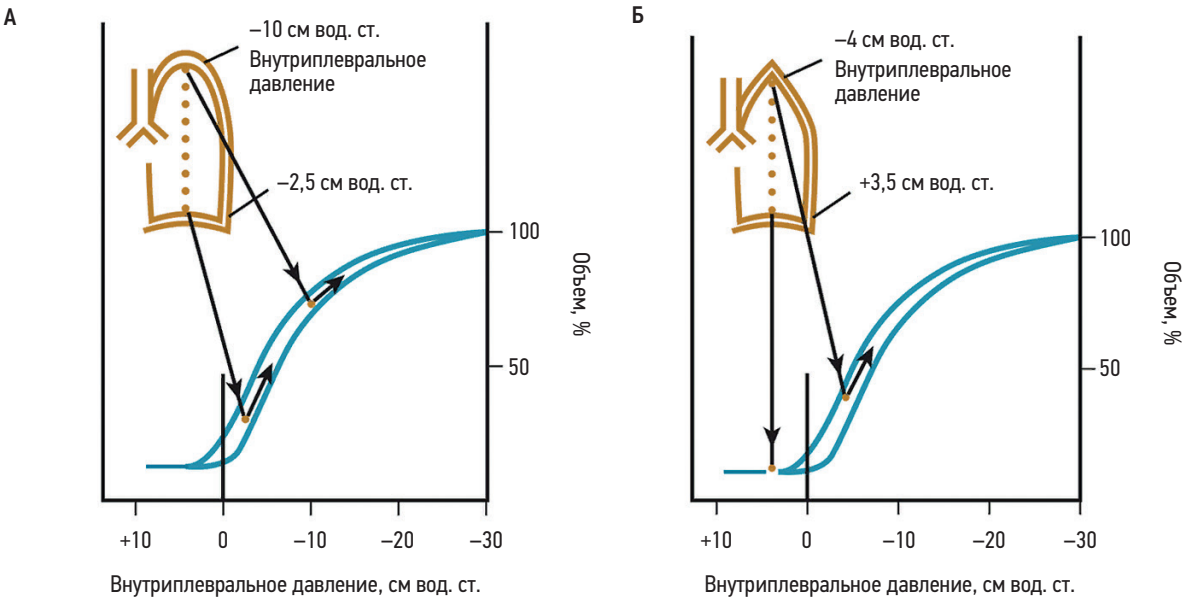


Рис. 4. Топографическая неравномерность вентиляции в легком: А – вдох на уровне функциональной остаточной емкости; Б – при низких легочных объемах (по West J.B., 2020 [2])

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

Поток газов внутрь альвеол и наружу определяется механическими характеристиками легких и дыхательных путей, а также силами (или давлениями), воздействующими на них. Механические характеристики определяются, главным образом, сопротивлением дыхательных путей потоку воздуха и эластическими свойствами легочной паренхимы, которые, в свою очередь, обусловлены [10–12]:

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

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

Размеры альвеолярного пространства таковы, что смешивание газа в альвеолярной единице происходит практически мгновенно как при нагрузке, так и в покое как следствие дыхательных движений, кровотока и движения молекул (диффузии). В норме региональные различия в размерах альвеол сравнительно малы. Изменения объема альвеолы в 3 раза вызывают изменение ее радиуса в 1,5 раза. При эмфиземе же альвеолы могут увеличиваться в объеме до 10 раз [13–15].

Соотношение вентиляции и объема альвеол (т. е. степени вовлеченности альвеол в вентиляционный процесс) зависит от степени воздушности легочной ткани и дыхательной фазы (вдох или выдох), а также от других факторов. Хорошо известен парадокс, когда при ухудшении легочной функции степень неравномерности распределения вентиляции снижается как результат полного функционального выключения плохо вентилируемых альвеол [16].

Неравномерность альвеолярной вентиляции обусловлена и гравитационным фактором – разницей транспульмонального давления в верхних и нижних отделах грудной клетки (апико-базальным градиентом). В вертикальном положении в нижних отделах это давление выше примерно на 8 см вод. ст. (0,8 кПа). Апико-базальный градиент всегда присутствует, независимо от степени воздухонаполненности легких, и, в свою очередь, определяет наполнение воздухом альвеол в разных отделах легких [17].

В норме вдыхаемый газ смешивается практически мгновенно с альвеолярным газом. Состав газа в альвеолах практически гомогенен в любой респираторной фазе и в любой момент вентиляции. На скорость внутриальвеолярного смешивания влияют следующие факторы [18–21]:

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

Любое повышение альвеолярного транспорта O_2 и углекислого газа (CO_2), например при физической нагрузке, сопровождается повышением градиентов концентрации газов, которые способствуют возрастанию альвеолярной стратификации. Нагрузка стимулирует альвеолярное смешивание путем повышения потока вдыхаемого воздуха и возрастания кровотока [22]. Из патологических состояний наиболее частой причиной возникновения внутриальвеолярной стратификации является аномальное увеличение размеров альвеол вследствие перерастяжения и/или разрушения структуры легочной ткани [23]. Это происходит при эмфиземе легких, когда механического продвижения и скорости диффузии становится недостаточно для преодоления альвеолярной дистанции без существенного концентрационного градиента. Альвеолярная стратификация затрудняет газообмен и формирует дополнительное препятствие диффузии между газовой фазой и кровью. Это повышает альвеолярно-капиллярный градиент давления для O_2 и CO_2 [24].

Феномен коллатеральной вентиляции, впервые описанный *C.M. Van Allen* в 1931 г. [25], очень важен для оптимального функционирования легких, особенно когда мелкие дыхательные пути поражены вследствие болезни бронхов. Функция альвеол при окклюзии дыхательных путей в этом случае поддерживается с помощью коллатеральной вентиляции. Существует 3 типа коллатеральных соединений:

- *Интеральвеолярные* соединения (или поры Кона). Каждая альвеола в норме имеет около 50 интеральвеолярных соединений диаметром от 3 до

13 мкм. Эти поры с возрастом увеличиваются в размере, а также при патологических состояниях, таких как бронхит и эмфизема.

- *Бронхоальвеолярные* соединения (или каналы Ламберта), которые присутствуют в норме у детей и взрослых и иногда достигают диаметра 30 мкм.
- *Межбронхиолярные* соединения (каналы Мартина), которые не встречаются у здорового человека, но появляются при некоторых заболеваниях, поражающих дыхательные пути и легочную паренхиму.

Гравитация также воздействует на легочный кровоток. Региональная перфузия единицы легочного объема возрастает по направлению от верхушек к базальным отделам легких в большей степени, чем это происходит с вентиляцией. Поэтому в норме вентиляционно-перфузионное отношение (ВПО) – Va/Qc снижается от верхушек к нижним отделам. На ВПО оказывает влияние ряд факторов [26, 27]:

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

Однако не вся кровь, перфузирующая легкие, участвует в газообмене. В норме небольшая порция крови может перфузировать невентилируемые альвеолы, и происходит так называемое шунтирование. При различных патологических состояниях шунт может нарастать и воздействовать на газообмен. Нарушение газового состава крови часто является результатом аномального ВПО. У здорового человека Va/Qc может варьировать от нуля (*циркуляторный шунт*) до бесконечности (*вентиляция мертвого пространства*). Однако в большей части легочной паренхимы этот показатель составляет примерно 0,8. Экстремальные значения регистрируются только на небольших участках легочной ткани. Состав альвеолярного воздуха влияет на кровоток в легочных капиллярах. При низком содержании O_2 (гипоксии), а также при понижении концентрации CO_2 (гипокапнии) в альвеолярном воздухе отмечаются повышение тонуса гладкой мускулатуры легочных сосудов и их констрикция с возрастанием сосудистого сопротивления.

Минутная вентиляция, или минутный объем дыхания (VE, или МОД), – это общее количество воздуха, которое проходит через легкие в течение 1 мин и определяется так:

$$VE = VT \times R.$$

Максимальная вентиляция легких (МВЛ) – это объем воздуха, который легкие перекачивают за 1 мин при выполнении максимальных по частоте и глубине дыхательных движений. Это величина чаще всего имеет теоретическое значение, так как из-за наступающей гипокапнии невозможно поддерживать максимально возможный физический уровень вентиляции в течение 1 мин даже при максимальной физической нагрузке. Поэтому для косвенной оценки данного параметра используется показатель максимальной произвольной вентиляции легких (МПВЛ). Он измеряется при выполнении стандартного 12-секундного маневра с ЧД 60 мин$^{-1}$ и максимальными по амплитуде дыхательными движениями.

Легочное кровообращение

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

Давление в системе легочной артерии

По сравнению с большим кругом кровообращения давление в легочной артерии (ЛА) очень низкое: систолическое – 25 мм рт. ст., диастолическое – 8 мм рт. ст. при нормальных условиях. Среднее давление в ЛА составляет 15 мм рт. ст., что примерно в 6 раз меньше среднего показателя в большом круге кровообращения. Поскольку давление в ЛА такое низкое, то в перераспределении кровотока внутри легкого большую роль играет гидростатическое давление. Высота легкого у взрослого человека – около 30 см, поэтому гидростатическая разница в давлении между верхушкой органа и его основанием равна 30 см крови, что эквивалентно 23 мм рт. ст., т. е. отмечается существенная разница в давлении в капиллярах на разных уровнях легкого [28].

Для изучения перераспределения давления в легочных капиллярах использовались как прямое измерение гидростатического давления в капиллярах, так и косвенные методы исследования (например, измерение давления пропотевшей жидкости на плевральной поверхности изолированного легкого). Исследования показали, что давление в легочных капиллярах приблизительно в 2 раза ниже, чем в ЛА, и в 2 раза выше, чем в легочной вене [29]. Вероятно, перераспределение давления в легочных капиллярах происходит таким образом, чтобы как можно больший объем крови соприкоснулся с альвеолярным газом при минимальной нагрузке на правые отделы сердца.

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

В настоящее время выделяют два типа легочных капилляров, расположенных в альвеолярной стенке: альвеолярные и экстраальвеолярные [30]. Давление в альвеолярных легочных капиллярах приблизительно равно давлению в альвеолах и зависит от фазы вдоха и выдоха. На вдохе, когда легкое расширено, давление в капиллярах такого типа становится на несколько сантиметров ниже альвеолярного из-за ПН внутри альвеол, и, наоборот, на выдохе давление в капиллярах близко к альвеолярному. Давление в экстраальвеолярных капиллярах не связано с давлением в альвеолах, но зависит от фаз вдоха и выдоха. Диаметр этих капилляров определяется радиальной тягой окружающих альвеолярных стенок, поэтому на вдохе, когда легкое увеличивается в объеме, диаметр этих капилляров повышается, а на выдохе – уменьшается из-за наличия эластической ткани в межальвеолярных перегородках.

Сосудистое сопротивление в системе легочной артерии

Сопротивление сосудов в системе ЛА определяется следующим образом:

$$\frac{\text{артериальное легочное сопротивление} - \text{венозное легочное сопротивление}}{\text{скорость потока в ЛА}}.$$

В нормальных условиях сосудистое сопротивление в легких составляет 5 л/мин. Поток крови определяется артериовенозной разницей давлений приблизительно в 10 мм рт. ст. До настоящего времени механизмы регуляции сосудистого сопротивления изучены недостаточно полно, хотя известно, что при повышении артериального или венозного давления в малом круге кровообращения происходит снижение сосудистого сопротивления. Такая реакция необходима прежде всего для того, чтобы снизить нагрузку на правые отделы сердца. Показано, что при физической нагрузке, когда происходит повышение артериального и венозного давления, сосудистое сопротивление падает [31, 32].

Известны два механизма регуляции легочного сосудистого сопротивления: 1) открытие ранее закрытых капилляров (рекуррентные капилляры); 2) увеличение диаметра капилляров. В экспериментах на животных было показано, что повышение давления в ЛА от 0 до 15 см вод. ст. вдвое увеличивало число капилляров, открытых на 1 мм длины альвеолярной, а при повышении давления на 50 см вод. ст. средний диаметр капилляров увеличивался приблизительно с 3,5 до 7,0 мкм [31].

Предполагают, что открытие ранее закрытых капилляров основано на свойствах плотной сети многочисленно связанных капиллярных сегментов. Для каждого капиллярного сегмента предопределено свое критическое давление, при котором происходит его открытие. Увеличение диаметра капилляров, очевидно, связано с выпиранием капиллярной стенки из-за повышения внутрикапиллярного давления. За счет раскрытия рекуррентных микрососудов и расширения капилляров увеличиваются площадь микроваскулярного русла и время контакта крови с альвеолярным газом, что, в свою очередь, облегчает газообмен [31, 33].

Важную роль в регуляции сосудистого сопротивления играет объем легкого. При увеличении легочного объема сосудистое сопротивление сначала падает, а затем повышается. В норме при ФОЕ легкого сосудистое сопротивление минимально. Повышение легочного сосудистого сопротивления при уменьшении объема легкого связано с уменьшением диаметра экстраальвеолярных капилляров, так как диаметр этих сосудов поддерживается радиальной тягой окружающей паренхимы, поэтому наименьшим диаметр этих капилляров будет при коллапсе легкого. Кроме того, при уменьшении легочного объема сосудистое сопротивление чрезвычайно чувствительно к вазоконстрикторным веществам типа серотонина, которые вызывают сокращение гладкой мускулатуры стенки сосудов [31, 32].

В нижних отделах легкого на сосудистое сопротивление также влияет извилистый ход микрососудов. В верхних отделах легкого повышение сосудистого сопротивления, вероятно, вызвано поперечными сужениями капилляров [31].

Многие биологически активные вещества воздействуют на сосудистое сопротивление. Так, серотонин, гистамин и норэпинефрин вызывают сокращение гладкой мускулатуры стенки легочных сосудов, поэтому сосудистое сопротивление повышается, а ацетилхолин и изопротеренол расслабляют сосуды, и сопротивление падает [34].

Распределение легочного кровотока

Кровоток в здоровом легком распределяется неравномерно [35–37]. У человека в вертикальном положении скорость кровотока линейно снижается к верхушке легкого. В горизонтальном положении скорость кровотока в верхушке легкого и в его основании будет приблизительно одинаковой, однако можно обнаружить различия в кровотоке между соседними отделами легкого, расположенными выше и ниже исследуемых участков. При физической нагрузке в вертикальном положении различия в кровоснабжении верхних и нижних отделов легкого сглаживаются.

Существует модель распределения легочного кровотока (рис. 5), в которой легкое делится на три зоны, согласно относительным величинам систолического давления в ЛА, альвеолярного и венозного давления [36].

Зона 1 – та область легкого, где альвеолярное давление превышает давление в ЛА. Исследования на изолированных легких показали, что на этом участке нет кровотока, так как капилляры закрыты из-за высокого давления извне. *Зона 2* – часть

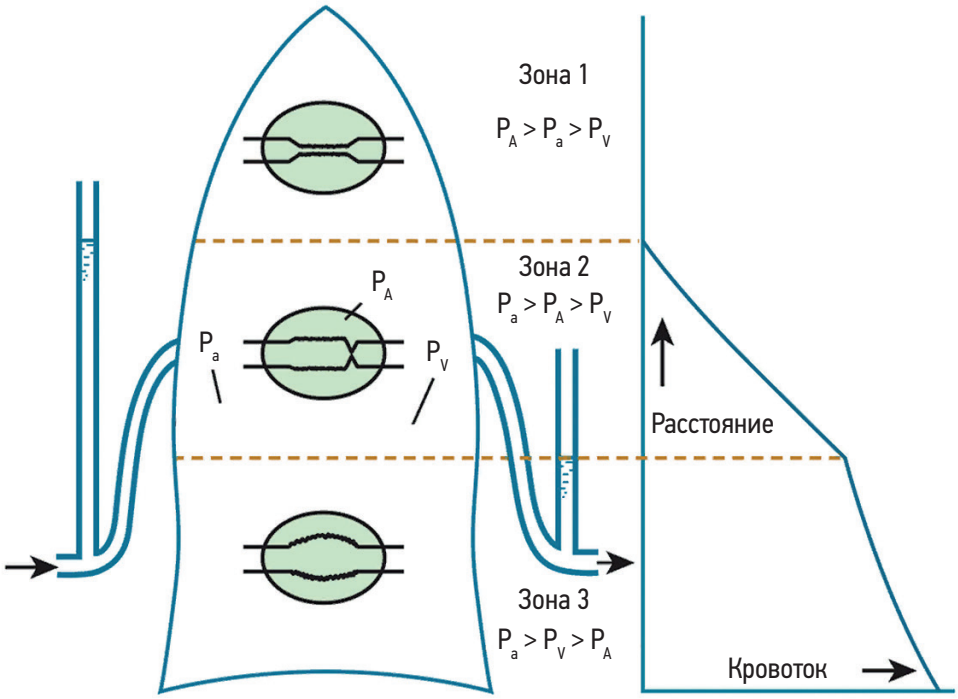


Рис. 5. Трехзональная модель распределения легочного кровотока (по West J.B., 1965 [36])
Примечание: P_a – давление в легочной артерии; P_A – альвеолярное давление; P_V – венозное давление [36].

легкого, в которой систолическое давление в ЛА превышает альвеолярное, но альвеолярное давление при этом больше венозного. Здесь поток крови в основном определяется разницей между давлением в ЛА и альвеолярным давлением, а не артериовенозной разницей. Увеличение скорости кровотока ниже зоны 2 можно объяснить гидростатическим повышением легочного артериального давления (АД) при том, что альвеолярное давление остается постоянным. Таким образом давление, определяющее поток крови, линейно увеличивается с расстоянием. *Зона 3* – область легкого, в которой венозное давление превышает альвеолярное.

Трехзональная модель проста и удобна для того, чтобы объяснить принцип распределения легочного кровотока. Однако есть и другие факторы, влияющие на распределение кровотока в здоровом легком, например объем данного органа. Замечено, что в самой нижней части легкого существует область пониженного кровоснабжения – так называемая *зона 4*, которая уменьшается на вдохе и увеличивается на выдохе. Таким образом, происходит перераспределение кровотока: в области верхушки он становится выше, чем в основании. Кроме того, вклад вносят и экстраальвеолярные капилляры, диаметр которых зависит от фазы вдоха и выдоха. Известно, что в вертикальном положении альвеолы, расположенные в основании легкого, находятся в спавшемся состоянии под воздействием веса органа, так что в данной области экстраальвеолярные капилляры очень узкие. Это ведет к повышению сосудистого сопротивления, а значит, и к снижению кровотока. Влияние экстраальвеолярных капилляров на перераспределение кровотока возрастает при введении вазоконстрикторных веществ (например, серотонина) или вазодилататоров (например, изопротеренола). Кроме того, повышение сосудистого сопротивления может быть вызвано межуточным отеком легкого, когда жидкость создает «манжету» вокруг капилляра, что повышает легочное сосудистое сопротивление.

Учитывая сказанное выше, одним из основных факторов, влияющих на распределение кровотока в легком, является гравитация, однако участвуют и негравитационные факторы [27, 38]. В условиях эксперимента на изолированном легком собаки было показано, что кровоснабжение в дорсокаудальном отделе выше, чем в вентральном, кроме того, существуют различия в кровоснабжении центральной части легкого и его периферии [39].

Распределение легочного кровотока изменяется при заболеваниях легких и некоторых заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кровоснабжение нарушается в месте формирования фиброзных изменений или кист легкого [40]. При тромбоэмболии мелких ветвей ЛА также возникает местное нарушение кровоснабжения. Снижение кровотока в отдельной области легкого при сохраненной вентиляции этого участка служит хорошим диагностическим критерием тромбоэмболии ветвей ЛА [41]. Объемные образования легкого (например, карцинома) могут уменьшать регионарную перфузию [42]. Сдавление основной ЛА извне даже небольшим по размерам образованием может приводить к нарушению кро-

воснабжения одного из легких. При хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астме (БА) также усиливается неравномерность перфузии [43, 44]. Даже при хорошо контролируемой БА у некоторых пациентов отмечается ухудшение кровоснабжения отдельных участков легких.

При повышении давления в ЛА или при наличии врожденных пороков сердца, когда возникает сброс крови из левых отделов сердца в правые, неоднородность распределения кровотока снижается, и, наоборот, при снижении давления в ЛА, например при врожденном пороке сердца – тетраде Фалло, отмечается усиление неоднородности перфузии (верхушки легкого снабжаются кровью хуже оснований) [45, 46]. При повышении венозного легочного давления, например при митральном стенозе, неоднородность кровоснабжения вначале уменьшается, но по мере прогрессирования заболевания неоднородность перфузии усиливается, что приводит к повышению кровоснабжения верхушек легкого и снижению – оснований. Механизм этих изменений не вполне понятен, однако считается, что из-за периваскулярного отека повышается сопротивления экстраальвеолярных капилляров, что, в свою очередь, ведет к еще большей неравномерности перфузии.

Влияние внешних факторов на легочную микроциркуляцию

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

Одним из факторов, оказывающим вазоконстрикторное действие, является гипоксия [46, 47]. В области с альвеолярной гиповентиляцией происходит сокращение гладкой мускулатуры в стенках легочных капилляров, что приводит к повышению давления в этом участке. Точный механизм такого ответа на гипоксию пока не известен, однако в экспериментах на изолированном легком показано, что он не связан с центральными механизмами регуляции [48].

Гипоксия как вазоконстрикторный фактор сказывается на перераспределении ВПО в легком. В местах с гиповентиляцией уровень перфузии снижается, а в хорошо вентилируемых участках повышается, что помогает поддерживать напряжение O_2 в артериальной крови. Замечено, что у некоторых пациентов с БА при ингаляции бронходилататоров происходит падение парциального давления O_2 (PO_2), что, вероятно, связано с повышением кровотока в местах с гиповентиляцией. У пациентов с тяжелой ХОБЛ возрастает давление в ЛА, причем степень ЛГ увеличивается после перенесенного обострения заболевания. Длительная кислородотерапия (ДКТ) снижает степень ЛГ, что позволяет улучшить прогноз течения заболевания у таких пациентов. Вероятно, вдыхание O_2 обеспечивает постепенное расслабление гладкой мускулатуры сосудистой стенки, и в результате давление падает.

Известно, что у людей, проживающих в условиях высокогорья, давление в ЛА выше нормы. При интенсивной физической нагрузке также растет давление в малом круге кровообращения [49]. Показано, что если ингалировать 100% O_2 не менее 2 нед. здоровым людям, длительное время находившимся в условиях гипоксии, то немедленного снижения давления в ЛА не происходит. Возможно, это связано со структурной перестройкой легочных сосудов.

В настоящее время известны многие пептиды и другие вазоактивные вещества, способные влиять на тонус гладкой мускулатуры сосудистой стенки [50]. К ним относятся: ангиотензин II, брадикинин, вазопрессин, натрийуретический пептид, эндотелин, соматостатин, продукты циклооксигеназного и липоксигеназного цикла арахидоновой кислоты. В зависимости от концентрации эти вещества оказывают либо вазоконстрикторное, либо вазодилатационное действие.

Вентиляция и перфузия являются основными механизмами, ответственными за выполнение главной функции легких – газообмена. Легочная перфузия осуществляется так, чтобы обеспечить достаточный приток крови к хорошо вентилируемым альвеолам. Анатомическое строение сосудов легкого, распределение легочного кровотока, регулирующие и приспособительные механизмы контроля легочного кровообращения направлены на то, чтобы поддержать нормальное соотношение вентиляции и перфузии и обеспечить адекватное содержание O_2 в крови в различных условиях.

Газообмен

Основная функция легких – газообмен, позволяющий O_2 поступать из окружающей среды в кровь, а CO_2 – выводиться из организма. Газы перемещаются между кровотоком и воздухом за счет пассивной диффузии из областей с высоким парциальным давлением в области с низким. Барьер между газом и кровью (альвеолярно-капиллярная мембрана) очень тонок (около 0,3 мкм), однако имеет большую суммарную площадь (50–100 м^2) [51]. В соответствии с законом Фика объем газа, пересекающего мембрану, прямо пропорционален ее площади и обратно пропорционален толщине [52]. В связи с этим альвеолярно-капиллярная мембрана может считаться идеальной для осуществления газообменной функции.

Очень важным положением для понимания газообмена является парциальное давление. Парци-

альное давление (P) любого газа – произведение концентрации на общее давление. Парциальное давление увлажненного вдыхаемого воздуха составляет 20,9 / 100 × 713 = 149 мм рт. ст. Когда воздух поступает в верхние дыхательные пути, он согревается и увлажняется водяными парами. Парциальное давление водяного пара при 37 °C – 47 мм рт. ст. В этих условиях общее давление сухой газовой смеси составляет 760 – 47 = 713 мм рт. ст. Таким образом, PO_2 увлажненного вдыхаемого воздуха будет равняться 20,9 / 100 × 713 = 149 мм рт. ст. В целом соотношение между P и фракционной концентрацией (F) в том случае, если водные пары присутствуют, описывается уравнением [53]:

$$P_X = F(P_b - P_{H_2O}),$$

где P_b – барометрическое давление, а X – частицы газа.

На рис. 6 показан кислородный каскад: начиная с воздуха, который поступает в легкие, и заканчивая митохондриями, где O_2 утилизируется [54]. Сплошная линия обозначает идеальную ситуацию, которая не имеет места в реальной жизни, однако здесь представлена в целях дискуссии. Важная ступень в этом каскаде – падение PO_2 с 150 до 100 мм рт. ст. по пути к альвеолам. Причина в том, что в альвеолах P газа обусловлено двумя факторами: доставкой O_2 за счет альвеолярной вентиляции и его удалением за счет захвата легочным кровотоком.

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

В идеальном легком (рис. 6) вытекающая легочная венозная кровь, которая становится артериальной кровью системного кровотока, будет иметь то же PO_2, что и альвеолярный газ, а именно 100 мм рт. ст. Это очень близко к тому, что происходит в здоровом легком. Однако, когда артериальная кровь достигает периферических тканей, отмечается существенное падение PO_2 на пути к митохондриям. Движение O_2 в периферических тканях осуществляется за счет пассивной диффузии, и митохондриальное PO_2, естественно, имеет более низкие значения, чем в артериальной или смешанной венозной крови. На самом деле PO_2 в митохондриях может существенно варьировать в пределах организма, так как зависит от типа ткани и уровня потребляемого ею O_2. Тем не менее необходимо всегда учитывать, что митохондрии являются основной конечной целью всей системы транспорта O_2 и любое падение PO_2, вызванное, например, недостаточностью газообмена, неизбежно приведет к снижению тканевого PO_2.

Для CO_2 характерен обратный процесс. Углекислый газ практически отсутствует во вдыхаемом воздухе, а уровень альвеолярного PCO_2 составляет около 40 мм рт. ст. В норме значения артериального и альвеолярного PCO_2 приблизительно одинаковы, в то время как PCO_2 смешанной венозной крови колеблется в пределах 45–47 мм рт. ст. По всей видимости, PCO_2 тканей достаточно вариабельно и зависит, например, от состояния метаболизма. Тем не менее

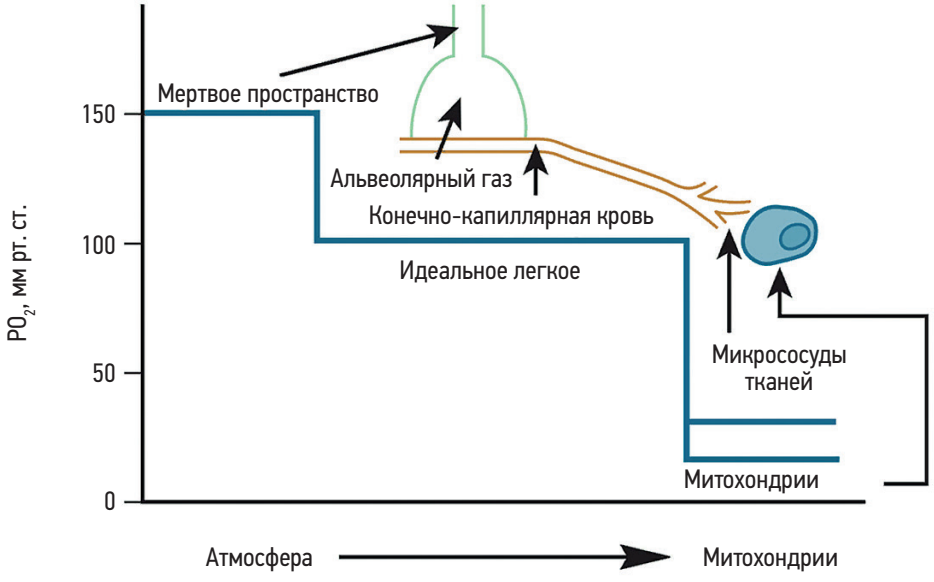


Рис. 6. Изменение парциального напряжения кислорода от воздуха до тканей (по West J.B., 2020 [2])
Примечание: PO_2 – парциальное напряжение кислорода; сплошная линия – гипотетически идеальная ситуация; пунктир – гиповентиляция.

любое проявление неэффективности легких в отношении выведения CO_2 приводит к повышению PCO_2 в тканях.

К нарушению легочного газообмена могут приводить 4 процесса: гиповентиляция, диффузионное ограничение, шунт и ВПН.

Гиповентиляция

Гиповентиляция как термин используется для обозначения тех состояний, когда альвеолярная вентиляция находится на аномально низком уровне по отношению к потреблению O_2 и продукции CO_2. Под альвеолярной вентиляцией понимают объем газа, поступающего в альвеолы (т. е. за исключением вентиляции мертвого пространства). Гиповентиляция всегда приводит к артериальной гипоксемии (за исключением случаев, когда пациент дышит обогащенной кислородной смесью) и повышению артериального PCO_2.

Среди причин гиповентиляции – угнетение дыхательного центра различными препаратами (производные морфина, барбитураты), аномалии проводящих путей спинного мозга, поражение клеток передних рогов спинного мозга (полиомиелит), поражение иннервации респираторных мышц (синдром Гийена–Барре), заболевания нейромышечного узла (миастения); поражение собственно респираторных мышц (прогрессирующая мышечная дистрофия), аномалии и травмы грудной клетки, обструкция верхних дыхательных путей, ожирение и др. [55].

Можно заметить, что при всех этих состояниях сами легкие находятся в норме. Эти причины необходимо отделить от ситуаций, когда накопление CO_2 связано с хроническим легочным заболеванием. В этом случае основным фактором, приводящим к повышению PCO_2, является ВПН, служащая причиной неэффективности легочного газообмена.

Повышение альвеолярного PCO_2 как результат гиповентиляции может быть рассчитано с применением уравнения альвеолярной вентиляции [54]:

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

где K – константа, $P_{A_{CO_2}}$ – парциальное давление CO_2 в альвеолярном газе, V_A – объем альвеолярного газа, V_{CO_2} – объем CO_2. Уравнение можно преобразовать следующим образом:

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

Поскольку в нормальных легких $P_{A_{CO_2}}$ и парциальное давление CO_2 в артериальной крови ($P_{a_{CO_2}}$) идентичны, то можно написать:

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

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

Принципы, лежащие в основе уравнения (1), могут быть использованы по отношению к O_2 для понимания влияния гиповентиляции на альвеолярное (а следовательно, и артериальное) PO_2:

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

где $\dot{V}_{O_2}$ – объем O_2; V_I – инспираторная альвеолярная вентиляция (объем вдыхаемого газа); $F_{I_{O_2}}$ – фракция O_2 на вдохе; $F_{A_{O_2}}$ – фракция O_2 в альвеолярном газе. В уравнении (4) потребление O_2 выражено как разница между количеством данного газа, вдыхаемым в течение 1 мин, и выдыхаемом в течение того же времени.

Если посмотреть с практической точки зрения, то значение гипоксемии не столь велико по сравнению с задержкой CO_2 и последующим респираторным ацидозом. На рис. 7 представлены изменения газообмена, наступающие в результате гиповентиляции [56]. Видно, что при тяжелой гиповентиляции альвеолярное PCO_2 удваивается (с 40 до 80 мм рт. ст.), в то время как альвеолярное PO_2 снижается с 10 до 60 мм рт. ст. Хотя артериальное PO_2, вероятно, будет незначительно ниже альвеолярного, тем не менее

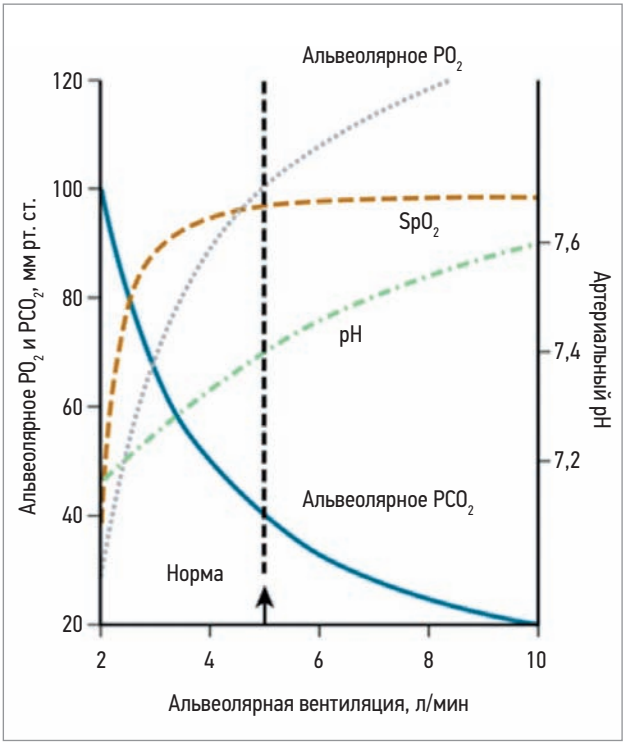


Рис. 7. Газообмен при гиповентиляции: относительно большой подъем парциального давления углекислого газа и соответствующее падение pH по сравнению со средним снижением насыщения кислородом артериальной крови (по West J.B. [56])
Примечание: PO_2 – парциальное давление кислорода; PCO_2 – парциальное давление углекислого газа; SpO_2 – сатурация крови кислородом.

насыщение артериальной крови O_2 будет составлять около 80%. Вместе с тем развивается выраженный респираторный ацидоз – уровень артериального pH около 7,2. Это еще раз показывает, что гипоксемия играет меньшую роль, чем накопление CO_2 и респираторный ацидоз при чистой гиповентиляции.

Диффузионное ограничение

Поскольку O_2, CO_2 и другие газы пересекают альвеолярно-капиллярный барьер путем простой диффузии, то происходит это в соответствии с законом Фика, согласно которому скорость переноса газа через слой ткани прямо пропорциональна площади ткани (A) и разнице парциальных давлений по обе стороны от нее (P1–P2) и обратно пропорциональна ее толщине (T):

$$\dot{V}_{gas} = \frac{A}{T} \times D(P1 - P2). \quad (5)$$

Как было отмечено ранее, площадь альвеолярно-капиллярного барьера легких огромна (50–100 м^2), а толщина некоторых составляет < 0,3 мкм. Таким образом, характеристики альвеолярно-капиллярной мембраны идеальны для осуществления диффузии.

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

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

Это означает, что CO_2 диффундирует примерно в 20 раз быстрее O_2 через тканевые слои, так как CO_2 обладает значительно большей растворимостью (24 : 1 при 37 °C), а квадратные корни молекулярного веса для обоих газов отличаются незначительно (1,17 : 1,00). Необходимо отметить, что эти расчеты справедливы только для тканевых мембран, а не для процессов потребления O_2 или выработки CO_2 легкими, в которых большую роль играет и скорость химических реакций.

На рис. 8 показано, как в норме изменяется PO_2 крови в легочных капиллярах. Расчеты основаны на законе Фика, отраженном в уравнении (5), и допущении, что диффузионные характеристики альвеолярно-капиллярного барьера однородны по всей длине капилляра. Показано, что время, в течение которого кровь находится в легочных капиллярах в норме в состоянии покоя, составляет около 0,75 с.

Если альвеолярно-капиллярный барьер утолщается, то, по закону Фика, скорость переноса O_2 снижается, и скорость повышения PO_2 замедляется. В этих условиях может развиться разница PO_2 альвеолярного и конечно-капиллярного барьера. Это означает, что существует некоторое диффузионное ограничение переноса O_2. Важно отметить, что

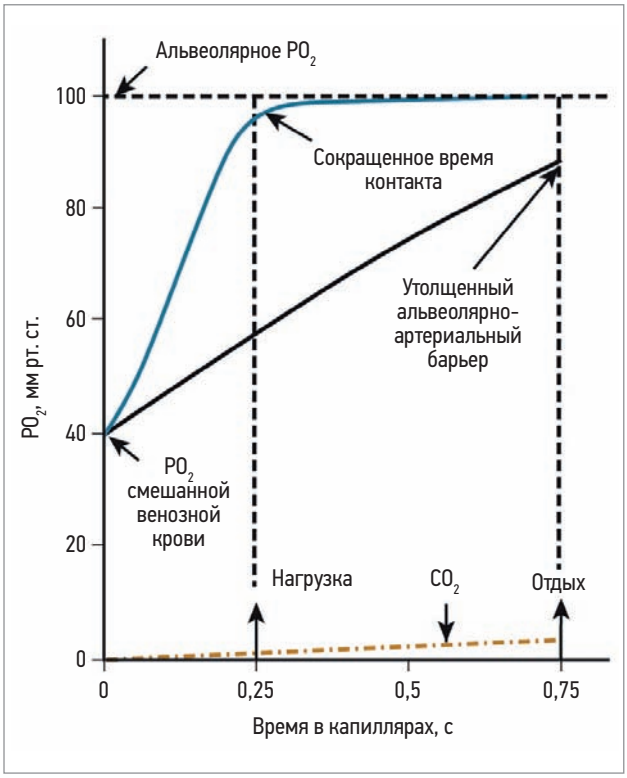


Рис. 8. Временные характеристики изменения парциального давления кислорода в легочных капиллярах при нормальной диффузии, сокращенном времени контакта и утолщенной альвеолярно-капиллярной мембране (по West J.B., 2020 [2])
Примечание: PO_2 – парциальное давление кислорода; временные характеристики углекислого газа представлены нижней кривой.

в большинстве случаев перенос O_2 ограничивается перфузией, и некоторое диффузионное ограничение возникает редко.

Для такого газа, как O_2, форма кривой диссоциации непостоянна. Она зависит в основном от PO_2 и в меньшей степени от таких факторов, как pH, PCO_2, температура и концентрация 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах.

Физиологически инертные газы, такие как азот (N_2), полностью перфузионно ограничены в переносе, в то время как переход монооксида углерода (CO) через мембрану преимущественно лимитирован диффузией. Количество CO, захватываемого кровью, полностью зависит от диффузионной способности альвеолярно-капиллярного барьера.

O_2 связывается с кровью довольно быстро (около 0,2 с), что осуществляется в 2 стадии: 1-я – диффузия O_2 через альвеолярно-капиллярный барьер, плазму и внутрь эритроцита; 2-я – реакция O_2 с гемоглобином. Хотя, на первый взгляд, эти процессы существенно различаются, математически их можно описать одним уравнением *Roughton–Forster*:

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

где DL – диффузионная способность легких (ДСЛ), DM – диффузионная способность мембраны (включающая в себя плазму и внутреннюю часть эритроци-

та), θ – скорость реакции O_2 (или CO_2) с гемоглобином (на 1 мл крови), а V_C – объем крови в легочных капиллярах.

В здоровом легком диффузионное сопротивление мембранного компонента и компонентов, участвующих в химической реакции, приблизительно одинаково. CO используется для измерения диффузионной способности легочной ткани, потому что его перенос через альвеолярно-капиллярный барьер – процесс, практически полностью диффузионно ограниченный. И хотя нас в большей степени интересует диффузия O_2, диффузионное ограничение этого газа в большей степени обусловлено перфузией при нормоксии и частично диффузией при гипоксии. По этой причине измерения, проводимые с использованием O_2, трудно интерпретировать, хотя предлагаются методики с использованием изотопов данного газа.

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

$$\dot{V}_{gas} = \frac{A}{T} \times D(P1 - P2), \quad (8)$$

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

В реальности легкое является столь сложным органом, что определить площадь и толщину альвеолярно-капиллярного барьера при жизни не представляется возможным. Поэтому вместо этих 3 переменных, определяющих объем переносимого газа, можно ввести константу DL:

$$\dot{V}_{gas} = DL(P1 - P2), \quad (9)$$

где DL – это ДСЛ, показатель, включающий в себя площадь, толщину и диффузионные свойства тканевой мембраны, а также диффузионные свойства газа. Тогда DL_{CO} может быть рассчитана следующим образом:

$$DL = \frac{\dot{V}_{CO}}{P1-P2}, \quad (10)$$

где P1 и P2 – парциальное давление CO в альвеолярном газе и капиллярной крови соответственно. Поскольку парциальное давление CO в капиллярной крови очень низкое (рис. 8), то им можно пренебречь. В этом случае уравнение принимает следующий вид:

$$DL = \dot{V}_{CO} : P_{A_{CO}}. \quad (11)$$

Таким образом, DL_{CO} – это переносимый объем CO, выраженный в мм • мин • мм рт. ст. альвеолярного парциального напряжения CO.

Существует несколько способов измерения ДСЛ для CO_2. При выполнении методики *одиночного вдоха* выполняется вдох смеси, содержащей 0,3% CO, и рассчитывается скорость исчезновения монооксида углерода из альвеолярного газа при 10-секундной задержке дыхания. Расчет производится на основании измерения вдыхаемой и выдыхаемой концентрации CO с помощью инфракрасного датчика. По окончании периода задержки дыхания проба альвеолярного газа анализируется (первые 750 мл, представляющие собой объем газа мертвого пространства, исключаются из анализа). Газовая смесь помимо CO также содержит гелий для измерения легочного объема дилюционным методом. При использовании данного метода уравнение принимает следующий вид:

$$DL = \frac{\dot{V}_A \times K}{t} \log_e[\frac{F_{I_{CO}} \times F_{A_{He}}}{F_{I_{He}} \times F_{A_{CO_2}}}], \quad (12)$$

где $\dot{V}_A$ – альвеолярный объем в литрах, t – время задержки дыхания в секундах, K – константа, также в уравнении представлены соответствующе обозначенные фракционные концентрации CO и гелия во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе.

DL может быть также измерена *методом устойчивого состояния*. При этом исследуемый дышит CO в низкой концентрации (около 0,1%) примерно 30 с до тех пор, пока не будет достигнуто устойчивое состояние газообмена. Затем измеряется константа скорости исчезновения CO из альвеолярного газа. Эта методика лучше подходит для исследования во время нагрузки, когда тест с задержкой дыхания применить невозможно. Должные величины ДСЛ для CO (как и для большинства легочных функциональных тестов) зависят от пола, возраста, роста.

Шунт

Понятием «шунт» обозначается попадание крови в системный артериальный кровоток без прохождения через вентилируемые отделы легких. Даже в норме может отмечаться некоторое снижение артериального PO_2 как результат влияния этого фактора. Например, часть кровотока из бронхиальных артерий попадает в легочные вены. Поскольку концентрация O_2 в этой крови снижена, то ее смешивание с кровотоком из легочных капилляров приводит к снижению артериального PO_2.

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

Когда причиной шунта является добавление смешанной венозной крови (легочной артериальной) к крови из капилляров (легочной венозной), то можно измерить объем шунтирования. Общее количество O_2, покидающего систему, равняется общему кровотоку (Q_T), умноженному на концентрацию O_2 в системном артериальном кровотоке (Ca_{O_2}). Это значение должно равняться сумме количества O_2 в шунтовой крови ($Q_S \times Cv_{O_2}$) и конечно-

капиллярной крови $(Q_T - Q_S) \times Cc'_{O_2}$. Таким образом, получаем:

$$\dot{Q}_T \times Ca_{O_2} = (\dot{Q}_S \times C\bar{v}_{O_2}) + (\dot{Q}_T - \dot{Q}_S) \times Cc'_{O_2}. \quad (13)$$

Преобразование этого уравнения дает следующее:

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

Концентрация O_2 конечно-капиллярной крови обычно рассчитывается из альвеолярной PO_2 и концентрации гемоглобина при допущении, что насыщение оксигемоглобина составляет 100%. Определить величину шунта невозможно, когда его причиной становится поступление крови, имеющей концентрацию O_2, отличную от смешанной венозной.

Важная диагностическая характеристика шунта: артериальное PO_2 не повышается до нормального уровня при назначении пациенту 100%-ного O_2. Причина в том, что шунтируемая кровь минует вентилируемые альвеолы и не вступает в контакт с высоким альвеолярным PO_2. Его смешивание с конечнокапиллярной кровью способствует снижению артериального PO_2. Это очень чувствительный метод определения незначительного шунта.

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

Вентиляционно-перфузионные отношения

Хорошо известно, что несоответствие вентиляции и кровотока является одной из основных причин гипоксемии. Взаимоотношения вентиляции, кровотока и газообмена зависят от кривых диссоциации O_2 и CO_2, которые не только имеют нелинейный характер, но и взаимозависимы.

Новые возможности цифровых технологий позволили усовершенствовать анализ кривых диссоциации O_2 и CO_2. Были проанализированы поведение и распределение ВПО и представлена множественная элиминационная техника инертных газов, которая впервые позволила получить информацию о дисперсии, режимах и форме распределения.

Газообмен отдельной легочной единицы

PO_2, PCO_2 и PN_2 любой газообменной единицы легкого в разной степени определяется 3 основными факторами:

- ВПО;
- смешиванием вдыхаемого газа и композицией смешанной венозной крови;
- наклоном и позицией релевантных кривых диссоциаций «кровь–газ».

Формально ключевая роль ВПО может быть выражена следующим образом. Количество CO_2, поступающего в окружающий воздух из альвеолярного газа в 1 мин, может быть получено путем преобразования уравнения (3):

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

где VCO_2 – продукция CO_2, V_A – альвеолярная вентиляция, K – константа при условии, что $P_{A_{CO_2}}$ отсутствует во вдыхаемом воздухе.

Количество CO_2, поступающего в альвеолярный газ из капилляров в 1 мин, рассчитывается следующим образом:

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

где Q – кровоток, а VCO_2 и Cc'_{O_2} – концентрации CO_2 в смешанной венозной и конечно-капиллярной крови соответственно. Далее в устойчивом состоянии количество CO_2, утилизируемого из альвеол и из капилляров, должно быть одинаковым:

$$\dot{V}_A \times P_{A_{CO_2}} \times K = \dot{Q}(C\bar{v}_{CO_2} - Cc'_{O_2})$$

или (17)

$$\frac{\dot{V}_A}{\dot{Q}} = \frac{(C\bar{v}_{CO_2} - Cc'_{O_2})}{P_{A_{CO_2}}} \times K.$$

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

В контексте альвеолярного вентиляционного соотношения и CO_2, и O_2 могут быть описаны похожими уравнениями:

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

Так же, как и для CO_2, допускается, что для O_2 альвеолярное и конечно-капиллярное PO_2 идентичны, учитывая диффузионное равновесие по обе стороны альвеолярно-капиллярной мембраны. Альвеолярное PO_2 также определяется тремя основными факторами: ВПО, уровнем O_2 во вдыхаемом воздухе и смешанной венозной крови и соотношением PO_2 и концентрации O_2 (кривая диссоциации O_2).

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

Очень важно иметь в виду топографическую неравномерность газообмена, которая отмечается в здоровом легком в вертикальном положении как

результат ВПН. Вентиляция и кровоток на единицу объема снижаются в верхних отделах по сравнению с нижними. Изменения кровотока более выражены, чем изменения вентиляции. Как следствие, ВПО возрастает от более низкого уровня в базальных отделах до более высокого – в апикальных.

Поскольку ВПО определяют газообмен, то PO_2 повышается примерно на 40 мм рт. ст. от основания к верхушке легкого, в то время как PCO_2 падает примерно на 14 мм рт. ст. Показатель pH в области верхушек более высокий из-за низкого уровня PCO_2. Очень малая часть потребления O_2 происходит в апикальных отделах из-за низкого кровотока.

Данные, представленные на рис. 9, демонстрируют показатели вентиляции, кровотока и ВПО на всех 9 уровнях от верхушек до апикальных отделов. Данные значения можно рассматривать как частотное распределение ВПО. Показано, что большая часть кровотока поступает в базальные отделы, но PO_2 и концентрация O_2 в конечно-капиллярной крови в этих отделах наиболее низкая. В результате к легочной венозной крови (системной артериальной) примешивается менее оксигенированная кровь из базальных отделов, артериальное PO_2 снижается.

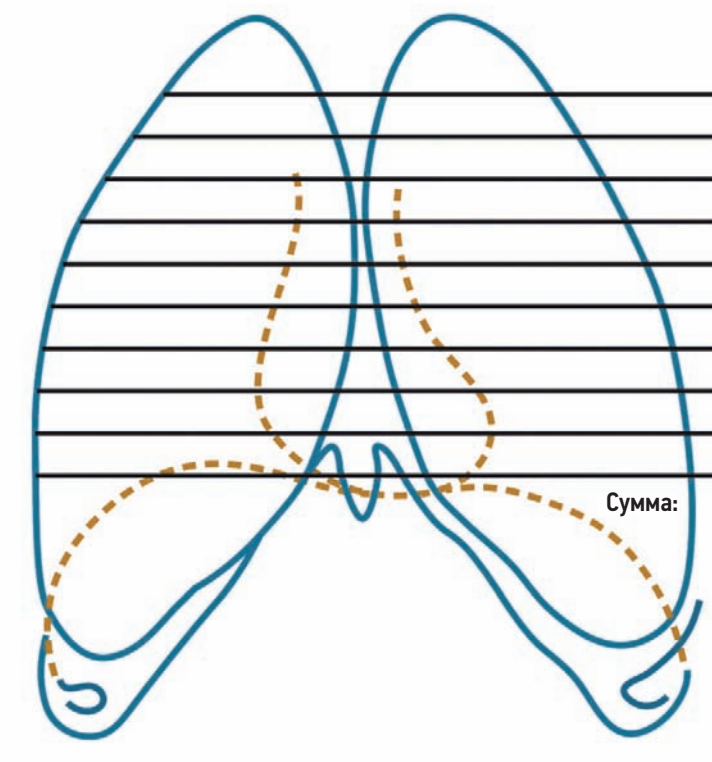
Традиционное измерение вентиляционно-перфузионной неравномерности

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

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

На рис. 10 показана диаграмма взаимозависимости напряжений O_2 и CO_2 [58]. Что происходит при появлении ВПН? Обе точки – и альвеолярная, и артериальная – отдаляются от идеальной (*i*). Чем больше ВПН, тем дальше они расходятся. Кроме того, тип ВПН определяет, насколько далеко будет отодвигаться каждая точка. Например, поддержание высокого уровня вентиляции в отделах с высоким ВПО приведет к смещению точки *A* вниз и вправо от идеальной точки *i*. При поддержании высокого кровотока в легочных отделах с низким ВПО точка *a* смещается влево в сторону от идеальной точки *i* по R-линии.

Горизонтальная дистанция между альвеолярной и артериальной точками (т. е. смешанная



$\dot{V}_A$	$\dot{Q}$	$\dot{V}_A/\dot{Q}$	PO_2	PCO_2
л/мин			мм рт. ст.	
0,24	0,7	3,3	132	28
0,33	0,19	1,8	121	34
0,42	0,33	1,3	114	37
0,52	0,5	1,0	108	39
0,59	0,66	0,9	102	40
0,67	0,83	0,8	98	41
0,72	0,98	0,73	95	41
0,78	1,15	0,68	92	42
0,82	1,29	0,63	89	42
Сумма:	**5,09**	**6,00**		

Смешанное альвеолярное	101	39
Смешанное артериальное	97	40
Альвеолярно-артериальная разница	4	1

Рис. 9. Региональные различия газообмена в легких в вертикальном положении (по West J.B., 1962 [57])
Примечание: $\dot{Q}$ – кровоток; $\dot{V}_A$ – альвеолярная вентиляция; PO_2 – парциальное давление кислорода; PCO_2 – парциальное давление углекислого газа; легкое делится на 9 воображаемых зон.

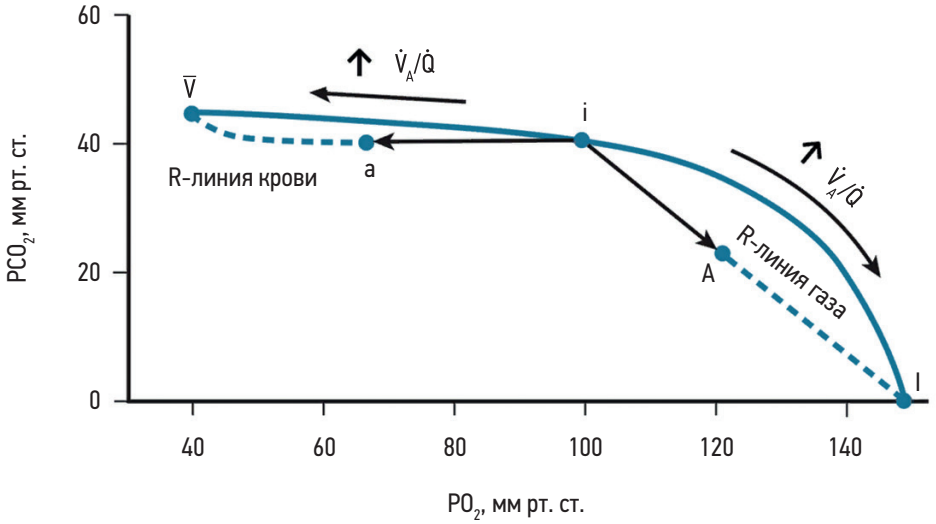


Рис. 10. Диаграмма взаимозависимости кислорода и углекислого газа [58]
Примечание: $\dot{Q}$ – кровоток; $\dot{V}_A$ – альвеолярная вентиляция; PO_2 – парциальное давление кислорода; PCO_2 – парциальное давление углекислого газа; R-линия – отношение респираторного обмена; i – точка для идеального газа, a – артериальной крови, A – альвеолярного газа.

альвеолярно-артериальная разница по PO_2) является важным критерием степени ВПН. К сожалению, этот показатель практически невозможно получить у большинства пациентов, так как точка *A* обозначает композицию смешанного выдыхаемого газа за исключением газа анатомического мертвого пространства. При большинстве легочных заболеваний пораженные альвеолы опустошаются последовательно, причем последней – наименее плохо вентилируемая альвеола. Таким образом, проба газа, полученная сразу после порции мертвого пространства, не будет репрезентативной в отношении всего смешанного выдыхаемого альвеолярного газа. Только у единичных пациентов, имеющих очень однородную вентиляцию, но неоднородный кровоток, этот индекс может быть использован. В этом случае PO_2 конечно-экспираторного газа используется для оценки смешанного выдыхаемого альвеолярного газа.

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

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

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

Другой важный индекс ВПН – *физиологический шунт*. Он показывает отклонение артериальной точки от идеальной по R-линии крови. Для расчета физиологического шунта представим, что все движение влево от артериальной точки обусловлено добавлением смешанной венозной крови к идеальной крови *i*. Такое допущение не столь неприемлемо, как может показаться, так как из легочных отделов с очень низким ВПО поступает кровь, которая имеет, в сущности, такой же газовый состав, как и смешанная венозная. Уравнение шунта, применяемое в этом случае, будет выглядеть так:

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

где Q_{PS} – физиологический шунт, QT – общий легочный кровоток, C_iO_2, C_aO_2 и C_VO_2 – соответственно концентрации O_2 идеальной, артериальной и смешанной венозной крови. C_iO_2 рассчитывается исходя из идеальной PO_2 и кривой диссоциации O_2. Показатель физиологического шунта в норме должен составлять < 0,05.

Еще один традиционно используемый индекс – *физиологическое мертвое пространство* (также известно как непроизводительная вентиляция – *wasted ventilation*). В то время как физиологический шунт отражает количество кровотока, поступающего в участки легких с аномально низким ВПО, *физиологическое мертвое пространство* – это показатель количества вентиляции, поступающей в участки с аномально высоким ВПО. Таким образом, оба эти индекса позволяют провести измерение обеих конечных точек в спектре характеристик ВПО.

Для расчета физиологического мертвого пространства представим, что все отклонение альвеолярной точки *A* от идеальной точки *i* обусловлено добавлением вдыхаемого газа *I* к идеальному газу. Опять же это не настолько некорректно, как может показаться на первый взгляд, так как участки с очень

высокими ВПО ведут себя очень похоже на точку *I*. Смешанный выдыхаемый газ содержит порцию анатомического мертвого пространства, которая еще больше приближает состав этого газа к инспираторному (т. е. точке *I*). В этом случае используется следующее уравнение:

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

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

Краткое описание и анализ концепции ВПН, приведенный выше, еще иногда обозначается термином «трехкомпонентная модель»: в этой концепции легкое делится на невентилируемый отдел (шунт), неперфузируемый отдел (мертвое пространство) и отдел, который нормально вентилируется и перфузируется (идеальный). Такое представление о легком, пораженном патологическим процессом, впервые было сформулировано *R.L. Riley* и *A. Cournand* и доказало свою ценность при рассмотрении эффектов несоответствия вентиляции и кровотока в клинических ситуациях. Однако трехкомпонентная модель не в полной мере отражает те процессы распределения вентиляции и перфузии, которые происходят в реальном легком.

Таким образом, газообмен в легком:

- осуществляется анатомическими образованиями и физиологическими механизмами, объединяющими вентиляцию с кровотоком;
- часто нарушается у пациентов с легочными заболеваниями вследствие гиповентиляции, диффузионных нарушений, шунтирования и несоответствия вентиляции и перфузии;
- реализуется для доставки O_2 в количестве, достаточном для поддержания метаболических потребностей организма, и удаления CO_2, образующегося в результате метаболических процессов.

Литература

1. Weibel E.R. Morphometry of the Human Lung. Berlin: Springer-Verlag. 1963.

2. West J.B. Respiratory Physiology – The Essentials. 11th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2020.

3. Чучалин А.Г., Покровский В.М. Дыхание // Физиология человека / Под ред. В.М. Покровского и Г.Ф. Коротько. 3-е изд. М.: Медицина, 2011. 347–385.

4. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Черняк А.В., Науменко Ж.К., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В. Физиология дыхания. Раздел XVII. Фундаментальная и медицинская физиология: учебник для студентов биологических факультетов университетов, медицинских университетов и других высших медицинских учебных заведений. В 3 т. / Под редакцией А.Г. Камкина. М.: Де'Либри: Москва: Т. 3.

5. West J.B. Distortion of the lung within the chest. Fed. Proc. 1979. 38: 11–16.

6. Krogh A., Lindhard J. The volume of the dead space in breathing and the mixing of gases in the lungs in man. J. Physiol. (Lond.) 1917. 51: 59–90.

7. Guy H.J., Prisk G.K., Elliott A.R. et al: Inhomogeneity of pulmonary ventilation during sustained microgravity as determined by single-breath washouts. J Appl. Physiol. 1994. 76: 1719–1729.

8. Prisk G.K., Guy H.J., Elliott A.R. et al. Ventilatory inhomogeneity determined from multiple-breath washouts during sustained microgravity on Spacelab ShS-1. J. Appl. Physiol. 78: 597–607, 1995.

9. Lee G. de J., Dubois A.B. Pulmonary capillary blood flow in man. J. Clin. Invest. 1995. 34: 1380–1390.

10. Tsuzaki K., Hales C.A., Strieder D.J., Venegas J.G. Regional lung mechanics and gas transport in lungs with inhomogeneous compliance. J. Appl. Physiol. (1985) 1993; 75(1): 206–216. doi: 10.1152/jappl.1993.75.1.206. PMID: 8376266.

11. Edyvean J., Estenne M., Paiva M., Engel L.A. Lung and chest wall mechanics in microgravity. J. Appl. Physiol. (1985). 1991; 71(5): 1956–1966. doi: 10.1152/jappl.1991.71.5.1956. PMID: 1761497.

12. Liu C.H., Niranjan S.C., Clark J.W. Jr., San K.Y., Zwischenberger J.B., Bidani A. Airway mechanics, gas exchange, and blood flow in a nonlinear model of the normal human lung. J. Appl. Physiol. (1985). 1998; 84(4): 1447–69. doi: 10.1152/jappl.1998.84.4.1447. PMID: 9516216.

13. Hajari A.J., Yablonskiy D.A., Sukstanskii A.L., Quirk J.D., Conradi M.S., Woods J.C. Morphometric changes in the human pulmonary acinus during inflation. J. Appl. Physiol. (1985) 2012; 112(6): 937–943. doi: 10.1152/japplphysiol.00768.2011. Epub 2011 Nov 17. PMID: 22096115.

14. Jawde S.B., Karrobi K., Roblyer D., Vicario F., Herrmann J., Casey D., Lutchen K.R., Stamenović D., Bates J.H.T., Suki B. Inflation instability in the lung: an analytical model of a thick-walled alveolus with wavy fibres under large deformations. J. R. Soc. Interface. 2021; 18(183): 20210594. doi: 10.1098/rsif.2021.0594. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34637644; PMCID: PMC8510704.

15. Quirk J.D., Lutey B.A., Gierada D.S., Woods J.C., Senior R.M., Lefrak S.S., Sukstanskii A.L., Conradi M.S., Yablonskiy D.A. In vivo detection of acinar microstructural changes in early emphysema with the lung morphometry. Radiology 2011; 260(3): 866–74. doi: 10.1148/radiol.11102226. Epub 2011 Jul 6. PMID: 21734160; PMCID: PMC3156999.

16. Salmon R.B., Saidel G.M., Primiano F.P. Jr., Niewoehner D.E., Chester E.H. Ventilation inhomogeneity: alveolar mechanics and gas distribution.

J. Biomech. 1983; 16(12): 993–1002. doi: 10.1016/0021-9290(83)90100-8. PMID: 6671990.

17. Prisk G.K. Microgravity and the lung. J. Appl. Physiol. (1985) 2000; 89(1): 385–96. doi: 10.1152/jappl.2000.89.1.385. PMID: 10904076.

18. Harris E.A., Buchanan P.R., Whitlock R.M. Human alveolar gas-mixing efficiency for gases of differing diffusivity in health and airflow limitation. Clin. Sci. (Lond.). 1987; 73(4): 351–359. doi: 10.1042/cs0730351. PMID: 3665356.

19. Cumming G., Guyatt A.R. Alveolar gas mixing efficiency in the human lung. Clin. Sci. (Lond.) 1982; 62(5): 541–547. doi: 10.1042/cs0620541. PMID: 7075151.

20. Bowes C., Cumming G., Horsfield K., Loughhead J., Preston S. Gas mixing in a model of the pulmonary acinus with asymmetrical alveolar ducts. J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol. 1982; 52(3): 624–33. doi: 10.1152/jappl.1982.52.3.624. PMID: 7068477.

21. Engel L.A. Gas mixing within the acinus of the lung. J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol. 1983; 54(3): 609–18. doi: 10.1152/jappl.1983.54.3.609. PMID: 6841206.

22. Whipp B.J., Ward S.A. Cardiopulmonary coupling during exercise. J. Exp. Biol. 1982; 100: 175–93. doi: 10.1242/jeb.100.1.175. PMID: 6816892.

23. Adaro F. Limiting role of stratification in alveolar exchange of oxygen. Respir. Physiol. 1976; 26(2): 195–206. doi: 10.1016/0034-5687(76)90097-9. PMID: 935698.

24. Piiper J. Series ventilation, diffusion in airways, and stratified inhomogeneity. Fed. Proc. 1979; 38(1): 17–21. PMID: 759232.

25. Van Allen C.M., Lindskog G.Ею, Richter H.G. Collateral respiration: transfer of air collaterally between pulmonary lobules. J. Clin. Invest. 1931; 10: 559–590.

26. Badeer H.S. Gravitational effects on the distribution of pulmonary blood flow: hemodynamic misconceptions. Respiration 1982; 43(6): 408–13. doi: 10.1159/000194511. PMID: 7178668.

27. Ax M., Sanchez-Crespo A., Lindahl S.G.E., Mure M., Petersson J. The influence of gravity on regional lung blood flow in humans: SPECT in the upright and head-down posture. J. Appl. Physiol. (1985) 2017; 122(6): 1445–1451. doi: 10.1152/japplphysiol.00887.2015. Epub 2017 Mar 23. PMID: 28336539.

28. Kwan W.C., Shavelle D.M., Laughrun D.R. Pulmonary vascular resistance index: Getting the units right and why it matters. Clin. Cardiol. 2019; 42(3): 334–338.

29. Brody J.S., Stemmler E.J., DuBois A.B. Longitudinal distribution of vascular resistance in the pulmonary arteries, capillaries, and veins. J. Clin. Invest. 1968; 47(4): 783–99. doi: 10.1172/JCI105773. PMID: 4868032; PMCID: PMC297229.

30. Lowe K., Alvarez D., King J., Stevens T. Phenotypic heterogeneity in lung capillary and extra-alveolar endothelial cells. Increased extra-alveolar endothelial permeability is sufficient to decrease compliance. J. Surg. Res. 2007; 143(1): 70–77. doi: 10.1016/j.jss.2007.03.047. PMID: 17950075; PMCID: PMC6750899.

31. Widrich J., Shetty M. Physiology, Pulmonary Vascular Resistance. Физиология дыхания. Раздел XVII. Фундаментальная и медицинская физиология: учебник для студентов биологических факультетов университетов, медицинских университетов и других высших медицинских учебных заведений. В 3 т. / Под редакцией А. Г. Камкина. Т. 3. М.: Де'Либри.

32. [Updated 2022 Aug 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554380.

33. Dexter l., Whittenberger J.L., Haynes F.W., Goodale W.T., Gorlin R., Sawyer C.G. Effect of exercise on circulatory dynamics of normal individuals. J. Appl. Physiol. 1951;3(8): 439–53. doi: 10.1152/jappl.1951.3.8.439. PMID: 14814058.

34. Barnes P.J., Liu S.F. Regulation of pulmonary vascular tone. Pharmacol. Rev. 1995; 47(1): 87–131. PMID: 7784481.

35. Breil I., Koch T., Belz M., Van Ackern K., Neuhof H. Effects of bradykinin, histamine and serotonin on pulmonary vascular resistance and permeability. Acta Physiol. Scand. 1997; 159(3): 189–98. doi: 10.1046/j.1365-201X.1997.549324000.x. PMID: 9079149.

36. West J.B., Dollery C.T. Distribution of blood flow and the pressure-flow relations of the whole lung. J. Appl. Physiol. 1965. 20: 175–183. https://doi.org/10.1152/jappl.1965.20.2.175

37. West J.B., Dollery C.T., Naimark A. Distribution of blood flow in isolated lung; relation to vascular and alveolar pressures. J. Appl. Physiol. 1964; 19: 713–24. doi: 10.1152/jappl.1964.19.4.713. PMID: 14195584.

38. Thews G., Schmidt W., Schnabel K.H. Analysis of distribution inhomogeneities of ventilation, perfusion, and O_2 diffusing capacity in the human lung. Respiration 1971; 28(3): 197–215. doi: 10.1159/000192815. PMID: 5097287.

39. Hopkins S.R., Prisk G.K. Point:Counterpoint: Gravity is/is not the major factor determining the distribution of blood flow in the human lung. J. Appl. Physiol. (1985) 2008; 104(5): 1537–153-8. doi: 10.1152/japplphysiol.90402.2008. PMID: 18504813.

40. Dakin J.H., Evans T.W., Hansell D.M., Hoffman E.A. Regional pulmonary blood flow in humans and dogs by 4D computed tomography. Acad. Radiol. 2008; 15(7): 844–52. doi: 10.1016/j.acra.2007.12.019. PMID: 18572119; PMCID: PMC4294417.

41. Samánek M., Houstěk J., Vávrová V., Ruth C., Snobl O. Distribution of pulmonary blood flow in children with cystic fibrosis. Acta Paediatr. Scand. 1971; 60(2): 149–57. doi: 10.1111/j.1651-2227.1971.tb06635.x. PMID: 5548120.

42. Burrowes K.S., Clark A.R., Tawhai M.H. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. Pulm. Circ. 2011; 1(3): 365–76. doi: 10.4103/2045-8932.87302. PMID: 22140626; PMCID: PMC3224428.

43. Ali M.K., Ewer M.S., Atallah M.R., Mountain C.F., Dixon C.L., Johnston D.A., Haynie TP. Regional and overall pulmonary function changes in lung cancer. Correlations with tumor stage, extent of pulmonary resection, and patient survival. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1983; 86(1): 1–8. PMID: 6865454.

44. Capderou A., Aurengo A., Derenne J.P., Similowski T., Zelter M. Pulmonary blood flow distribution in stage 1 chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162(6): 2073–2078. doi: 10.1164/ajrccm.162.6.2005077. PMID: 11112117.

45. Woolcock A.J., McRae J., Morris J.G., Read J. Abnormal pulmonary blood flow distribution in bronchial asthma. Australas. Ann. Med. 1966; 15(3): 196–203. PMID: 5986698.

46. Tichelbäcker T., Dumitrescu D., Gerhardt F. et al. Pulmonary hypertension and valvular heart disease. Herz. 2019; 44(6): 491–501. English. doi: 10.1007/s00059-019-4823-6. PMID: 31312873.

47. Maeder M.T., Weber L., Buser M. et al. Pulmonary hypertension in aortic and mitral valve disease. Front. Cardiovasc. Med. 2018; 5: 40. doi: 10.3389/fcvm.2018.00040. PMID: 29876357; PMCID: PMC5974123.

48. Fishman A.P. Hypoxia on the pulmonary circulation. How and where it acts. Circ. Res. 1976; 38(4): 221–31. doi: 10.1161/01.res.38.4.221. PMID: 1260964.

49. Ball M.K., Waypa G.B., Mungai P.T. et al. Regulation of hypoxia-induced pulmonary hypertension by vascular smooth muscle hypoxia-inducible factor-1α. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2014; 189(3): 314–24. doi: 10.1164/rccm.201302-0302OC. PMID: 24251580; PMCID: PMC3977726.

50. Vogel J.H., Weaver W.F., Rose R.L. et al. Pulmonary hypertension on exertion in normal man living at 10,150 feet (Leadville, Colorado). Med Thorac. 1962; 19: 461–77. doi: 10.1159/000192254. PMID: 13997641.

51. Iwasaki M., Akiba Y., Kaunitz J.D. Recent advances in vasoactive intestinal peptide physiology and pathophysiology: focus on the gastrointestinal system. F1000Res. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-1629. doi: 10.12688/f1000research.18039.1. PMID: 31559013; PMCID: PMC6743256.

52. Simionescu M. Ultrastructural organization of the alveolar-capillary unit. Ciba Found Symp. 1980; 78: 11–36. doi: 10.1002/9780470720615.ch2. PMID: 6907080.

53. Roetman E.L., Barr R.E. The mechanical basis for Fick's law and its generalizations. Adv. Exp. Med. Biol. 1976; 75: 261–265. doi: 10.1007/978-1-4684-3273-2_32. PMID: 1015410.

54. Sharma S., Hashmi M.F. Partial pressure of oxygen. [Updated 2022 Dec 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493219/.

55. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 2-Volume Set; 7th Edition. May 17, 2021.

56. Simonds A.K. Chronic hypoventilation and its management. Eur. Respir. Rev. 2013; 22(129): 325–32. doi: 10.1183/09059180.00003113. PMID: 23997060; PMCID: PMC9487351.

57. West J.B. State of the art: ventilation-perfusion relationships. Am. Rev. Respir. Dis. 1977; 116: 919–943.

58. West J.B. Regional differences in gas exchange in the lung of erect man. J. Appl. Physiol. 1962; 17: 893–898. doi: 10.1152/jappl.1962.17.6.893. PMID: 14000094.

59. Prisk G.K., West J.B. Non-invasive measurement of pulmonary gas exchange efficiency: the oxygen deficit. Front. Physiol. 2021; 12: 757–857. doi: 10.3389/fphys.2021.757857. PMID: 34744795; PMCID: PMC8567009.

Информация об авторах

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-4044-674X*)

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: achi2000@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000- 0002-2001-5504*)

Калманова Елена Николаевна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; зав. отделением функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: kalmanova@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-8681-7569*)

Чикина Светлана Юрьевна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 662-99-24; e-mail: svch@list.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-5536-9388*)

Науменко Жанна Константиновна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; старший научный

сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (903) 270-27-16; e-mail: naumenko_janna@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-4804-6142*)

Неклюдова Галина Васильевна – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova_gala@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-9509-0867*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-81-99

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ВЕНТИЛЯЦИОННО-ПЕРФУЗИОННЫХ ОТНОШЕНИЙ

К.М. Лебединский

CHAPTER 2. CLINICAL PHYSIOLOGY OF VENTILATION-PERFUSION RATIOS

Konstantin M. Lebedinskii

Вентиляционно-перфузионное соответствие в легких на протяжении многих лет остается предметом блестящих исследований физиологов, но при этом – «вещью в себе» для клиницистов. Образованный врач и даже студент-медик может с уверенностью правильно описать роль вентиляционно-перфузионных нарушений (ВПН) при целом ряде патологических состояний, но даже наиболее оснащенные клиники не владеют сегодня рутинной технологией, которая позволяла бы мониторировать вентиляционно-перфузионные отношения (ВПО) у постели пациента или, например, использовать их как критерий оптимизации параметров механической респираторной поддержки.

Не повторяя сказанное о физиологии легких в главе 1 данного раздела, здесь мы хотели бы осветить возможности оценки вентиляционно-перфузионного соответствия в легких пациента, доступные сегодня в клинических условиях с помощью серийной медицинской аппаратуры. Ниже обсуждаются анатомо-физиологические предпосылки встречной диффузии кислорода и углекислого газа через альвеоло-капиллярный барьер легких, роль ВПО в процессе газообмена, возможность перераспределения легочного кровотока в невентилируемые альвеолы из-за высокого давления в альвеолах, вовлеченных в вентиляцию. Подробно анализируется биомеханическое явление, хорошо известное в физиологии внешнего дыхания, но пока мало используемое в клинике, – конкуренция между газом альвеол и кровью легочных капилляров за ограниченный объем легких во время их механической вентиляции. Описано применение скоротечных динамических изменений величин поглощения кислорода (O_2) и выделения углекислого газа (CO_2) легкими по данным метаболографических мониторов различных производителей для подбора оптимальной величины положительного давления в конце выдоха (ПДКВ), показано влияние объема заполнения малого круга кровообращения на возможность вовлечения альвеол в вентиляцию. Также объясняется физиологическая ограниченность современного подхода к механической вентиляции легких, ориентированного исключительно на максимальное раскрытие альвеол и избежание при этом повреждения легочной ткани, но без учета динамики эффективной поверхности диффузии.

Несовершенство нашей тактики респираторной поддержки легких относительно задач клиники особенно ярко проявляется тогда, когда острая дыхательная недостаточность (ОДН) обусловлена прежде всего (или исключительно) ВПН, как это происходит при поражении легких новой коронавирусной инфекцией (НКИ) COVID-19. Отчасти это объясняет удручающие результаты протезирования функции внешнего дыхания с помощью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) во время пандемии НКИ.

Биофизические и анатомо-физиологические предпосылки диффузии газов в легких

С позиций биофизики легкие представляют собой инертный 2-фазный массообменник переменного объема, где через единую мембрану O_2 диффундирует из газовой фазы в жидкую, а CO_2 – из жидкости в газ. Газовая фаза представлена альвеолярным газом, смена которого происходит путем возвратно-поступательной конвекции через трахеобронхиальное дерево (вентиляция – V, л•мин$^{-1}$), жидкая фаза – кровью оплетающих альвеолы легочных капилляров, текущей из легочной артерии (ЛА) в легочные вены (перфузия – Q, л•мин$^{-1}$), а диффузионная мембрана (*альвеоло-капиллярный барьер*) включает альвеолярный эпителий, эндотелий капилляров и их базальные мембраны [1]. Площадь внутренней поверхности альвеол у взрослого составляет 80–120 м^2, а среднее время контакта крови с альвеолярным газом – около 750 мс [2].

Молекула CO_2 в сравнении с O_2 больше по размеру и обладает полярностью. Поэтому углекислому газу труднее диффундировать через фосфолипидные мембраны, однако из-за в 22 раза большей растворимости в биологических жидкостях диффузионная способность CO_2 на границе раздела фаз «кровь–газ» оказывается в 20,5 раза выше, чем у O_2, несмотря на полярность и размер молекул. В итоге в норме парциальное давление O_2 в смешанной венозной

крови (P_VO_2) составляет в среднем 35–45 мм рт. ст., в альвеолярном газе (P_AO_2) – 100–110 мм рт. ст., в артерии (P_aO_2) – примерно 90–100 мм рт. ст. В то же время напряжение CO_2 в смешанной венозной крови (P_VCO_2) равно в среднем 46–52 мм рт. ст., а величины его в альвеолярном газе (P_ACO_2) и артериальной крови (P_aO_2) составляют 36–42 мм рт. ст. Следовательно, альвеолярно-артериальный градиент по кислороду (A-aDO_2) в норме составляет 7–10 мм рт. ст., в то время как по углекислому газу (A-aDCO_2) – близок к нулю [1, 3]. Аналогичным образом разница в растворимости O_2 и CO_2 влияет и на тканевый газообмен: чтобы преодолеть расстояние в несколько десятков мкм между капилляром и митохондрией, кислороду требуется градиент парциальных давлений почти в 100 мм рт. ст. – даже при 1 мм рт. ст. митохондрии еще работают. В то же время артерио-венозную разницу напряжений CO_2 > 6 мм рт. ст. считают сегодня признаком гипоперфузии тканей – настолько легко CO_2 преодолевает все другие звенья своей транспортной цепочки [4]. Поэтому возникающее при первом знакомстве с респираторной физиологией впечатление, будто в организме между легкими и тканями по двухпутной железной дороге навстречу друг другу двигаются составы с O_2 и CO_2, можно принять за истину только с очень существенной оговоркой. «Состав» с O_2 перемещается медленно и по прямой, а навстречу ему под уклон несется скоростной «экспресс» с CO_2. Именно в силу этого обстоятельства при многих патологических состояниях легко достигается компенсаторная гипокапния на фоне упорно сохраняющейся гипоксемии.

По закону диффузии, описанному немецким физиологом *A.E. Fick* (1855), поток диффузии (J) – количество вещества в единицу времени – определяется соотношением:

$$J = -D \frac{d\varphi}{dx}, \quad (1)$$

где минус означает движение диффундирующего вещества по градиенту его концентрации – от большей концентрации к меньшей, D – коэффициент диффузии (его размерность – отношение площади к времени), φ – концентрация вещества (отношение его количества к объему), x – линейная координата с размерностью длины [5]. При газообмене через мембрану объемная скорость диффузии V_X определяется свойствами мембраны (ее коэффициентом диффузии D_X для вещества X, зависящим от проницаемости для этого вещества внутренней структуры мембраны; площадью мембраны S и ее толщиной d), а также трансмембранным градиентом ΔP парциальных давлений (напряжений) газа [3, 6]:

$$V_X = D_X \frac{S}{d} \Delta P, \quad (2)$$

Как это ни странно на первый взгляд, самые динамичными из перечисленных переменных являются S и отчасти d мембраны. Эффективную поверхность контакта между альвеолярным газом и кровью легочных капилляров способны изменять и фазы дыхания, меняющие диаметр альвеол, и прохождение пульсовой волны правого желудочка через податливое легочное капиллярное русло. Толщина же диффузионного барьера широко варьирует в зависимости: а) от степени его механического растяжения; б) геометрического сопряжения альвеолы и капилляра в конкретной точке; в) объема внесосудистой воды в легочной ткани [1, 6, 7].

Для простоты дальнейшего изложения напомним основные черты структурно-функциональной организации легких. Физиологи выделяют 2 функциональные зоны: кондуктивную (проводящую), где массоперенос осуществляется путем возвратно-поступательной конвекции, и диффузионную [7]. Анатомически первая соответствует воздухоносным путям (*анатомическое мертвое пространство*, объем которого составляет 2,2 мл • $кг^{-1}$ массы тела [3]), вторая – альвеолам. Граница между ними, правда, не анатомическая, а функциональная и при высоких частотах вентиляции «сдвигается» внутрь просвета альвеол [8, 9]. Воздухоносные пути человека имеют 23 генерации ветвления с последовательным увеличением суммарной площади сечения от трахеи и главных бронхов к бронхиолам и альвеолярным мешочкам [6]; считается, что уже с 16-й генерации ветвления становится возможен процесс диффузии (при этом диффузия газов как таковая, не имеющая отношения к внешнему дыханию – например, выделение и поглощение паров летучих жидкостей, – возможна на протяжении всех воздухоносных путей, кровоснабжаемых бронхиальными артериями [10]). Смешанная венозная кровь (называемая так потому, что включает в себя кровь верхней и нижней полых вен, коронарного синуса, передних и малых – тебезиевых – вен сердца), в свою очередь, поступает в легкие из правой половины сердца через ЛА, которые ветвятся аналогично бронхам и формируют в итоге легочные капилляры, оплетающие альвеолы. Насыщенная O_2 и отдавшая часть CO_2 артериальная кровь собирается далее в четырех легочных венах, впадающих в левое предсердие.

Если предположить, что форма альвеол аппроксимируется сферами разного радиуса (диаметр альвеол взрослого на вдохе – 0,3–0,5 мм, на выдохе – 0,1–0,2 мм), а капилляров малого круга – трубками эллипсоидного сечения с различным соотношением осей (их размер не превышает 10 мкм) [2, 3, 6, 7], то становится геометрически очевидной невозможность «плотной упаковки» таких анатомических структур без оставления между ними значительного свободного пространства. В морфологии это пространство называется легочным интерстицием и вызывает активные дискуссии. Причем места плотного контакта между альвеолами и легочными капиллярами, где альвеолярный эпителий и эндотелий капилляров имеют общую базальную мембрану, называют «тонкой зоной» (минимальная толщина

диффузионной мембраны составляет здесь ⩽ 0,7 мкм [3]), а все остальное пространство вне просветов, несущих газ и кровь, – «толстой зоной» легочного интерстиция. Следует обратить внимание, что такая пространственная структура из связанных между собой сфер или многогранников, визуальной плоской моделью которой могут служить соты перепончатокрылых, а 3D-моделью – пена, существенно ограничивает пределы синхронного увеличения размеров ее ячеек без разрыва соединяющих их связей. При этом шансы разрыва пространственной сетки альвеол в ее «узлах» значительно выше, чем там, где непосредственно соприкасающиеся между собой стенки альвеол подвергаются действию нулевого (в идеале) трансмурального давления. Именно этот простой стереометрический фактор лежит в основе повреждения паренхимы легкого по механизму *напряжения сдвига* (или «срезающего напряжения», англ. *shear stress*) [11, 12], приводящего к разрывам прежде всего легочных сосудов и попаданию газа в легочный интерстиций при переraздувании альвеол (в частности, в процессе ИВЛ).

Ткань легких механически неоднородна: она включает относительно жесткий «скелет» и нанизанную на него более податливую альвеолярную «пену». «Скелет» представлен бронхами, стенки которых армированы хрящевыми кольцами, достигающими диаметра 1,5–2 мм [3], а также крупными сосудами. Снаружи паренхима разграничена плотными листками плевры, в т. ч. междолевой, рассекающей ткань легкого в различных плоскостях. Эта механическая неоднородность ткани позволяет в условиях патологии легко формироваться отдельным компартментам («отсекам») с давлением, отличным от давления в окружающей паренхиме легкого. С другой стороны, обтурация просвета бронхов или сосудов тканью, экссудатом, слизью, тромбами или механическим перегибом приводит к невозможности передачи давления и внутри полостных систем, что нарушает условие непрерывности для соблюдения в легких закона Паскаля. Понимать это крайне важно для дальнейшего изложения.

Вентиляционно-перфузионные отношения и механизмы их стабилизации

Анатомические предпосылки встречи в легких потоков крови и газа реализуются в зависимости от разнообразных физиологических или патологических условий. Популярную у студентов-медиков простейшую модель «тотальных» нарушений вентиляции или перфузии представили *R.L. Riley* и *A.F. Cournand* [13] в 1949 г. (рис. 1). Они предположили, что наряду с «эталонными» альвеолами, вентиляция которых (V_A) идеально сопрягается с перфузией, в легких представлены также невентилируемые альвеолы. Капилляры последних, тем не менее, перфузируются, и через них смешанная венозная кровь V *шунтируется* в обход легочного газообмена прямо в левую половину сердца (венозное примешивание – англ. *venous admixture*). Имеется также и диаметрально противоположная крайность – альвеолы, в которых есть вентиляция, но нет перфузии капилляров. Такие альвеолы формируют «вентиляцию вхолостую» – т. н. *физиологическое*, или *альвеолярное мертвое пространство* (англ. *dead space*). Конечно, все 3 предельно радикальных сценария, отраженных на рис. 1, в реальности представлены в любом легком. Весь вопрос в количестве: стохастическое распределение V и Q в сотнях миллионов альвеол и капилляров каждого легкого с неизбежностью указывает на то, что даже в здоровом легком представлен весь спектр ВПО – от очень больших до очень малых величин [2]. Качественную разницу между здоровьем и болезнью создает вид их статистического распределения, которое может варьировать от нормального, Гауссова, с модой около 0,8 до инверсного, когда вентиляция и перфузия в силу действия каких-либо патологических факторов (нередко рукотворных) просто «разогнаны по разным углам».

Еще в 1946 г. *H. Rahn* и *W.O. Fenn* в США построили кривые зависимости состава альвеолярного газа от соотношения V/Q в конкретной альвеоле [14]. Из их номограммы (рис. 2) следует, что легочный газообмен оптимально работает при довольно жестко фиксированном ВПО (V/Q), приблизительно равном 0,8. Видно, что вокруг этого значения абсциссы кривые как P_AO_2, так и P_ACO_2 имеют достаточно крутой ход, отражая значимое отклонение от физиологической нормы состава альвеолярного газа. Такой механизм избыточной перфузии нетромбированных участков легочного сосудистого русла, видимых на рентгеновской компьютерной томографии как

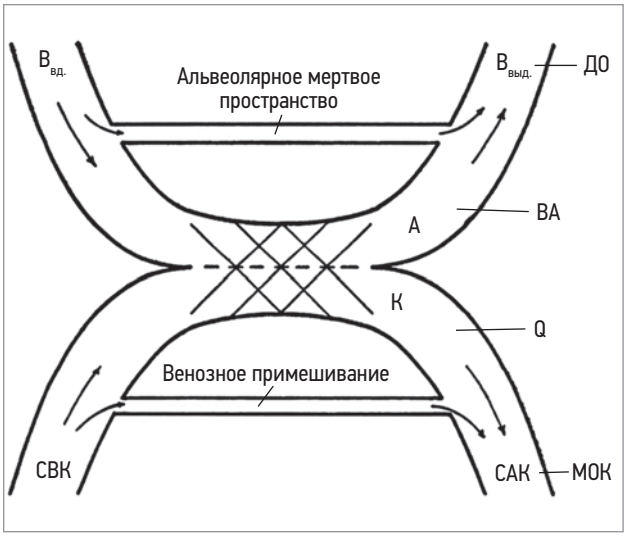


Рис. 1. Схема формирования альвеолярного мертвого пространства и веноартериального шунтирования крови в легких (по Riley R.L., Cournand A.F., 1949 [13])

Примечание: $В_{вд.}$ – вдыхаемый воздух; $В_{выд.}$ – выдыхаемый воздух; ДО – дыхательный объем; А – альвеолы; ВА – вентиляция альвеол; К – капилляры; Q – перфузия; СВК – смешанная венозная кровь; САК – смешанная артериальная кровь; МОК – минутный объем кровообращения.

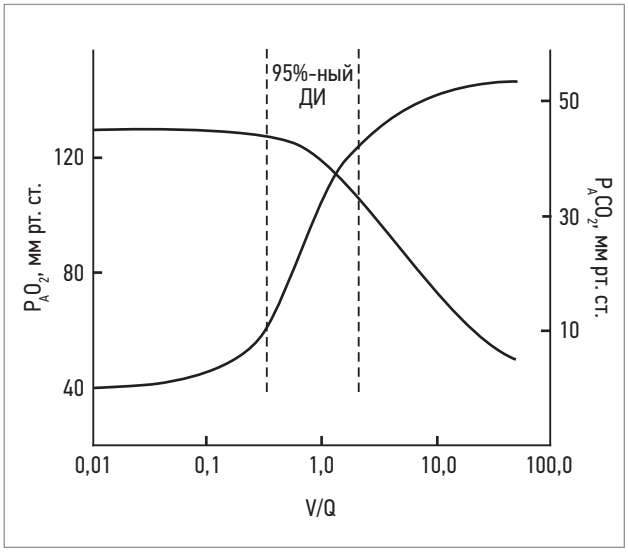


Рис. 2. Номограмма состава альвеолярного газа в зависимости от вентиляционно-перфузионных отношений (по Von Euler U.S., Liljestrand G., 1946 [17])
Примечания: P_AO_2 – парциальное давление кислорода в альвеолярном газе; V/Q – вентиляционно-перфузионное отношение; P_ACO_2 – парциальное давление углекислого газа в альвеолярном газе; ДИ – доверительный интервал.

Таблица. Механизмы поддержания оптимальных вентиляционно-перфузионных отношений

Феномен фон Эйлера–Лильестранда (1946): снижение вентиляции → вазоконстрикция
Феномен Северинхауз–Свенсона (1961): снижение перфузии → бронхоспазм
Механическое сопряжение стенок сосудов и бронхиол
Однонаправленное действие большинства веществ на гладкие мышцы бронхов и сосудов
Коллатеральная вентиляция: • поры Кона (альвеола ⟷ альвеола) • каналы Мартина (бронхиола ⟷ бронхиола) • каналы Ламберта (бронхиола ⟷ альвеола)
Коллатеральный кровоток в рамках капиллярной сети
Влияние кровотока на выработку сурфактанта
Гравитация (*Дж. Вест*): кровоток больше внизу, где лучше вентиляция

«матовое стекло» (англ. *ground glass opacities*) [15], объясняет развитие глубокой гипоксемии у пациентов с НКИ COVID-19, легочные капилляры которых поражены микрососудистым облитерирующим тромбоваскулитом (MicroCLOTS [16]). Критическая значимость для организма поддержания оптимального V/Q подчеркивается и разнообразием механизмов (таблица), делающих неустойчивыми режимы вентиляции и кровотока в ацинусах с неоптимальным соотношением [2, 3].

Прежде всего, диспропорции V/Q препятствуют «зеркальные» физиологические механизмы, открытые совместно *U.S. von Euler* и *G. Liljestrand* (1946, гипоксическая легочная вазоконстрикция) [17], а также *J.W. Severinghaus* и *E.W. Swenson* (1961) [18]. Эти нормальные быстрые реакции реализуются сокращением гладких мышц легочных сосудов и бронхов под действием локальных метаболических цепочек без участия какого-либо отдела нервной системы (поэтому они – не «рефлексы», как нередко пишут в отечественной литературе). Данные механизмы препятствуют внутрилегочному шунтированию и формированию физиологического мертвого пространства соответственно, вызывая констрикцию легочных артериол, перфузирующих плохо вентилируемые отделы легкого, и, соответственно, спазм бронхиол, вентилирующих регионы легочной ткани, где снижен кровоток. Незаменимую роль в сопряжении сдвигов V и Q играет тесное соседство стенок бронхиол и легочных артериол, когда гладкомышечное волокно оплетает лежащие рядом сосуд и бронхиолу в форме арабской цифры «8» [3]. Также влияют идентичные эффекты большинства веществ на бронхи и легочные сосуды: вазоконстрикторы обычно являются и бронхоконстрикторами, а вазодилататоры – бронходилататорами [2, 19]. Пока не вполне понятен физиологический смысл немногих исключений из последнего правила, к которым относится, например, действие аденозина – мощного легочного вазодилататора [20] и бронхоконстриктора [21], уже много лет применяемого в обоих этих качествах.

Явление коллатеральной вентиляции – изначально находка морфологов, заставившая физиологов пересмотреть собственные взгляды. Долгое время считалось, что обтурация бронха или бронхиолы на любом уровне ветвления всегда ведет к ателектазу – спадению соответствующего участка легкого в результате полной абсорбции альвеолярного газа кровью [3]. Факты анатомических сообщений на одном или близком горизонтальном уровне между соседними бронхиолами (каналы Мартина), альвеолой и соседней бронхиолой (каналы Ламберта) и альвеолами соседних бронхиол (поры Кона) не просто объяснили, каким образом больные могут откашливать слепки бронхов разного калибра, – была пересмотрена концепция бронхоальвеолярного дерева, где у каждого листа только один путь сообщения со стволом, в пользу структуры типа губки, пузырьки которой сообщаются между собой случайным образом [7]. Легочные сосуды также подчиняются фрактальной закономерности ветвления только до уровня мелких артерий, тогда как изобилующая «горизонтальными» анастомозами *капиллярная сеть* полностью разрушает классическую масштабируемую симметрию самоподобия [2]. При обтурации бронхиол и мелких сосудов коллатеральная вентиляция альвеол и вариабельность траекторий капиллярного кровотока заметно препятствуют нарушениям V/Q.

Важнейшую роль в стабильности альвеол играет сурфактант – поверхностно-активное вещество (дипальмитоилфосфатидилхолин), синтезируемое

и секретируемое альвеолоцитами II типа и покрывающее всю обращенную в просвет поверхность альвеолярного эпителия. Снижающая поверхностное натяжение липидная пленка в значительной степени компенсирует тенденцию альвеол к спонтанному коллапсу [1, 3, 6, 7]. Однако для энергоемкого синтеза и секреции сурфактанта нужны не только O_2 (поглощаемый в этом случае прямо из просвета альвеол), но и субстраты окисления, и пластический материал, поступающие через кровоток. Поэтому уменьшение перфузии приводит и к снижению продукции сурфактанта, а та, в свою очередь, – к спадению альвеол, что ограничивает объем физиологического мертвого пространства [19].

Заметную роль в распределении легочного кровотока играет и фактор гравитации. У человека и высших приматов в вертикальном положении высота легких может превышать 30 см, что создает принципиально отличающиеся условия для потоков крови и газа из-за различия в их плотности. В 1960-е гг. *J.B. West* в США [22] и *А.П. Зильбер* в СССР [23] продемонстрировали, что в физиологических условиях разница высот столба жидкости и соизмеримость давлений позволяют альвеолярному газу конкурировать за объем с кровью капилляров малого круга. Это затрудняет перфузию верхушек легких в вертикальном положении тела и создает закономерный градиент V/Q по вертикали (рис. 3). На основании данной модели в легких выделяют 4 характерные зоны с различным отношением вентиляции и перфузии, называемых *зонами Дж. Веста* (1963).

В самой верхней, зоне I, интраальвеолярное давление P_A выше давления в артериальном колене капилляров P_{pa}, и потому альвеолы полностью «передавливают» кровоток. В зоне II давление в альвеолах P_A ниже P_{pa}, но выше давления в венозном колене капилляров P_{pv}. Это придает легочному капиллярному кровотоку фазовый, прерывистый характер («феномен водопада»), задаваемый фазами цикла дыхания. В зоне III перфузия принимает непрерывный характер, поскольку $P_A < P_{pv} < P_{pa}$ [22]. В самой нижней, зоне IV, открытой позже *J.M.B. Hughes* (1968), давление в легочном интерстиции P_{ISF} начинает играть роль ограничителя кровотока [24]. В итоге поток перфузии под действием гравитации смещается вниз, к диафрагме, где и вентиляция более интенсивна. Следовательно, региональная неравномерность перфузии выступает еще одним фактором оптимизации V/Q, но даже при небольшой амплитуде колебаний давления в альвеолах, свойственной самостоятельному дыханию (±2–3 см вод. ст.), в зоне I складываются условия «вытеснения» кровотока из капилляров давлением газа в альвеолах.

Даже простое перечисление всех этих механизмов, стабилизирующих V/Q в условиях нормы и патологии, дает ясное представление о значимости вентиляционно-перфузионного соответствия для поддержания жизни.

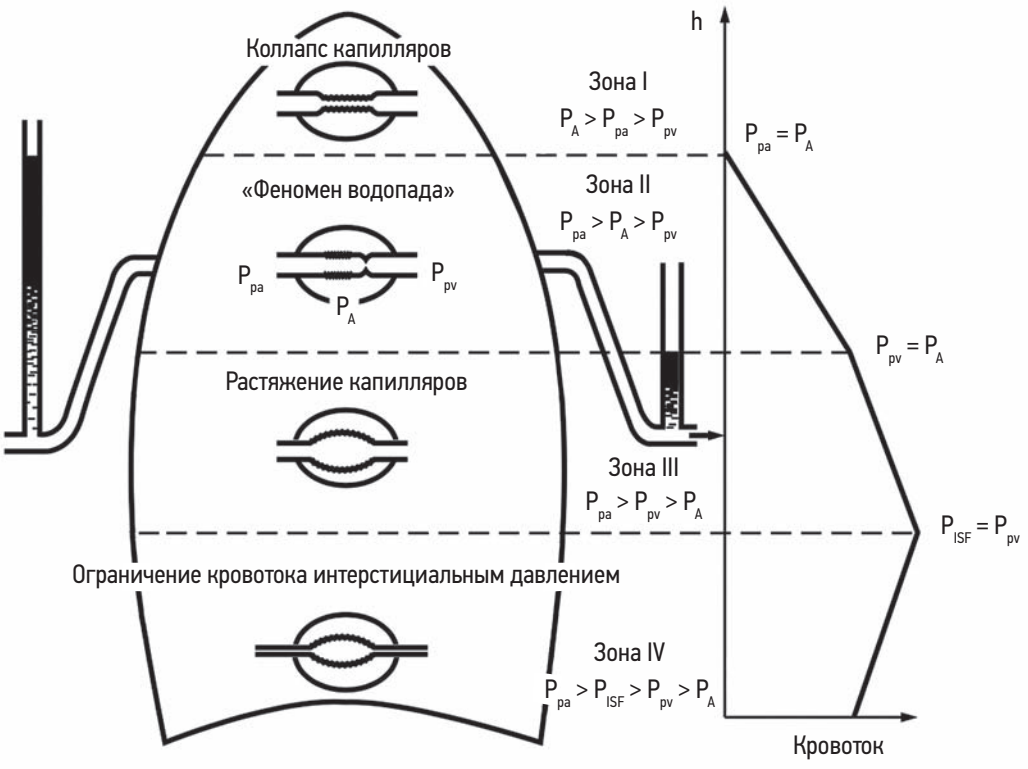


Рис. 3. Зоны Дж. Веста (по Hughes J.M.B. et al., 1968 [24])
Примечание: h – высота; P_A – интраальвеолярное давление; P_{pa} – давление в артериальном колене капилляров; P_{pv} – давление в венозном колене капилляров; P_{ISF} – давление в легочном интерстиции.

Вентиляционно-перфузионные отношения в условиях механической респираторной поддержки

Механическая респираторная поддержка (или, если использовать более узкий, но привычный термин, ИВЛ) путем вдувания газа в легкие под избыточным давлением – один из самых эффективных, но, к сожалению, вовсе не универсальный метод лечения острой и хронической дыхательной недостаточности [6]. Он спасает пациента, когда самостоятельная вентиляция механически или физиологически невозможна, существенно повышает шансы на выживание, когда работа дыхания больному не по силам. Но в ситуации, когда причиной несостоятельности внешнего дыхания является вентиляционно-перфузионное несоответствие, механическое протезирование функции с помощью ИВЛ не решает проблему, а напротив, может усугублять ее в силу простых биофизических механизмов, обсуждавшихся выше.

Самостоятельный вдох происходит под действием атмосферного давления, когда сокращение куполов диафрагмы создает разрежение в плевральных полостях; при этом амплитуда колебаний давления в альвеолах составляет ±2–3 см вод. ст. [3, 6, 19]. ИВЛ способом вдувания, напротив, предполагает создание в альвеолах на вдохе избыточного давления, обычно колеблющегося в пределах 5–20 см вод. ст., но в некоторых случаях достигающего 40 см вод. ст. [6, 25]. Таким образом, по сравнению с самостоятельным дыханием, при ИВЛ происходят не только инверсия между вдохом и выдохом фаз высокого и низкого давления в альвеолах, но и значительный рост амплитуды колебаний последнего, а также заметный подъем его осредненных – за время дыхательного цикла – величин.

Главными целями ИВЛ в последние 20 лет провозглашаются: а) максимальное раскрытие легких, т.е. вовлечение в вентиляцию всех альвеол, которые только можно раскрыть (*концепция открытого легкого* – англ. *open up the lung and keep it open*) [25, 26]; б) предотвращение повреждения легочной ткани, прямо или косвенно обусловленного механической вентиляцией (*легочно-протективная стратегия*) [6, 27, 28]. В целом такой подход нельзя назвать непродуктивным. Достаточно вспомнить классику – почти 10%-ную разницу в выживаемости пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) при дыхательных объемах 10 мл/кг и 6 мл/кг предсказанной массы тела [29]. При этом, однако, упускается из виду, что в ряде клинических ситуаций раскрытие альвеол достаточно высоким давлением и поддержание их далее в раскрытом состоянии с минимальной амплитудой дыхательных движений при помощи положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) оказывается возможным только при таком среднем уровне интраальвеолярного давления, который исключает перфузию окружающих эти альвеолы легочных капилляров. Это приводит к снижению диффузионной способности легких, а во многих случаях – к перераспределению легочного кровотока в невентилируемые отделы легких с усугублением гипоксемии. По существу, такая возможность напрямую вытекает из классических работ *J. West* и *А.П. Зильбера* 1960-х гг. [22, 23], но пока не вызывает повседневной настороженности клиницистов и не используется при настройке параметров ИВЛ. Причина, прежде всего, в том, что до последнего времени не существовало пригодного для рутинного клинического применения метода, позволяющего оценивать динамику эффективной поверхности диффузии газов в легких.

В самом деле, сравним показатели давления в сосудистом русле малого круга со значениями в альвеолах, отмечаемыми в процессе ИВЛ. Итак, верхняя граница нормы среднего давления в ЛА не превышает 20 мм рт. ст., что составляет всего лишь 27 см вод. ст. Нормальные же значения давления в капиллярах легких, при прямом измерении в зонах 34 катетером Свана–Ганца, и того меньше – 8–16 см вод. ст. [30]. В то же время, например, маневр раскрытия альвеол по методике «40 × 40» предусматривает создание в альвеолах на 40 с давления 40 см вод. ст. [27]. Не рекомендуется выбирать ПДКВ > 24 см вод. ст., а уровень давления вдоха – > 35 см вод. ст. [31]. Вполне очевидно, что при таком соотношении цифр представляется совершенно реальным результатом вытеснение перфузии из вентилируемых компартментов легочной ткани в коллабированные ее участки с более низким давлением. Хорошо известно, что при легочной патологии могут формироваться более или менее протяженные участки ателектазов, в которых отсутствует просвет. Таким образом, туда не передается давление из дыхательных путей. Ячеистая структура легочной ткани, пронизанной сосудами, бронхами и листками междолевой плевры, формирует отдельные компартменты. Давление в этих «отсеках» отличается от давления в просвете окружающих альвеол, а ограничивающие их стенки (например, висцеральная плевра средней доли правого легкого) испытывают трансмуральное давление. В определенных условиях это может приводить к довольно радикальному перераспределению легочного кровотока с грубыми ВПН.

Проиллюстрируем сказанное клиническим примером. В мае 2011 г. автору довелось консультировать пациентку Л. 75 лет [32]. На фоне сколиоза грудного отдела позвоночника и диабетического кетоацидоза у нее возникло практически тотальное поражение левого легкого массивной внебольничной пневмонией (рис. 4А), потребовавшее ИВЛ. Процедура проводилась с частотой дыхания (ЧД) 12 мин$^{-1}$, давление на вдохе (PIP) составляло 20 см вод. ст. над уровнем ПДКВ, равным 10 см вод. ст. Было выбрано отношение времени вдоха к времени выдоха (t_I/t_E), равное 2 : 1. При этом, несмотря на вентиляцию чистым O_2, наблюдалась тяжелая гипоксемия: PaO_2 составило 52,1 мм рт. ст. Возник естественный вопрос: каким образом при сохранности большего по объему

правого легкого газообмен мог оказаться едва совместимым с жизнью? На тот момент имелся единственный ответ: вытеснение легочного кровотока из сохранного правого (в вентилируемых альвеолах которого аппарат поддерживал достаточно высокие уровни давления!) в пораженное левое легкое, куда это давление не передавалось и потому создавались условия для свободного кровотока – зато при невозможности эффективного газообмена. Иначе говоря, все правое легкое собственными усилиями коллег превратилось в зону I Веста, где кровоток оказался вытеснен из легочных капилляров раздутыми высоким давлением альвеолами. С другой стороны, из-за того, что податливое правое легкое принимало на себя весь объем вдуваемого газа, оказывалось невозможным раскрыть более жесткое левое легкое, пораженное пневмонией. Было принято решение применить раздельную ИВЛ, которая позволила бы избежать вытеснения кровотока из правого легкого в левое и, возможно, более эффективно расправить левое легкое.

Пациентка была реинтубирована 2-просветной эндотрахеальной трубкой 35*F Gebauer* левого типа, к каждому из просветов которой был подключен отдельный респиратор. К левому просвету подключили аппарат *Respironix Esprit* (США) с ЧД 10 мин$^{-1}$, PIP 20 см вод. ст., ПДКВ 10 см вод. ст. и t_I/t_E 2 : 1. Для вентиляции правого легкого использовался более простой аппарат *Puritan-Bennet* 740 (США) с ЧД 14 мин$^{-1}$, объемом вдоха 300 мл, ПДКВ 10 см вод. ст. и t_I/t_E 1 : 2 (рис. 4Б). Выбор различной частоты дыхания был обусловлен стремлением с помощью несинфазности циклов справа и слева избежать одновременного «вытеснения» кровотока из обоих легких. Причиной выбора одинакового ПДКВ послужило нежелание усугублять смещение средостения. Спустя 0,5 ч после начала раздельной вентиляции PaO_2 выросло до 225,2 мм рт. ст.; в ответ фракцию вдыхаемого O_2 снизили до 75%. Через 4 ч было отмечено повышение воздушности левого легкого (рис. 4В). Хотя спустя 2 нед. пациентка все же умерла в результате прогрессирования сепсиса на фоне диабета, до последних дней жизни раздельная ИВЛ обеспечивала ей нормальный газовый состав артериальной крови.

Это наблюдение заставляет задуматься. В данной ситуации, когда левое легкое было почти полностью поражено, а правое почти интактно, проблему «выжимания» кровотока в пораженные отделы легочной ткани удалось решить раздельной вентиляцией. Не может ли подобное явление возникать при остром повреждении всей легочной паренхимы, когда «пятнистая» рентгеновская картина демонстрирует бессистемное чередование вентилируемых и коллабированных отделов в обоих легких? Однако в таком случае, в отличие от приведенного выше клинического примера, раздельная вентиляция рассеянных по всем легким двух (или более?) популяций альвеол не представляется технически возможной.

В самой типовой версии такая ситуация характерна для ОРДС, когда неспецифический воспалительный ответ легочной паренхимы на самые разнообразные повреждающие факторы делит весь пул альвеол на 3 категории: H (англ. *Healthy*) – здоровые,



Рис. 4. Случай тотального поражения левого легкого у пациентки Л.: А – исходная рентгенограмма грудной клетки; Б – пациентка в процессе раздельной вентиляции легких; В – рентгенограмма грудной клетки после 4 ч раздельной вентиляции легких

относительно интактные; D (англ. *Dead*) – мертвые, необратимо консолидированные и потому не вовлекаемые в вентиляцию; R (англ. *Recruitable*) – их можно вновь вовлечь в вентиляцию, приложив достаточное давление. Собственно, осознание этих реалий и привело голландского исследователя *B. Lachmann* к цитированной выше *концепции открытого легкого* (1992). При этом раскрытие (англ. *recruitment*) достигается приложением адекватного избыточного давления на вдохе, в то время как поддержание альвеол раскрытыми требует высокого уровня избыточного ПДКВ [25, 33].

В этом плане показательна работа итальянских коллег [34]. В марте 2020 г. они наблюдали в 7 госпиталях 301 механически вентилируемого пациента с НКИ COVID-19, удовлетворяющего берлинским критериям ОРДС [35], и попытались изучить зависимость исходов от ведущего патогенетического механизма ОДН. Вся выборка была поделена на 4 примерно равные группы. Исследователи выбрали 2 координаты: величину статического комплаенса легких и грудной клетки (C_{stat}; механическая податливость легких, от которой зависит работа дыхания) и уровень D-димера (объем тромбирования сосудистого русла, определяющий глубину ВПН). Точка разделения выборки по C_{stat} оказалась равной 41 мл/см вод. ст., а по уровню D-димера – его концентрации 1880 мкг/л. Получились 4 группы: 1) с низким уровнем D-димера и высоким комплаенсом (LDHC); 2) с низким D-димером и низким комплаенсом (LDLC); с высоким D-димером и высоким комплаенсом (HDHC); 4) с сочетанием высокого уровня D-димера с низким комплаенсом (HDLC). По существу, группа LDLC – это классический ОРДС с жесткими легкими и без выраженного microCLOTS. Неудивительно, что выживаемость среди таких пациентов превысила 70% – подобные цифры вполне привычны. Также понятно, почему в группе HDLC выживаемость оказалась самой низкой: < 40%. А вот в обеих группах высокого комплаенса (HDHC и LDHC), когда ОДН не была связана с нарушением механики дыхания, ИВЛ оказалась бессильна: выживаемость составила чуть менее 60%. Как и следовало ожидать, печально известный принцип «интубировать только погибающих больных COVID-19!» не принес успехов тем, кто его придерживался. Интуитивно понятно, что как неоправданно широкие, так и неоправданно узкие показания к ИВЛ не полезны для пациентов. Однако остается открытым вопрос, кого и когда надо вентилировать при «вентиляционно-перфузионной ОДН», а главное – как это делать безопасно?

Где же выход? И до пандемии НКИ COVID-19 было понятно, что ИВЛ, полностью или частично беря на себя непосильную для больного механическую работу дыхания, в то же время не может решить проблему ВПН, так как для этого не предназначена. Но как, по крайней мере, избежать прямого вреда от ИВЛ с избыточным давлением, правильному распределению V и Q? Какие методы позволили бы клиницисту у постели больного отслеживать в реальном времени (т. е. мониторировать) состояние ВПО, их немедленный ответ на терапию и долгосрочную динамику в процессе лечения? К сожалению, в клинике по-прежнему недоступны подходы классической респираторной физиологии, впервые позволившие глубоко проникнуть в тонкости пространственного распределения отношений V/Q – прежде всего, сцинтиграфия с раздельными радиоактивными метками для вентиляции и кровотока [23]. Тем не менее на сегодняшний день все же имеются некоторые возможности для оценки эффективности ВПО.

Расчет величин шунта и мертвого пространства

Физиологам долгое время известны общепринятые формулы расчета величин доли мертвого пространства в дыхательном объеме (V_D/V_T) и доли шунта в минутном объеме кровообращения (Q_S/Q_T). Казалось бы, вот они – физиологически обоснованные и наиболее точные инструменты для клинической оценки ВПН. Однако у обеих формул отмечаются одни и те же недостатки: требуются соблюдение достаточно жестких методических условий и значительное время. Кроме того, на самом деле выполненные расчеты будут отражать не ущербность реальных соотношений в ту или иную сторону, а просто относительный избыток вентиляции или перфузии. Посмотрим, почему это происходит.

Расчет доли альвеолярного мертвого пространства в V_T [3, 6, 7] основан на уравнении датского физиолога *Ch. Bohr* (1891) – отца знаменитого *Нильса Бора*:

$$\frac{V_D}{V_T} = \frac{PaCO_2 - P_ECO_2}{PaCO_2}. \quad (3)$$

Оно вытекает из очевидной пропорции между истинным (т. е. перфузируемым) альвеолярным и «конвективным» объемами, с одной стороны, и соответствующими им концентрациями CO_2 – с другой. При этом предполагают, что парциальное давление углекислого газа в «нормальных» альвеолах P_ACO_2 равно таковому в артериальной крови P_aCO_2, а всему выдыхаемому объему V_E соответствует напряжение CO_2 не в конечной порции выдыхаемого газа ($PetCO_2$), а во всем объеме выдоха P_ECO_2 [6]. Последнее уточнение очень важно для повседневной практики, так как показатель P_ECO_2 не измеряется обычными капнографами, но его можно определить с помощью волюметрического капнографа.

Напомним, что объем анатомического мертвого пространства составляет в норме около 2,2 мл•кг$^{-1}$; разница между этой величиной и рассчитанным по уравнению (3) объемом физиологического мертвого пространства V_D и составит цифру, отражающую избыток вентиляции по отношению к перфузии (альвеолярное мертвое пространство). Нормальными

значениями V_D/V_T при физиологических величинах дыхательного объема (около 7 мл/кг) считают цифры 0,25–0,40 (25–40%).

Расчет доли шунта Q_S в минутном объеме кровообращения Q_T, предложенный в 1942 г. *S.M. Berggren* [36], основан на предположении, что при отсутствии шунта общее содержание O_2 в артериальной крови $CtaO_2$ должно быть равно его содержанию на выходе из капилляров оптимально функционирующих альвеол $CtcO_2$. Тогда, пользуясь идеей приведенного выше уравнения Бора, должна иметь место прямая пропорция между долей шунта и наблюдаемой в артерии «недостачей» O_2, добавленного к смешанной венозной крови (т. е. крови ЛА) в легких при ее оксигенации:

$$\frac{Q_S}{Q_T} = \frac{CtcO_2 - CtaO_2}{CtcO_2 - C_T\bar{v}O_2}, \quad (4)$$

где $C_T\bar{v}O_2$ – содержание O_2 в смешанной венозной крови, получаемой из дистального порта баллонного катетера Свана–Ганца. Общее содержание O_2 в крови рассчитывают по формуле:

$$CtO_2 = 1{,}34 \times Hb \times SO_2 + 0{,}031 \times PO_2, \quad (5)$$

где 1,34 мл•г$^{-1}$ – константа *Г. Хюффнера*, отражающая содержание кислорода в 1 г полностью насыщенного оксигемоглобина; Hb – концентрация гемоглобина в крови, г•л$^{-1}$; SO_2 – сатурация (насыщение) гемоглобина кислородом в долях единицы (при полном насыщении – 1,0); а 0,031 мл•л$^{-1}$ – константа *Р. Бунзена*, отражающая физическую растворимость O_2 в 1 л крови. Физиологический шунт представлен бронхиальными артериями и тебезиевыми венами, а нормальные величины Q_S/Q_T составляют 0,04–0,1 (т. е. от 4 до 10%).

Основную проблему применения этого расчета составляет даже не необходимость катетеризации ЛА (чаще всего ограниченная практикой кардиохирургической анестезиологии и интенсивной терапии), а определение величины $CtcO_2$ – «идеального» содержания O_2 в крови легочных капилляров и вен. Обычное решение – ингаляция чистого O_2 в течение нескольких (обычно до 10) мин. Когда P_aO_2 перестанет расти и установится на новом постоянном значении, это позволит считать, что гемоглобин в капиллярах альвеол с нормальным V/Q насыщен O_2 полностью, и, следовательно, $CtcO_2$ может быть рассчитано с использованием цифр $SO_2 = 1$:

$$P_AO_2 = (P_{атм.} - P_{H_2O}) - \frac{P_aCO_2}{RQ}, \quad (6)$$

где $P_{атм.}$ – текущее атмосферное давление (при ИВЛ – среднее давление в альвеолах) в мм рт. ст., P_{H_2O} – парциальное давление паров воды в альвеолярном газе, измеряемое в мм рт. ст., P_aCO_2 – напряжение CO_2 в артериальной крови в мм рт. ст., RQ – безразмерный дыхательный коэффициент, представляющий собой отношение выделения углекислого газа (VCO_2) к поглощению в легких кислорода (VO_2) за единицу времени [37].

Все эти сложные формулы представлены вовсе не затем, чтобы убедить клинициста никогда не заниматься расчетом фракции шунта. Речь о том, что никогда не стоит полагаться на цифру Q_S/Q_T, которую выдает газоанализатор без учета и половины приведенных выше переменных. К сожалению, в силу «допущений по умолчанию» даже аппаратура лучших мировых производителей не блокирует расчет этого показателя при отсутствии достоверных данных о P_{H_2O}, RQ, а следовательно, о P_AO_2 и CtO_2.

Однако, интерпретируя даже *вычисленные* самым тщательным образом величины физиологического мертвого пространства и шунта, всегда необходимо всегда помнить об их *расчетном*, условном характере. Все дело в представлении о том, что в легких существует лишь 3 вида альвеол: полностью «идеальные» или такие, в которых нет либо вентиляции, либо перфузии. В действительности все, разумеется, сложнее. Наряду с безупречными, «нормальными» зонами, даже в здоровых легких всегда представлены альвеолы, отражающие весь спектр самых разных значений V/Q – от нуля до очень больших значений (делить на ноль нельзя). По правилам больших чисел, обязательно есть и «образцовые» альвеолы, но следует повторить, что и в здоровых легких *непременно присутствуют* как участки шунта, так и зоны альвеолярного мертвого пространства [2, 3]. Динамическая, численная грань между нормой и патологией прекрасно демонстрирует диалектический закон перехода количественных изменений в качественные.

Поэтому доля мертвого пространства V_D/V_T применительно к легким как целому – это просто расчетная мера избытка V по отношению к Q. Оттого она всегда увеличивается при нарастании минутного объема дыхания (например, при любом увеличении врачом аппаратной вентиляции). Точно так же доля шунта Q_S/Q_T – расчетная мера общего избытка перфузии – обязательно растет при увеличении минутного объема кровообращения, чем бы оно ни было вызвано. Например, при восполнении гиповолемии или назначении эффективной инотропной поддержки это происходит за счет роста значения C_TvO_2 в знаменателе формулы (4). Следовательно, в клиническом приложении необходимо четко отличать *физиологические понятия* физиологического мертвого пространства и шунта от соответствующих *расчетных величин*.

Традиционная и волюметрическая капнография

Капнографией (от греч. καπνός – дым, γραφη – письмо) называют графическое отображение в реальном масштабе времени (мониторинг) динамики концентрации CO_2 во вдыхаемой и выдыхаемой пациентом газовой смеси, а капнометрией – только измерение этой концентрации. Независимо от конструкции конкретного прибора, подавляющее

большинство современных капнографов работают по принципу измерения абсорбции углекислым газом излучения инфракрасного светодиода в полосе 4200–4300 нм (на чем основан и парниковый эффект в атмосфере Земли) и рисуют кривые зависимости его концентрации или парциального давления от времени $PCO_2(t)$.

Для появления CO_2 в выдыхаемом газе он должен: а) образоваться в клетках в результате их аэробного метаболизма; б) быть доставлен из тканей в легкие током крови; в) выделиться благодаря вентиляции альвеол. Поэтому капнограф нередко считают самым радикальным, «окончательным» монитором всей кислородной цепи. В то же время из всех методов мониторинга внешнего дыхания капнография наиболее наглядно показывает условность границы между мониторингом дыхания и кровообращения. Наиболее серьезные ситуации, о которых капнограф может сигнализировать в операционной и палате интенсивной терапии – остановка кровообращения, тромбоэмболия ЛА, значимая гиповолемия, – относятся именно к системной гемодинамике. Неудивительно, что капнография оказалась инструментом, незаменимым и в оценке ВПО [6, 38].

Кривая нормальной капнограммы (рис. 5) формируется следующим образом. Во время вдоха датчик анализирует вдыхаемую смесь газов, регистрируя *инспираторное плато* I, уровень которого в норме – на нуле шкалы PCO_2. С началом выдоха первым из дыхательных путей выделяется газ анатомического мертвого пространства, почти идентичный по составу той смеси, которой дышит пациент; поэтому начальная фаза выдоха для капнографа «невидима». Прибор начинает фиксировать *экспираторный подъем* II, когда к газу мертвого пространства начинает примешиваться газ из альвеол. Доля последнего в смеси быстро растет, и экспираторный подъем быстро сменяет почти горизонтальное *экспираторное плато* III, отражающее состав альвеолярного газа. Очень высокая проницаемость для CO_2 альвеоло-капиллярного барьера приводит к тому, что газ

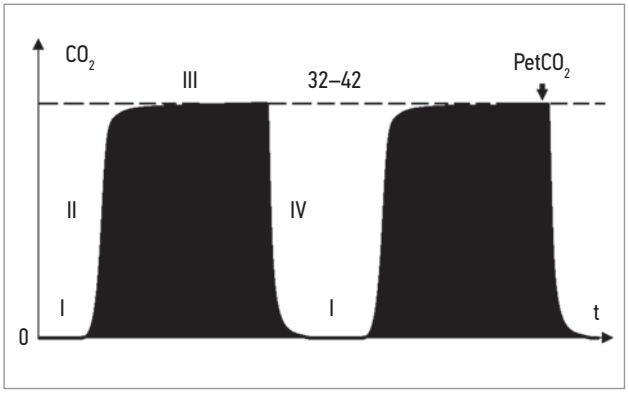


Рис. 5. Нормальная капнографическая кривая, отражающая зависимость парциального давления углекислого газа от времени
Примечание: I – инспираторное плато; II – экспираторный подъем; IV – инспираторный спад; $PetCO_2$ – парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха; t – время.

из альвеол с правильным ВПО по напряжению CO_2 полностью уравнивается с оттекающей от этих альвеол кровью. Именно на этом предположении строится использование капнографии для оценки V/Q. Наконец, достаточно крутой *инспираторный спад* IV завершает характерную для нормальной капнограммы форму меандра, плавно переходя в инспираторное плато I. С самого начала работы с капнографом для избежания недоразумений очень важно понимать, что капнограмма не отражает ни объемов, ни потоков, ни давления дыхательных газов – только изменения концентрации CO_2 во времени.

Равенство величин конечно-экспираторного напряжения углекислого газа ($PetCO_2$; от англ. *end-tidal* – букв. «конечно-дыхательный») и его парциального давления в артериальной крови ($PaCO_2$) выполняется в идеальных условиях физиологической нормы и исправного откалиброванного капнографа. (Конечно, важно также правильно выбрать на экране прибора индикацию $PetCO_2$ – не в %, а в мм рт. ст., что легко сравнивать с анализом газов артериальной крови.) Для анализа совпадения и различий этих величин полезно полагать, что в реальной жизни существуют не 2, а 4 *разных* значения PCO_2: в артерии P_aCO_2, в альвеолах P_ACO_2, истинное конечно-экспираторное $PetCO_2$ и, наконец, измеренное прибором $PetCO_2$.

Проще всего – с отличием между истинными и измеренными значениями $PetCO_2$: оно может иметь любой знак (истинные значения бывают как занижены, так и завышены) и зависит только от исправности и калибровки капнографа.

Немногим сложнее механизм формирования различий между P_ACO_2 и истинным $PetCO_2$: он связан с тем, что *И.С. Бреслав* (1984) назвал в русской терминологии *паттерном дыхания* (от англ. *pattern* – «образ, манера, модель») [39]. Так, при слишком поверхностном дыхании, когда дыхательный объем близок к объему мертвого пространства, газ из альвеол может просто «не доходить» до датчика капнографа. Обязательным отличием этой ситуации является отсутствие на капнограмме плато. Важно помнить, что при отсутствии плато кривая вообще не позволяет судить о величинах $PaCO_2$. Только когда верхняя точка такой «незаконченной» кривой поднимается выше 42 мм рт. ст., можно уверенно говорить о гиперкапнии. Важно также понимать, что возможно т. н. *ложное плато*, когда постоянное значение PCO_2 в точке его измерения объясняется прекращением какого-либо потока (короткий выдох, пауза перед следующим вдохом будет симулировать плато). Надежно выявить эту ситуацию позволяет анализ кривой потока или петель на графическом дисплее аппарата ИВЛ – либо т. н. волюметрическая (объемная) капнография, когда прибор отображает зависимость PCO_2 не от времени, а от выдыхаемого объема.

Наиболее сложно формируются различия между PCO_2 в артериальной крови и в альвеолярном газе.

Причина их именно в том, что нас сейчас интересует – в ВПН. Самое удивительное: как избыток вентиляции над перфузией (альвеолярное мертвое пространство), так и избыток перфузии по отношению к вентиляции (внутрилегочный шунт) приводят к одному и тому же конечному результату – «отставанию» значений P_ACO_2 по отношению к P_aCO_2. В самом деле, согласно описанной выше простейшей модели *R.L. Riley* и *A.F. Cournand* (1949), физиологическое мертвое пространство предполагает наличие в легких альвеол 2 типов: *«здоровых»*, где вентиляция и перфузия оптимально сочетаются, и *«неизлечимо больных»*, где перфузии нет совсем и потому состав газа идентичен вдыхаемому с нулевым PCO_2. Тогда газ из «здоровых» альвеол, разводясь газом из «больных», даст в итоге величину P_ACO_2, заниженную по отношению к P_aCO_2. С другой стороны, шунт в данной модели тоже означает наличие «больных» альвеол – только в этом случае они дают примесь к артериальной крови венозной, с более высоким PCO_2. И вновь P_aCO_2 оказывается выше, чем значения P_ACO_2. Следовательно, любое ВПН всегда приводит к более низким значениям P_ACO_2 по сравнению с P_aCO_2.

Благодаря множеству перечисленных факторов значение $PetCO_2$ по капнографу практически всегда ниже P_aCO_2. Разница между ними в норме не должна превышать 5 мм рт. ст., более высокие значения всегда требуют поиска причины или причин.

Еще один капнографический критерий ВПН, о котором уже упоминалось выше, – это отсутствие на кривой полноценного плато. Действительно, плато как таковое может вовсе отсутствовать. Точнее говоря, формальным критерием является угол между экспираторным подъемом II и плато капнограммы III (рис. 5) величина которого превышает 120°). Тогда следующий вдох последует непосредственно за продолжающимся ростом значений PCO_2. Именно этот вариант, когда из альвеол с различным V/Q поступает газ разного состава, наиболее часто связывают с ВПН. Такая кривая характерна, например, для эмфиземы и хронической обструктивной болезни легких. Безусловно, для замедления процесса смены состава газа должна присутствовать неравномерность этих изменений в разных отделах легких.

В то же время нарушения V/Q – совсем не единственная возможная причина отсутствия плато капнограммы, существуют и множество других [30, 38]. К такому же внешнему результату приводит очень медленный выдох (обструкция, целенаправленное замедление потока): уменьшение остающегося в альвеолах объема на фоне постоянной скорости элиминации CO_2 постепенно повышает истинное значение P_ACO_2. При тяжелой обструкции бронхов фазы II и III могут сливаться в единую неправильную параболу экспираторного подъема. В отдельных случаях плато может отсутствовать визуально из-за слишком короткого выдоха. Так бывает, например, при нередкой механической вентиляции пациентов с ОРДС в режиме с длинным вдохом и коротким выдохом (инверсия фаз дыхательного цикла): продолжительность выдоха, недостаточная для формирования плато, оказывается не менее значимой причиной, чем ВПН. Существуют и более редкие причины исчезновения плато.

- Возникает «полуторалегочная» вентиляция из-за случайного попадания интубационной трубки в один из главных бронхов [38].
- После трансплантации одного легкого «ранний» пик кривой дает пересаженное здоровое легкое, а уже затем медленно опорожняется оставшееся больное [41].
- «Поздний» пик в конце плато бывает при негерметичной линии пробоотборника капнографа на фоне ИВЛ [41].
- Колебания в фазе плато, синхронные сокращениям сердца, отражают механическое воздействие на легкие быстрого перемещения крови из желудочков в аорту и легочную артерию (т. н. кардиогенные осцилляции, или эффект *Ripple*).
- Появление на фоне ИВЛ попыток самостоятельного дыхания выглядит как «зарубки» на экспираторном плато.

Таким образом, обычный капнографический мониторинг позволяет оценивать вентиляционно-перфузионное соответствие в легких и его динамику: а) по наличию и наклону экспираторного плато; б) разнице $PetCO_2$ и P_aCO_2, которая в норме не должна превышать 5 мм рт. ст.

Заметно больше возможностей предоставляет врачу т. н. волюметрическая (или объемная) капнография, когда кривая динамики концентрации CO_2 или PCO_2 строится в координатах не $PCO_2(t)$, а $PCO_2(V_E)$, т. е. как их зависимость от величины выдыхаемого объема (рис. 6). Такая кривая регистрируется отдельными «кадрами», левым краем которых

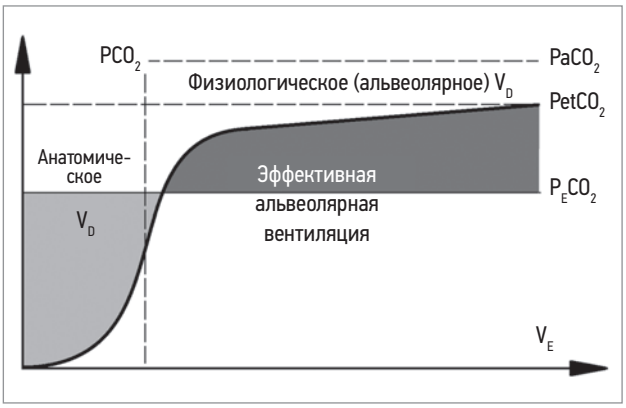


Рис. 6. Нормальная капнографическая кривая, отражающая зависимость парциального давления углекислого газа от объема выдыхаемого воздуха

Примечание: PCO_2 – парциальное давление углекислого газа; $PaCO_2$ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; V_D – объем физиологического мертвого пространства; $PetCO_2$ – парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха; P_ECO_2 – парциальное давление углекислого газа во всем объеме выдоха; V_E – объем выдоха.

является момент начала потока выдоха, а правым – момент его завершения. На этой кривой тоже присутствуют экспираторный подъем и следующее за ним плато. В этом она похожа на классическую капнограмму $PCO_2(t)$, но есть и ряд дополнительных опций [41, 42].

Прежде всего, поскольку концентрация CO_2 отображена здесь как функция *объема выдоха* V_E, площадь под такой кривой отражает *объем* выделенного за время вдоха углекислого газа (как написал бы физик, $VCO_2 = \int_0^{t_E}[CO_2](V_E)dV_E$). Поскольку шкала объема линейная, на этом графике можно провести прямую линию на таком уровне, который бы отсекал от площади под графиком такую же площадь выше прямой, какую добавлял бы к нему ниже этой прямой (прямая P_ECO_2 на рис. 6). Кроме того, в силу уравнения Бора, анатомическая и альвеолярная составляющие мертвого пространства имеют на данном графике свои геометрические образы, позволяющие оценивать их в динамике. Таким образом, волюметрическая капнограмма по сравнению с традиционной действительно удобнее для визуальной оценки динамики физиологического мертвого пространства [41, 43]. И в этом контексте представляются вполне логичными и своевременными призывы обеспечить капнографическим мониторингом каждого пациента, которому проводится ИВЛ (способная приложением избыточного давления перераспределить легочную перфузию невыгодным для газообмена образом) [42].

Мониторинг поглощения кислорода и выделения углекислого газа легкими

Еще один метод динамической оценки ВПО (на взгляд автора, наиболее практичный и удобный, хотя и требует относительно дорогостоящего оборудования) основан на использовании метаболографа. Это прибор, предназначенный для мониторинга аэробного энергетического обмена методом непрямой калориметрии, что, в свою очередь, позволяет обоснованно дозировать питание критически больных пациентов [44]. Для расчетов методом непрямой калориметрии необходимы данные о поглощении кислорода (VO_2) и выделении углекислого газа (VCO_2) легкими за единицу времени. Расчет этих цифр требует сложения за минуту соответствующих величин в каждом дыхательном цикле, которые, в свою очередь, представляют собой разности произведений мгновенных значений потока в дыхательном контуре пациента и концентраций CO_2 и O_2, проинтегрированных за время вдоха и выдоха по отдельности [45]. Такие вычисления требуют не только очень точного измерения концентраций и потоков, но и абсолютной синхронности временны́х рядов их мгновенных значений. В современной серийной медицинской аппаратуре концентрация CO_2 обычно измеряется датчиками абсорбции инфракрасного излучения, концентрация O_2 – низкоинерционными парамагнитными датчиками, а потоки газа – расходомерами переменного перепада, или термоанемометрами [46, 47].

Получив величины VO_2 и VCO_2, метаболограф рассчитывает дыхательный коэффициент: $RQ = VCO_2/VO_2$. Данный показатель характеризует преимущественно окисляемый субстрат (жиры, углеводы, белки). Далее на этом основании рассчитывается калорический эквивалент O_2, отражающий энергетический эффект потребления единицы объема O_2 в реакциях аэробного биологического окисления. Таким образом, конечной целью данного мониторинга является величина аэробного энергетического обмена в ккал или Дж по отношению к массе или площади поверхности тела пациента в единицу времени (например, ккал$\cdot$м$^{-2}\cdot$мин$^{-1}$).

Уже начальный опыт применения метаболографов (на аналоговой элементной базе – рис. 7А) показал, что метод можно использовать для оценки напряженности механизмов адаптации пациента, т. е. текущего уровня стресса. Теоретически такая возможность вытекает из функционального (т. е. энергозависимого) характера острой адаптации, в отличие от которой адаптация хроническая, использующая ресурс времени, чаще происходит более экономным морфологическим способом [48]. Практика работы с метаболографом уже цифрового поколения (рис. 7Б) подтвердила возможность его использования в операционной как «монитора стресса» [49], но показала и другие перспективы [50]. Пояснить их можно на клиническом примере [45].

Пациенту Р. 52 лет был подключен метаболограф непосредственно после аортокоронарного шунтирования на работающем сердце. На фоне стабильных величин VO_2 и VCO_2 повышение ПДКВ с 5 до 8 см вод. ст. привело к синхронному кратковременному подъему кривых обоих показателей (рис. 8А). Дальнейший рост ПДКВ с 8 до 11 см вод. ст. повлек за собой синхронное кратковременное снижение VO_2 и VCO_2, однако изменение вдыхаемой концентрации

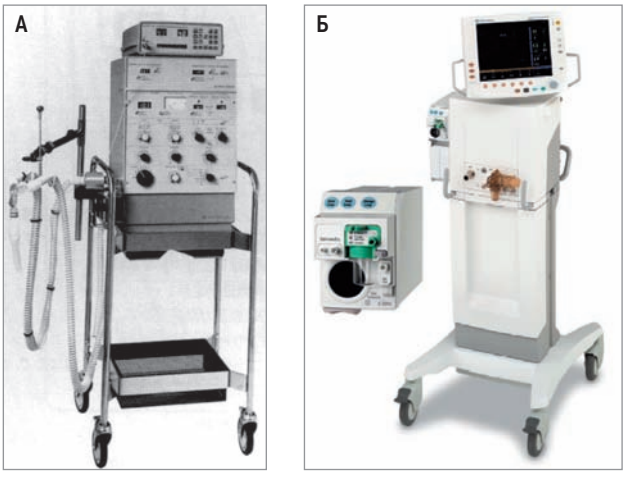


Рис. 7. Модели метаболографов: А – приставка-метаболограф на аппарате ИВЛ *Erika* (*Engström*, Швеция, сер. 1980-х гг.); Б – метаболографический модуль *E-COVX* (слева) и аппарат искусственной вентиляции легких *Carestation* (*GE Healthcare*, США, кон. 1990-х гг.)



Рис. 8. Динамика показателей поглощения кислорода (VO_2) и выделения углекислого газа (VCO_2) легкими в 3 различных размерностях на мониторе аппарата искусственной вентиляции легких *Carestation* (*GE Healthcare*, США): А – в правой половине графиков видны синхронные кратковременные подъемы VO_2 (больший по амплитуде) и VCO_2 (меньший по амплитуде) в ответ на увеличение положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) с 5 до 8 см вод. ст.; Б – в правой половине экрана отражено синхронное кратковременное снижение обоих показателей в ответ на увеличение ПДКВ с 8 до 11 см вод. ст., в левой половине на фоне постоянного уровня VCO_2 отмечается артефакт расчета VO_2 в результате снижения вдыхаемой концентрации кислорода с 50 до 40%

O_2 сопровождалось рассогласованной динамикой 2 кривых (рис. 8Б). В основе этих явлений лежат изложенные выше физиологические представления.

В самом деле, с ростом ПДКВ увеличилось число раскрытых альвеол. Подъем ПДКВ с 5 до 8 см вод. ст. в момент времени 15:42 сопровождался одновременной «горкой» VO_2 и VCO_2, что свидетельствовало о присутствии в этих добавочно раскрытых альвеолах эффективной перфузии, т. е. о расширении эффективной поверхности диффузии. Кратковременный характер роста VO_2 и VCO_2 объясняется тем, что действия по настройке ПДКВ не могут повлиять на потребление O_2 и производство CO_2 тканями организма. А раз эти величины постоянны – неизменными должны остаться также VO_2 и VCO_2 в легких. Потребление тканями O_2 проявляет зависимость от его доставки только при очень низких величинах последней [51] – при нормальной метаболической потребности < 200–250 мл$\cdot$м$^{-2}\cdot$мин$^{-1}$ или 6–7 мл$\cdot$кг$^{-1}\cdot$мин$^{-1}$ (рис. 9). В итоге уже в ближайшие минуты повышение содержания O_2 и снижение содержания CO_2 в смешанной венозной крови возвращает VO_2 и VCO_2 к исходным величинам, несмотря на состоявшееся увеличение площади диффузионной мембраны. Однако при дальнейшем нарастании ПДКВ с 8 до 11 см вод. ст., хотя и здесь дополнительно раскрылось еще какое-то число альвеол, одновременное падение VO_2 и VCO_2 в момент времени 15:59 свидетельствовало о том, что диффузионная поверхность легких снизилась за счет «пережатия»

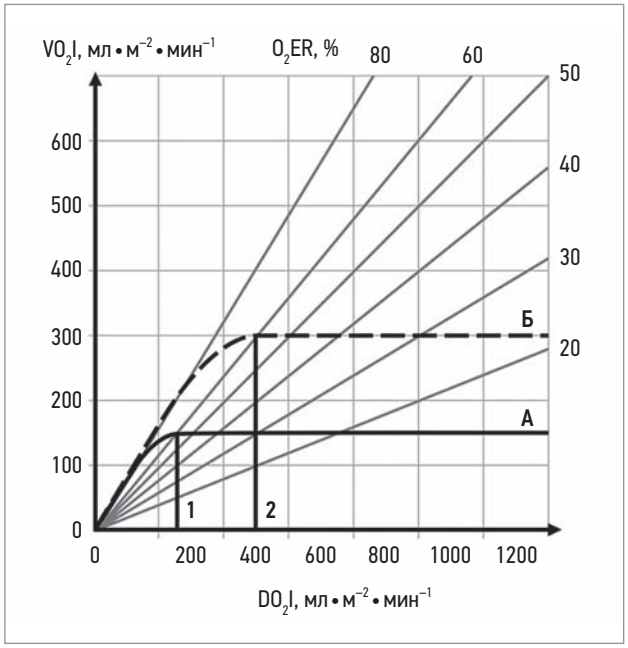


Рис. 9. Взаимосвязь между индексами системной доставки и системного потребления кислорода организмом: А – при нормальном уровне аэробного обмена; Б – при повышенном уровне аэробного обмена (по Лебединский К.М. (ред.), 2015 [30])
Примечание: DO_2I – индекс системной доставки кислорода (норма – 420–720 мл•м$^{-2}$•мин$^{-1}$); VO_2I – индекс системного потребления кислорода организмом (норма – 110–175 мл•м$^{-2}$•мин$^{-1}$); O_2ER – экстракция кислорода из артериальной крови (норма – 20–30%). Уровень аэробного обмена повышается при физической работе, лихорадке, гипертиреозе и т. д.

капиллярного кровотока в части вентилируемой паренхимы легких. (Коллеги, также наблюдавшие подобные явления при росте ПДКВ, связывали их с «перерастяжением альвеол» [52].) Далее, как и в предыдущем случае, спустя примерно 2 мин обе кривые были возвращены на исходный уровень падением содержания O_2 и повышением концентрации CO_2 в смешанной венозной крови.

Похожие колебания лишь одного из показателей чаще отражают те или иные артефакты – например, ошибку расчета поглощения O_2 при снижении его вдыхаемой концентрации, отмеченную в левой половине графиков на рис. 8Б. Поэтому важное отличие динамических явлений, характеризующих именно ВПО, – не просто *кратковременные*, но еще *одновременные* и *однонаправленные* изменения VO_2 и VCO_2. Продолжительность этих «волн» обычно составляет 3–5 мин, а амплитуда –7–15% от исходных значений показателей. В идеальной модели цель состоит в том, чтобы титровать величину ПДКВ таким образом, чтобы найти значение показателя, в котором как увеличение, так и снижение ПДКВ приводит к кратковременному синхронному снижению VO_2 и VCO_2: первое за счет «пережатия» кровотока, второе – в результате закрытия части перфузируемых альвеол. Иначе говоря, выполняется итеративная процедура поиска того значения ПДКВ, при котором – независимо от направления изменений, вверх или вниз, – одновременные «горки» кривых VO_2 и VCO_2 сменяются такими же «ямками» (рис. 10).

Несколько лет практики использования метаболографов, в т. ч. по данному «непрямому» назначению, убедили в надежной воспроизводимости описанных явлений, их предсказуемости с точки зрения респираторной физиологии и позволили решить проблему дрейфа. изолинии VO_2 и VCO_2. Метод настройки оптимального ПДКВ стали применять только у пациентов с ИВЛ без попыток самостоятельного дыхания. Референсным методом, удостоверяющим достижение оптимального вентиляционно-перфузионного соответствия, обычно является динамический расчет разницы между $PaCO_2$ и $PetCO_2$ по данным капнографии [38].

Для иллюстрации многостороннего характера клинико-физиологической информации, получаемой врачом при использовании метаболографа для

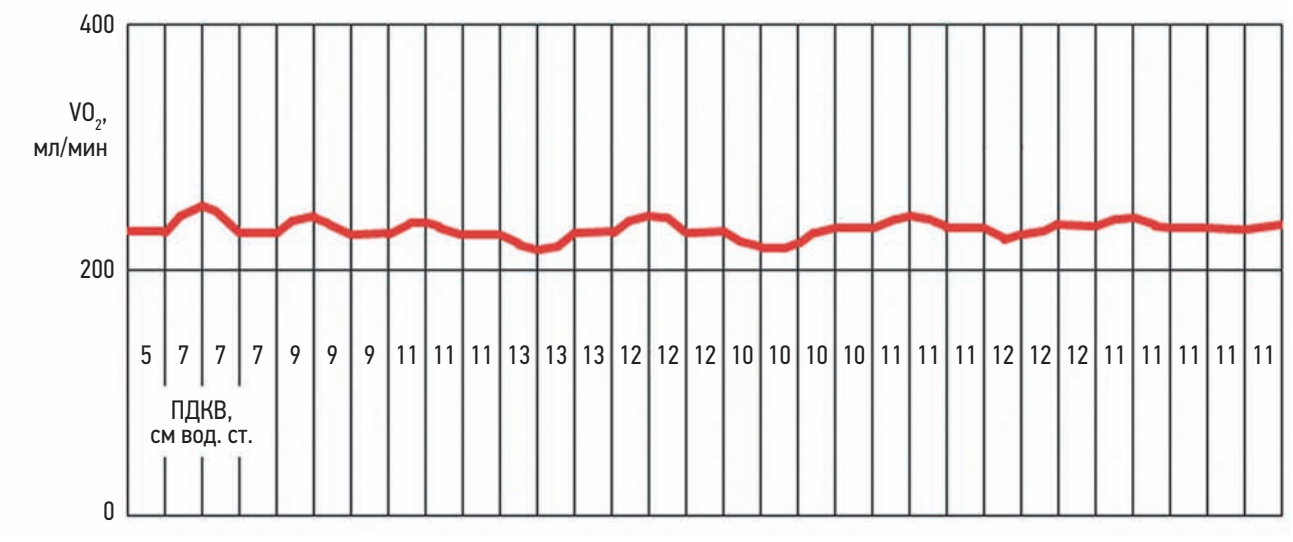
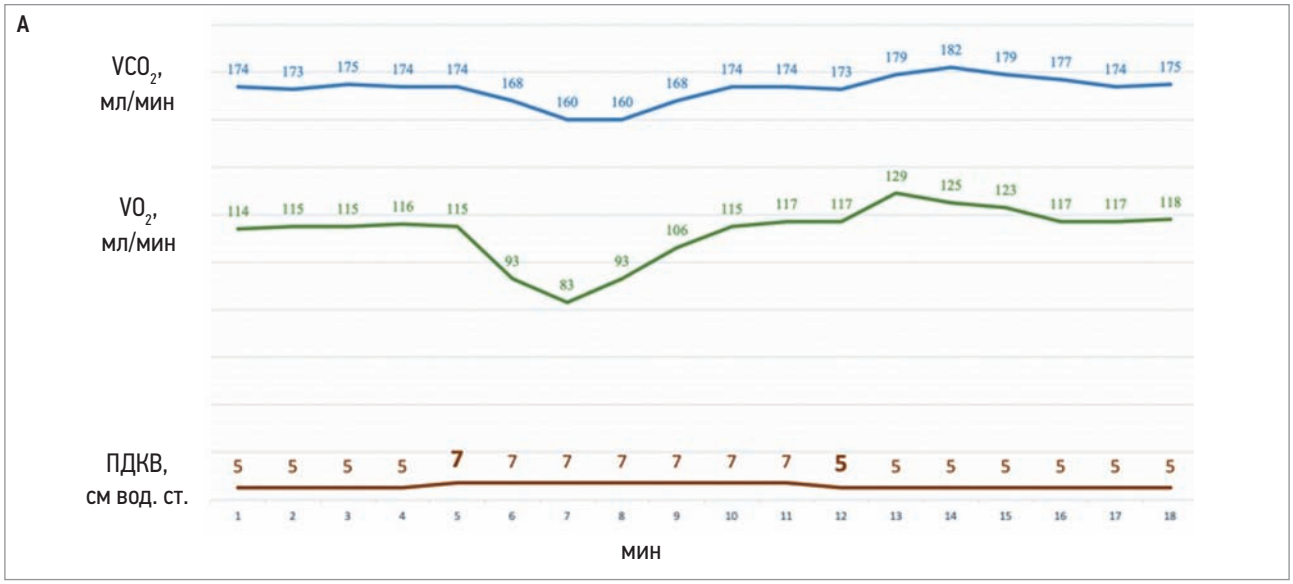


Рис. 10. Схема итеративного подбора оптимального уровня положительного давления в конце выдоха
Примечание: VO_2 – поглощение кислорода легкими; ПДКВ – положительное давление в конце выдоха.

подбора ПДКВ, приведем следующее наблюдение. Пациентке Б. 61 года было выполнено протезирование митрального клапана в сочетании с радиочастотной абляцией проводящих путей в условиях искусственного кровообращения. После операции в отделении реанимации и интенсивной терапии использован метаболограф для подбора уровня ПДКВ. Исходная разность между $PaCO_2$ и $PetCO_2$ составила 1,7 мм рт. ст. В 15:13 увеличение ПДКВ с 5 до 7 см вод. ст. кратковременно снизило VO_2 и VCO_2. Возврат через 8 мин к уровню 5 см вод. ст. вызвал «горку» на 2 кривых (рис. 11А). Дежурный реаниматолог убедился в том, что величина ПДКВ 5 см вод. ст. не избыточна, снизив параметр до 3 см вод. ст. и получив в ответ «ямки». Тест расценен как результат относительной гиповолемии, выполнена объемная инфузия 200 мл 10%-ного раствора альбумина и 500 мл гелофузина. В 17:47 (через 2,5 ч) идентичное увеличение ПДКВ с 5 до 7 см вод. ст. привело к синхронной «горке» кривых VO_2 и VCO_2. Это доказало, что в новых условиях гемодинамики малого круга рост давления в альвеолах не приводит к «пережатию» кровотока вокруг альвеол (рис. 11Б). Показатель разности $PaCO_2$ и $PetCO_2$ снизился до 0,2 см рт. ст., удостоверив оптимизацию ВПО.

Интересно, что наряду с широко применяемым в интенсивной терапии понятием «раскрытие альвеол» [53] физиологам известен термин «феномен раскрытия» именно применительно к легочным капиллярам [2, 3]. Сосудистое русло легких более податливо, чем большой круг кровообращения, и число открытых (работающих, неспавшихся) капилляров



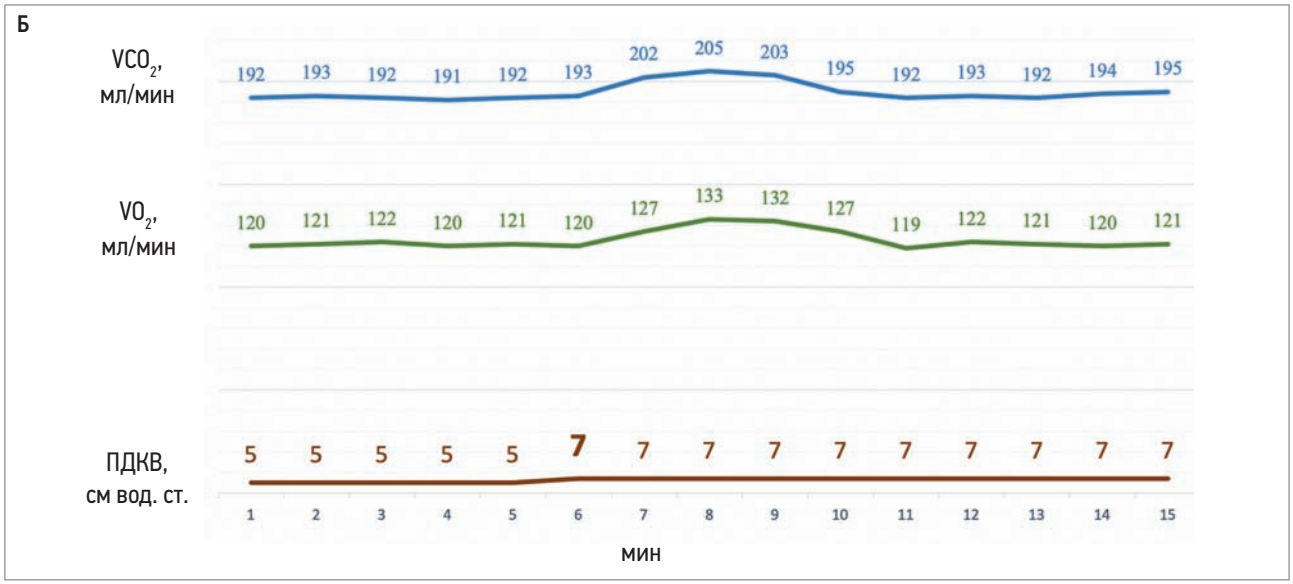


Рис. 11. Подбор оптимального уровня положительного давления в конце выдоха посредством метаболографа пациентке Б. после протезирования митрального клапана: А – колебания поглощения кислорода и выделения углекислого газа легкими при увеличении положительного давления в конце выдоха; Б – оптимизация показателей

Примечание: VO_2 – поглощение кислорода легкими; VCO_2 – выделение углекислого газа легкими; ПДКВ – положительное давление в конце выдоха.

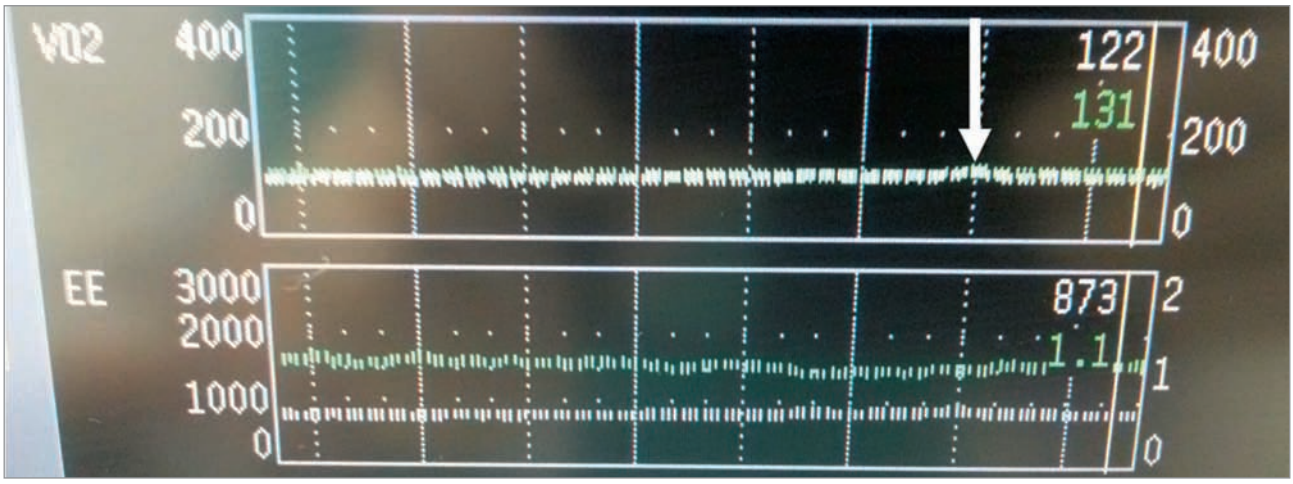


Рис. 12. Показатели на мониторе S/5 с метаболографическим модулем *E-CAiOVX* (*Datex Ohmeda*, США)
Примечание: на графическом тренде, отражающем поглощение кислорода легкими (VO_2), стрелкой указана волна, вызванная снижением положительного давления в конце выдоха с 5 до 2 см вод. ст. на наркозно-дыхательном аппарате *Fabius* (*Dräger*, Германия).

здесь напрямую зависит от степени заполнения объемом этой «мягкой» емкости. В повседневной практике следует помнить, что раскрытие альвеол не осуществимо без соответствующего раскрытия капилляров легких.

Практически очень важно то, что за время работы с методом мы стали применять его с помощью самой разнообразной серийной техники разных производителей, в т. ч. и не предназначенной для непрямой калориметрии. Важно, чтобы монитор оценивал в реальном времени VO_2 или VCO_2. На рис. 12 видно, как динамика только одного VO_2 дает понять, что минимальное «легочно-протективное» ПДКВ 5 см вод. ст. может оказаться избыточным у пациентки с относительной гиповолемией в результате предоперационной подготовки. Для настройки ПДКВ использованы колебания суррогатного показателя $VCO_2 = PetCO_2 \times$ ЧД (рис. 13). Как видно на рис. 14, аппарат рассчитывает VO_2 и VCO_2 в каждом дыхательном цикле дискретно. Необходимо отметить, что табличная форма представления динамических рядов VO_2 и VCO_2 часто оказывается более удобной, чем графическая, для опознания характерных «горок» и «ямок». И во всех этих разнообразных вариантах представления обсуждаемые динамические явления хорошо заметны, только если соблюдено главное условие – отсутствие фоновых колебаний VO_2 и VCO_2.

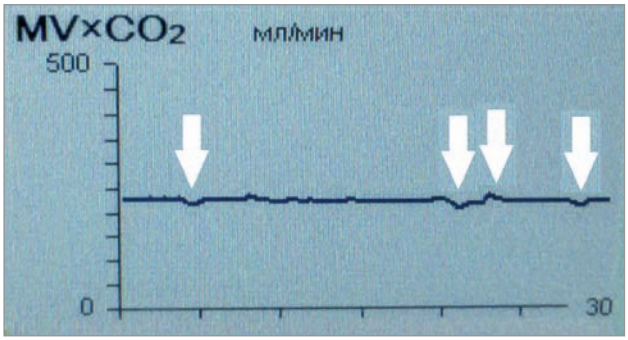
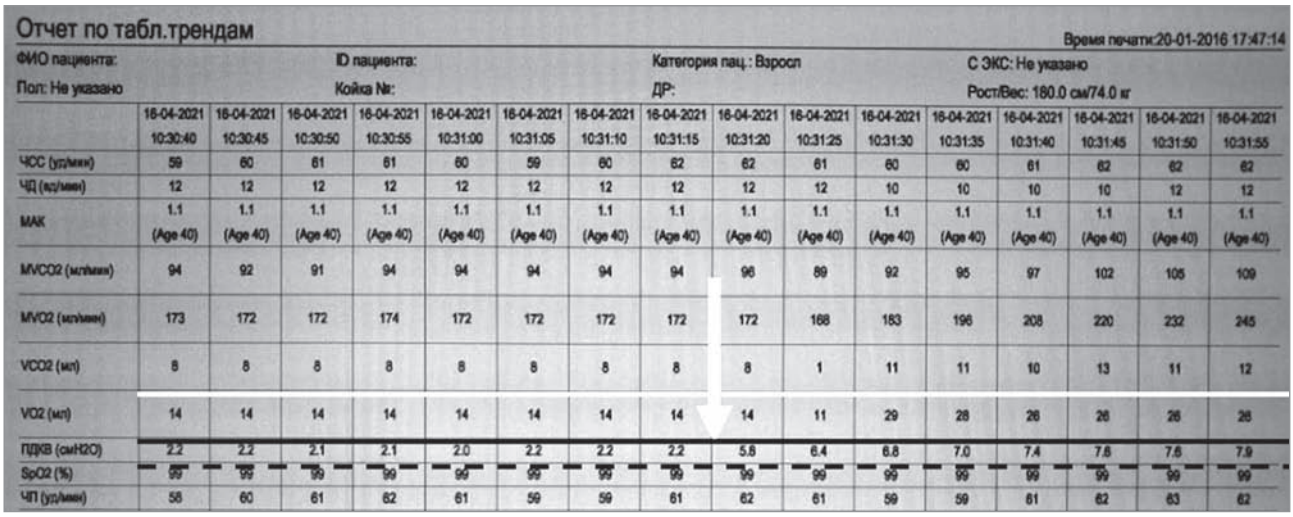


Рис. 13. Показатели на респираторном мониторе наркозно-дыхательного аппарата *Zeus* (*Dräger*, Германия)
Примечание: на тренде, соответствующем суррогатному показателю выделения углекислого газа легкими (VCO_2), – произведения минутного объема дыхания и средней концентрации углекислого газа в выдыхаемой газовой смеси; стрелками указаны волны, отражающие процедуру подбора оптимального положительного давления в конце выдоха. Колебания меньшей амплитуды или продолжительности отражают на графике дрейф линии *steady state*.

Заключение

Цель этой главы не в том, чтобы отодвинуть на второй план концепцию открытого легкого или стратегию легочно-протективной вентиляции. Важно задаться вопросом: почему, прилагая столько усилий к максимальному раскрытию альвеол, практикующие специалисты так мало задумываются над тем, что ценой успешного раскрытия может оказаться не только вентилятор-индуцированное повреждение легких и депрессия системной гемодинамики, но и зависимое от волемического статуса вытеснение кровотока из участков легочной ткани, вовлеченных в вентиляцию высоким интраальвеолярным давлением [54]? Взаимосвязанные эффекты пережатия капиллярного кровотока высоким давлением в вентилируемых альвеолах с расширением (пато)физиологического мертвого пространства и перемещения перфузии в консолидированные зоны низкого интраальвеолярного давления с резким нарастанием фракции внутрилегочного шунта играют в патофизиологии рефрактерной гипоксемии значительно бóльшую роль, чем признано на данный момент. По убеждению автора, это явление требует внимания и изучения – как в патофизиологическом плане, так и в клинической практике. Вероятно, логичным следующим шагом стало бы создание автоматизированных инструментов «титрования» ПДКВ, основанных на распознавании образов быстрых колебаний VO_2 и VCO_2 положительной и отрицательной направленности, подобно многочисленным опциям автоматического раскрытия альвеол, внедренным сегодня на серийных аппаратах ИВЛ самых разных производителей.



Отчет по табл.трендам

Время печати:20-01-2016 17:47:14

ФИО пациента: ID пациента: Категория пац.: Взросл С ЭКС: Не указано

Пол: Не указано Койка №: ДР: Рост/Вес: 180.0 см/74.0 кг

	16-04-2021 10:30:40	16-04-2021 10:30:45	16-04-2021 10:30:50	16-04-2021 10:30:55	16-04-2021 10:31:00	16-04-2021 10:31:05	16-04-2021 10:31:10	16-04-2021 10:31:15	16-04-2021 10:31:20	16-04-2021 10:31:25	16-04-2021 10:31:30	16-04-2021 10:31:35	16-04-2021 10:31:40	16-04-2021 10:31:45	16-04-2021 10:31:50	16-04-2021 10:31:55
ЧСС (уд/мин)	59	60	61	61	60	59	60	62	62	61	60	60	61	62	62	62
ЧД (вд/мин)	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10	10	10	10	12	12
МАК	1.1 (Age 40)	1.1 (Age 40)	1.1 (Age 40)	1.1 (Age 40)	1.1 (Age 40)	1.1 (Age 40)	1.1 (Age 40)	1.1 (Age 40)	1.1 (Age 40)	1.1 (Age 40)	1.1 (Age 40)	1.1 (Age 40)	1.1 (Age 40)	1.1 (Age 40)	1.1 (Age 40)	1.1 (Age 40)
MVCO2 (мл/мин)	94	92	91	94	94	94	94	94	96	89	92	95	97	102	105	109
MVO2 (мл/мин)	173	172	172	174	172	172	172	172	172	168	183	196	208	220	232	245
VCO2 (мл)	8	8	8	8	8	8	8	8	8	1	11	11	10	13	11	12
VO2 (мл)	14	14	14	14	14	14	14	14	14	11	29	28	28	28	28	28
ПДКВ (смH2O)	2.2	2.2	2.1	2.1	2.0	2.2	2.2	2.2	5.8	6.4	6.8	7.0	7.4	7.8	7.8	7.9
SpO2 (%)	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99
ЧП (уд/мин)	58	60	61	62	61	59	59	61	62	61	59	59	61	62	63	62

Рис. 14. Экран табличных трендов аппарата искусственной вентиляции легких SV800 («Миндрей», КНР)
Примечание: стрелкой указан момент увеличения положительного давления в конце выдоха с 2 до 8 см вод. ст. (строка, соответствующая этому показателю, подчеркнута черной пунктирной линией); далее виден резкий рост показателей поглощения кислорода (сплошная черная линия) и выделения углекислого газа (белая сплошная линия) легкими, которые данный аппарат отображает в мл для каждого дыхательного цикла.

Литература

1. Des Jardin T. Cardiopulmonary Anatomy and Physiology. Essentials for respiratory care. 5th ed. Delmar, 2008.

2. Дворецкий Д.П., Ткаченко Б.И. Гемодинамика в легких. М.: Медицина, 1987.

3. Физиология дыхания / Отв. ред. И.С. Бреслав и Г.Г. Исаев. СПб.: Наука, 1994.

4. Zhang H., Vincent J.L. Arteriovenous differences in PCO_2 and pH are good indicators of critical hypoperfusion. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 148: 867–871.

5. Деев А.И. Потоки веществ в результате диффузии и электродиффузии / В кн.: Ю.А. Владимиров, Д.И. Рощупкин, А.Я. Потапенко, А.И. Деев. Биофизика. М.: Медицина, 1983. 20–24.

6. Oczenski W. Atmen – Atemhilfen. 10 Aufl. – Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 2017.

7. Nunn's Applied Respiratory Physiology. 6th ed. / Ed. A.B. Lamb, R.G. Pearl. Elsevier, 2005.

8. Сидоренко Л.А., Виницкая Р.С., Шик Л.Л. Диффузия во внутрилегочном смешении газов. Бюлл. экспер. физиол. и мед. 1974; 78(8): 13–16.

9. Jones H.A., Davies E.E., Hughes J.M. Influence of flow rate and frequency on the distribution of insoluble gases in the lung during rebreathing. / Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1982 Mar-Apr; 18(2): 319–323.

10. Hlastala M.P., Powell F.L., Anderson J.C. Airway exchange of highly soluble gases. J. Appl. Physiol. 2013; 114(5): 675–680.

11. Chen Z.L., Song Y.L., Hu Z.Y. et al. An estimation of mechanical stress on alveolar walls during repetitive alveolar reopening and closure. J. Appl. Physiol. 2015; 119(3): 190–201.

12. Hubmayr R.D., Kallet R.H. Understanding Pulmonary Stress-Strain Relationships in Severe ARDS and Its Implications for Designing a Safer Approach to Setting the Ventilator. Resp. Care. 2018; 63(2): 219–226.

13. Riley R.L., Cournand A.F. Ideal alveolar air and the analysis of ventilation-perfusion relationships in the lungs. J. Appl. Physiol. 1949 Jun; 1(12): 825–847. doi: 10.1152/jappl.1949.1.12.825.

14. Fenn W.O., Rahn H., Otis A.B. A theoretical study of the composition of the alveolar air at altitude. Am. J. Physiol., 1946; 146: 637–653. doi: 10.1152/ajplegacy.1946.146.5.637.

15. Reynolds A.S., Lee A.G., Renz J. et al. Pulmonary Vascular Dilatation Detected by Automated Transcranial Doppler in COVID-19 Pneumonia/ Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2020; 202: 1037–1039. doi: 10.1164/rccm.202006-2219LE.

16. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M. et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. Crit. Care Resusc. 2020 Apr. 15; 22(2): 95–97.

17. Von Euler U.S., Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. Acta Physiol. Scand. 1946; 12(4): 301–320.

18. Severinghaus J.W., Swenson E.W., Finley T.N. et al. Unilateral hypoventilation produced in dogs by occluding one pulmonary artery. J. Appl. Physiol. 1961 Jan.; 16: 53–60. doi: 10.1152/jappl.1961.16.1.53.

19. Klinische Pathophysiologie. Hrsg. von W. Siegenthaler, H.E. Blum. 9 Aufl. – Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 2006.

20. Reeves J.T., Groves B.M., Weir E.K. Adenosine and selective reduction of pulmonary vascular resistance in primary pulmonary hypertension. Circulation 1991; 84: 1437–1439. doi: 10.1161/01.CIR.84.3.1437

21. De Meer G., Heederik D., Postma D.S. Bronchial responsiveness to adenosine 5'-monophosphate (AMP) and methacholine differ in their relationship with airway allergy and baseline FEV(1). Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2002 Feb. 1; 165(3): 327–331. doi: 10.1164/ajrccm.165.3.2104066.

22. West J.B. Distribution of gas and blood in the normal lungs. Br. Med. Bull. 1963 Jan; 19: 53-58. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a070007.

23. Зильбер А.П. Регионарные функции легких. Петрозаводск: Карелия, 1971.

24. Hughes J.M.B., Glazier J.B., Maloney J.E., West J.B. Effect of lung volume on the distribution of pulmonary blood flow in man. Respir. Physiol. 1968 Jan.; 4(1): 58–72. doi: 10.1016/0034-5687(68)90007-8.

25. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. Int. Care Med. 1992; 18(6): 319–321. doi: 10.1007/BF01694358.

26. Van der Zee P., Gommers D. Recruitment Maneuvers and Higher PEEP, the So-Called Open Lung Concept, in Patients with ARDS. Crit. Care. 2019 Mar. 9; 23(1): 73. doi: 10.1186/s13054-019-2365-1.

27. Tobin M.J. Principles and Practice of Mechanical Ventilation. 2nd ed. McGraw-Hill, 2006.

28. Matthay M.A., Zemans R.L., Zimmerman G.A. et al. Acute respiratory distress syndrome. Nat. Rev. Dis. Primers 2019; 5, 18. https://doi.org/10.1038/s41572-019-0069-0.

29. Acute Respiratory Distress Syndrome Network; Brower R.G., Matthay M.A., Morris A., Schoenfeld D., Thompson B.T., Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N. Engl J. Med. 2000 May 4; 342(18): 1301–1308. doi: 10.1056/NEJM200005043421801

30. Кровообращение и анестезия. Оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии. 2-е изд. / Под ред. К.М. Лебединского. СПб.: Человек, 2015.

31. ARDSNet Protocol. Режим доступа: http://www.ardsnet.org/files/ventilator_protocol_2008-07.pdf (проверено 27.08.2023).

32. Лебединский К.М., Артюков Д.А., Борисов М.В. и др. Раздельная вентиляция легких при их несимметричном поражении: частный случай как демонстрация общей проблемы. / Анестезиология и реаниматология 2014; 59(4): 72–74.

33. Лебединский К.М., Мазурок В.А., Нефедов А.В. Основы респираторной поддержки. СПб.: Человек, 2007.

34. Grasselli G., Tonetti T., Protti A. et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. Lancet Respir. Med. 2020 Dec.; 8(12): 1201–1208. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30370-2.

35. ARDS Definition Task Force; Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: the Berlin Definition. JAMA 2012 Jun. 20; 307(23): 2526–2533. doi: 10.1001/jama.2012.5669.

36. Berggren S.M. The oxygen deficit of arterial blood caused by nonventilating parts of the lung. Acta Physiol. Scand. 1942; 4 (Suppl 11): 1–92.

37. Chang D.W. Respiratory Care Calculations. 2nd ed. Delmar Cengage Learning, 2009.

38. Шурыгин И.А. Мониторинг дыхания в анестезиологии и интенсивной терапии. СПб.: Невский Диалект, 2003.

39. Бреслав И.С. Паттерны дыхания. Ленинград: Наука, 1984

40. Protocoles d'Anesthésie-Réanimation MAPAR. 16e edition. MAPAR, 2022.

41. Eskaros S.M., Papadakos P.J., Lachmann B. Respiratory monitoring. In: Miller R.D. (ed.). Miller's anesthesia. 7th ed., Chapter 44. Churchill-Livingstone: Philadelphia, 2010. 1411–1441.

42. Cheifetz I.M., Myers T.R. Should Every Mechanically Ventilated Patient Be Monitored With Capnography From Intubation to Extubation? Respir. Care 2007; 52(4): 423–438.

43. Blankman P., Shono A., Hermans B.J., Wesselius T., Hasan D., Gommers D. Detection of optimal PEEP for equal distribution of tidal volume by volumetric capnography and electrical impedance tomography during decreasing levels of PEEP in post cardiac-surgery patients. British Journal of Anaesthesia 2016; 116(6): 862–869. doi: 10.1093/bja/aew116

44. Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б. и др. Метаболический мониторинг и нутритивная поддержка при проведении длительной искусственной вентиляции легких. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Анестезиология и реаниматология. 2022; 5: 6–17. doi: 10.17116/anaesthesiology20220516.

45. Овсянников Р.Ю., Громова Т.А., Молошнева В.А. и др. Физика и физиология вентиляционно-перфузионного сопряжения: обоснование и начальный опыт выбора конечно-экспираторного давления при механической вентиляции легких. Журнал технической физики 2022; 92(7): 1004–1017. doi: 10.21883/JTF.2022.07.52658.27-22.

46. White G.C. Equipment Theory for Respiratory Care. 4th ed. Delmar, 2005.

47. Cairo J.M., Pilbeam S.P. Mosby's Respiratory Care Equipment. 8th ed. Mosby Elsevier, 2010.

48. Патологическая физиология экстремальных состояний / Под ред. П.Д. Горизонтова, Н.Н. Сиротинина. М.: Медицина, 1973.

49. Перфилова А.В., Громова Т.А., Лебединский К.М., Зайчик А.М. Потребление кислорода в легких и в большом круге кровообращения – разные методы оценки одной величины или разные величины? Анестезиология и реаниматология 2014; 59(1): 43–47.

50. Ручина Е.В., Шарнин А.В., Лебединский К.М., Мазурок В.А. Оценка функциональной остаточной емкости легких и показателя потребления кислорода во время настройки уровня ПДКВ. Анестезиология и реаниматология 2013; 58(3): 51–54.

51. Schumacker P.T., Samsel R.W. Oxygen delivery and uptake by peripheral tissues: physiology and pathophysiology. Crit. Care Clin. 1989; 5: 255–269.

52. Ярошецкий А.И., Проценко Д.Н., Бойцов П.В. и др. Оптимальное положительное конечно-экспираторное давление при ОРДС у больных

с гриппом А (H1N1) pdm09: баланс между максимумом конечно-экспираторного объема и минимумом перераздувания альвеол. Анестезиология и реаниматология 2016; 61 (6): 425–432.

53. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Анестезиология и реаниматология 2020; (2): 5–39. doi: 10.17116/anaesthesiology20200215.

54. Овсянников Р.Ю., Лебединский К.М. Выбор конечно-экспираторного давления при механической респираторной поддержке (обзор). Общая реаниматология 2022; 18(6): 50–58. doi: 10.15360/1813-9779-2022-6-50-58.

Информация об авторе

Лебединский Константин Михайлович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии имени В.Л. Ваневского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ; главный научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»; тел.: (921) 918-14-93; e-mail: mail@lebedinski.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-5752-4812*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-100-113

ГЛАВА 3. МЕХАНИКА ДЫХАНИЯ

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

CHAPTER 3. MECHANICS OF RESPIRATION

Alexander V. Cherniak, Zaurbek R. Aisanov, Valentin I. Kozlov, Sergey N. Avdeev

Перемещение воздуха в альвеолы и обратно (легочную вентиляцию) можно описать физическими законами, которые рассматривают изменение давления, объема и воздушного потока в дыхательной системе. Область физиологии, которая занимается изучением этих взаимоотношений, называют *механикой дыхания*. При этом активной силой, обеспечивающей легочную вентиляцию, является сокращение дыхательных мышц, тогда как движение легких совершается пассивно. Сила, развиваемая дыхательными мышцами, приводит к изменению объема легких. Однако легочная вентиляция определяется не только силой мышечного сокращения, но и эластичностью легких и стенок грудной клетки, сопротивлением дыхательных путей и инерционным сопротивлением, которое при нормальной частоте дыхания составляет примерно 5% от общего сопротивления. Поэтому в клинической практике его обычно не учитывают.

Дыхательные мышцы

Анатомия и физиология дыхательных мышц

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

Диафрагма – куполообразная скелетная мышца, разделяющая грудную и брюшную полости. При сокращении диафрагмы органы брюшной полости смещаются вниз и вперед, и вертикальные размеры грудной полости возрастают. Кроме того, при этом происходит увеличение поперечного размера грудной полости (рис. 1А). При спокойном дыхании диафрагма является единственной активной инспираторной мышцей и ее купол опускается примерно на 1–1,5 см. Повышенный тонус наружных межреберных мышц служит исключительно для стабилизации стенки грудной клетки. В аналитическом исследовании *В.И. Козлова, Т.Ю. Цветковой* высказано обоснованное сомнение, что смещение ребра при вдохе можно описать как движение по типу «ручки ведра», поскольку ребро фиксируется не в 2, а в 3 точках, что существенно ограничивает свободу его перемещений. Ребро может только вращаться по месту своего положения [4]. У истинных ребер при вдохе синхронно приподнимаются их передние концы, в результате чего грудина несколько смещается вверх и кпереди. Благодаря этому при вдохе в верхней части грудной клетки увеличивается переднезадний размер, величина которого возрастает не более чем на 10–15 мм [4]. Подвижность ребер, как и степень расширения грудной клетки, непосредственно зависят от глубины дыхания. При глубоком форсированном дыхании, например при физической нагрузке, увеличивается амплитуда движений диафрагмы (экскурсия может достигать 10 см) и активизируются наружные межреберные и вспомогательные мышцы [5]. Из вспомогательных мышц у человека наиболее значимыми являются лестничные и грудинно-ключично-сосцевидные мышцы.

Наружные межреберные мышцы (рис. 1А) соединяют соседние ребра. Их волокна ориентированы наклонно вниз и вперед от верхнего к нижнему ребру. При сокращении этих мышц ребра смещаются вперед, что приводит к увеличению объема грудной клетки в переднезаднем и боковом направлениях (рис. 1Б). Так же действуют и межхрящевые мышцы.

Лестничные и грудино-ключично-сосцевидные мышцы при спокойном дыхании практически не задействованы, однако включаются при увеличении легочной вентиляции. При их сокращении увеличивается объем грудной клетки.

В отличие от вдоха, выдох при спокойном дыхании происходит пассивно при помощи эластичных возвратных сил точно так же, как растянутая пружина сама возвращается в исходное положение. К началу выдоха инспираторные мышцы еще активны и обуславливают крайне «мягкое» возвращение объема грудной клетки и легких к исходному (так тяжелый

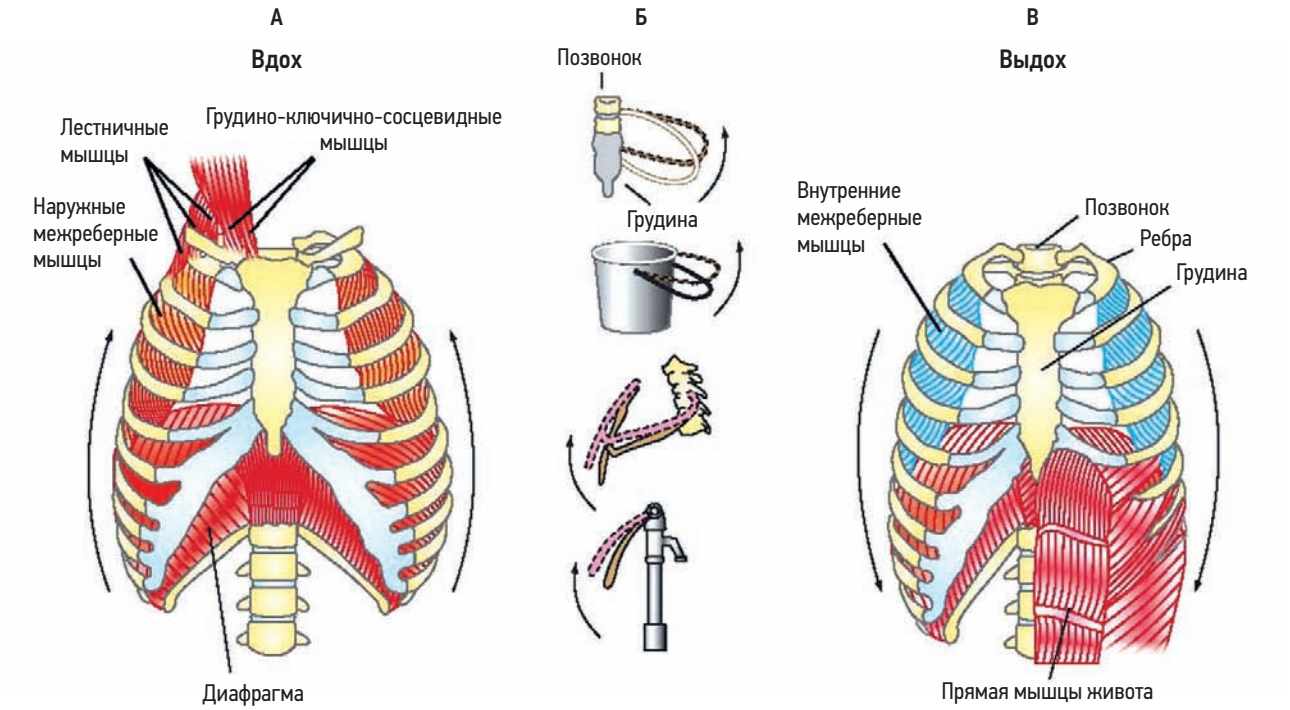


Рис. 1. Дыхательные мышцы: А – глубокий вдох; Б – движение ребер по типу «ручки ведра»; В – глубокий выдох (по Чучалин А.Г. и др., 2020 [6])
Примечание: А – при движении диафрагмы вниз грудная клетка увеличивает свой объем. Одновременно это движение вниз вызывает поднятие нижних краев ребер, что существенно расширяет пространство грудной клетки. Активизируются наружные межреберные мышцы и мышцы шеи (лестничные и грудино-ключично-сосцевидные). Б – сокращение наружных межреберных мышц влияет с равной силой на соседние ребра, однако поворотный момент в большей степени приходится на нижние ребра (более длинное плечо рычага), чем на верхние. Поэтому ребра смещаются вперед, диаметр грудной клетки увеличивается как в переднезаднем, так и в боковом направлениях. Внутренние межреберные мышцы действуют антагонистически по отношению к наружным межреберным мышцам. В – при сокращении абдоминальных мышц диафрагма поднимается вверх, объем грудной клетки уменьшается. В активном выдохе также участвуют внутренние межреберные мышцы.

предмет осторожно ставят на пол, вместо того чтобы бросить). При физической нагрузке или при патологически осложненном дыхании выдох становится активным. Наиболее важными и сильными экспираторными мышцами являются абдоминальные мышцы, образующие переднебоковую стенку брюшной полости (рис. 1В). При их сокращении повышается внутрибрюшное давление, диафрагма поднимается вверх, объем легких снижается, т. е. создается «запас» эластической энергии для облегчения последующего инспираторного усилия [7]. Диафрагма и мышцы живота действуют вместе, если должно быть создано высокое внутрибрюшное давление, например, во время родов при потугах.

В активном выдохе также участвуют внутренние межреберные мышцы. При их сокращении ребра опускаются, и объем грудной клетки уменьшается (рис. 1В). Кроме того, сокращение этих мышц способствует укреплению межреберных промежутков; в противном случае при напряжении мягкие ткани выпячивались бы через них.

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

Измерение силы дыхательных мышц

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

Силу дыхательных мышц можно оценить опосредованно, измеряя создаваемое ими давление в результате волевой активации испытуемым или электрической/магнитной стимуляции диафрагмального нерва [8]. Наибольшее клиническое применение получил неинвазивный метод измерения максимального инспираторного (MIP, или PI_{max}) и экспираторного (MEP, или PE_{max}) давления в ротовой полости [8]. Измерять давление в ротовой полости следует в течение квазистатических коротких (несколько секунд) максимальных инспираторных (проба Мюллера) и экспираторных (проба Вальсальвы) маневров.

Проводя пробу Мюллера, оценивают максимальное инспираторное усилие (т. е. попытку осуществить вдох) при закрытых дыхательных путях (рот закрыт, нос зажат). На уровне функциональной остаточной емкости альвеолярное давление может

быть снижено до –10 кПа. В отличие от экспираторного давления, величина инспираторного давления обратно пропорциональна объему легких.

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

Дисфункция дыхательных мышц

Нарушение функции дыхательной мускулатуры (дисфункцию дыхательных мышц) условно подразделяют на утомление и слабость дыхательных мышц. Утомление дыхательных мышц – это состояние, при котором сила и скорость сокращения дыхательных мышц снижаются в результате их чрезмерной работы. Утомление – процесс обратимый, после отдыха функции дыхательных мышц могут восстановиться [9]. Причиной утомления является внезапное увеличение нагрузки на аппарат дыхания: повышение бронхиального сопротивления (резистивная нагрузка), снижение растяжимости легких или грудной клетки (эластичная нагрузка) [10, 11]. Утомление дыхательной мускулатуры в клинической практике (не в условиях эксперимента) практически всегда сопровождает критические состояния, и при отсутствии своевременного отдыха (респираторной поддержки) может привести к остановке дыхания и гибели больного [12]. В клинических условиях утомление дыхательных мышц встречается у больных отделений интенсивной терапии (ОИТ), либо нуждающихся в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [13], либо при неудачном отлучении от респиратора [12, 14].

Под слабостью дыхательной мускулатуры понимают состояние, при котором сила дыхательных мышц снижена даже в состоянии «покоя» [15]. Спектр заболеваний и состояний, при которых встречается слабость дыхательных мышц, чрезвычайно широк. В большинстве случаев причиной слабости дыхательной мускулатуры являются метаболические, воспалительные и дегенеративные изменения, приводящие к нарушению функции либо мышечных волокон, либо нервов, либо нейромышечных соединений. Многие причины слабости дыхательных мышц, за исключением очевидных (нейропатии, мышечные дистрофии), часто упускаются из вида: например, слабость дыхательных мышц развивается при приеме глюкокортикостероидов [16], при кахексии [17], застойной сердечной недостаточности [18]. Особой проблемой в настоящее время являются нейропатии/миопатии критических состояний, которые сопровождаются генерализованной мышечной слабостью (в т. ч. дыхательных мышц) у > 25% больных, получавших ИВЛ [19].

При хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) снижение силы дыхательных мышц связано с гиперинфляцией легких, которая ставит диафрагму в невыгодные условия. Во-первых, при гиперинфляции длина волокон диафрагмы укорачивается, и они смещаются на кривой «сила–длина» в менее выгодную позицию. Во-вторых, гиперинфляция меняет геометрию диафрагмы, которая уплощается, а следовательно, увеличивается радиус ее кривизны. В-третьих, при гиперинфляции уменьшается или даже практически исчезает зона аппозиции – область, которой диафрагма прилегает к внутренней поверхности грудной клетки. Эта зона играет важную роль в растяжении диафрагмой нижних отделов грудной клетки во время вдоха [20].

Эластичность и растяжимость дыхательной системы

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

Изменение давления во время дыхания

Упрощенная модель легких представлена на рис. 2. Дыхательные мышцы изменяют объем грудной клетки и создают градиент давления (разница между давлением в альвеолах – альвеолярным, или интрапульмональным, давлением (P_A) и давлением в ротовой полости), в результате чего происходит движение воздуха в дыхательных путях. Во время вдоха сокращение инспираторных мышц приводит к расширению грудной клетки. Легкие пассивно следуют за объемным приращением грудной клетки, в результате P_A становится ниже атмосферного давления ($P_{атм.}$), т. е. отрицательным, и воздух за-

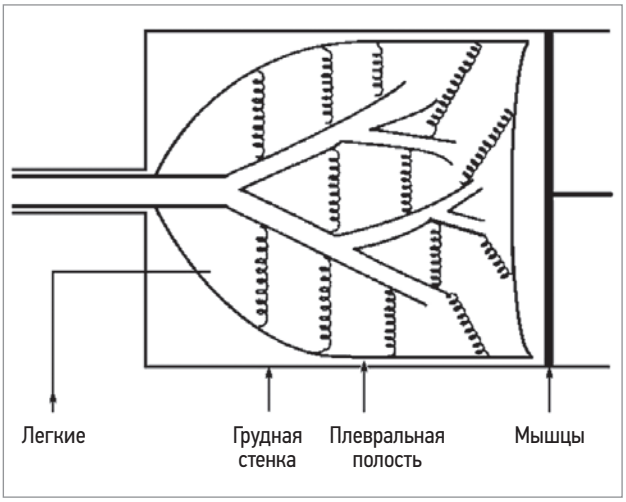


Рис. 2. Упрощенная модель легких
Примечание: легкие находятся в грудной клетке, объем которой изменяется вследствие движения поршня (дыхательные мышцы). При сокращении диафрагмы объем грудной клетки увеличивается, воздух входит в легкие. Во время выдоха объем грудной клетки уменьшается, и воздух через трахею выходит из легких. Легкие обладают эластичностью, которая определяет скорость выдоха и поддерживает бронхи открытыми.

ходит в легкие. На выдохе, напротив, объем легких уменьшается, P_A становится выше $P_{атм.}$, и альвеолярный воздух выходит в окружающую среду. В конце вдоха и выдоха объем грудной полости прекращает изменяться и при открытой голосовой щели P_A становится равным $P_{атм.}$ (т. е. $P_A = P_{атм.} = 0$), поток воздуха отсутствует. P_A представляет собой сумму плеврального давления (P_{pl}) и давления, создаваемого эластической паренхимой легких, – давления эластической легочной тяги (P_{el}):

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

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

В норме P_{pl} всегда ниже $P_{атм.}$ во время вдоха, а во время выдоха может быть ниже, выше или равным $P_{атм.}$ в зависимости от мышечного усилия. При ранении стенки легкого или грудной клетки возникает пневмоторакс (нарушение герметичности грудной клетки и сообщение плевральной полости с окружающей средой): P_{pl} и $P_{атм.}$ выравниваются, что приводит к спадению легкого и делает невозможной легочную вентиляцию.

Разность P_A и P_{pl} называется транспульмональным давлением (P_{tp}):

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

Величина P_{tp} в соотношении с $P_{атм.}$ и является основным фактором, вызывающим движение воздуха в дыхательных путях.

В области контакта легких с диафрагмой давление называется трансдиафрагмальным (P_{td}), которое рассчитывается как разность внутрибрюшного (P_{ab}) давления и P_{pl}: $P_{td} = P_{ab} - P_{pl}$. Измерение P_{td} представляет собой наиболее точный способ оценки сократительной способности диафрагмы.

Эластичность и растяжимость легких

Механические свойства дыхательной системы можно описать с помощью понятий эластичности и растяжимости. Легочная ткань обладает эластичностью, которая является основной силой, заставляющей воздух при выдохе выходить из легких. Эластичность также играет большую роль в поддержании просвета бронхов (рис. 3). В качестве модели

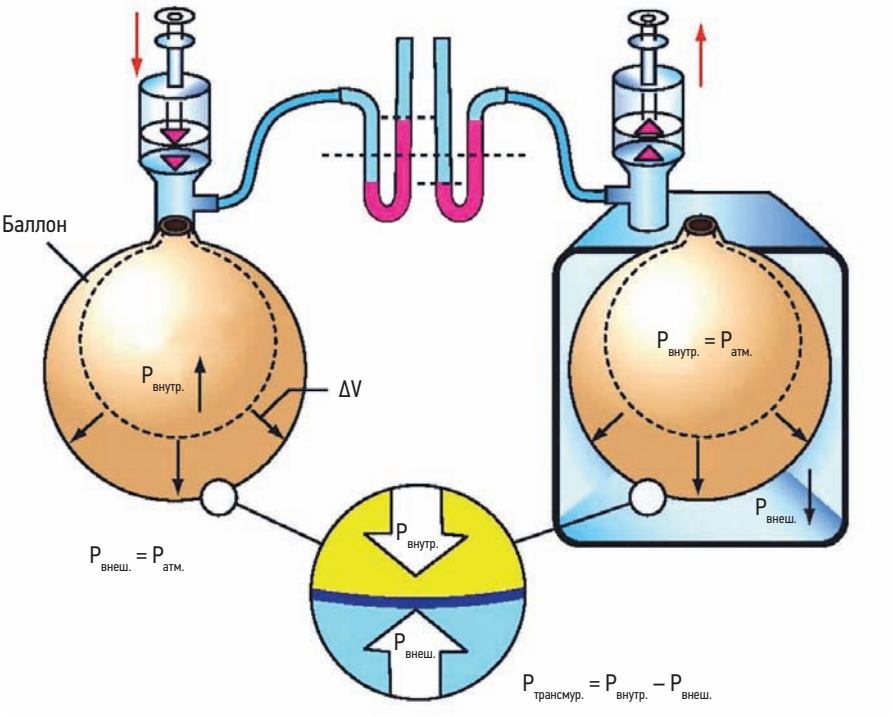


Рис. 3. Изменение давления и объема эластичного баллона (по Чучалин А.Г. и др. [6], 2020)

Примечание: $P_{внутр.}$ – внутреннее давление; $P_{атм.}$ – атмосферное давление; ΔV – изменение объема; $P_{внеш.}$ – внешнее давление; $P_{трансмур.}$ – трансмуральная разность давления. Слева $P_{внутр.}$ повышается, в то время как $P_{внеш.}$ остается равным $P_{атм.}$. Справа $P_{внеш.}$ понижается, а $P_{внутр.}$ остается $P_{атм.}$. В обоих случаях баллон расширяется, потому что $P_{трансмур.}$ увеличивается.

легких рассмотрим эластичный баллон, например воздушный шарик. Чтобы наполнить его воздухом, необходимо, чтобы давление внутри шарика ($P_{внутр.}$) было выше, чем внешнее давление ($P_{внеш.}$), т. е. создать градиент давления на его стенках. Этот градиент можно создать или повышая давление внутри шарика (рис. 3, слева), или с помощью отрицательного давления вокруг него. Для этого надо поместить шар в камеру, из которой воздух удален насосом (рис. 3, справа).

В обоих случаях наполнение шарика зависит только от разности давления на его стенках, то есть трансмуральной разности давления ($P_{трансмур.}$):

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

Если по мере постепенного наполнения шарика воздухом регистрировать $P_{трансмур.}$ и объем (V), то можно построить кривую зависимости давления от объема («давление–объем»), или кривую растяжения (рис. 4). Ее наклон показывает, что при большом V необходимо прогрессирующее увеличение прироста $P_{трансмур.}$ ($\Delta P_{трансмур.}$), чтобы получить заданное изменение V (ΔV). Изменение V на единицу давления называется растяжимостью (C):

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

Обратная величина 1/C называется эластичностью (E). Она представляет собой меру упругости и определяет способность ткани возвращаться после растяжения в исходное состояние (т. е. к первоначальному объему). Из графика на рис. 4 следует, что с увеличением объема растяжимость уменьшается, а эластичность увеличивается. Таким образом, объем

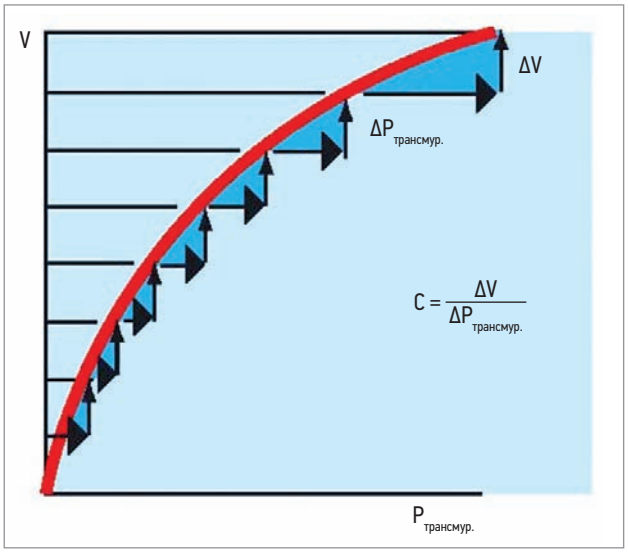


Рис. 4. Кривая «давление–объем», или кривая растяжения (по Чучалин А.Г. и др., 2020 [6])
Примечание: V – объем; ΔV – изменение объема; $P_{трансмур.}$ – трансмуральная разность давления; $\Delta P_{трансмур.}$ – изменение трансмуральной разности давления. Отношение $\Delta V/\Delta P_{трансмур.}$, т. е. растяжимость, уменьшается с увеличением объема.

заполнения воздушного шара определяет эластичность его стенок, а также $P_{трансмур.}$.

Более физиологичной моделью является изолированное легкое. Если поместить его в камеру и снизить давление ниже атмосферного, то легкие расширятся. Их объем можно будет измерить с помощью спирометра. Объем легких измеряют при разных уровнях давления в статических условиях в отсутствие потока и строят кривую «давление–объем» (рис. 5), по которой можно судить о том, что кривые для вдоха и для выдоха различны. Это различие обозначается как гистерезис – свойство всех эластических структур, заключающееся в том, что для поддержания данного объема легкого во время его наполнения требуется большее P_{tp}, чем при его спадении. Кроме того, на рис. 5 видно, что кривые не исходят из начала координат. Это указывает на то, что даже в отсутствие растягивающего давления в легких содержится небольшое количество воздуха (подтверждением этому служит наличие воздуха в легких человека, извлеченных из грудной клетки при аутопсии).

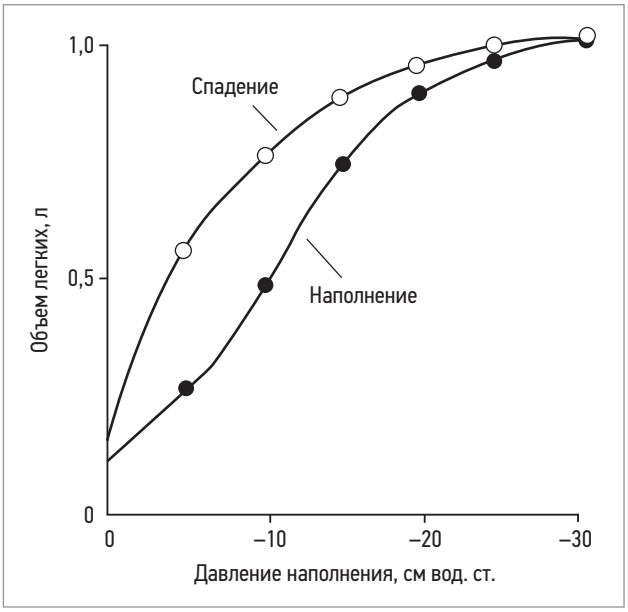


Рис. 5. Кривая зависимости объема от давления для изолированного легкого
Примечание: нижняя кривая образована во время ступенчатого наполнения, верхняя – ступенчатого спадения.

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

значительно ниже. При патологии статическая растяжимость может как повышаться, так и понижаться. При эмфиземе легких значение этого параметра увеличивается вследствие утраты эластической тяги [21]. При фиброзе легких, застойной сердечной недостаточности, геморрагии легких происходит снижение статической растяжимости [22].

Эластичность, а значит, и растяжимость легких определяются несколькими факторами. Один из них – содержание эластических структур в тканях (эластина и коллагена). Но не только растяжимость отдельных эластичных волокон, но также их геометрическое расположение определяют эластичность легочной ткани. Это принцип, справедливый и для стенок артерий.

Дополнительным фактором является поверхностное натяжение пленки жидкости, выстилающей альвеолы изнутри [23]. Это сила, которая возникает на изогнутых пограничных поверхностях между жидкой и газообразной фазами и стремится сократить поверхность альвеол до минимума, создавая положительное давление и обеспечивая спадение альвеол. Для расчета давления можно использовать закон Лапласа:

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

где r – радиус пузыря, а γ – поверхностное натяжение жидкости на пограничной поверхности.

Для воды γ имеет величину 0,072 Н•м$^{-1}$. Следовательно, для 1 альвеолы с r, равным 48 мкм (48 × 10^{-6} м) $P_{трансмур.}$ оказалось бы равным: 2 × 0,072 / (48 × 10^{-6}) = 3000 Па = 3 кПа. Но в состоянии равновесия дыхательной системы $P_{трансмур.}$ достигает только 0,5 кПа. Фактически существующее в легком поверхностное натяжение уменьшается благодаря сурфактанту – поверхностно-активному веществу, которое секретируется альвеолярными эпителиальными клетками II типа и выстилает альвеолярную поверхность.

Сурфактант состоит из фосфолипидов (85–90%) и белков (10%, половину из которых составляют 4 специфических для сурфактанта протеина: SP-A, SP-B, SP-C и SP-D), а также небольшой части угольного гидрата. В жидкости, выстилающей альвеолярное пространство изнутри, сурфактант с помощью белка SP-A превращается в трубчатый миелин, а липидные и протеиновые части разделяются. Под действием белков SP-B и SP-C липиды располагаются в виде мономолекулярного слоя, обращенного в полость альвеолы липофильными участками. Активное поверхностное действие сурфактанта приписывается отталкивающим межмолекулярным силам этих липофильных частей. Иначе говоря, поскольку молекулы сурфактанта с одного конца гидрофобны, а с другого – гидрофильны, действующие между ними силы молекулярного отталкивания противодействуют силам притяжения между молекулами воды, которые обуславливают поверхностное натяжение. Кроме того, эта жидкостная пленка, выстилающая альвеолы, сглаживает неровности альвеолярной стенки.

В легких сурфактант выполняет важные физиологические функции [23]:

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

Дефицит сурфактанта приводит к расстройствам дыхания, в отсутствие интенсивной терапии нередко вызывающим смерть, – например, к респираторному дистресс-синдрому новорожденных (РДСН) или острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) у взрослых. Достаточно эффективно применение искусственного сурфактанта как при РДСН, так и ОРДС.

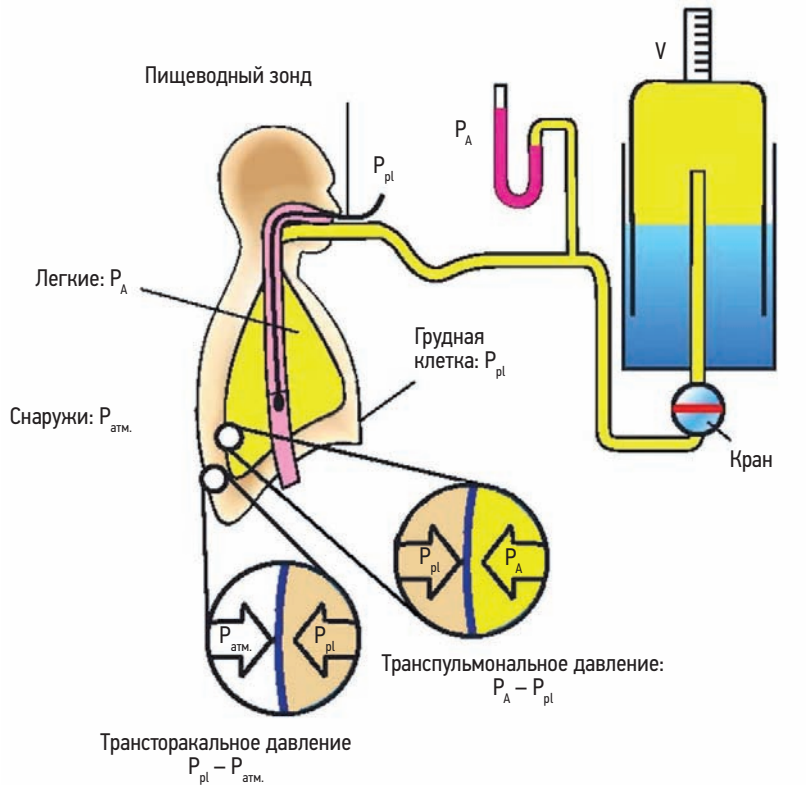
Крепление альвеол друг к другу является еще одним фактором, определяющим эластичность легких. Одни альвеолы, стремясь к спадению, растягивают соседние. Таким образом, коллапс альвеолы, имеющей меньший объем, предотвращается посредством эластической тяги (ретракции) окружающих альвеол, имеющих больший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

Эластические свойства грудной клетки и дыхательной системы

Грудная стенка

Эластичными свойствами обладают не только легкие, но и грудная стенка, которая состоит из костей грудной клетки, межреберных мышц, подлежащих мягких тканей и париетальной плевры. Но, в отличие от растяжимости легких, которая определяется пассивными структурными элементами и не зависит от напряжения дыхательных мышц, растяжимость мышц грудной клетки, как и любой другой скелетной мышцы, изменяется при напряжении. Следовательно, для измерения пассивной растяжимости грудной клетки необходимо, чтобы дыхательные мышцы не находились в состоянии напряжения. Способ измерения представлен на рис. 6. Кривые регистрируются при ненапряженной дыхательной мускулатуре и обозначаются как кривые растяжения покоя. После максимально глубокого выдоха (на

уровне остаточного объема легких – ООЛ) эластическая тяга изолированной грудной стенки направлена наружу. По мере того, как грудной объем увеличивается, направленная наружу эластическая тяга стенки снижается и падает до нуля при объеме грудной полости около 60% жизненной емкости легких (ЖЕЛ) (рис. 6). При дальнейшем расширении грудной клетки до уровня общей емкости легких (ОЕЛ) эластическая тяга ее стенки направляется внутрь. Растяжимость грудной клетки у здорового человека примерно соответствует растяжимости легких и равна 0,2 л/см вод. ст. Выраженное ожирение, обширный плевральный фиброз, кифосколиоз могут приводить к изменению растяжимости грудной клетки.



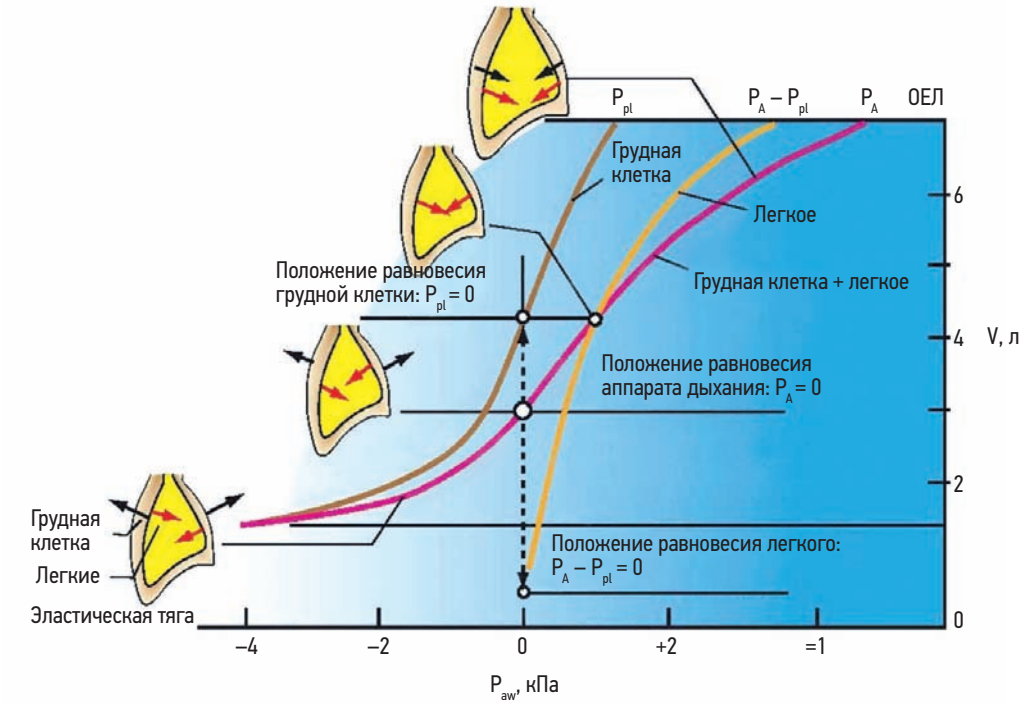


Рис. 6. Кривые «давление–объем» для легких, грудной клетки и дыхательной системы в целом (по Чучалин А.Г. и др., 2020 [6])
Примечание: V – объем легких; P_A – альвеолярное давление; P_{pl} – внутриплевральное давление; $P_{атм.}$ – атмосферное давление; P_{aw} – давление в дыхательной системе; ОЕЛ – общая емкость легких. Кривая для системы дыхания равна графической сумме кривых для легких и грудной клетки.

Дыхательная система

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

Из рис. 6 видно, что кривая растяжения покоя дыхательной системы в целом имеет S-образную форму (красная кривая), становится более плоской как в верхней, так и в нижней части. На уровне ОЕЛ эластическая тяга легких и грудной стенки суммируются, создавая большое давление всей дыхательной системы. На уровне ООЛ направленная наружу эластическая тяга грудной стенки значительно превосходит эластическую тягу легких, направленную внутрь. В результате в дыхательной системе возникает суммарное давление эластической тяги, направленное наружу. В конце спокойного выдоха (объем легких равен ФОЕ) эластическая тяга легких, направленная внутрь, уравновешена силой грудной клетки, направленной наружу. Таким образом, на уровне ФОЕ дыхательная система находится в равновесии. При этом плевральное давление (P_{pl}) отрицательно (около –0,5 кПа), а транспульмональное давление (P_{tp}), наоборот, положительное (0,5 кПа). На уровне ФОЕ дыхательная система проявляет самую высокую растяжимость.

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

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

Сопротивление дыхательных путей

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

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

где R – сопротивление, V′ – объемная скорость потока, ΔP – движущее давление.

При прохождении воздуха через трубку характеристики потока могут быть различными: ламинарный режим (при низких скоростях линии течения параллельны стенкам трубки), переходный (по мере возрастания скорости поток становится менее однородным с образованием завихрений в месте бифуркации трубки) и турбулентный режим (при очень высоких скоростях линии течения полностью теряют упорядоченность) (рис. 7).

В дыхательных путях могут встречаться все эти 3 режима, но наиболее характерным паттерном потока в условиях дихотомического разветвления трахеобронхиального дерева является переходный, тогда как ламинарным поток может быть лишь в мелких дыхательных путях. Будет поток ламинарным или турбулентным, можно предсказать, рассчитав число Рейнольдса (Re) [22]:

$$Re = \frac{2rV'd}{\eta}, \qquad (7)$$

где d – плотность газа, V′ – средняя скорость потока, r – радиус трубки, η – вязкость.

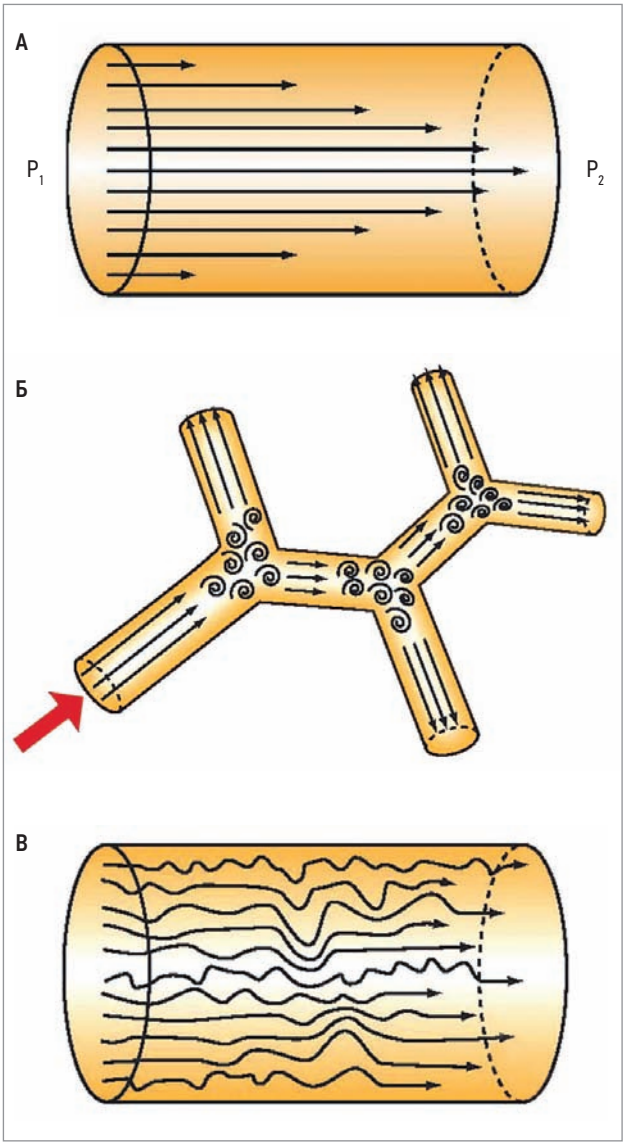


Рис. 7. Типы потоков воздуха в трубке: А – ламинарный поток; Б – переходный тип; В – турбулентный поток (по Чучалин А.Г. и др., 2020 [6])

При Re > 2000 поток турбулентный, когда Re < 2000 – ламинарный. При турбулентном потоке движущее давление пропорционально квадрату его скорости, тогда как при ламинарном потоке особенности совершенно иные: давление пропорционально скорости потока и описывается законом Пуазейля [22]:

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

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

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

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

Сопротивление потоку воздуха в дыхательном тракте

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

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

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

При одновременной регистрации с помощью пневмотахографа изменения V, V′ и P_{pl} (соответствуют изменению давления в пищеводе, измеряемому с помощью баллонного катетера) можно определить движущее давление. Если его разделить на соответствующее значение V′, то можно определить искомое R_{aw}. При спокойном дыхании движущее давление достигает 0,1 кПа и может существенно возрастать при учащенном дыхании. Соответственно, P_{pl} при вдохе снижается и становится еще более отрицательным, а при выдохе увеличивается и может даже стать положительным, что может приводить к сдавлению дыхательных путей, называемому динамической компрессией. У пациентов с повышенным R_{aw} компрессия дыхательных путей может наблюдаться уже при спокойном дыхании.

P_A и R_{aw} можно также измерить методом общей бодиплетизмографии.

При определении R_{aw} следует учитывать, что в дыхательной системе оно распределяется неравномерно. У взрослого при дыхании через рот на глотку и гортань приходится около 25% общего сопротивления, а из остающегося сопротивления около 80% – на долю внутригрудных крупных дыхательных путей (трахеи, долевых и сегментарных бронхов), и 20% – на долю периферических дыхательных путей с диаметром < 2 мм [22]. Мелкие дыхательные пути вносят незначительный вклад в общее сопротивление, так как их общая площадь поперечного сечения велика и, следовательно, сопротивление мало. Клинически это крайне важно, потому что заболевания легких часто начинаются с периферии. Измерение сопротивления дыхательных путей не является в этом случае хорошим диагностическим приемом для распознавания ранних стадий заболеваний. Должны применяться специальные диагностические методы исследования (такие как метод вымывания азота, импульсная осциллометрия).

Факторы, определяющие сопротивление дыхательных путей

На сопротивление воздухоносных путей существенное влияние оказывает объем легких. Бронхи растягиваются окружающей их легочной тканью, и их просвет увеличивается при увеличении объема легких, а сопротивление снижается [23]. Кроме того, такие факторы, как тонус гладкой мускулатуры, физические свойства (плотность, вязкость) газа также влияют на аэродинамическое сопротивление.

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

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

Клинические эффекты гелиокса

Гелиокс представляет собой смесь гелия (He) и кислорода (O_2). Плотность гелиево-кислородной смеси ниже плотности воздуха, а вязкость – наоборот, выше. Например, смесь 20% O_2 и 80% He имеет плотность 0,33 по отношению к воздуху и вязкость 1,08 по отношению к воздуху [24]. При вдыхании гелиево-кислородной смеси происходит снижение турбулентности потока в верхних дыхательных путях и увеличение скорости потока там, где турбулентность сохраняется. Преобразование турбулентного потока в ламинарный приводит к уменьшению сопротивления. В результате давление, необходимое для перемещения газа через дыхательные пути, уменьшается и разгружаются дыхательные мышцы. Применение гелиокса может быть особенно полезным у пациентов, имеющих сужение верхних дыхательных путей (например, частичную обструкцию трахеи) [25]. Причины положительного эффекта

гелиокса у больных с бронхиальной астмой (БА) и ХОБЛ остаются не до конца изученными [26–28], так как в отличие от верхних дыхательных путей, в бронхиолах, которые вносят существенный вклад в повышение общего сопротивления дыхательных путей, воздушный поток остается ламинарным. Эффективность гелиокса при астме может быть связана с преобразованием турбулентного потока в ламинарный в верхних дыхательных путях, суженных из-за избыточной секреции [23].

Форсированный выдох

Исследование функции легких с помощью форсированного экспираторного маневра впервые предложили *Тиффно* и *Пинелли* в 1947 г. [29]. Во время исследования испытуемый делает максимально глубокий вдох и резкий максимально глубокий выдох. Максимальная скорость экспираторного потока определяется эластичностью легких, которая обеспечивает прохождение воздуха по дыхательным путям и поддерживает просвет бронхов открытым, а также сопротивлением и диаметром дыхательных путей. С помощью маневра форсированного выдоха измеряют форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) и показатели объемной скорости воздушного потока (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – $ОФВ_1$, отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, максимальную усредненную объемную скорость – $СОС_{25–75}$, пиковую объемную скорость выдоха – $ПОС_{выд.}$). Из всех показателей наиболее важным является максимальный объем воздуха, который человек может выдохнуть за первую секунду маневра ФЖЕЛ – $ОФВ_1$. Он более или менее независим от усилия, приложенного во время маневра выдоха, и отражает свойства легких и дыхательных путей.

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

Петля «поток–объем»

Петля «поток–объем» – график зависимости объемной скорости потока от объема легких, состоит из двух половин: экспираторной и инспираторной, форма которых различна (рис. 8).

При форсированном экспираторном маневре сразу после быстрого подъема начинается линейное снижение скорости потока вплоть до окончания выдоха. Поэтому экспираторная кривая поток-объем обычно имеет форму почти прямоугольного треугольника, основанием которого является ФЖЕЛ, а вершина соответствует $ПОС_{выд.}$. После достижения пика скорость потока плавно снижается и становится нулевой при ООЛ; каждая точка этой части кривой определяет максимальную скорость потока при данном объеме легких. При форсированном выдохе P_{pl} становится положительным и превышает давление в мелких дыхательных путях, что вызывает их сдавление и ограничивает скорость воздушного потока (динамическая компрессия дыхательных путей) (рис. 9). Ограничение экспираторного потока достигается при умеренном усилии, и дальнейшее повышение усилия увеличивает скорость потока выдыхаемого воздуха только в начальной четверти ФЖЕЛ. При низких и средних объемах легких увеличение усилия не дает прироста потока. То есть при форсированном выдохе у любого человека существует ограничение максимальной скорости потока.

В отличие от выдоха, во время вдоха большее инспираторное усилие вызывает больший поток при всех уровнях ФЖЕЛ. Инспираторная кривая «поток–объем» является симметричной: максимальный

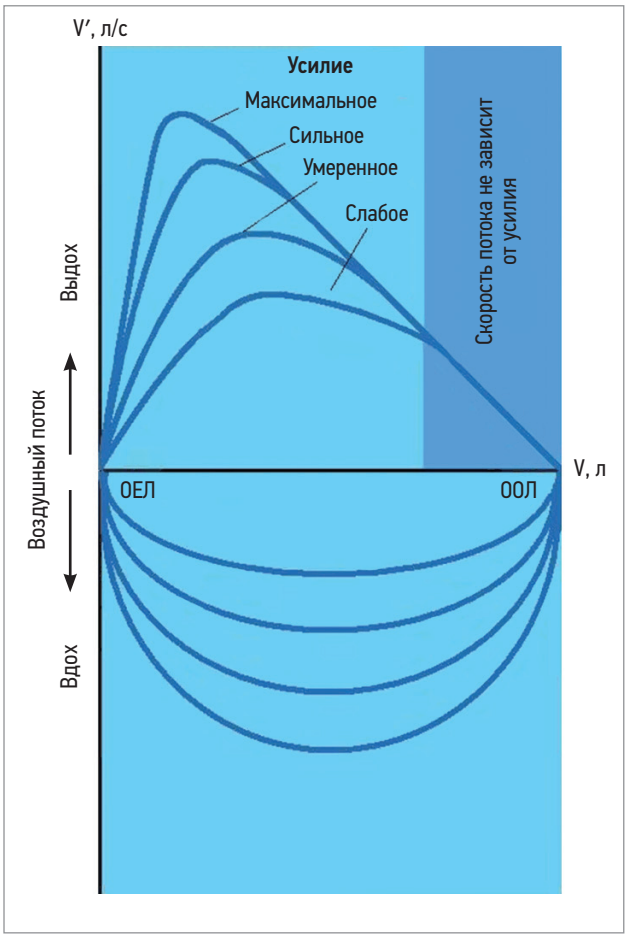


Рис. 8. Петли «поток–объем», полученные при выполнении форсированного маневра с различным усилием
Примечание: V′ – скорость воздушного потока; V – объем легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких.

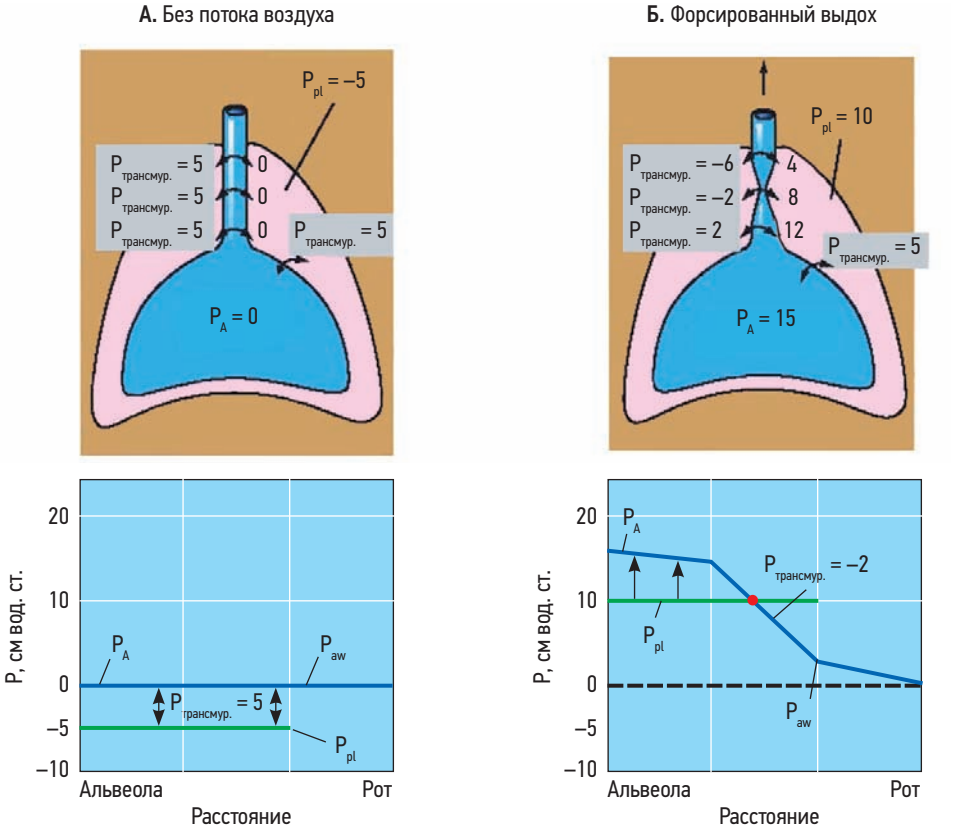


Рис. 9. Динамическая компрессия дыхательных путей: А – изменение давления в легких в конце вдоха или выдоха при отсутствии потока воздуха; Б – изменение показателей (по Чучалин А.Г. и др., 2020 [6])
Примечание: P_A – альвеолярное давление; P_{aw} – давление в дыхательных путях; $P_{трансмур.}$ – трансмуральное давление; P_{pl} – внутриплевральное давление. А – значения P_A и P_{aw} равны 0 (атмосферному давлению). Давление эластической тяги уравновешивается P_{pl}: $P_{трансмур.}$ в дыхательных путях держит их открытыми. Б – при форсированном выдохе P_A и P_{pl} становятся положительными. Возникает градиент давления между альвеолами и ротовой полостью, необходимый для экспираторного потока. Сопротивление дыхательных путей приводит к падению движущего давления по мере движения потока наружу. В результате P_{pl} превышает P_{aw}, возникает отрицательное $P_{трансмур.}$, которое сдавливает дыхательные пути (происходит их динамическая компрессия) и ограничивает скорость потока. Дальнейшее повышение экспираторного усилия не приводит к повышению скорости потока. Точка, в которой $P_{pl} = P_{aw}$, называется точкой равного давления, которая достигается тем скорее, чем меньше эластичность легких и чем выше сопротивление дыхательных путей.

инспираторный поток достигается приблизительно в средней ее точке.

Максимальная произвольная вентиляция легких

Функцию дыхательной системы в целом, включая мышечную силу, можно оценить с помощью максимальной произвольной вентиляция легких (МВЛ), при измерении которой определяют максимальный объем воздуха, который может быть перемещен за 1 мин. В ходе исследования испытуемый дышит так часто и глубоко, как только может. Время измерения обычно составляет 15 с, за исключением процедуры определения максимальной поддерживаемой вентиляции легких, которая занимает до 4 мин. В последнем случае вдыхаемый газ должен содержать углекислоту для предотвращения гипокапнии. При нейромышечных и неврологических заболеваниях, а также при выраженных вентиляционных нарушениях происходит снижение МВЛ. У пациентов с обструктивными нарушениями снижение МВЛ более выраженное по сравнению с теми, у кого отмечаются рестриктивные нарушения, поскольку при снижении объема легких частое поверхностное дыхание компенсирует нарушения вентиляции.

Результаты измерения существенно зависят от прилагаемого усилия и желания испытуемого. Поэтому в настоящее время для оценки МВЛ обычно используют эмпирическое уравнение [29]: МВЛ = 40 × $ОФВ_1$.

Работа дыхания

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

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

Работу дыхания измеряют путем непрерывной регистрации внутриплеврального (или внутрипищеводного) давления и сопутствующих ему изменений объема легких. Строится кривая «давление–объем».

При спокойном дыхании во время вдоха плевральное давление падает, объем легких становится выше ФОЕ, регистрируется кривая (АБС на рис. 10). Работа, затраченная на наполнение легких (вдох), равна площади под кривой и состоит из двух компонентов:

- один необходим для преодоления эластических сил (эластическое сопротивление при растяжении легких и грудной клетки) и представлен площадью ОАЕСДО на рис. 10;
- другой требуется для преодоления вязких сил (сопротивление дыхательных путей, вязкое сопротивление ткани и инерционное сопротивление) и представлен площадью АБСЕА на рис. 10. Инерционное сопротивление трахеобронхиального воздушного столба, легких и грудной стенки при спокойном дыхании составляет примерно 5% от общего неэластического сопротивления. При увеличении частоты дыхания инерционное сопротивление возрастает, однако остается относительно невеликим. Поэтому в механике дыхания его обычно не учитывают.

Произведенная против эластических сил работа (как у металлической пружины) «аккумулируется» и опять применяется для производства работы выдоха. Работа выдоха – это площадь АЕСВА (рис. 10), которая находится внутри площади ОАЕСДО. Отсюда следует, что при спокойном дыхании выдох происходит пассивно.

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

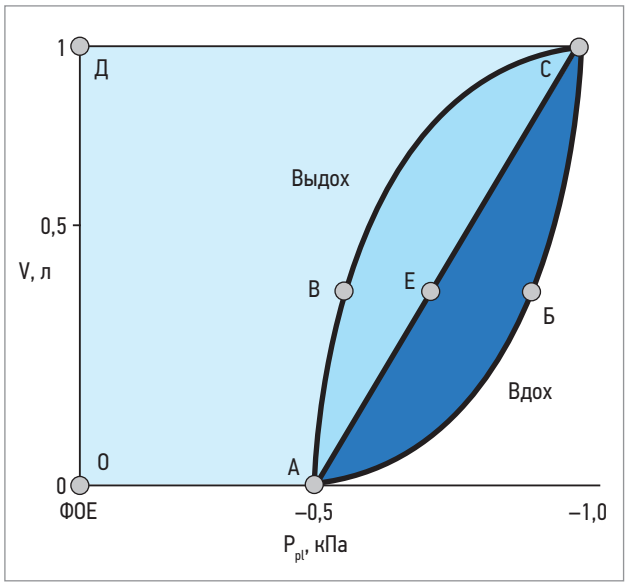


Рис. 10. Работа дыхания
Примечание: V – объем легких; P_{pl} – внутриплевральное давление; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких. Работа, необходимая для преодоления эластических (площадь ОАЕСДО) и вязких (площадь АБСЕА) сил, может быть определена для каждого дыхательного цикла.

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

В норме при спокойном дыхании потребление дыхательными мышцами O_2 и работа дыхания составляют незначительную часть энергозатрат организма. Так, потребление O_2 дыхательными мышцами в покое составляет не более 2–3% общего потребления кислорода (около 3 мл·мин$^{-1}$), а при нагрузке возрастает до 10–15% [31]. На преодоление эластического сопротивления приходится 65%, а неэластического – 35% всей работы дыхания. При патологии органов дыхания работа дыхания возрастает соответственно степени увеличения сопротивления дыхательных путей (например, при БА, ХОБЛ) или снижения растяжимости легких (например, при фиброзе легких). В первом случае повышается в основном неэластическая работа дыхания (увеличение площади АБСЕА), а во втором – эластическая (увеличение площади ОАЕСДО).

Литература

1. Исаев Г.Г. Физиология дыхательных мышц. В кн.: Физиология дыхания / Под ред. И.С. Бреслава и Г.Г. Исаева. СПб.: Наука, 1994. 178–197.

2. Чучалин А.Г., Покровский В.М. Дыхание. В кн.: Физиология человека / Под ред. В.М. Покровского и Г.Ф. Коротько. 3-е изд. М.: Медицина, 2011. 347–385.

3. Green M., Moxam J. The respiratory muscles. J. Clin Sci (Lond). 1985; 68 (1): 1–10. doi: 10.1042/cs0680001.

4. Козлов В.И., Цветкова Т.Ю. Биомеханика подвижности ребер при дыхательных экскурсиях грудной клетки. Морфология. 2020. 158 (4–5): 109–115. doi: 10.34922/AE.2020.158.4.016.

5. Уэст Дж. Физиология дыхания. Основы. М.: Мир, 1988.

6. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Черняк А.В., Науменко Ж.К., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В. Физиология дыхания. В кн.: Фундаментальная и медицинская физиолигия. Учебник для студентов высших учебных заведений. В 3 т. Т. 3 / Под ред. А.Г. Камкина. М.: Де'Либри, 2020. 252–323.

7. Flaminiano L.E., Celli B.R. Respiratory muscles testing. Clinics Chest Med. 2001; 22: 661–677. doi: 10.1016/s0272-5231(05)70059-9.

8. Laveneziana P., Albuquerque A., Aliverti A., Babb T., Barreiro E., Dres M., Dubé B.P., Fauroux B., Gea J., Guenette J.A., Hudson A.L., Kabitz H.J., Laghi F., Langer D., Luo Y.M., Neder J.A., O'Donnell D., Polkey M.I., Rabinovich R.A., Rossi A., Series F., Similowski T., Spengler C.M., Vogiatzis I., Verges S. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. Eur Respir J. 2019; 53 (6): 1801214. doi: 10.1183/13993003.01214-2018.

9. NHLBI Workshop on Respiratory Muscle Fatigue: Report of the Respiratory Muscle Fatigue Workshop Group. Am Rev Respir Dis. 1990; 142 (2): 474–480. doi: 10.1164/ajrccm/142.2.474.

10. Roussos C. Respiratory muscle fatigue and ventilatory failure. Chest. 1990; 97 (3 Suppl): 89S–96S. doi: 10.1378/chest.97.3_supplement.89s.

11. Wang X, Jiang T, Reid D, et al: Ventilatory muscle injury. In Hamid Q, Shannon J, Martin J, editors: Physiologic basis of respiratory disease, Hamilton, Ontario, 2005, BC Decker, 639–647.

12. Cohen C.A., Zagelbaum G., Gross D., Roussos C., Macklem P.T. Clinical manifestations of inspiratory muscle fatigue. Am J Med. 1982; 73 (3): 308–316.

13. Efthimiou J., Fleming J., Spiro S.G. Sternomastoid muscle function and fatigue in breathless patients with severe respiratory disease. Am Rev Respir Dis. 1987; 136 (5): 1099–1105. doi: 10.1164/ajrccm/136.5.1099.

14. Vassilakopoulos T., Zakynthinos S., Roussos C. The tension-time index and the frequency/tidal volume ratio are the major pathophysiologic determinants of weaning failure and success. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 158(2): 378–385. doi: 10.1164/ajrccm.158.2.9710084.

15. Epstein S. An overview of respiratory muscle function. Chest Clin North Am 1994; 15 (4): 619–639.

16. Decramer M., Lacquet L.M., Fagard R., Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 150 (1): 11-16. doi: 10.1164/ajrccm.150.1.8025735.

17. Schols A.M., Soeters P.B., Mostert R., Pluymers R.J., Wouters E.F. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a placebo-controlled randomized trial. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152 (4 Pt 1): 1268–1274. doi: 10.1164/ajrccm.152.4.7551381.

18. McParland C., Khrishnan B., Wang Y., Gallagher C. Inspiratory muscle weakness and dyspnea in chronic heart failure. Am Rev Respir Dis. 1992; 146 (2): 467–472. doi: 10.1164/ajrccm/146.2.467.

19. Birch T.B. Neuromuscular Disorders in the Intensive Care Unit. Continuum (Minneap Minn). 2021; 27 (5): 1344–1364. doi: 10.1212/CON.0000000000001004.

20. Similowski T., Duguet A., Prodanovic H., Straus C. Exploration du diaphragme en réanimation. Réanimation. 2003; 12: 6–18.

21. Hogg J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2004; 364 (9435): 709–721. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16900-6.

22. Гриппи М.А. Патофизиология легких. М.: Бином, 2022.

23. Henderson W., Paré P.A., Ayas N.T. Respiratory system mechanics and energetics. In: Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 2015. 76–91.

24. Lumb A., ed. Elastic forces and lung volumes. In Nunn's applied respiratory physiology, ed 6, Italy, 2009, Elsevier, 25–38.

25. Curtis J.L., Mahlmeister M., Fink J.B., Lampe G., Matthay M.A., Stulbarg M.S. Helium-oxygen gas therapy: use and availability for the emergency treatment of inoperable airway obstruction. Chest 1986; 90 (3): 455–457. doi: 10.1378/chest.90.3.455.

26. Colebourn C.L., Barber V., Young J.D: Use of helium-oxygen mixture in adult patients presenting with exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Anaesthesia 2007; 62 (1): 34–42. doi: 10.1111/j.1365-2044.2006.04897.x.

27. Rodrigo G.J., Rodrigo C., Pollack C.V., Rowe B. Use of helium-oxygen mixtures in the treatment of acute asthma: a systematic review. Chest 2003; 123 (3): 891–896. doi: 10.1378/chest.123.3.891.

28. Maggiore S.M., Richard J-C.M., Abroug F., Diehl J.L., Antonelli M., Sauder P., Mancebo J., Ferrer M., Lellouche F., Lecourt L., Beduneau G., Brochard L. A multicenter, randomized trial of noninvasive ventilation with helium-oxygen mixture in exacerbations of chronic obstructive lung disease. Crit Care Med. 2010; 38 (1): 145–151. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b78abe.

29. Tiffeneau R., Pinelli A. Air circulant et air captif dans l'exploration de la fonction ventilatrice pulmonaire, Paris Medical, 1947; 37 (52): 624–628.

30. Luks A.M.., Glenny R.W. Clinical Exercise Testing. In: Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 2015. 436–457.

31. Aaron E.A., Seow K.C., Johnson B.D., Dempsey J.A. Oxygen cost of exercise hyperpnea: implications for performance. J Appl Physiol (1985). 1992; 72 (5): 1818–1825. doi: 10.1152/jappl.1992.72.5.1818.

Информация об авторах

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: achi2000@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000- 0002-2001-5504*)

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-4044-674X*)

Козлов Валентин Иванович – д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой анатомии человека медицинского факультета ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; тел.: +7 (495) 434-50-55; e-mail: kozlov-vi@rudn.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-6332-748X*)

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, академик РАН; заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; директор НМИЦ по профилю «пульмонология», главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524, ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-5999-2150*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-114-128

ГЛАВА 4. КРОВООБРАЩЕНИЕ И РЕГУЛЯЦИЯ ВОДНОГО БАЛАНСА В ЛЕГКИХ

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

CHAPTER 4. CIRCULATION AND REGULATION OF WATER BALANCE IN THE LUNGS

Galina V. Nekludova, Zhanna K. Naumenko, Zaurbek R. Aisanov

Основными функциями легочного кровообращения являются:

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

Морфологическое строение легочного кровообращения идеально приспособлено для выполнения этих функций. Практически весь объем сердечного выброса контактирует с альвеолярным газом, при этом толщина альвеолярно-капиллярной мембраны составляет около 1–2 мкм, время контакта газа с кровью – около 0,75–1 с, площадь контакта – около 50–70 м^2. Структура альвеолярно-капиллярной мембраны такова, что расстояние, которое должны преодолеть кислород (O_2) и углекислый газ (CO_2), чтобы произошел газообмен, составляет $^1/_{10}$ часть расстояния, которое необходимо преодолеть этим газам в периферических тканях.

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

Анатомия

Легочное кровообращение

Легочное кровообращение начинается с легочной артерии (ЛА), отходящей от правого желудочка, и заканчивается легочными венами (ЛВ), которые впадают в левое предсердие (ЛП). Легочное кровообращение обеспечивают ствол легочной артерии, правая и левая основные ЛА и их долевые ветви, внутрилегочные артерии, крупные эластические артерии, мелкие артерии мышечного типа, артериолы, капилляры, венулы и большие ЛВ. В зависимости от функциональных особенностей легочные сосуды подразделяют на экстраальвеолярные и альвеолярные. Кроме того, учитывая, что многие мелкие сосуды участвуют в регуляции обмена жидкости, выделяют *легочную микроциркуляцию*. Анатомические границы экстраальвеолярных и альвеолярных артерий, сосудов, участвующих в микроциркуляции, не определены. Вероятно, эти границы не постоянны, а изменяются в зависимости от объема легкого, уровня интраплеврального и интерстициального давления.

Диаметр ствола ЛА, отходящего от ПЖ, равен примерно 3 см и имеет длину 5 см. Ствол ЛА делится на две основные легочные артерии. Правая основная ЛА немного шире и длиннее, чем левая. Правая основная артерия делится на 2 ветви: 1-я, более широкая и расположенная чуть ниже второй, кровоснабжает среднюю и нижнюю доли легкого, 2-я ветвь – верхнюю долю легкого. Левая основная артерия располагается выше главного бронха до уровня 1-го деления, а затем спускается вниз за бронхом. В более низких отделах деление артериального русла и справа и слева очень разнообразно. Легочные артериальные сосуды и бронхи заключены в одной и той же соединительнотканной оболочке и вместе достигают самых мелких своих единиц (капилляров и альвеол). ЛВ также расположены в соединительнотканной оболочке, но не в той, в которой прослеживаются легочные артериальные сосуды и бронхи.

Легочное артериальное кровообращение имеет два вида ветвей: обычные ветви, которые сопровождают воздухоносные пути, и дополнительные артерии (более узкие), являющиеся самостоятельными единицами. Все дополнительные артерии расположены интрапульмонально и обнаруживаются там, где находятся концы дыхательных бронхиол. Вклад этих сосудов в кровоснабжение составляет около 25% от всего кровоснабжения в области ворот легкого и 40% на периферии. Дополнительные артерии находятся главным образом в местах расположения дыхательных бронхиол, альвеолярных трубочек и альвеол, т. е. самых мелких дыхательных единиц, участвующих в газообмене [1]. Значительный рост обычных и дополнительных артерий наблюдается в первые 18 мес. после рождения и сопровождается развитием альвеолярных трубочек и альвеол [2, 3]. Появление новых обычных артерий, как правило,

заканчивается в 18 мес., тогда как увеличение числа новых дополнительных артерий продолжается приблизительно до 8 лет. Поскольку к этому возрасту все альвеолы уже сформированы, дополнительные артерии являются вспомогательными сосудами, несущими кровь к терминальным отделам дыхательных путей и, таким образом, представляют собой важнейший источник коллатерального кровотока в участках, где происходит газообмен.

Легочное сосудистое сопротивление составляет приблизительно $^{1}/_{10}$ часть системного периферического сосудистого сопротивления. Низкое сосудистое сопротивление легочного кровообращения является результатом морфологических особенностей строения ЛА и ЛВ в сочетании с низким тонусом сосудов. Стенки ЛА и ЛВ содержат в своей структуре гораздо меньше гладкой мускулатуры, чем сосуды того же диаметра в других органах, причем гладкая мускулатура в легочных сосудах распределена менее равномерно [4]. В стенках ЛА больше гладкой мускулатуры, чем в ЛВ [5].

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

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

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

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

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

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

Бронхиальное кровообращение

Отдельную систему кровообращения составляют бронхиальные артерии, кровоснабжающие воздухоносные пути вплоть до терминальных бронхиол. Кроме того, эти сосуды обеспечивают приток крови к трахее, нервным волокнам, лимфатическим узлам [16, 17]. Объем бронхиального кровообращения составляет менее 3% сердечного выброса. Дренаж бронхиальных сосудов в легочную циркуляцию и в крупные вены имеет сложное строение. Установлены взаимосвязи между бронхиальными артериями, прекапиллярами, капиллярами и посткапиллярами [18]. Бронхиальное кровообращение наиболее развито в эмбриональном периоде, и вносит свой вклад в газообмен при многих врожденных пороках сердца. Установлено, что нормальное легкое взрослого человека остается жизнеспособным и без бронхиального

кровообращения (как и без иннервации), например в случае пересадки легкого. При некоторых заболеваниях легких, таких как фиброзирующий альвеолит, карциноматоз легкого, происходит значительное увеличение количества и размеров бронхиальных артерий [19, 20]. В настоящее время многими исследователями признается возможность неоваскуляризации системной циркуляции в легких после обструкции ЛА [16, 20].

Количество и места отхождений бронхиальных артерий у взрослого человека весьма разнообразны. При исследовании 150 умерших человек *E.W. Cauldwell et al.* [21] установили, что большинство бронхиальных артерий отходили непосредственно от аорты, в более чем 40% случаев две артерии подходили к левому легкому и одна артерия – к правому легкому. В некоторых случаях правая бронхиальная артерия отходила от первой межреберной артерии. В легком бронхиальные артерии располагаются в соединительной ткани, окружающей бронхи. Обычно две или три артерии, образуя анастамозы между собой, формируют перибронхиальные сплетения, которые сопровождают воздухоносные пути.

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

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

Микроциркуляция в легких

В межальвеолярных стенках легочные капилляры образуют сложную сеть с элементами паренхиматозной соединительной ткани, состоящей из коллагеновых и эластических волокон [25]. Легочные капиллярные сети последовательно опутывают одну альвеолу за другой. Кровообращение в капиллярах начинается в тот момент, когда интракапиллярное давление превышает альвеолярное. Эндотелий капилляров состоит из одного слоя эндотелиальных клеток. Как эндотелий, так и альвеолярный эпителий I и II типа расположены на собственных базальных мембранах. В одних участках капиллярной сети (> 50% периметра капилляров) эндотелиальная и эпителиальная базальные мембраны спаяны между собой, образуя тонкую часть альвеолярно-капиллярной мембраны. В этом участке происходит газообмен. Тонкий участок альвеолярно-капиллярной мембраны состоит из соединительнотканных элементов (в основном из коллагена I и IV типа), обеспечивающих структурную поддержку [26]. В другой половине капиллярной сети 2 мембраны разделены промежуточной прослойкой, состоящей из коллагеновых, эластических волокон и протеогликанов – это толстая часть альвеолярно-капиллярной мембраны. В этой части мембраны происходит обмен транскапиллярной жидкости [26]. Барьер между альвеолярным воздушным пространством и просветом капилляра состоит из альвеолярного эпителия, базальных мембран эпителия и эндотелия, межклеточного пространства и эндотелия.

Легочная гемодинамика

Давление в легочной артерии

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

Измерить давление в ЛА позволяет метод катетеризации с определением давления заклинивания

[28]. Через правые отделы сердца катетер с раздувающимся баллончиком на конце проводят в ЛА, а затем в периферическую артерию до тех пор, пока он не перекроет эту артерию. Давление, измеренное на конце катетера, называется давлением заклинивания (P_{PW}) [29, 30]. Обычно P_{PW} составляет 5–10 мм рт. ст. и отражает давление в ЛП (P_{LA}). Точное месторасположение катетера с баллончиком в легком влияет на значения P_{PW}. Так в зоне I, где альвеолярное давление (P_A) > P_{PA} > венозного давления (P_{PV}), поток крови через альвеолярные сосуды будет минимальным. В зоне II, где $P_{PA} > P_A > P_{PV,}$ поток крови линейно увеличивается. Если катетер окажется в верхушках легких (в зоне I или II), то P_{PW} будет отличаться от P_{LA}, так как высокое альвеолярное давление перекрывает давление в сосудах. В зоне III, где $P_{PA} > P_{PV} > P_A$, P_{PW} наиболее точно соответствует P_{LA} [31, 32].

Сопротивление в легочной артерии

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

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

где $\dot{Q}T$ – поток в легочной артерии, P_{PA} – среднее давление в ЛА, P_{LA} – среднее давление в ЛП, которое чаще равняется P_{PW}. PVR выражается в мм рт. ст.$\cdot$л$^{-1}\cdot$мин$^{-1}$ или в дин$\cdot$с$\cdot$см$^{-5}$ (чтобы перевести PVR в дин$\cdot$с$\cdot$см$^{-5}$, необходимо PVR в мм рт. ст.$\cdot$л$^{-1}\cdot$мин$^{-1}$ умножить на 1 332). Нормальное PVR составляет 0,1 мм рт. ст.$\cdot$л$^{-1}\cdot$мин$^{-1}$ или 100 дин$\cdot$с$\cdot$см$^{-5}$, что составляет приблизительно $^{1}/_{10}$ часть общего системного сосудистого сопротивления. PVR зависит от многих внешних факторов, которые не учитываются в уравнении (1), – например, от объема легкого, при увеличении котрого одна часть мелких сосудов расширяется, а другая – сжимается.

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

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

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

PVR, рассчитанное с помощью уравнения (2), также не может точно соответствовать реальному сопротивлению: сосуды не являются твердыми трубками, а подвержены растяжению, а форменные элементы крови составляют негомогенную жидкость в сосудах. Кроме того, сопротивление зависит от интраваскулярного давления, объема крови и объема легкого.

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

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

Диаметр любого сосуда зависит от разницы интраваскулярного (Piv) и периваскулярного (Pi) давления. Эта разница давлений (Piv – Pi) определяет диаметр сосуда в силу растяжимости сосудистой стенки. Так повышение Piv (например, при росте давления в ЛП) приводит к расширению легочных сосудов. Снижение Pi также расширяет легочные сосуды. Piv зависит от P_{PA} и P_{LA}, Pi – от структур, окружающих сосудистое русло. Pi, которому подвергаются крупные экстрапульмональные сосуды, приблизительно равно плевральному давлению. Интрапульмональные сосуды подразделяются на 3 типа в зависимости от Pi: экстраалвеолярные, альвеолярные и угловые [27]. Это функциональная, а не анатомическая классификация. Анатомически экстраальвеолярные сосуды являются пре- и посткапиллярами, а альвеолярные – капиллярами.

Экстраальвеолярные сосуды

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

Альвеолярные сосуды

Эти сосуды (капилляры) располагаются в межальвеолярных перегородках. Они окружены альвеолами; их диаметр зависит от альвеолярного давления, а не от плеврального [34]. На вдохе, когда давление внутри альвеол повышается, капилляры сжимаются [35]. На выдохе из-за поверхностного натяжения альвеолярной жидкости происходит выравнивание давления внутри альвеол и капилляров, но обычно давление внутри капилляров все же ниже, чем альвеолярное, но выше, чем давление вокруг экстраальвеолярных сосудов [27].

Угловые сосуды

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

Влияние различных факторов на легочное сосудистое сопротивление

Трансмуральное давление

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

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

Объем легкого

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

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

Вязкость

Из уравнения (2) следует, что повышение вязкости крови приводит к увеличению сосудистого сопротивления. Основной фактор, определяющий вязкость крови, – гематокрит [40]. Кроме того, вязкость зависит от способности красных клеток крови к деформации в легочных микрососудах и от вязкости плазмы [41]. Повышение вязкости крови приводит к повышению PVR и P_{PA}. Хотя спорно, что полицитемия, вызванная гипоксией при подъеме выше уровня моря, является основным фактором повышения сопротивления.

Растяжимость легочных сосудов

Зависимость давления в системе легочной артерии от объема крови

В системе ЛА объем крови составляет приблизительно 10% от общего. Распределение крови в артериальных, венозных сосудах и капиллярах не одинаково. Функциональными методами исследования было показано [42], что у человека объем крови в капиллярах равен примерно 75 мл, что составляет 10–20% всего объема крови в легких. Однако в экспериментах на животных было установлено, что объем крови в капиллярах составляет 60–200 мл, или $^1/_3$ всего легочного кровотока [26, 28]. Зависимость между давлением в легочных сосудах и объемом крови носит линейный характер при низких уровнях давления, но становится нелинейной при более высоких значениях давления. В этом случае мелкие сосуды вносят значительный вклад в повышение давления.

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

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

Изменения сосудистой растяжимости

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

Легочная перфузия

Легочные микрососуды делятся на два типа: рекуррентные сосуды (микрососуды, которые в обычных условиях находятся в спавшемся состоянии, но при повышении трансмурального давления рас-

ширяются и наполняются кровью) и перфузируемые микрососуды, которые способны к дилатации при повышении трансмурального давления. Какие из микрососудов включатся в процесс кровообращения при тех или иных обстоятельствах, до конца не ясно. Однако известно, что в верхушке легкого (в зоне I) при повышении трансмурального давления преобладают рекуррентные капилляры [36], так как сосуды здесь сжаты. В зоне II в кровообращение включаются и рекуррентные сосуды, и капилляры, способные к дальнейшей дилатации [36, 45]. В этой области отмечается неравномерная перфузия. В зоне III, вероятно, преобладают перфузируемые микрососуды, способные к перерастяжению [36], и имеет место более постоянная перфузия.

Региональное распределение микроциркуляции

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

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

В зоне II, где $P_{PA} > P_A > P_{PV}$, поток крови прогрессивно увеличивается от участков в легком, где $P_{PA} = P_A$, к участкам, на которых $P_{PA} > P_A$.

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

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

Так как внутрисосудистое давление преобладает, то у здоровых лиц в обычных условиях зона I отсутствует даже в вертикальном положении. Большая часть легочной ткани соответствует зоне III и только самая верхняя область – зоне II. Снижение внутрисосудистого давления (геморрагический шок или положительное давление в конце выдоха повышает внутриальвеолярное давление) увеличивает зону II и, возможно, создает условия зоны I.

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

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

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

Механическое воздействие и легочная циркуляция

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

Напряжение сдвига

Поток крови параллельно поверхности сосудистой стенки приводит к возникновению касательного напряжения от трения крови о стенки сосуда. Ответ эндотелиальных клеток на напряжение сдвига заключается в ремоделировании сосудов, модуляции гемостаза и тромбоза, воспаления посредством экспрессии хемотаксических и адгезивных молекул на поверхности клеточной мембраны, изменении функции гладкомышечных клеток за счет высвобождения ва-

зодилатирующих и вазоконстрикторных факторов. В нормальных физиологических условиях напряжение сдвига является важным механизмом сосудистой регуляции [53]. В прямолинейной части сосудистого русла, где кровоток не нарушен, среднее значение напряжения сдвига составляет 10–70 дин/см^2 [54]. Кровоток в области бифуркации сосудистого русла не прямолинеен, приводит к формированию вихрей, в этих участках пик напряжения сдвига может превышать 100 дин/см^2 [55, 56].

Циклическое растяжение

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

Влияние гипоксии на микроциркуляцию в легких

Альвеолярная гипоксия, т. е. парциальное давление (напряжение) O_2 (PO_2) в альвеолах < 70 мм рт. ст., приводит к вазоконстрикции мелких сосудов легких [60]. В экспериментах на изолированных легких при вентиляции альвеол различными газовыми смесями было показано, что наиболее важным стимулом вазоконстрикции является альвеолярная гипоксия, а не снижение напряжения кислорода в артериальной крови [28]. В ответ на альвеолярную гипоксию происходит сужение прекапиллярных сосудов, что приводит к повышению сопротивления [61–63]. В ответ на повышение давления (из-за повышения сопротивления прекапилляров) крупные артерии расширяются [64]. Вазоконстрикторное действие гипоксии на мелкие сосуды легкого уникально, в большом круге кровообращения гипоксия напротив приводит к дилатации микрососудов. Этот механизм регуляции кровотока направлен на то, чтобы снизить приток крови к плохо вентилируемым альвеолам и повысить – к участкам с нормальной вентиляцией.

До настоящего времени остается нерешенным вопрос о влиянии нейрогуморальных факторов на мелкие сосуды легкого в условиях гипоксии. Было показано, что сохраняется сосудосуживающий ответ изолированных легочных артерий малого диаметра на гипоксию. Такие нейрогуморальные медиаторы, как катехоламины, гистамин, ангиотензин II, тромбоксан, лейкотриены C4 и D4, эндотелин и другие факторы [28], могут повлиять на величину сосудистого ответа на гипоксию, изменяя тонус сосудов. Возможно, имеются сложные взаимоотношения между этими медиаторами [65].

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

Повышение сосудистого сопротивления, вызванного гипоксией, вероятно, связано с увеличением концентрации ионов водорода (H^+) в плазме гладкомышечных клеток легочных сосудов [69] и с повышением парциального давления (напряжения) диоксида углерода (PCO_2), однако PCO_2 оказывает свой эффект через влияние на pH [70, 71]. Повышение концентрации ионов H^+ в клетках гладкой мускулатуры и повышение PCO_2 – важные внутриклеточные сигналы, которые являются посредниками между актином и миозином, что изменяет сосудистый тонус.

Гипоксическая легочная вазоконстрикция является результатом и непрямого действия различных медиаторов. Известно, что у людей простациклин (PGI_2) и оксид азота (NO) снижают вазоконстрикторную реакцию в ответ на гипоксию, что может привести к гипоксемии [72]. Вазодилатирующий эффект NO опосредуется через вазодилатирующее действие ацетилхолина. Ингибиторы циклооксигеназы (например, индометацин) повышают вазоконстрикторный ответ на гипоксию [73] за счет предотвращения выработки простациклина. Повышение давления в ЛП и увеличение объема крови может предотвратить индуцированное гипоксией сужение легочных сосудов [74].

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

При непосредственном вазоконстрикторном действии гипоксии на гладкомышечные клетки сосудистой стенки происходит уменьшение продукции активных форм кислорода, снижение окислительного фосфорилирования, происходит блокирование калиевых каналов и открытие кальциевых каналов [77–80]. Повышение внутриклеточной концентрации кальция возможно как за счет увеличения притока Ca^{2+} в клетку, так и за счет его высвобождения из внутриклеточных депо. Ионы Ca^{2+}, взаимодействуя с кальмодулином, активизируют миозин, что и приводит к сокращению гладкой мускулатуры и вазоконстрикции [81].

Нервная регуляция сосудистого сопротивления в легких

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

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

Гуморальная регуляция легочного сосудистого сопротивления

Множество медиаторов вазоконстрикции (норадреналин, ангиотензин II, гистамин, эндотелин, серотонин, тромбоксан, лейкотриены C4 и D4, факторы активации тромбоцитов) [27, 86] связываются с рецепторами на гладкомышечных клетках легочных сосудов и вызывают сокращение гладкой мускулатуры. Аналогично периферической циркуляции изменения легочного сосудистого тонуса, вызванные медиаторами вазоконстрикции, регулируются NO [87]. Вазодилатирующими веществами являются ацетилхолин (который опосредует свои эффекты через высвобождение NO), брадикинин (который оказывает прямое и NO-зависимое действие), простациклин и простагландин E_1 [87]. Важно отметить, что выраженность эффекта действия вазоконстрикторов и вазодилататоров зависит от исходного уровня сосудистого тонуса.

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

Обмен жидкости и растворенных веществ в легких

Транскапиллярный обмен жидкости

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

Уравнение Старлинга описывает фильтрацию жидкости через капиллярную мембрану.

$$Jv = LpS[(P_C - P_i) - \sigma d(\pi c - \pi i)], \quad (3)$$

где Jv – транскапиллярная фильтрация (в $см^3/с$), Lp – гидравлическая проводимость мембраны, S – площадь поверхности мембраны, P_C – гидростатическое давление в микрососудах, P_i – интерстициальное гидростатическое давление, πc – коллоидно-осмотическое давление в плазме крови, πi – коллоидно-осмотическое давление в интерстициальной жидкости, σd – осмотический коэффициент отражения сосудистой стенки (σd = 0, если мембрана свободна проницаема для молекул; σd = 1, если мембрана не проницаема для этого типа молекул). LpS определен как капиллярный коэффициент фильтрации [91, 92].

Градиент P_C направлен из капилляра в интерстиций, а градиент P_i – внутрь капилляра. Направление движения и количество жидкости, проходящей через капиллярную мембрану, определяется суммой гидростатических и коллоидно-осмотических давлений (P_C + πi составляют движущую силу для фильтрации, а πc + P_i – для абсорбции жидкости). При снижении P_C наиболее вероятно, что фильтрация произойдет в артериальном, а абсорбция – в венозном конце капилляра. При расширении капилляра P_C увеличивается, что усиливает фильтрацию, а при сужении капилляра уменьшается, что усиливает абсорбцию. Около 2–5% плазы, находящейся в легком, фильтруются; 80–90% – абсорбируются обратно в капилляры и венулы. Оставшаяся в интерстиции жидкость поступает в лимфатическую систему [90, 93]. В норме P_C равно 10 мм рт. ст., P_i составляет 3 мм рт. ст., πc – 25 мм рт. ст., πi – 19 мм рт. ст. [93].

Диффузия – основной процесс транспорта газов и жидкости через альвеолярно-капиллярную мембрану, который описывается уравнением:

$$J = DA\frac{dc}{dx}, \quad (4)$$

где J – поток или количество вещества, перенесенного в единицу времени; D – проницаемость мембраны для специфических молекул; A – площадь проницаемого участка альвеолярно-капиллярной мембраны; dc/dx – градиент концентрации вещества.

Кроме того, диффузия может быть описана таким уравнением:

$$J = PS (Civ – Ci), \quad (5)$$

где P – капиллярная проницаемость вещества, S – площадь капиллярной поверхности, Civ – интракапиллярная концентрация вещества, Ci – концентрация вещества в промежуточной жидкости.

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

Микроциркуляторное русло и обмен жидкости и растворенных веществ

Эндотелий легочных капилляров представляет собой сплошную выстилку сосуда большой протяженностью, поэтому на капиллярном уровне происходит преимущественно транспорт жидкости и растворов за счет диффузии и фильтрации. Имеется несколько способов транспорта воды и растворенных веществ через эндотелий: трансцеллюлярный, везикулярный путь, парацеллюлярный путь (между клетками через малые и большие поры) и путь за счет формирующихся плазмалеммных каналов. Растворимые молекулы, такие как CO_2 и O_2, быстро диффундируют по всей эндотелиальной поверхности. Вода также свободно преодолевает всю площадь поверхности мембраны с помощью водных каналов [95, 96].

Поверхность эндотелиальных клеток со стороны просвета капилляра покрыта гликокаликсом. Гликокаликс представляет собой структурный барьер для транспорта молекул. Гликокаликс эндотелиальных клеток легочных сосудов значительно толще гликокаликса эндотелиальных клеток системных сосудов [97–99]. Гликокаликс состоит из гликозаминогликанов и гликопротеидов.

Альвеолярный эпителий представлен клетками I и II типа, выстилает альвеолы и является барьером на пути проникновения воды и растворенных в ней веществ в альвеолы. Большинство нерастворимых липидных молекул не преодолевают эпителиальный барьер. Вода и ионы могут проникать через этот барьер очень ограничено, тогда как низкомолекулярные жирорастворимые вещества, такие как O_2 и CO_2, свободно проходят через альвеолярный эпителий. Транспорт жидкости через альвеолярный эпителий происходит гораздо труднее, чем через эндотелий легочных капилляров. Кроме того, в альвеолярном эпителии функционирует ионный транспорт, позволяющий активно перекачивать жидкость из альвеолярного пространства в интерстиций.

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

Лимфатическая система легких

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

Легочная интерстициальная ткань

Градиент давления от альвеол к интерстициальному пространству составляет основу для интерстициального дренажа жидкости, фильтрующейся через микрососуды [103–105]. Отфильтрованная жидкость движется по градиенту давления в соединительную ткань, окружающую легочную артерию, дыхательные пути и вены [90]. Когда фильтрация жидкости превышает возможности лимфатической системы, жидкость в первую очередь накапливается в пространстве вокруг крупных легочных сосудов, где давление гораздо ниже [106].

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

Особенностью интерстициальной ткани легкого является ее способность впитывать жидкость,

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

Патогенез отека легкого

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

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

Механизмы отека легкого

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

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

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

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

Повышение сосудистой проницаемости уменьшает сопротивление транспорту жидкости и белков через капиллярную мембрану. В этом случае, при формировании отека легкого концентрация белка в альвеолярном пространстве приблизительно равна концентрации белка в плазе (например, при остром респираторном дистресс-синдроме – ОРДС). В случае гидростатического отека легкого (когда отек связан с повышением гидростатического давления в капиллярах легкого, а не с повреждением эндотелия сосудов) отношение концентрации белка в альвеолярном пространстве к его концентрации в плазме обычно < 0,6 [93].

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

Заключение

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

Легочное кровообращение обеспечивает приток крови к мельчайшим дыхательным единицам, где происходит обмен кислорода и углекислого газа. Сосуды легких отличаются от сосудов большого круга кровообращения более низким давлением и сопротивлением. Кроме того, сосудистая реакция в легких в ответ на гипоксию отличается от реакции сосудов системного кровообращения. Распределение

кровотока в легком имеет более сложное строение и подчиняется большему количеству дополнительных факторов, чем кровообращение в других органах [51].

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

Характерной особенностью ОРДС является повреждение эндотелия микрососудов легкого, что приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки. В результате происходит накопление богатой белком жидкости в экстраваскулярном пространстве.

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

Литература

1. Hislop A, Reid L. Intra-pulmonary arterial development during fetal life-branching pattern and structure. J Anat 113(Pt 1): 35–48, 1972.

2. Hislop A, Reid L. Pulmonary arterial development during childhood: branching pattern and structure. Thorax 28(2): 129–135, 1973.

3. Hislop A, Reid L. Growth and development of the respiratory system–Anatomical development. In Davis JA, Dobbing J, editors: Scientific foundations of pediatrics, ed 2, Baltimore, 1981, University Park Press, 390–432.

4. Cumming G, Henderson R, Horsfield K, et al. The functional morphology of the pulmonary circulation and interstitial space. In Fishman AP, Hecht HH, editors: Pulmonary circulation and interstitial space, Chicago, 1969, University of Chicago Press, 327–340.

5. Michel RP. Arteries and veins of the normal dog lung: qualitative and quantitative structural differences. Am J Anat 164(3): 227–241, 1982.

6. Reid L. Structural and functional reappraisal of the pulmonary artery system. Sci Basis Med Annu Rev 289–307, 1968.

7. Reid L, Meyrick B. Microcirculation: definition and organization at tissue level. Ann N Y Acad Sci 384: 3–20, 1982.

8. Sobin SS, Tremer HM, Hardy JD, et al. Changes in arteriole in acute and chronic hypoxic pulmonary hypertension and recovery in rat. J Appl Physiol 55(5): 1445–1455, 1983.

9. Grover RF, Wagner WW, McMurtry IF, et al. Pulmonary circulation. In: Fishman AP, Fisher AB, Geiger SR, editors: Handbook of physiology: the respiratory system, Bethesda, MD, 1985, American Physiological Society, 93–165.

10. Rhodes J. Comparative physiology of hypoxic pulmonary hypertension: historical clues from brisket disease. J Appl Physiol 98(3): 1092–1100, 2005.

11. Shoukas AA. Pressure-flow and pressure-volume relations in the entire pulmonary vascular bed of the dog determined by two-port analysis. Circ Res 37(6): 809–818, 1975.

12. Richardson JB. Nerve supply to the lungs. Am Rev Respir Dis 119(5): 785–802, 1979.

13. Richardson JB. Recent progress in pulmonary innervation. Am Rev Respir Dis 128(2 Pt 2): S65–S68, 1983.

14. Hebb C. Motor innervation of the pulmonary blood vessels of mammals. In Fishman AP, Hecht HH, editors: The pulmonary circulation and interstitial space, Chicago, 1969, University of Chicago Press, 195–222.

15. Kummer W. Pulmonary vascular innervation and its role in responses to hypoxia: size matters! Proc Am Thorac Soc 8(6): 471– 476, 2011.

16. Wagner EM. Bronchial circulation. In Crystal RG, et al, editors: The lung: scientific foundations, ed 2, New York, 1997, Lippincott-Raven, 1093–1105.

17. Widdicombe J. Physiologic control. Anatomy and physiology of the airway circulation. Am Rev Respir Dis 146(5 Pt 2): S3–S7, 1992.

18. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Arterial anastomoses, bronchopulmonary arteries, and pulmobronchial arteries in perinatal lungs. Lab Invest 16(1): 13–24, 1967.

19. Strieter RM, Belperio JA, Keane MP. CXC chemokines in angiogenesis related to pulmonary fibrosis. Chest 122(6 Suppl): 298S–301S, 2002.

20. Mitzner W, Lee W, Georgakopoulos D, et al. Angiogenesis in the mouse lung. Am J Pathol 157(1): 93–101, 2000.

21. Cauldwell EW, Siekert RG, et al. The bronchial arteries; an anatomic study of 150 human cadavers. Surg Gynecol Obstet 86(4): 395–412, 1948.

22. Malik AB. Pulmonary microembolism. Physiol Rev 63(3): 1114–1207, 1983.

23. Gossage JR, Kanj G: Pulmonary arteriovenous malformations. A state of the art review. Am J Respir Crit Care Med 158(2): 643–661, 1998.

24. Fung YC, Sobin SS. Theory of sheet flow in lung alveoli. J Appl Physiol 26(4): 472–488, 1969.

25. Weibel ER, Gil J. Structural-functional relationship at the alveolar level. In West JB, editor: Lung biology in health and disease. Vol 3: bioengineering aspects of the lung, New York, 1977, Marcel Dekker, 1–81.

26. Weibel ER. Design and structure of the human lung. In Fishman AP, editor: Pulmonary diseases and disorders, New York, 1980, McGraw-Hill, 224–271.

27. Fishman AP, Pulmonary circulation. In Fisher AB, editor: Handbook of physiology. Section 3: the respiratory system. Vol I: circulation and nonrespiratory

function, Bethesda, MD, 1985, American Physiological Society, 93–165.

28. Dawson CA. Role of pulmonary vasomotion in physiology of the lung. Physiol Rev 64(2): 544–616, 1984.

29. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, et al. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. N Engl J Med 283(9): 447–451, 1970.

30. O'Quin R, Marini JJ. Pulmonary artery occlusion pressure: clinical physiology, measurement, and interpretation. Am Rev Respir Dis 128(2): 319–326, 1983.

31. Tooker J, Huseby J, Butler J. The effect of Swan-Ganz catheter height on the wedge pressure-left atrial pressure relationships in edema during positive-pressure ventilation. Am Rev Respir Dis 117(4):721–725, 1978.

32. Pellett AA, Johnson RW, Morrison GG, et al. A comparison of pulmonary arterial occlusion algorithms for estimation of pulmonary capillary pressure. Am J Respir Crit Care Med 160(1): 162–168, 1999.

33. Howell JBL, Permutt S, Proctor DF, Riley RL. Effect of inflation of the lung on different parts of pulmonary vascular bed. J Appl Physiol. 16; 71-76, 1961.

34. Mazzone RW. Influence of vascular and transpulmonary pressures on the functional morphology of the pulmonary microcirculation. Microvasc Res. 20; 295–306, 1980.

35. Gil J. Organization of the microcirculation of the lung. Annu Rev Physiol. 42; 177–186, 1980.

36. Glazier JB, Hughes JM, Maloney JE, et al. Measurements of capillary dimensions and blood volume in rapidly frozen lungs. J Appl Physiol 26(1): 65–76, 1969.

37. Rosenzweig DY, Hughes JMB, Glazier JB. Effects of transpulmonary and vascular pressures on pulmonary blood volume in isolated lung. J Appl Physiol. 28; 553–560, 1970.

38. Roos A, Thomas LJ Jr, Nagel EL, Prommas DC. Pulmonary vascular resistance as determined by lung inflation and vascular pressures. J Appl Physiol. 16; 77–84, 1961.

39. Guyton AC, Taylor AE, Drake RE, et al. Dynamics of subatmospheric pressure in the pulmonary interstitial fluid. Ciba Found Symp 38: 77–100, 1976.

40. Murray JF, Karp RB, Nadel JA. Viscosity effects on pressure-flow relations and vascular resistance in dogs' lungs. J Appl Physiol 27(3): 336–341, 1969.

41. Chien S. Biophysical behavior of red cells in suspension. In Surgenor DM, editor: The red blood cell, vol 2, New York, 1975, Academic Press, 1031–1133.

42. Roughton FJ, Forster RE. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. J Appl Physiol 11(2): 290–302, 1957.

43. Lai-Fook SJ. A continuum mechanics analysis of pulmonary vascular interdependence in isolated dog lobes. J Appl Physiol 46(3): 419–429, 1979.

44. Pace JB. Sympathetic control of pulmonary vascular impedance in anesthetized dogs. Circ Res 29(5): 555–568, 1971.

45. Okada O, Presson RG Jr, Kirk KR, et al. Capillary perfusion patterns in single alveolar walls. J Appl Physiol 72(5): 1838–1844, 1992.

46. West JB, Dollery CT, Naimark A. Distribution of blood flow in isolated lung; Relation to vascular and alveolar pressures. J Appl Physiol 19: 713–724, 1964.

47. West JB, Dollery CT. Distribution of blood flow and ventilation-perfusion ratio in the lung, measured with radioactive carbon dioxide. J Appl Physiol 15: 405–410, 1960.

48. Hughes JM, Glazier JB, Maloney JE, et al. Effect of lung volume on the distribution of pulmonary blood flow in man. Respir Physiol 4(1): 58–72, 1968.

49. Presson RG Jr, Baumgartner WA Jr, Peterson AJ, et al. Pulmonary capillaries are recruited during pulsatile flow. J Appl Physiol 92(3): 1183–1190, 2002.

50. Milic-Emili J, Siafakas NM. The nature of zone 4 in regional distribution of pulmonary blood flow. In Cumming G, Bonsignore G, editors: Pulmonary circulation in health and disease, New York, 1980, Plenum, 211–224.

51. Hlastala MP, Glenny RW. Vascular structure determines pulmonary blood flow distribution. News Physiol Sci 14: 182–186, 1999.

52. Petersson J, Glenny RW. Imaging regional PAO_2 and gas exchange. J Appl Physiol 113(2): 340–352, 2012.

53. Birukov KG, Birukova AA, Dudek SM, et al. Shear stress-mediated cytoskeletal remodeling and cortactin translocation in pulmonary endothelial cells. Am J Respir Cell Mol Biol 26(4): 453–464, 2002.

54. Nerem RM, Alexander RW, Chappell DC, et al. The study of the influence of flow on vascular endothelial biology. Am J Med Sci 316(3): 169–175, 1998.

55. Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, et al. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. Arteriosclerosis 5(3): 293–302, 1985.

56. Motomiya M, Karino T. Flow patterns in the human carotid artery bifurcation. Stroke 15(1): 50–56, 1984.

57. Birukov KG, Jacobson JR, Flores AA, et al. Magnitude-dependent regulation of pulmonary endothelial cell barrier function by cyclic stretch. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 285(4): L785–L797, 2003.

58. Reinhart-King CA, Fujiwara K, Berk BC. Physiologic stress-mediated signaling in the endothelium. Methods Enzymol 443: 25–44, 2008.

59. Shirinsky VP, Antonov AS, Birukov KG, et al. Mechano-chemical control of human endothelium orientation and size. J Cell Biol 109(1): 331–339, 1989.

60. Barer GR, Howard P, Shaw JW. Stimulus-response curves for the pulmonary vascular bed to hypoxia and hypercapnia. J Physiol 211(1): 139–155, 1970.

61. Glazier JB, Murray JF. Sites of pulmonary vasomotor reactivity in the dog during alveolar hypoxia and serotonin and histamine infusion. J Clin Invest 50(12): 2550–2558, 1971.

62. Dawson CA, Grimm DJ, Linehan JH. Influence of hypoxia on the longitudinal distribution of pulmonary vascular resistance. J Appl Physiol 44(4): 493–498, 1978.

63. Wagner WW Jr, Latham LP, Capen RL. Capillary recruitment during airway hypoxia: role of pulmonary artery pressure. J Appl Physiol 47(2): 383–387, 1979.

64. Kato M, Staub NC. Response of small pulmonary arteries to unilobar hypoxia and hypercapnia. Circ Res. 19: 426–440, 1966.

65. Teng X, Li D, Champion HC, et al. FIZZ1/RELMalpha, a novel hypoxia-induced mitogenic factor in lung with vasoconstrictive and angiogenic properties. Circ Res 92(10): 1065–1067, 2003.

66. Arias-Stella J, Saldana M. The terminal portion of the pulmonary arterial tree in people native to high altitudes. Circulation 28: 915–925, 1963.

67. Stenmark KR, Mecham RP. Cellular and molecular mechanisms of pulmonary vascular remodeling. Annu Rev Physiol 59: 89–144, 1997.

68. Thomas KA. Vascular endothelial growth factor, a potent and selective angiogenic agent. J Biol Chem 271(2): 603–606, 1996.

69. Rudolph AM, Yuan S. Response of the pulmonary vasculature to hypoxia and H+ ion concentration changes. J Clin Invest 45(3): 399–411, 1966.

70. Malik AB, Kidd BS. Independent effects of changes in H^+ and CO_2 concentrations on hypoxic pulmonary vasoconstriction. J Appl Physiol 34(3): 318–323, 1973.

71. Loeppky JA, Scotto P, Riedel CE, et al. Effects of acid-base status on acute hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange. J Appl Physiol 72(5): 1787–1797, 1992.

72. Weissmann N, Grimminger F, Olschewski A, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: a multifactorial response? Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 281(2): L314–L317, 2001.

73. Garrett RC, Thomas HM 3rd. Meclofenamate uniformly decreases shunt fraction in dogs with lobar atelectasis. J Appl Physiol 54(1): 284–289, 1983.

74. Quebbeman EJ, Dawson CA. Influence of inflation and atelectasis on the hypoxic pressor response in isolated dog lung lobes. Cardiovasc Res 10(6): 672–677, 1976.

75. Nagao T, Vanhoutte PM. Endothelium-derived hyperpolarizing factor and endothelium-dependent relaxations. Am J Respir Cell Mol Biol 8(1): 1–6, 1993.

76. Edwards G, Dora KA, Gardener MJ, et al. K^+ is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in rat arteries. Nature 396(6708): 269–272, 1998.

77. Archer SL, Souil E, Dinh-Xuan AT, et al. Molecular identification of the role of voltage-gated K+ channels, Kv1.5 and Kv2.1, in hypoxic pulmonary vasoconstriction and control of resting membrane potential in rat pulmonary artery myocytes. J Clin Invest 101(11): 2319–2330, 1998.

78. Barman SA. Potassium channels modulate hypoxic pulmonary vasoconstriction. Am J Physiol 275(1 Pt 1): L64–L70, 1998.

79. Michelakis ED, Hampl V, Nsair A, et al. Diversity in mitochondrial function explains differences in vascular oxygen sensing. Circ Res 90(12): 1307–1315, 2002.

80. Kozlowski RZ. Ion channels, oxygen sensation and signal transduction in pulmonary arterial smooth muscle. Cardiovasc Res 30(3): 318–325, 1995.

81. McMurtry IF, Davidson AB, Reeves JT, et al. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by calcium antagonists in isolated rat lungs. Circ Res 38(2): 99–104, 1976.

82. Daly ID, Hebb CO. Pulmonary and bronchial vascular systems. In Pulmonary and bronchial vascular systems, London, 1966, Arnold.

83. Colebatch HJ. Adrenergic mechanisms in the effects of histamine in the pulmonary circulation of the cat. Circ Res 26(3): 379–396, 1970.

84. Silove ED, Grover RF. Effects of alpha adrenergic blockade and tissue catecholamine depletion on pulmonary vascular response to hypoxia. J Clin Invest 47(2): 274–285, 1968.

85. Hyman AL, Kadowitz PJ. Enhancement of alpha- and beta-adrenoceptor responses by elevations in vascular tone in pulmonary circulation. Am J Physiol 250(6 Pt 2): H1109–H1116, 1986.

86. Hamasaki Y, Mojarad M, Saga T, et al. Platelet-activating factor raises airway and vascular pressures and induces edema in lungs perfused with platelet-free solution. Am Rev Respir Dis 129(5): 742–746, 1984.

87. Vanhoutte PM, Rubanyi GM, Miller VM, et al. Modulation of vascular smooth muscle contraction by the endothelium. Annu Rev Physiol 48: 307–320, 1986.

88. Bullock GR, Steyaert I, Bilbe G, et al. Distribution of type-1 and type-2 angiotensin receptors in the normal human lung and in lungs from patients with chronic obstructive pulmonary disease. Histochem Cell Biol 115(2): 117–124, 2001.

89. Gump FE: Lung fluid and solute compartments. In Staub NC (ed): Lung Water and Solute Exchange. New York: Marcel Dekker. 1978. 7: 75–98.

90. Staub NC. Pulmonary edema. Physiol Rev 54(3): 678–811, 1974.

91. Landis EM, Pappenheimer JR. Exchange of substances through the capillary walls. In Hamilton WF, Dow P, editors: Handbook of physiology. Section 2: circulation, vol II, Washington, DC, 1963, American Physiological Society, 961–1034.

92. Landis EM. Capillary pressure and capillary permeability. Physiol Rev 14(3): 404–481, 1934.

93. Taylor AE, Parker JC. Pulmonary interstitial spaces and lymphatics. In Fishman AP, Fisher AB, editors: Handbook of physiology. Section 3: the respiratory system. Vol I: circulation and nonrespiratory function, Bethesda, MD, 1985, American Physiological Society, 167–230.

94. Simionescu M, Simionescu N. Ultrastructure of the microvascular wall: Functional correlations. In Renkin EM, Michel CC (eds): Handbook of Physiology. Section 2: The Cardiovascular System.: Microcirculation. Bethesda, Md: American Physiological Society, 1984. V. IV. 41–101.

95. Kozono D, Yasui M, King LS, et al. Aquaporin water channels: atomic structure molecular dynamics

meet clinical medicine. J Clin Invest 109(11): 1395–1399, 2002.

96. Müllertz KM, Jonassen TE, et al. Downregulation of aquaporin-1 in alveolar microvessels in lungs adapted to chronic heart failure. Lung 189(2): 157–166, 2011.

97. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. Cardiovasc Res 87(2): 198–210, 2010.

98. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. Br J Anaesth 108(3): 384–394, 2012.

99. Dull RO, Garcia JG, et al. Lung endothelial heparan sulfates mediate cationic peptide-induced barrier dysfunction: a new role for the glycocalyx. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 285(5): L986–L995, 2003.

100. Lauweryns JM, Baert JH. Alveolar clearance and the role of the pulmonary lymphatics. Am Rev Respir Dis 115(4): 625–683, 1977.

101. Miserocchi G. Mechanisms controlling the volume of pleural fluid and extravascular lung water. Eur Respir Rev 18(114): 244–252, 2009.

102. Negrini D, Moriondo Aю Pleural function and lymphatics. Acta Physiol (Oxf) 207(2): 244–259, 2013.

103. Lai-Fook SJ. Perivascular interstitial fluid pressure measured by micropipettes in isolated dog lung. J Appl Physiol 52(1): 9–15, 1982.

104. Lai-Fook SJ, Toporoff B. Pressure-volume behavior of perivascular interstitium measured in isolated dog lung. J Appl Physiol 48(6): 939– 946, 1980.

105. Lai-Fook SJ, Beck KC. Alveolar liquid pressure measured by micropipettes in isolated dog lung. J Appl Physiol 53(3): 737–743, 1982.

106. Staub NC. Pathophysiology of pulmonary edema. In Staub NC, Taylor AE, editors: Edema, New York, 1984, Raven, 719–746.

107. Rennard SI, Ferrans VJ, Bradley KH, et al. Lung connective tissue. In Witschi H (ed): Mechanisms in Pulmonary Toxicology. Cleveland, Ohio: CRC Press, 1981.

108. Bachofen H, Gehr P, Weibel ER. Alterations of mechanical properties and morphology in excised rabbit lungs rinsed with a detergent. J Appl Physiol 47(5): 1002–1010, 1979.

109. Guyton AC, Lindsey AW. Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. Circ Res 7(4): 649–657, 1959.

110. Majno G, Palade GE. Studies on inflammation. 1. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability: an electron microscopic study. J Biophys Biochem Cytol 11: 571–605, 1961.

111. Moore TM, Chetham PM, Kelly JJ, et al. Signal transduction and regulation of lung endothelial cell permeability. Interaction between calcium and cAMP. Am J Physiol 275(2 Pt 1): L203–L222, 1998.

112. Stevens T, Garcia JG, Shasby DM, et al. Mechanisms regulating endothelial cell barrier function. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 279(3): L419–L422, 2000.

113. Chetham PM, Babal P, Bridges JP, et al. Segmental regulation of pulmonary vascular permeability by store-operated Ca_2^+ entry. Am J Physiol 276(1 Pt 1): L41–L50, 1999.

114. Garcia JG, Schaphorst KL, Shi S, et al. Mechanisms of ionomycin-induced endothelial cell barrier dysfunction. Am J Physiol 273(1 Pt 1): L172–L184, 1997.

115. Parker JC. Inhibitors of myosin light chain kinase and phosphodiesterase reduce ventilator-induced lung injury. J Appl Physiol 89(6): 2241–2248, 2000.

116. Lum H, Aschner JL, Phillips PG, et al. Time course of thrombin-induced increase in endothelial permeability: relationship to Ca_2^+ and inositol polyphosphates. Am J Physiol 263(2 Pt 1): L219–L225, 1992.

117. Garcia JG, Davis HW, Patterson CE. Regulation of endothelial cell gap formation and barrier dysfunction: role of myosin light chain phosphorylation. J Cell Physiol 163(3): 510–522, 1995.

118. Jockusch BM, Bubeck P, Giehl K, et al. The molecular architecture of focal adhesions. Annu Rev Cell Dev Biol 11: 379–416, 1995.

119. Taylor AE, Granger DN. Exchange of macromolecules across the microcirculation. In Renkin EM, Michel CC, editors: Handbook of physiology. Section 2: the cardiovascular system. Vol IV: microcirculation, Bethesda, MD, 1984, American Physiological Society, 467–520.

120. Birukov KG, Leitinger N, Bochkov VN, et al. Signal transduction pathways activated in human pulmonary endothelial cells by OxPAPC, a bioactive component of oxidized lipoproteins. Microvasc Res 67(1): 18–28, 2004.

121. Liu F, Schaphorst KL, Verin AD, et al. Hepatocyte growth factor enhances endothelial cell barrier function and cortical cytoskeletal rearrangement: potential role of glycogen synthase kinase-3beta. FASEB J 16(9): 950–962, 2002.

122. Thurston G, Rudge JS, Ioffe E, et al. Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage. Nat Med 6(4): 460–463, 2000.

123. Garcia JG, Liu F, Verin AD, et al. Sphingosine 1-phosphate promotes endothelial cell barrier integrity by Edg-dependent cytoskeletal rearrangement. J Clin Invest 108(5): 689–701, 2001.

124. Jacobson JR, Dudek SM, Birukov KG, et al. Cytoskeletal activation and altered gene expression in endothelial barrier regulation by simvastatin. Am J Respir Cell Mol Biol 30(5): 662–670, 2004.

Информация об авторах

Неклюдова Галина Васильевна – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova_gala@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-9509-0867*)

Науменко Жанна Константиновна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (903) 270-27-16; e-mail: naumenko_janna@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-4804-6142*)

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-4044-674X*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-129-143

ГЛАВА 5. ГАЗОВЫЙ СОСТАВ И КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВИ

К.М. Лебединский

CHAPTER 5. BLOOD GASSES AND ACID-BASE BALANCE

Konstantin M. Lebedinskii

В клинике заболеваний органов дыхания оценка газового состава и кислотно-оснóвного состояния (КОС) крови занимает особенное место. Это обусловлено тем, что *гипоксемия* является важнейшим диагностическим критерием дыхательной недостаточности – одной из центральных проблем всей медицины. Респираторная составляющая КОС – величина парциального давления растворенного в крови углекислого газа (PCO_2) – определяется уровнем минутной альвеолярной вентиляции. Метаболическая составляющая КОС может служить как причиной компенсаторных отклонений респираторной функции в виде гипер- или гиповентиляции, так и ведомым механизмом компенсации первичных респираторных нарушений.

С момента, когда *А.Л. Лавуазье* открыл аэробный характер дыхания живых организмов (1773), анализ газового состава дыхательных смесей и крови стал очевидным «золотым стандартом» оценки этого процесса. Уже ко 2-й пол. XIX в. стало возможным количественно исследовать состав вдыхаемой и выдыхаемой смеси газов, а появление метода *Дугласа–Холдейна* (1909) и аппарата *Ван Слайка* (1920) сделало такой анализ инструментом не только физиологов, но и ученых-клиницистов. Однако подлинный прорыв был совершен благодаря внедрению 3 методов лабораторного анализа. В 1952 г. *П.Б. Аструп* вместе с инженерами фирмы *Radiometer AS* (Дания) изобрел полярографический электрод для измерения pH среды. В 1953 г. *Дж. Северингхауз* предложил потенциометрический электрод для определения напряжения CO_2, а в 1956 г. *Л. Кларк* – полярографический электрод для измерения напряжения кислорода (PO_2). К этим главным измерениям со временем добавился ряд методов, предназначенных для расчета и определения концентраций электролитов с помощью ионоселективных электродов. Постепенно сформировалась более или менее единообразная массовая технология комплексного анализа газового состава, КОС и электролитов крови, которая в настоящее время выполнима у постели пациента и является важнейшим лабораторным инструментом как диагностики, так и лечения. В частности, она может применяться для оптимальной настройки протезирования функции внешнего дыхания и инфузионной терапии.

В этой главе будут рассмотрены: механизмы формирования и нарушений газового состава крови; физико-химические основы равновесия кислот и оснований; химические и физиологические механизмы поддержания КОС и нарушения его метаболической составляющей; нормальные и патологические лабораторные и инструментальные показатели газового состава и КОС крови. Кроме того, предлагается проследить логику клинической трактовки всех этих показателей в их динамике и взаимосвязи.

Механизмы формирования и нарушений газового состава крови

В значительной мере эти механизмы описаны в главе 2 данного раздела – «Клиническая физиология вентиляционно-перфузионных отношений». В самом деле, именно встреча потоков альвеолярного газа и смешанной венозной крови является необходимым условием легочного газообмена, а вентиляционно-перфузионные диспропорции – основной путь его нарушения. Здесь пойдет речь только об аспектах биохимии и биофизики газообмена, имеющих отношение к формированию и оценке газового состава крови в различных отделах системы кровообращения.

Общепринятым показателем газового состава крови и других тканей и биологических жидкостей являются величины напряжений, т. е. парциальных давлений, того или иного газа в жидких средах. По закону Дальтона (*J. Dalton*, 1801), давление смеси газов, химически не взаимодействующих между собой, равно сумме тех давлений, которые создавал бы каждый из газов в отдельности, займи он весь предоставленный смеси объем. Эти давления называются парциальными (т. е. частичными) давлениями газов, составляющих смесь. При этом парциальное давление каждого из газов смеси равно такой доле общего давления смеси, какую долю в ней составляет данный газ:

$$P_X = P_{общ.} \times \frac{C_X}{100}, \quad (1)$$

где P_X – парциальное давление газа X, $P_{общ.}$ – общее давление смеси газов, C_X – доля газа X в смеси, выраженная в %. Следовательно, если говорить об

атмосферном воздухе, то PO_2 в нем составляет 21% текущего барометрического атмосферного давления.

Когда говорят о газах, растворенных в жидкостях (например, в крови) при определенном давлении, то наряду с термином «парциальное давление» используют эквивалентный ему термин «напряжение» [1]. Сумма напряжений всех газов, растворенных в жидкости, также равна общему давлению, под действием которого происходит растворение, а соотношение этих напряжений равно соотношению объемных долей газов в газовой фазе (конечно, только при установившемся равновесии между жидкой и газовой фазами). Самое большое напряжение растворенного газа из тех, что присутствуют в нашей крови в норме, мы никогда не увидим ни в одном в анализе: речь об азоте (N_2). Таким образом, применительно к жидкости напряжение полностью эквивалентно парциальному давлению, к смеси газов термин «напряжение» не применяется, а термина «парциальное напряжение» и вовсе не существует (так и в английском: есть *partial pressure* и *tension*, но нет *partial tension*).

Необходимо помнить, что физиологические и фармакологические эффекты газов в организме зависят именно от их парциальных давлений, а не от процентных долей во вдыхаемой газовой смеси. Так, одна и та же доля O_2 (21%) будет создавать вполне приемлемую газовую среду для дыхания человека на высоте 500 м над уровнем моря и резко гипоксическую газовую смесь – на высоте 8 000 м: значения PO_2 во вдыхаемом воздухе будут при этом равны 146 и 46 мм рт. ст. соответственно!

Последовательность величин PO_2 на его пути от атмосферы к митохондриям, где он выступает конечным акцептором электронов в дыхательной цепи, часто называют «кислородным каскадом» (на рис. 1 каскады кислорода и CO_2 объединены в одну диаграмму). Как видно из графика на рис. 1, исходной точкой является цифра около 160 мм рт. ст. – 21% от среднего давления атмосферы Земли на уровне моря. По мере поступления атмосферного воздуха в дыхательные пути он понемногу разводится парами воды, а в альвеолах добавляется разведение углекислым газом и насыщенным водяным паром.

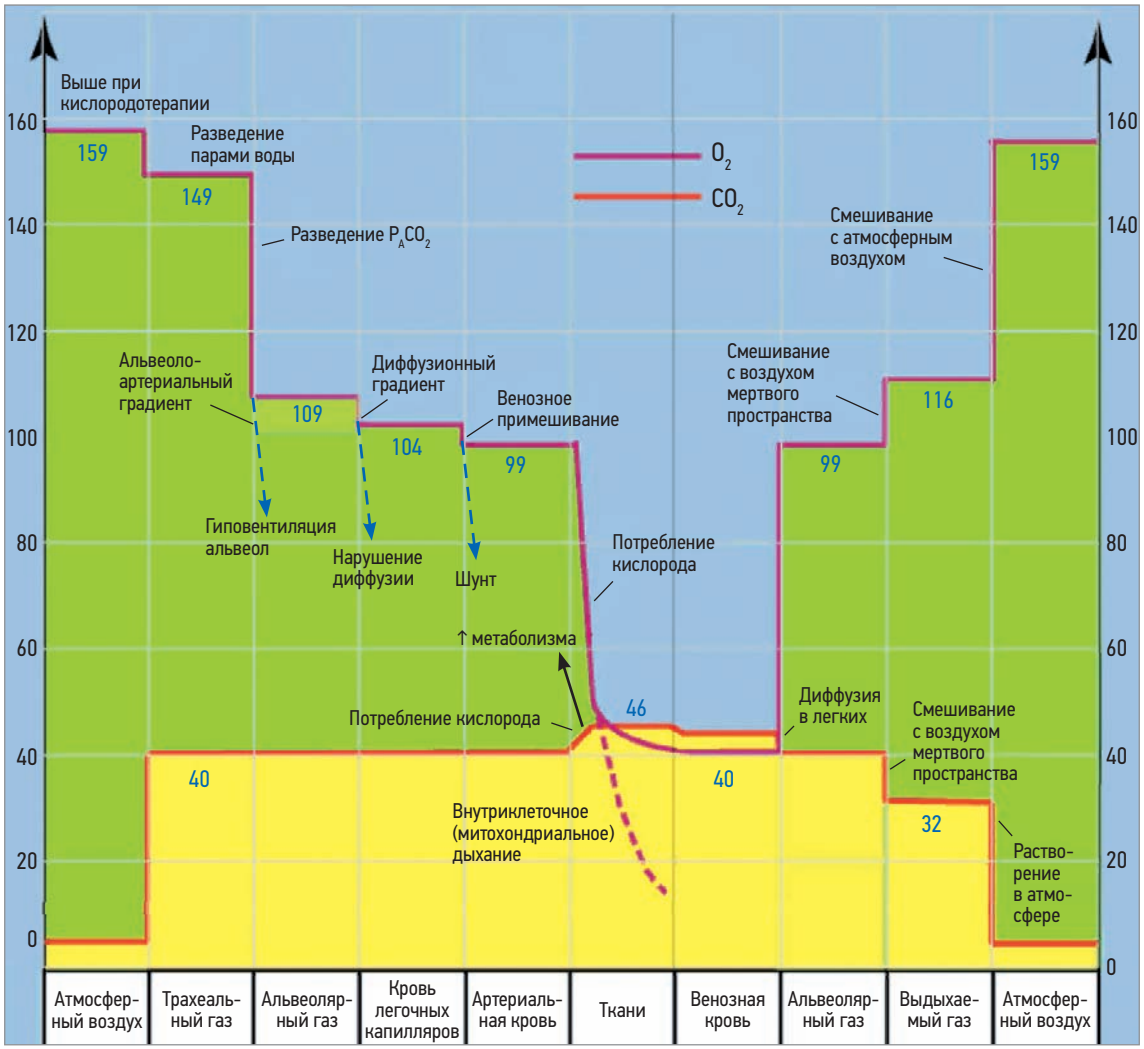


Рис. 1. Каскад газообмена
Примечание: P_ACO_2 – парциальное давление в альвеолярном газе углекислого газа.

Состав альвеолярного газа, теснейшим образом взаимозависимый с легочным газообменом, может быть в условиях нормобарии и нормальной температуры тела (37 °C) описан следующим уравнением [2]:

$$P_{атм.} = P_AN_2 + P_AO_2 + P_ACO_2 + P_AH_2O, \quad (2)$$

где $P_{атм.}$ – атмосферное давление (считается, что среднее давление в альвеолах на протяжении дыхательного цикла приближенно равно атмосферному, ≈ 760 мм рт. ст. на уровне моря), P_AN_2 – парциальное давление N_2 в альвеолярном газе (при дыхании атмосферным воздухом – обычно около 565 мм рт. ст.), P_AO_2 – парциальное давление O_2 в альвеолярном газе (≈ 100–110 мм рт. ст.), P_ACO_2 – парциальное давление в альвеолярном газе углекислого газа (≈ 36–42 мм рт. ст.), а P_AH_2O – парциальное давление в альвеолярном газе паров воды (≈ 47 мм рт. ст. – давление насыщенных паров). Как видно, прописной буквой *A* всегда обозначается альвеолярный газ, тогда как показатели газового состава артериальной крови имеют индекс *a*, например P_aO_2. Из этого уравнения при условии неизменной концентрации N_2 на вдохе азота можно легко вывести уравнение для P_AO_2, называемое уравнением альвеолярного газа:

$$P_AO_2 = F_IO_2 \times (P_{атм} - 47) - \frac{P_ACO_2}{RQ}, \quad (3)$$

где F_IO_2 – фракция вдыхаемого кислорода в долях единицы (например, 0,21), 47 – среднее парциальное давление насыщенных паров воды (мм рт. ст.), а RQ – т. н. дыхательный коэффициент, представляющий собой отношение выделения легкими углекислого газа VCO_2 к поглощению ими кислорода VO_2: $RQ = VCO_2/VO_2$ [3].

Напряжение кислорода в артериальной крови, как видно на рис. 1, формируется далее с учетом альвеолоартериального градиента $AaDO_2$ (обычно 7–10 мм рт. ст.), характеризующего эффективность процесса диффузии, и венозного примешивания. Нормальные величины P_aO_2 составляют в итоге 90–100 мм рт. ст. и обычно несколько снижаются с возрастом, в то же время оставаясь в пределах «горизонтальной» ветви кривой диссоциации гемоглобина (КДО), на протяжении которой PO_2 мало меняет сатурацию (рис. 2). Учитывая механизм транспорта O_2 кровью, ведущую роль в котором играет не растворение, а химический переносчик, P_aO_2 можно расценивать не как критерий содержания O_2 в крови, а скорее как непрямой индикатор сатурации гемоглобина кислородом (SO_2). Значения P_aO_2, таким образом, – результат динамического уравновешивания между собой множества различных факторов: P_AO_2; вентиляционно-перфузионного отношения (ВПО) в альвеолах; состояния альвеолокапиллярного барьера; времени пребывания эритроцита в контакте с альвеолярным газом и, помимо прочего, соотношения объема содержащегося в альвеолах кислорода с кислородной емкостью крови, определяемой, прежде всего, концентрацией в ней гемоглобина [4]. Общее содержание кислорода в крови (CtO_2) зависит от 2 совсем не равновесных компонентов:

$$CtO_2 = 1{,}34 \times Hb \times \frac{SO_2}{100} + 0{,}031 \times PO_2, \quad (4)$$

где 1,34 мл • $г^{-1}$ – объем O_2, способный связать 1 г гемоглобина при полном насыщении (т. е. при SO_2 = 100%), называемый константой *G. Huffner* (1907); (SO_2/100) – перевод сатурации, выражаемой в %, в необходимые для расчета доли единицы; Hb – концентрация гемоглобина в крови, выражаемая

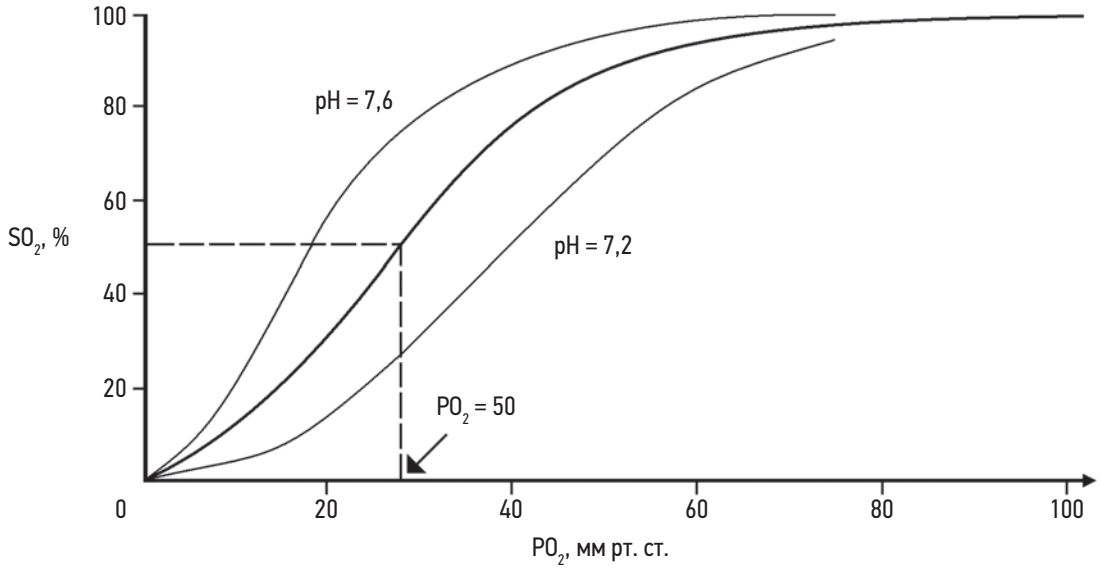


Рис. 2. Нормальная кривая диссоциации оксигемоглобина
Примечание: SO_2 – сатурация гемоглобина кислородом; PO_2 – парциальное давление кислорода.

в г•л$^{-1}$; 0,031 мл•л$^{-1}$•мм рт. ст.$^{-1}$ – объем O_2, который растворяется в 1 л плазмы на каждый 1 мм рт. ст. PO_2 – т. н. коэффициент растворимости *R. Bunsen* [5]. Следует обратить внимание на то, что SO_2 – это сатурация (т. е. насыщение) *гемоглобина кислородом*, а не «сатурация кислорода», как нередко говорят и даже пишут. Из уравнения (4) следует, что высокое P_aO_2 на фоне тяжелой анемии указывает, что 1 л крови берет в легких и отдает в тканях совсем немного кислорода.

Кроме того, при любом уровне Hb рост P_aO_2 > 90 мм рт. ст. не увеличивает CtO_2 сколь-нибудь существенно. Учитывая сведения из курса нормальной физиологии, изображенная на рис. 2 кривая диссоциации оксигемоглобина (КДО) может претерпевать сдвиги вправо или влево, вызванные снижением или ростом сродства гемоглобина к кислороду соответственно. Сдвиг вправо, облегчающий отдачу O_2 тканям, вызывается множеством факторов, совокупность которых часто называют *условиями работающей мышцы*: это снижение pH, повышение PCO_2 (эффект Бора), повышение температуры и рост концентрации одного из промежуточных продуктов гликолиза 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) [1, 6]. Сдвиг влево, облегчающий оксигенацию крови в легких, характеризуется обратными изменениями тех же показателей. Текущее положение КДО обычно описывают величиной P_{50}, которая представляет собой уровень PO_2, при котором Hb насыщен кислородом ровно наполовину (т. е. SO_2 = 50%). Нормальная величина P_{50} гемоглобина «взрослого» типа в артерии составляет 24–28 мм рт. ст. [3].

Много занимавшийся исследованиями динамики КДО в разных клинических ситуациях акад. *Г.А. Рябов* пришел к выводу о том, что сдвиги КДО в условиях патологии не имеют большого клинического значения [7]. В то же время в физиологических условиях закономерная вариабельность КДО приводит к формированию в кровообращении своего рода «петли гистерезиса» [5], благодаря которой Hb получает в легких и отдает в тканях чуть больше O_2, чем мог бы при неподвижной КДО (рис. 3).

Конечной точкой кислородного каскада на рис. 1 является на самом деле не «правая» ветвь кислородного графика (венозная кровь с $P_vO_2 \approx 40$ мм рт. ст., потом снова альвеолярный, а затем – смешанный выдыхаемый газ), а кончик опускающейся вниз неоконченной пунктирной линии. На самом деле при тканевом PO_2 = 3 мм рт. ст. митохондрии функционируют в полной мере, но даже при PO_2 = 1 мм рт. ст. они все еще работают [1]. Таким образом, для диффузии O_2 на расстояние всего лишь несколько десятков микронов (средний радиус так называемого цилиндра Крога, условно кровоснабжаемого в тканях одним капилляром) необходим градиент парциальных давлений от 100 до 40 мм рт. ст., что прекрасно характеризует напряженность транспорта этого газа [7]. Сравним с CO_2 (нижний график на рис. 1): нулевой альвеоло-капиллярный градиент, и артериовенозный градиент всего около 6 мм рт. ст. – и это при сопоставимых с O_2 объемах транспорта в минуту.

Осмысливая затруднения организма, связанные с низкой растворимостью кислорода в воде, трудно не задаться вопросом: почему по мере роста размеров и сложности организмов ход эволюции от диффузионного дыхания простейших всей поверхностью тела к всепроникающим трахеям насекомых был продолжен жаберным и легочным дыханием с последующим транспортом O_2 жидкостью, в которой он практически нерастворим? Насколько эффектив-

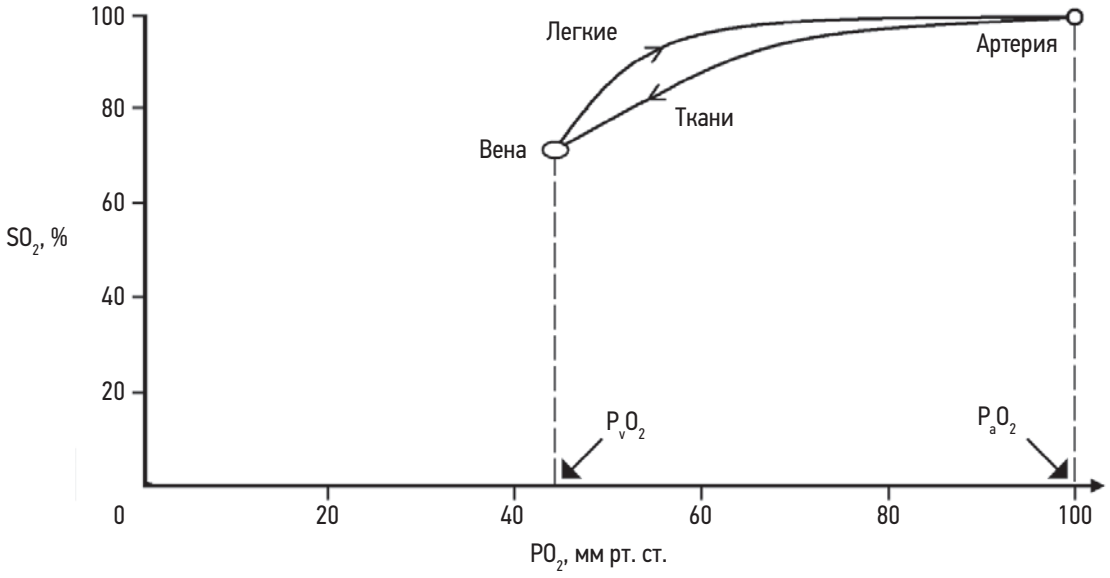


Рис. 3. «Петля гистерезиса» в кровообращении
Примечание: SO_2 – сатурация гемоглобина кислородом; PO_2 – парциальное давление кислорода; P_vO_2 – парциальное давление кислорода в венозной крови; P_aO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови.

на столь сложная схема дыхания высших животных (конвекция воды или газов – диффузия в жабрах или легких – конвекция жидкости на основе воды в системе кровообращения – диффузия в тканях)? Целесообразность именно такого пути эволюции стала очевидной для человека после того, как развитие техники подвело его к потребности выбора самых быстрых, сильных и компактных механических приводов – например, для поверхностей управления сверхзвуковых самолетов. Здесь-то и оказалось, что по скорости, массогабаритной отдаче и КПД не только пневматика, но и электрика сильно уступают гидравлике [8]. Неудобства столь трудного массопереноса главного окислителя уступили, как это чаще всего бывает в природе и в быту, энергетической экономии.

Учитывая эти каскады парциальных давлений O_2 и CO_2, откуда следует брать кровь для анализа газового состава и КОС? На этот вопрос необходимо дать совершенно четкий и определенный ответ: единственным эталонным образцом крови, состав которого можно однозначно оценить, является проба артериальной крови! Все остальные варианты могут оказаться нужны только для решения каких-то частных задач. Например, проба смешанной венозной крови из легочной артерии бывает нужна для расчета потребления кислорода организмом и его системной экстракции, проба крови из какой-либо вены большого круга – для оценки метаболической ситуации в бассейне, который она дренирует: так, проба из бедренной вены полезна для диагностики острого системного рабдомиолиза [5], и т. д. Единственная полностью бесполезная проба – та, что в обиходе называется «капиллярная кровь». Совершенно непонятно, как ее оценивать, ведь откуда получена эта кровь – никто никогда не знает. Можно точно сказать только одно – что она не из капилляра: ведь гематокрит крови (Ht) в капилляре, как было показано техникой микроскопического забора, составляет 0,06–0,08 (т. е. 6–8%) [9]. Пробу с такой величиной Ht невозможно получить уколом подушечки пальца или мочки уха.

В том случае, если лечение пациента требует взятия серийных проб артериальной крови (например, при подборе параметров искусственной вентиляции легких – ИВЛ), рациональным и удобным решением является катетеризация артерии. Чаще всего для этого рутинно используют лучевую артерию, и этот выбор отчасти связан с самым главным правилом, которое необходимо помнить всегда: ни один элемент артериальной магистрали ни при каких обстоятельствах не должен оказаться прикрыт простыней, одеялом, одеждой пациента или чем бы то ни было еще. Давление в этой системе высокое, и при случайной расстыковке в любом месте смертельная кровопотеря происходит иногда за несколько минут.

Наиболее удобно, если анализатор газов и КОС крови располагается прямо в палате интенсивной терапии: в этом случае не надо переносить пробу во льду, делать поправку на гиперлейкоцитоз (лейкоциты потребляют O_2) и т. д. Нужно только четко следовать инструкциям производителя, прилагаемым к анализатору, и помнить, что в емкости с пробой крови не должно быть пузырька воздуха, с которым проба непременно вступает в газообмен.

Для понимания газового состава крови важно помнить особенности транспорта O_2 и CO_2, вытекающие из отличия их растворимости в воде (подробнее об этом – в главе 2 данного раздела). Хотя в фосфолипидных мембранах клеток лучше растворяется неполярная молекула O_2, в 22 раза более растворимый в воде CO_2 требует для транспорта кровью и успешной диффузии в тканях гораздо меньших градиентов напряжения. Отсюда и эволюционно возникшая потребность в химическом переносчике O_2 (гемоцианине, а затем и гемоглобине), и наличие в скелетных мышцах его химического аккумулятора – миоглобина с P_{50} = 3 мм рт. ст., и самый типовой клинический сценарий *парциальной дыхательной недостаточности*, когда компенсаторная гипервентиляция безотказно вызывает гипокапнию, но оказывается неспособной устранить гипоксемию [10]. Так происходит в основном:

- при дыхании гипоксическими дыхательными смесями («гипоксической гипоксии» *Дж. Баркрофта*, 1919);
- нарушении ВПО (при остром респираторном дистресс-синдроме – ОРДС, локальной избыточности легочного капиллярного кровотока, например в зонах «матового стекла» при COVID-19 [11]; подробнее – в главе 2 этого раздела);
- наличии «механического» право-левого шунта, т. е. прямого сброса венозной крови в артериальную систему большого круга из-за врожденных пороков сердца, разрыва межпредсердной или межжелудочковой перегородки на фоне легочной гипертензии и т. д.

Более редкими причинами «чистой» артериальной гипоксемии являются ситуации, когда времени пребывания эритроцитов в газообменной зоне легочных капилляров (обычно это 750 мс, необходимый минимум – 250 мс [1, 12]) оказывается недостаточно для оксигенации гемоглобина:

- из-за истинного нарушения проницаемости альвеоло-капиллярного барьера при диффузных паренхиматозных (интерстициальных) заболеваниях легких (саркоидоз, пневмокониоз, экзогенный аллергический альвеолит, альвеолярный протеиноз, идиопатический пневмофиброз, поражение легких при диффузной болезни соединительной ткани и т. п.);
- глубокой десатурации смешанной венозной крови (т. е. повышенной экстракции O_2, связанной, например, с малым сердечным выбросом, выраженной анемией или патологическим «взрывом» аэробного метаболизма);
- слишком высокой линейной или объемной скорости капиллярного кровотока при экстремальной

физической нагрузке или других гиперметаболических состояниях (например, гиперпирексии, тиреотоксическом кризе).

Гротескной моделью сочетания 2 последних причин является криз злокачественной гипертермии, вызванной общей анестезией (МКБ-10 Т88.3), – фармакогенетического острого массивного рабдомиолиза. В таком случае в ответ на применение летучих ингаляционных анестетиков развивается генерализованная кальций-зависимая контрактура скелетной мускулатуры, сопровождающаяся выраженной тахикардией и гиперпноэ (при самостоятельном дыхании), а также огромным потреблением O_2 и ростом кислородной задолженности [5].

Действительно, если только гипервентиляция альвеол оказывается физически возможной, периферические хеморецепторы очень быстро, а центральные – более отсроченно включают этот механизм [4]. Это позволяет нам сразу выделить группу причин *гиперкапнической* (или «тотальной») *дыхательной недостаточности*, при которых гипервентиляция оказывается невыполнимой и PCO_2 нарастает в большей или меньшей степени. Сюда относятся:

- центральное угнетение «инспираторного драйва» (например, опиатами или чрезмерно глубокой седацией, а также при истинной альвеолярной гиповентиляции);
- поражение продолговатого или спинного мозга выше уровня C_4, где отходят двигательные корешки диафрагмального нерва;
- повреждения самих *nn. phrenici* на их протяжении;
- блокада нервно-мышечного проведения при миастении, столбняке, ботулизме или действии миорелаксантов;
- травма или мышечная слабость диафрагмы;
- тяжелая обструкция дыхательных путей;
- повышение вентиляции мертвого пространства при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), поздней фиброзно-альвеолитной фазе ОРДС, массивной эмболизации малого круга тромбами или газом;
- значительные объемы газа или жидкости в плевральных полостях, чаще с двух сторон.

Высокая диффузионная способность CO_2 и низкая напряженность его транспорта кровью привели к тому, что сегодня артериовенозный градиент напряжения углекислого газа (a-vDCO_2) стали использовать как критерий гипоперфузии тканей (не ишемии с формированием кислородной задолженности, а именно просто низкого потока крови через живую ткань). Величины этой разницы > 6 мм рт. ст. заставляют подозревать, что потока крови через ткани недостает для удаления образующегося углекислого газа без роста этого градиента [13].

Знание разницы между транспортом O_2 и CO_2 очень важно для понимания того факта, что и «рычаги управления» P_aO_2 и P_aCO_2 в руках врача тоже различны. Если для нормализации P_aCO_2 почти всегда достаточно просто оптимизировать минутную альвеолярную вентиляцию V_A, то справиться с гипоксемией «в лоб», только повышением F_IO_2 и давления в альвеолах, далеко не так просто, как полагал когда-то *Дж. Комро-мл.* (1954 [14]). Очень часто гипоксемия связана с нарушением вентиляционно-перфузионного соответствия, которое поддается оценке (см. главу 2 этого раздела), но далеко не всегда – исправлению. Именно поэтому даже при здоровых легких возможны избыточная оксигенация артериальной крови на фоне нарастающей гиперкапнии (например, при высокочастотной ИВЛ чистым O_2) или сколь угодно глубокая гипокапния в сочетании с гипоксемией при гипервентиляции пациента гипоксической газовой смесью. Еще раз напоминаем об этом потому, что не раз приходилось видеть попытки даже опытных коллег-реаниматологов корригировать гипоксемию увеличением минутной вентиляции.

Почему тогда при наличии значимой гиперкапнии пациенту все-таки требуется не только увеличение вентиляции, но и повышенная (по сравнению с атмосферной) концентрация O_2 на вдохе? Ответ прост: поскольку при дыхании атмосферным воздухом азот в легких не поглощается и не выделяется, газ на выдохе всегда насыщен парами воды и согрет до температуры тела (т. н. условия BTPS – англ. *Body*, *Temperature*, *Pressure*, *Saturated*), сумма PO_2 и PCO_2 является постоянной величиной (см. уравнения (2) и (3) выше). И когда P_ACO_2 начинает нарастать, так как альвеолярная вентиляция не справляется с его поступлением в составе смешанной венозной крови, содержание O_2 в альвеолах падает. И тогда только повышение его концентрации во вдыхаемом газе (F_IO_2) может вернуть пациента к нормоксическим условиям внешнего дыхания – но уже за счет частичной денитрогенизации организма.

В большинстве случаев высокая концентрация O_2 необходима именно для коррекции гипоксемии, но бывают ситуации, когда целью высокой F_IO_2 является денитрогенизация организма – вымывание из него N_2 со снижением P_aN_2. Такая необходимость возникает, например, при декомпрессионной (кессонной) болезни, венозной воздушной эмболии (требует поступления в правое сердце как минимум 30 мл воздуха и при аускультациии сердца проявляется звуками, копирующими перистальтику кишечника в ритме частоты сердечных сокращений – ЧСС) или артериальной воздушной эмболии. Последняя может возникнуть, например, при высоком давлении в альвеолах на фоне ИВЛ: т. н. напряжение сдвига повреждает не межальвеолярные перегородки, испытывающие невысокое трансмуральное давление, а узлы геометрической «стыковки» трех и более альвеол, где проходят сосуды малого круга [3, 6]. Оптимальное решение в этих случаях – гипербарическая оксигенация, но при отсутствии такой технической возможности существенную помощь оказывает и просто денитрогенизация: падение P_aN_2 приводит к быстрому растворению азота в крови по градиенту

парциального давления и, как результат, – к исчезновению газовых пузырей из кровотока [1, 5].

Необходимо помнить и о том, что высокие вдыхаемые концентрации кислорода у пациентов с хронической гиперкапнией (например, ХОБЛ) опасны подавлением инспираторного драйва: адаптация центральных и периферических хеморецепторов к высокому PCO_2 приводит к тому, что единственным стимулом вдоха остается активность чувствительных к PO_2 крови периферических хеморецепторов в каротидных гломусах и дуге аорты [10]. Выключение этого стимула подачей высокой F_IO_2 приводит к критическому угнетению вентиляции. Интересно, что еще несколько десятилетий назад в такой ситуации для стимуляции внешнего дыхания использовали гиперкапнические смеси с очень высоким содержанием O_2 (например, карбоген – смесь 97% O_2 и 3% CO_2) [14].

Надо отметить, что из всех нарушений газового состава крови человеческий организм лучше всего адаптирован к гиперкапнии. Действительно, гипокапния вызывает спазм мозговых сосудов, значительно выраженный уже при P_aCO_2 25 мм рт. ст. [15]. С выраженной гипероксией человек никогда не встречается в природе. Хотя сегодня эпидемии свиного и птичьего гриппа, а затем и COVID-19 приучили специалистов к тому, что высокие F_IO_2 (вплоть до чистого O_2) менее опасны по сравнению не только с гипоксемией, но и с механическим повреждением легких (баро- и волюмотравмами), все же небезопасные феномены резорбционного ателектаза и оксидативного стресса в патологии очерчены вполне отчетливо. О непосредственной опасности для жизни, которую несет гипоксемия, говорить не приходится. Однако и здесь в период пандемии COVID-19 врачам довелось встретиться с явлением т. н. «счастливой» гипоксемии (англ. *"happy" hypoxemia*) без явного влияния на общее состояние пациента [16], когда грубые нарушения ВПО не сопровождаются еще до поры до времени нарастанием механической жесткости легких.

Поэтому наблюдения экстремально высоких значений $PaCO_2$, хотя и выглядят как казуистика, нередко заканчиваются фактически без последствий. Автору, например, довелось наблюдать пациента Ц. 16 лет с несостоятельностью дыхательных центров (т. н. истинная альвеолярная гиповентиляция), благополучно пережившего во сне эпизод P_aCO_2 206 мм рт. ст. и после этого пробудившегося при снижении P_aCO_2 до 120 мм рт. ст. При этом пациент констатировал самочувствие хорошо отдохнувшего человека. Впоследствии в финском Университете Тампере ему был имплантирован стимулятор диафрагмальных нервов *AtroStim* (Финляндия) – первому среди граждан РФ [17]. В настоящее время такие операции выполняют и в России [18].

Реакция на острую гиперкапнию может носить двоякий характер. С одной стороны, при сохраненном сознании и тонусе вегетативной нервной системы быстрое повышение P_aCO_2 обычно вызывает стандартный стресс-ответ – с ростом ЧСС, периферического сосудистого сопротивления и т. д. [15]. Медленный рост P_aCO_2 у пациента без хронической гиперкапнии, а также развитие гиперкапнии на фоне глубокой седации или общей анестезии «обнажает» прямое действие CO_2 на гладкую мускулатуру сосудов: кожные покровы розовеют, температура тела повышается, периферическое сосудистое сопротивление и артериальное давление снижаются, растет сердечный выброс [4, 15].

Может ли анализ газов артериальной крови быть полностью заменен показателями пульсоксиметрической сатурациии SpO_2 и конечно-экспираторного $PetCO_2$ по данным капнографа? Определенно нет. Необходимо четко понимать: как сатурация по данным пульсоксиметра (SpO_2) не показывает врачу сатурацию артериальной крови SaO_2 (несмотря на обратные утверждения в серьезных источниках [15]), так и капнограф ($PetCO_2$) тоже не демонстрирует парциальное давление углекислого газа в артериальной крови – P_aCO_2!

В 1-м случае действие прибора основано на измерении SpO_2 *в пульсирующей составляющей кровотока*, а не в артерии, вене, капилляре или их «смеси». Название пульсоксиметра в романских языках (например, исп. *saturometro de pulso*) не оставляет сомнений в том, какие данные он в действительности предоставляет. Это проявляется наглядно, например, при выраженной вазодилатации за счет длительного нагрева тканей датчиком или применения мощных сосудорасширяющих препаратов: показания SpO_2 прогрессивно падают, в то время как анализ газов артериальной крови показывает нормальное SaO_2! Кроме того, у метода есть еще 2 проблемы.

Хотя SpO_2 и имеет четкую расчетную формулу, приводимую во всех источниках [19], в реальной жизни калибровка датчиков этих приборов осуществляется по данным обычного спектроскопического анализа *in vitro* SaO_2 проб *артериальной* крови здоровых добровольцев (как можно понять из сказанного выше, строго говоря, это является методической ошибкой). Поэтому показаниям этих приборов можно верить в диапазоне SpO_2 начиная примерно от 80%; ниже этих значений (но при обязательном наличии на экране пульсовых волн!) можно только с уверенностью констатировать гипоксемию [20].

Далее S-образная форма кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО) приводит к неинформативности пульсоксиметрии при PO_2 > 90 мм рт. ст., когда показатель SpO_2 достигает максимума шкалы (при округлении уже 99,5% до целых прибор «имеет право» показать вам 100%!) и далее не меняется. Это делает пульсоксиметр бесполезным при титровании параметров механический респираторной поддержки (например, ПДКВ) в этом диапазоне практически полного насыщения гемоглобина.

Что же касается капнографа, то в действительности существуют четыре выстроенные в цепочку

разных величины PCO_2, равенство которых между собой достигается только при соблюдении «идеальных условий»: это значения артериального $PaCO_2$, альвеолярного P_ACO_2, истинного конечно-экспираторного $PetCO_2$ и измеренного прибором $PetCO_2$ [10, 21]. Что касается различия между истинным и измеренным $PetCO_2$, то тут все просто: как и любой прибор, капнограф может оказаться неисправен или не откалиброван. Различие между истинным $PetCO_2$ и P_ACO_2 тоже увидеть несложно: альвеолярный газ может просто не доходить до датчика капнографа, и критерием этого факта является отсутствие на капнограмме истинного (т. е. не связанного просто с остановкой потока выдоха) экспираторного плато. Сомнения в наличии такого плато полностью исключает волюметрическая капнограмма, записанная в координатах не $PCO_2(t)$, а $PCO_2(V_E)$ [22]. А вот разница между P_aCO_2 и P_ACO_2 проистекает из нарушения ВПО в легких – причем как в случае формирования шунта, так и при увеличении физиологического мертвого пространства P_ACO_2 будет прогрессивно «отставать» от уровня P_aCO_2 (подробнее об этом – в главе 2 данного раздела).

Сказанное выше ни в коей мере не порочит ни пульсоксиметрию, ни капнографию как методы: самая главная проблема любого мониторинга заключается в том, что в клинике он работает тем лучше, чем здоровее пациент, чем больше времени и чем лучше техническое оснащение в целом (т. е., по сути, чем меньше этот метод необходим). Более того, хотелось бы надеяться, что в ближайшие годы миниатюрные капнографы типа *main stream* станут такими же верными карманными помощниками пульмонологов, какими уже стали пульсоксиметры.

Физико-химические предпосылки баланса кислот и оснований

Важность поддержания кислотно-основного состояния всех биологических жидкостей (т. е. соотношения концентраций ионов H^+ и OH^- в водной среде, составляющей их основу) обусловлена прежде всего влиянием этого фактора на пространственную конформацию, а следовательно, и функцию всех белковых молекул. Следует напомнить, что помимо понятия pH (взятого с обратным знаком десятичного логарифма концентрации водородных ионов – протонов, существующих в водных растворах в гидратированной форме иона гидроксония H_3O^+, $pH = -lg[H_3O^-]$), существует еще понятие изоэлектрической точки белка pI. Это значение pH, при котором данный белок теряет подвижность при электрофорезе, т. е. число положительно заряженных группировок в нем уравнивается с числом отрицательно заряженных. Поскольку число и соотношение этих группировок в разных белках различно, величины pI белков также различаются. Большинство белков являются слабыми кислотами (карбоксильных групп -COOH в них больше, чем аминогрупп $-NH_2$), и потому их значения pI (5,5–7,0) лежат ниже физиологического диапазона pH крови. Заряд полярных группировок определяет степень их гидратации диполями воды (при pI она минимальна) и взаимное расположение, а следовательно, конформацию молекул и биологические функции всех белков – ферментов, рецепторов, каналов, пассивных транспортеров, насосов и т. д. При этом для каждого белка с функциональной точки зрения существует свой оптимальный уровень pH.

Кроме того, H_3O^+ и OH^- так или иначе влияют на обмен и баланс других ионов: например, хорошо известны обмен ионов K^+ на протоны H^+ через мембрану клетки, «иммобилизация» ионов Ca^{2+} при сдвиге pH в щелочную сторону (гидроксид кальция плохо растворим в воде) и т. д.

Поэтому поддержание физиологически оптимальной реакции внутренних сред организма (а для разных сред она разная!) имеет такое важное значение. Для артериальной крови нормальные значения pH лежат в диапазоне 7,35–7,45, для венозной крови – 7,32–7,42, а для внутриклеточной жидкости – 6,7–7,0. Границы совместимости с жизнью pH крови человека оцениваются как 6,8–7,7 [15].

Понятия кислоты и основания в химии эволюционировали по мере расширения представлений о многообразии соединений и реакций между ними. Поначалу казалось, что кислоты – это соединения, содержащие атом кислорода (*А.Л. Лавуазье*, 1778), затем – атом водорода, который может быть замещен металлом (*Ю. Либих*, 1833). В 1887 году *С. Аррениус* определил кислоту как вещество, диссоциирующее в воде с образованием ионов водорода H^+, что уже близко к современному пониманию. В 1923 г. *Й. Бренстед* и *Т.М. Лоури* уточнили и расширили это представление, определив кислоту как любую молекулу или ион, способные передавать протон H^+ другой молекуле или иону – основанию. Поэтому в толковании *Бренстеда–Лоури* кислотами и основаниями (т. е. соответственно донорами и акцепторами протонов) являются в том числе и вещества, которые не считались таковыми в представлении классической химии. Например, хлорид аммония NH_4Cl – кислота, поскольку после диссоциации может отдавать протон с образованием аниона хлора Cl^- и аммиака NH_3, который, в свою очередь, является основанием, т. к. способен принимать протон с образованием иона аммония. Однозамещенная углекислая соль натрия (гидрокарбонат) $NaHCO_3$ – основание, так как его анион HCO_3^- способен принимать протон и т. д. [23]. В самом деле, добавление в водный раствор гидрокарбоната или цитрата натрия ощелачивает среду, т. к. щелочь NaOH диссоциирует полностью не в пример слабым угольной или лимонной кислотам, а хлорид кальция $CaCl_2$, напротив, закисляет водные растворы, поскольку $Ca(OH)_2$ диссоциирует значительно слабее сильной соляной кислоты HCl. Таким образом, кислотность или щелочность солей определяется соотношением сил (т. е. способностей к диссоциации в воде) той

кислоты и того основания, анион и катион которых образовали данную соль.

В физиологии принято также делить кислоты на летучие и нелетучие. К первым относится угольная – H_2CO_3, поскольку она образуется при растворении в воде CO_2, а элиминирует из организма не только в виде гидрокарбоната с мочой и калом, но и через легкие. В элиминации нелетучих кислот – фосфорной, соляной, молочной, щавелевой и др. – легкие не участвуют [24].

Механизмы поддержания КОС

Эти механизмы можно подразделить на химические – постоянной готовности, но ограниченной мощности, и физиологические – значительно более мощные, но требующие для включения в работу большего или меньшего времени.

К первым относятся буферные системы крови – постоянно присутствующие в крови смеси слабой кислоты и ее соли с сильным основанием или слабого основания и его соли с сильной кислотой. Их работа основана на связывания поступающих в кровь ионов H^+ (H_3O^+) и OH^- путем образования с ними плохо диссоциирующих соединений – слабых солей или слабых оснований. Основных буферных систем крови четыре – гидрокарбонатная (самая мощная, создает 53% общей буферной емкости крови), гемоглобиновая (35%), белковая (7%) и фосфатная (5%). Так, гидрокарбонатная (или бикарбонатная) система, состоящая из угольной кислоты H_2CO_3 и ее диссоциированной формы ($H^+ + HCO_3^-$) в соотношении примерно $^1/_{20}$, связывает протоны путем образования с HCO_3^- слабодиссоциирующей угольной кислоты, а гидроксильные ионы – путем образования воды с протоном H^+. В итоге меняется соотношение компонентов буфера, но при этом очень мало изменяется pH среды. Из-за соотношения компонентов емкость бикарбонатного буфера крови значительно выше для H^+, чем для OH^-. Это динамическое равновесие описывается уравнением Хендерсона–Хассельбаха (1909), которое получается через ряд шагов логарифмированием обычного уравнения диссоциации:

$$\text{Кислота} \leftrightarrow \text{анион}^- + H^+. \quad (5)$$

Константа диссоциации K выразится следующим отношением концентраций:

$$K = [H^+] \times [\text{анион}^-] : [\text{кислота}]. \quad (6)$$

Тогда концентрация протонов может быть выражена как:

$$[H^+] = K \times [\text{кислота}] : [\text{анион}^-]. \quad (7)$$

Логарифмируя, получаем уравнение для pH при заданном соотношении компонентов буфера (или наоборот – для соотношения этих компонентов при заданном значении pH):

$$pH = pK + \lg([\text{анион}^-] : [\text{кислота}]). \quad (8)$$

Для H_2CO_3 с известным значением K и с учетом известной растворимости CO_2 в воде получим:

$$pH = 6{,}1 + \lg\left(\frac{[HCO_3^-]}{0{,}03} \times PCO_2\right). \quad (9)$$

При нормальном pH для правой части имеем:

$$6{,}1 + \lg 20 \approx 6{,}1 + 1{,}3 = 7{,}4. \quad (10)$$

Представление о состоянии гидрокарбонатного буфера в анализе газов и КОС крови дают показатели истинного бикарбоната AB (ммоль/л) и стандартного бикарбоната SB (ммоль/л, вычисляется для нормального PCO_2 40 мм рт. ст.). Именно уравнение (9) является инструментом расчета AB и SB по измеренным значениям pH и PCO_2.

Гемоглобиновая буферная система в эритроцитах работает благодаря изменению кислотных свойств гемоглобина по мере его участия в цикле переноса O_2 из легких в ткани. В легких оксигенированный гемоглобин HbO_2 проявляет кислые свойства, в то время как, теряя O_2 в тканях, он приобретает основные свойства акцептора протонов. Эта амфотерность отчасти (!) компенсирует сдвиг реакции венозной крови в кислую сторону. Белковый буфер также работает за счет амфотерности белков: протоны связываются в реакции с аминогруппами $-NH_2$, а ионы OH^- реагируют с карбоксильными группами –COOH. Наконец, фосфатный буфер включает анионы фосфорной кислоты различной степени диссоциации (по первой и второй ступеням); соотношение 1- и 2-замещенного фосфатов $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$ при pH 7,4 составляет примерно 1,55.

Если посмотреть на уравнение (9) глазами физиолога, то становится очевидным: состояние (конкретная точка равновесия, pH) бикарбонатной буферной системы на самом деле определяется взаимодействием двух физиологических процессов – относительно медленного ацидо- и аммониогенеза в эпителии почечных канальцев и значительно более быстрой легочной элиминации CO_2 [25]. И если первый из них, а именно биохимическое регулирование соотношения экскреции с мочой и реабсорбции в кровь донатора протонов NH_4 и их акцептора HCO_3^-, нескоро находит непосредственное отражение в анализе газов и КОС крови, то выделение CO_2 легкими мониторируется значительно легче – вплоть до режима реального времени с помощью капнографа [20].

Нарушения метаболической составляющей кислотно-основного состояния

Предполагают отклонения КОС в сторону избытка кислых или щелочных валентностей, называемые метаболическим ацидозом или алкалозом соответственно. Оба эти отклонения могут быть как первичными, связанными с теми или иными метаболическими нарушениями, либо вторичными

по отношению к сдвигам респираторного компонента КОС. В последнем случае сдвиг метаболической составляющей, о состоянии которой мы судим прежде всего по показателям AB и BE, всегда направлен противоположно сдвигу респираторной (т.е. $PaCO_2$).

Для анализа причин метаболического ацидоза важен еще один показатель, который называется анионным интервалом, или разрывом (англ. *anion gap*, AG). Он представляет собой разность суммарных концентраций стандартно определяемых в анализе катионов и анионов. AG рассчитывают, исходя из принципа электронейтральности плазмы, либо как $[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$, либо как $([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$. В 1-м варианте нормальные величины составляют 7–14 ммоль/л, во 2-м – 10–18 ммоль/л. Повышение AG означает присутствие в плазме крови каких-то не определяемых анализатором анионов, которые и создают в ней избыток кислых валентностей [26].

Метаболический ацидоз без увеличения анионного интервала (BE < –2,5 ммоль/л, AG в норме) может быть обусловлен:

- почечными потерями бикарбоната (компенсация респираторного алкалоза, тубулярный ацидоз, избыток хлорида, использование ингибиторов карбоангидразы типа ацетазоламида – диакарба);
- потерями щелочных валентностей (HCO_3^-) из ЖКТ, а все соки ниже привратника считаются щелочными (диарея, кишечные свищи, уретероэнтеростомия, использование ионообменных смол);
- дефицитом минералокортикоидной активности (гипоальдостеронизм, применение спиронолактона);
- другими причинами, среди которых – гипералиментация, быстрая гипергидратация, приводящая к гемодилюции, инфузия больших объемов физиологического раствора и т. д.

На последней причине стоит остановиться подробнее. В первом приближении считается, что уже само по себе разведение плазмы при объемной гемодилюции снижает ее буферную емкость (ммоль/л) и потому располагает к метаболическому ацидозу. Кроме того, подавляющее большинство наших инфузионных сред имеют кислый pH и по ионному составу значительно отличаются от плазмы крови (системное исключение составляют так называемые сбалансированные полиионные растворы, применение которых заметно расширяется в последние годы). Особенно надо отметить так называемый физраствор (0,9%-ный раствор NaCl, pH которого по нормативным документам составляет 5,0–7,0). Помимо кислой реакции он создает в плазме избыток натрия и хлорида, что приводит к гиперосмолярности и гиперхлоремическому метаболическому ацидозу без увеличения AG [27].

К сожалению, кое-где в отделениях нереанимационного профиля до сих пор существует порочная практика проведения пациентам инфузионной терапии по принципу полива комнатных растений. Строго в часы работы процедурной сестры больные получают свою дозу гипертоничной кислой инфузии, а потом остальное время суток пытаются с нею справиться. Особенно негативными последствия могут быть в том случае, если архаизм назначений доходит до стандартного набора «пара флаконов на физрастворе, а потом быстродействующий диуретик». В этой ситуации амплитуда размахов гидратации, осмолярности и pH крови оказывается особенно велика.

Метаболический ацидоз с увеличением анионного интервала (BE < –2,5 ммоль/л, AG >14 или > 18 ммоль/л) может возникать:

- из-за повышенной продукции кислот в организме (кетоацидозы, лактат-ацидоз, азотемия, ферментопатии и др.);
- нарушения выведения кислот при остром почечном повреждении и хронической болезни почек;
- отравления кислотами (муравьиная, щавелевая, метанол, этиленгликоль, салицилаты и др.).

Лечение метаболического ацидоза в любом случае требует, прежде всего, понимания его причины. Понятно, что ацидоз за счет почечной потери HCO_3^-, компенсаторный по отношению к гипервентиляции, сам по себе в лечении не нуждается: по мере нормализации вентиляции рост P_aCO_2 компенсирует плазменный бикарбонат. Отдельный и не всегда простой вопрос – когда для лечения метаболического ацидоза следует использовать растворы $NaHCO_3$? Сегодня считают, что инфузия $NaHCO_3$ оправдана лишь при очень низких значениях pH < 7,2 или даже 7,15 (надо сказать, что с течением времени эта цифра становится все ниже) [24]. Опасения перегрузки организма натрием и H_2CO_3 приводят ко все большей сдержанности в том, что когда-то считалось непременным элементом интенсивной терапии. Тем не менее, в случаях действительно глубокого ацидоза $NaHCO_3$ рекомендуется даже на фоне выраженной гиперкапнии [28]: существует общее понимание, что после длительно имевшего место респираторного ацидоза быстрое снижение P_aCO_2 наносит более тяжелый вред (т. н. тактика пермиссивной гиперкапнии).

В итоге сегодня инфузия $NaHCO_3$ «вслепую», без анализа газов и КОС, не упоминается даже в европейских рекомендациях по сердечно-легочной реанимации 2021 г. [29, 30]; как и во всех остальных случаях, назначение должно быть основано на значении pH. Примерный расчет дозы гидрокарбоната (в ммолях) возможен умножением текущего значения BE (ммоль/л) на массу тела (кг) и на 0,2 (объем внеклеточной жидкости, л/кг) [25].

Сдвиг метаболической составляющей КОС в сторону алкалоза может быть обусловлен:

- почечным тубулярным алкалозом (компенсация респираторного ацидоза, дефицит K^+ или Cl^-, избыток Na^+, альдостеронизм, гиперкортицизм, применение минерало- или глюкокортикоидов);
- быстрой коррекцией хронической гиперкапнии (чего никогда делать не надо!);

- избыточным поступлением в организм оснований (например, антацидов);
- потерей кислых валентностей из желудочно-кишечного тракта (рвота, дренаж желудка);
- нарушением ацидогенеза салуретиками, тиазидами и др.;
- быстрой дегидратацией;
- массивной трансфузией цитратной крови;
- непаратиреоидной гиперкальциемией (например, при опухолях или метастазах в кости).

Лечение метаболического алкалоза также требует понимания причины (надо ли лечить?), и сегодня никогда, даже при pH > 7,6, не предполагает прямой коррекции pH кислыми растворами, как это широко практиковалось в 1970-е гг. В основе лечения метаболического алкалоза – устранение его причины и внутривенное возмещение дефицита калия (только не калия и магния аспарагинатом, а простым раствором KCl) [31].

В трактовке нарушений метаболической составляющей КОС нередко может оказаться полезной концепция *П. Стюарта* (1978), предлагающая положить в основу интерпретации лабораторных данных несколько иные производные от измеряемых показателей (хотя и строго вытекающие из известных физико-химических представлений – закона сохранения массы, закона действующих масс применительно к диссоциации веществ в водном растворе и закона электронейтральности) [32]. По *Стюарту*, к таким главным независимым показателям относятся: 1) разница (концентрации) сильных катионов и анионов (англ. SID – *strong ions difference*), к которым относятся Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+} и Cl^-, иногда добавляется еще анион лактата; 2) A_{tot} – общая концентрация в растворе слабых нелетучих кислот (в основном фосфатов и белков; 3) вполне традиционное PCO_2. Надо сказать, что подход *Стюарта* действительно позволяет лучше и логичнее изложенного выше «классического» объяснить многие явления, происходящие с метаболической составляющей КОС, – прежде всего, взаимосвязи между КОС и тем, что мы привыкли называть водно-электролитным балансом (ВЭБ) [33]. Это привело к растущей популярности данного подхода в преподавании за рубежом. Однако доказанных преимуществ с точки зрения клинической эффективности коррекции КОС подход *Стюарта* не имеет. Большинство анализаторов не рассчитывают показатели SID и A_{tot}, а наиболее важные в пульмонологии первично-респираторные нарушения вполне строго (т. е. без произвольных допущений) трактуются и на основе «классического» подхода [3, 10, 34].

Чтение и интерпретация анализа газов и кислотно-основного состояния крови

Распечатка результатов работы с пробой крови современного автоматического анализатора газов и КОС крови содержит огромное число показателей, далеко не каждый из которых стоит безоговорочно принимать на веру. Нормальное P_aO_2 при дыхании атмосферным воздухом составляет 90–100 мм рт. ст. Результирующим показателем КОС является pH, поэтому любые нарушения КОС считаются компенсированными, пока этот показатель находится в пределах нормальных значений 7,35–7,45 для артериальной крови. Нормальное состояние респираторного компонента характеризуется цифрами P_aCO_2 36–42 мм рт. ст., а нормальное состояние метаболического компонента – следующими показателями:

- AB (истинный бикарбонат, 22–26 ммоль/л в норме);
- BB (буферные основания – сумма всех анионов крови, обладающих буферными свойствами, в основном бикарбонатов и анионов белков; 44–54 ммоль/л в норме);
- BE (избыток оснований – расчетное количество щелочных или кислых валентностей, которые нужно добавить к пробе крови, чтобы довести pH до средней нормы 7,4 при 37 °C и PCO_2 40 мм рт. ст.; норма – 2,5 ммоль/л).

Что касается стандартизованного показателя SB, искусственно «приведенного» к PCO_2 40 мм рт. ст., PO_2 100 мм рт. ст. и температуре 37 °C, задача его оценки, учитывая следующее из уравнения Хендерсона–Хассельбаха быстрое и мощное влияние минутной вентиляции через PCO_2 на pH и уровень бикарбоната, состоит в том, чтобы попытаться «разделить» между собой сдвиги метаболического компонента, непосредственно связанные с отклонениями дыхательной составляющей, и имеющие иное происхождение [25, 26]. Стандартизованный BE (SBE, ммоль/л), в свою очередь, рассчитывается при pH 7,4; PCO_2 40 мм рт. ст. и истинном PO_2. При этом исходят из предположения, что гемоглобиновый буфер равномерно распределен во всей внеклеточной жидкости, а потому концентрация его составляет 50 г/л. Изначально SBE был призван корригировать ошибочное допущение, что буферная емкость крови (ммоль/л) равна таковой во всем внеклеточном секторе [24].

Наконец, многие автоматические анализаторы дают еще цифру концентрации лактата, величина которой > 2 ммоль/л много лет связывается с вынужденным переключением энергетического метаболизма клеток на анаэробный путь окисления глюкозы [35, 36].

Нормальные значения показателей газов крови, их транспорта, потребления и выделения, КОС, спектроскопически измеряемые концентрации разных видов и форм гемоглобина, суммированы в таблице. Первыми приведены показатели pH и напряжений газов крови (PO_2 и PCO_2) – те, которые прибор определяет непосредственно с помощью измерительных электродов. Далее следует большая группа перечисленных выше расчетных показателей, вычисляемых для буферов крови на основе уравнения Хендерсона–Хассельбаха и принципа изоэлектричности (поскольку проба крови в целом электрически нейтральна,

Таблица. Нормальные значения показателей газового состава и метаболизма, кислотно-основного состояния и некоторых других параметров крови

Параметр (условное обозначение)	Параметр (полное название) и единицы измерения	Нормальные величины
pHa	Водородный показатель среды, безразмерный, для артериальной крови	7,35–7,45
PaO_2	Парциальное давление (напряжение) кислорода в артериальной крови, мм рт. ст.	90–100
$PaCO_2$	Парциальное давление (напряжение) углекислого газа в артериальной крови, мм рт. ст.	36–42
SaO_2	Насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови, %	95–99
$CtaO_2$	Содержание кислорода в артериальной крови, мл/л	160–220
P_{50}	Парциальное давление кислорода при десатурации гемоглобина до 50%, мм рт. ст.	24–28
P_vO_2	Парциальное давление (напряжение) кислорода в смешанной венозной крови (из легочной артерии), мм рт. ст.	35–45
$P_{\bar{v}}CO_2$	Парциальное давление (напряжение) углекислого газа в смешанной венозной крови, мм рт. ст.	46–52
$S_{\bar{v}}O_2$	Насыщение кислородом гемоглобина смешанной венозной крови, %	70–80
$Ct_{\bar{v}}O_2$	Содержание кислорода в смешанной венозной крови, мл/л	120–150
$a\text{-}vDO_2$	Артериовенозная разница по парциальному давлению кислорода, мм рт. ст.	55–60
$a\text{-}vDCO_2$	Артериовенозная разница по парциальному давлению углекислого газа, мм рт. ст.	5–6
DO_2I	Индекс системной доставки кислорода в покое, мл•м$^{-2}$•мин$^{-1}$	420–720
VO_2I	Индекс системного потребления кислорода в покое, мл•м$^{-2}$•мин$^{-1}$	110–175 (≈ 4)
VCO_2	Продукция углекислого газа в покое, мл•м$^{-2}$•мин$^{-1}$	150–250 (≈ 3)
RQ	Дыхательный коэффициент, безразмерный	0,7–1,0
O_2ER	Экстракция кислорода из крови, %	20–30
AB (HCO_3^-)	Истинный бикарбонат артериальной крови, ммоль/л	22–26
BB	Буферные основания артериальной крови, ммоль/л	44–54
BE	Избыток оснований в артериальной крови, ммоль/л	–2,5–2,5
Hb	Концентрация гемоглобина общая, г/л	120–150
HbF	Концентрация фетального гемоглобина у взрослых, $\%_{общ.}$	< 1,5
HbCO	Концентрация карбоксигемоглобина, $\%_{общ.}$	0,5–1,5
MetHb	Концентрация метгемоглобина, $\%_{общ.}$	0–1,5
Osm	Осмолярность плазмы крови, мОсмоль/л	280–300
MCHC	Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/л	320–360
Na^+	Концентрация ионов натрия в плазме крови, ммоль/л	136–145
K^+	Концентрация ионов калия в плазме крови, ммоль/л	3,5–5,5
iCa^{2+}	Концентрация ионов кальция в плазме крови, ммоль/л	1,10–1,25
Mg^{2+}	Концентрация ионов магния в плазме крови, ммоль/л	0,7–1,0
Cl^-	Концентрация ионов хлора в плазме крови, ммоль/л	98–107
$H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$	Концентрация фосфатов в плазме крови, ммоль/л	0,80–1,45
Lac	Концентрация лактата в плазме крови, ммоль/л	< 2

концентрация положительных зарядов в ней в точности равна концентрации отрицательных). И, наконец, это показатели водно-электролитного баланса, также измеряемые непосредственно с помощью ионоселективных электродов.

Отдельного упоминания заслуживает показатель осмолярности плазмы (мОсмоль/л), нередко тоже входящий в распечатку результатов анализа. В отношении него надо четко понимать: для клинических оценок и выводов можно пользоваться только

реально измеренной криоскопическим способом, но никак на расчетной осмолярностью. Расчетная осмолярность может быть нормальной или даже пониженной, а реальная при этом – очень высокой, например при острых отравлениях. Косвенное представление об осмолярности плазмы дает показатель средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (MCHC), который может быть легко получен делением концентрации гемоглобина (г/л) на гематокрит (в долях единицы). В норме он составляет 320–360 г/л; сморщивание эритроцитов в гипертоничной плазме приводит к его росту, а «раздувание» их водой в гипотоничной среде – к снижению.

Расчеты многочисленных показателей КОС, точнее их численные и смысловые взаимосвязи, нашли отражение в нескольких номограммах, призванных помочь врачу клинически интерпретировать текущее состояние КОС пациента. Исторически первой стала номограмма 1960 г., автором которой выступил датский клинический биохимик *О. Зиггаард-Андерсен* [37], предложивший в т. ч. параметры избытка оснований (BE) и стандартного избытка оснований (SBE). Построенная в сложной системе координат (сочетание неортогональных с логарифмическими), она впервые позволила геометрически наглядно показать «пятна» различных нарушений газового состава и КОС крови. Неочевидность координатной сетки, однако, существенно затрудняет использование номограммы *Зиггаард-Андерсена* в повседневной практике.

Не в пример очевиднее и удобнее оказалась более ранняя номограмма, предложенная в 1956 г. американским физиологом *Х. У. Дэвенпортом* [38] и называемая иногда просто номограммой pH–HCO_3^- (рис. 4). Построенная в простых прямоугольных координатах «pH – AB», она прежде всего позволяет геометрически ясно представить норму респираторного (изобара нормального PCO_2) и метаболического (прямая нормального плазменного буфера) компонентов КОС. Легко выделить на ней и вертикальную полосу, характеризующую нормальные значения pH – это зона нормы и взаимно-компенсированных нарушений респираторной и метаболической составляющих КОС. Помня несколько главных правил, с помощью такой номограммы несложно дать трактовку большой группы нарушений КОС [25].

Во-первых, примем, что пока пациент не лечен, pH всегда сдвигается в сторону первичного, причинного, а не вторичного, компенсаторного сдвига показателей. У леченных, конечно, может быть поразному: например, быстрое устранение длительно имевшего место респираторного ацидоза при помощи ИВЛ оставляет пациента наедине с декомпенсированным метаболическим алкалозом и очень высокими уровнями истинного бикарбоната. А избыточная коррекция декомпенсированного метаболического ацидоза инфузией гидрокарбоната натрия может привести к развитию стойкого смешанного алкалоза.

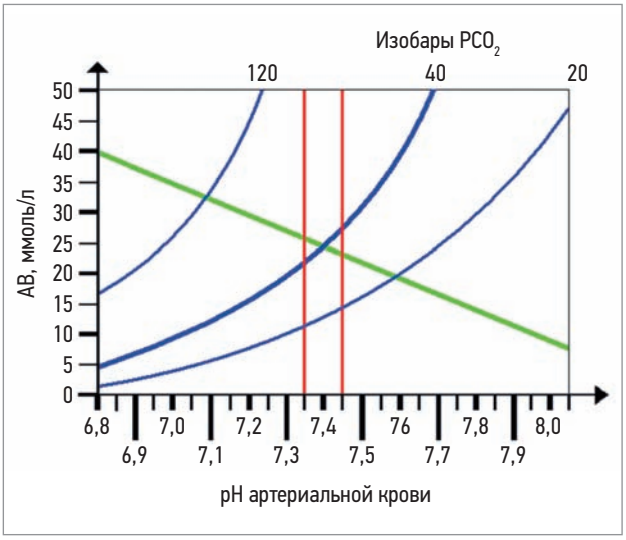


Рис. 4. Номограмма pH–HCO_3^- Дэвенпорта (по Davenport H.W., 1958 [38])
Примечание: AB – истинный бикарбонат в плазме крови.

Во-вторых, левее и выше изобары нормального PCO_2 лежит область гиперкапнии, соответствующая респираторному ацидозу, а правее и ниже этой изобары – область гипокапнии, соответствующая респираторному алкалозу.

Наконец, выше и правее прямой линии нормального плазменного буфера лежит область метаболического алкалоза (повышенных значений AB), а ниже и левее этой линии – область метаболического ацидоза, соответствующего сниженным значениям истинного бикарбоната плазмы.

Все поле номограммы Дэвенпорта может быть, таким образом, поделено на восемь секторов (рис. 5). Сектор 1 характеризуется сочетанием респираторного ацидоза с метаболическим алкалозом. Поскольку pH при этом сдвинут в сторону ацидоза, то первичный респираторный ацидоз в этом случае частично компенсирован метаболическим алкалозом за счет

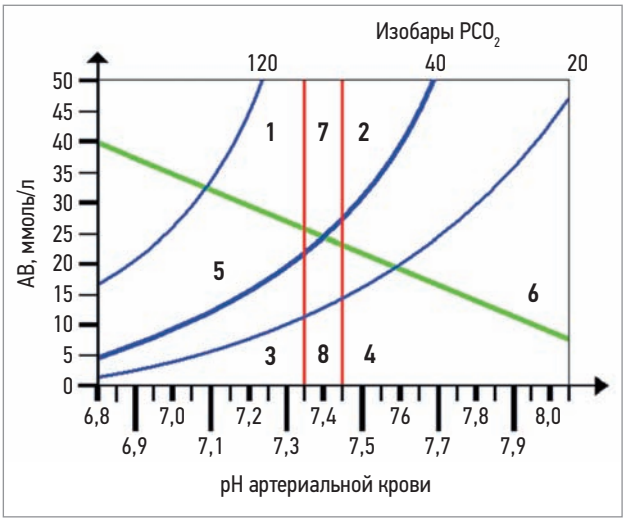


Рис. 5. Номограмма pH–HCO_3^- Дэвенпорта, разбитая на сектора в зависимости от изменений респираторного и метаболического компонентов (по Davenport H.W., 1958 [38])
Примечание: AB – истинный бикарбонат в плазме крови.

усиления реабсорбции бикарбоната (и, кстати, задержки натрия). Сектор 2 соответствует такому же сочетанию изменений респираторного и метаболического компонентов, но поскольку здесь имеет место сдвиг pH в щелочную сторону, первичным является метаболический алкалоз, а респираторный ацидоз представляется компенсаторным нарушением. В секторе 3 метаболический ацидоз сочетается с респираторным алкалозом; поскольку pH при этом смещен в ацидотическую сторону, наиболее вероятен первичный метаболический ацидоз, вызвавший у пациента компенсаторную гипервентиляцию (дыхание *Куссмауля* при диабетическом кетоацидозе, например). В секторе 4 сочетание сдвигов такое же, но раз pH сдвинут в сторону алкалоза – будем считать, что респираторный алкалоз развился первично, а его частичная метаболическая компенсация – вторична. Сектор 5 характеризуется сочетанным – респираторным и метаболическим – ацидозом (например, изначально гиперкапническая дыхательная недостаточность привела к формированию лактат-ацидоза), сектор 6 – таким же сочетанным алкалозом. Наконец, сектора 7 и 8, лежащие в пределах нормального диапазона pH, представляют на номограмме Дэвенпорта геометрическое место полностью взаимно-компенсированных нарушений, когда судить о последовательности их развития можно только по клиническому контексту.

Таким образом, в качестве когнитивного пособия для клинического толкования результатов анализа газов крови и КОС номограмма Дэвенпорта иногда помогает с достаточной точностью разобраться в наличии и последовательности развития нарушений – особенно в тех случаях, когда из цифр самих по себе эти выводы не вытекают. Например, при pH = 7,1 и AB = 30 ммоль/л состояние КОС пациента характеризует не частичную компенсацию метаболическим алкалозом глубокого респираторного ацидоза, а смешанный ацидоз, поскольку для такого pH цифра AB отражает дефицит бикарбоната; следовательно, его можно без сомнений добавить.

Заключение

Как и в случае с любым другим диагностическим инструментом, анализ газового состава и КОС крови требует исправного оборудования, четкого соблюдения технических требований к взятию пробы и выполнению анализа, прочных знаний физиологической основы и правил интерпретации показателей, а также здравого смысла и ясного понимания того, что специалист хочет получить от этого инструмента и каким образом новые данные изменят тактику ведения пациента. Правило «Никогда не лечить анализ!» здесь полностью уместно: ни один показатель не может быть основанием для действий врача сам по себе, без соотнесения его с клинической картиной и контекстом заболевания (или заболеваний, если оно не одно). Только строгое соблюдение этих хорошо известных правил превращает анализ газов крови и КОС из источника заблуждений и тактических ошибок в незаменимое подспорье для врача.

Литература

1. Lumb A.B. Nunn's Applied Respiratory Physiology. 6th ed. Elsevier Butterworth Heinemann, 2009.

2. Chang D.W. Respiratory Care Calculations. 2nd ed. Delmar Cengage Learning, 1999.

3. Oczenski W. Atmen – Atemhilfen. Atemphysiologie and Beatmungstechnik. 10te Aufl.–Thieme, 2017.

4. Физиология дыхания / Отв. ред. И.С. Бреслав и Г.Г. Исаев. СПб.: Наука, 1994.

5. Кровообращение и анестезия / Под ред. Лебединского К.М. 2-е изд. СПб.: Человек, 2015.

6. Des Jardin T. Cardiopulmonary Anatomy & Physiology. Essentials of Respiratory Care. 5th ed. Delmar Cengage Learning, 2008.

7. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. М.: Медицина, 1988.

8. Никифоров Г.Н., Котылев Г.В. Конструкция самолетных агрегатов. М., Машиностроение, 1989.

9. Селезнев С.А., Вашетина С.М., Мазуркевич Г.С. Комплексная оценка кровообращения в экспериментальной патологии. Л.: Медицина, 1976.

10. Wilkins R.L., Stoller J.K., Kacmarek R.M. Egan's Fundamentals of Respiratory Care. 9th ed. Mosby Elsevier, 2009.

11. Reynolds A.S., Lee A.G., Renz J. et al. Pulmonary Vascular Dilatation Detected by Automated Transcranial Doppler in COVID-19 Pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2020; 202: 1037–1039. doi: 10.1164/rccm.202006-2219LE.

12. Дворецкий Д.П., Ткаченко Б.И. Гемодинамика в легких. М.: Медицина, 1987.

13. Ltaief Z., Schneider A.G., Liaudet L. Pathophysiology and clinical implications of the veno-arterial PCO_2 gap. Crit Care 2021; 25: 318. https://doi.org/10.1186/s13054-021-03671-w.

14. Комро Дж.Г., Форстер Р.Э., Дюбуа А.Б., Бриско У.А., Карлсен Э. Легкие: клиническая физиология и функциональные пробы / Пер. с англ. под ред. Л.Л. Шика. М., Медгиз, 1961.

15. Kam P., Power I. Principles of Physiology for the Anaesthetist. 3rd ed. CRC Press, 2015.

16. Dhont S., Derom E., Van Braeckel E., Depuydt P., Lambrecht B.N. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. Respir Res. 2020; 21(1): 198. doi: 10.1186/s12931-020-01462-5. PMID: 32723327; PMCID: PMC7385717.

17. Лебединский К.М., Мазурок В.А., Таркка М., Курапеев И.С., Наймушин А.В., Сливин О.А. Синдром истинной альвеолярной гиповентиляции и его оперативное лечение. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 2005; 164(4): 92–93.

18. Прокопьев Г.Г., Абидова М.М., Постникова Е.В. и др. Имплантация стимулятора диафрагмальных нервов у детей с центральным гиповентиляционным синдромом в качестве альтернативы по-

жизненной аппаратной вентиляции легких. Quantum Satis 2023. 6(2): 34–37.

19. Ehrenwerth J., Eisenkraft J.B., Berry J.M. Anesthesia Equipment: Principles and Applications. 2nd ed. Elsevier Saunders, 2013.

20. Шурыгин И.А. Мониторинг дыхания в анестезиологии и интенсивной терапии. СПб.: Диалект, 2003.

21. Al-Shaikh B., Stacey S. Essentials of Anaesthetic Equipment. 3rd ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2007.

22. Cheifetz I.M., Myers T.R. Should Every Mechanically Ventilated Patient Be Monitored With Capnography From Intubation to Extubation? Respir. Care 2007; 52(4): 423–438.

23. Story D.A. A brief history of clinical acid–base. Crit Care 2004; 8: 253–258.

24. Düssing R. Säure-Basen-Haushalt // In: Klinische Pathophysiologie. Hrsg. von W. Siegenthaler, H.E. Blum. 9te Aufl. Stuttgart, N.Y.: Thieme, 2006. 183–194.

25. Хартиг В. Современная инфузионная терапия. Парентеральное питание / Пер. с нем. М.: Медицина, 1982.

26. Хасан А. Справочник по интерпретации газового состава крови и кислотно-щелочного баланса / Пер. с англ. под ред. А.М. Иванова, И.В. Пикалова. М.: ГЭОТАР Медиа, 2023.

27. Li H., Sun S., Yap J.Q., Chen J., Qian Q. 0.9% saline is neither normal nor physiological. J. Zhejiang Univ.-Sci. B. (Biomed & Biotechnol) 2016; 17(3): 181–187.

28. Chand R., Swenson E.R., Goldfarb D.S. Sodium bicarbonate therapy for acute respiratory acidosis. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2021 Mar. 1; 30(2): 223–230.

29. Soar J., Böttiger B.W., Carli P., Couper K., Deakin C.D., Djärv T., Lott C., Olasveengen T., Paal P., Pellis T., Perkins G.D., Sandroni C., Nolan J.P. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. Resuscitation. 2021 Apr.; 161: 115–151.

30. Nolan J.P., Sandroni C., Böttiger B.W., Cariou A., Cronberg T., Friberg H., Genbrugge C., Haywood K., Lilja G., Moulaert V.R.M., Nikolaou N., Olasveengen T.M., Skrifvars M.B., Taccone F., Soar J. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care. Intensive Care Med. 2021 Apr.; 47(4): 369–421.

31. Малышев В.Д. Кислотно-основное состояние и водно-электролитный баланс в интенсивной терапии. М.: Медицина, 2005.

32. Stewart P. How to Understand Acid–Base: A Quantitative Acid–Base Primer for Biology and Medicine. Elsevier, New York, 1981.

33. Stewart's Textbook of Acid–Base, 2nd ed / Ed. Kellum J.A., Elbers P.W.G. AcidBase.org, 2009.

34. Хеннеси А.А.М., Джапп А.Дж. Анализ газов артериальной крови понятным языком / Пер. с англ. под ред. В.Л. Кассиля. М.: Практическая медицина, 2018.

35. Cady L.D.J., Weil M.H., Afifi A.A., Michaels S.F., Liu V.Y., Shubin H. Quantitation of severity of critical illness with special reference to blood lactate. Crit. Care Med. 1973; 1(2): 75–80.

36. Polonen P., Ruokonen E., Hippelainen M., Poyhonen M., Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. Anesth. Analg. 2000; 90(5): 1052–1059.

37. Siggaard Andersen O., Engel K. A New Acid-Base Nomogram: an Improved Method for the Calculation of the Relevant Blood Acid-Base Data. Scand. J. of Clin. and Lab. Invest. 1960; 12(2): 177–186.

38. Davenport H.W. The ABC of Acid-Base Chemistry. 4th ed. Chicago: Univ. of Chicago Press, 1958.

Информация об авторе

Лебединский Константин Михайлович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии имени В.Л. Ваневского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ; главный научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»; тел.: (921) 918-14-93; e-mail: mail@lebedinski.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-5752-4812*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-144-169

ГЛАВА 6. РЕГУЛИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА

Н.П. Ерофеев

CHAPTER 6. REGULATORY FUNCTION OF THE RESPIRATORY CENTER

Nikolai P. Erofeev

Управление дыханием осуществляют дыхательные центры. Их регуляторное действие заключается в обеспечении оптимального газообмена в тканях и органах, будь то в покое, во время физических упражнений или в болезни.

В основе регуляции вентиляции легких лежит природное автоматическое чередование вдоха и выдоха, т. е. ритм дыхания. Свидетельством тому являются общепризнанные факты:

- У здорового человека ритм дыхания, как и ритм сердечных сокращений, задается автоматической деятельностью систем клеток и не требует сознательного участия.
- Периодичность дыхательных движений (ДД) по воле человека может быть изменена, хотя добровольный контроль ограничен во времени.
- Сильные автоматические механизмы нейронного контроля достаточно быстро подавляют сознательный контроль после того, как человек намеренно прекратит дыхание.
- Здоровым людям не нужно беспокоиться о том, что во сне они забудут дышать.
- Включение произвольной регуляции дыхания необходимо для разговоров, пения, смеха и других поведенческих проявлений.

В результате дыхание как ритмичный двигательный процесс находится под автоматическим и сознательным контролем. Такая система регуляции поддерживает в организме человека множество контролируемых переменных в пределах их гомеостатического диапазона, а также отвечает за быстрое изменение вентиляции в ответ на часто непредсказуемые стимулы. Это свидетельствует о том, что с первого до последнего вздоха дыхание постоянно поддерживается и регулируется в соответствии с метаболическими, поведенческими и экологическими потребностями человека. Например, при беспокойстве или физических упражнениях дыхание учащается. При нехватке воздуха человек задыхается и с облегчением делает вдох, когда воздушный поток возобновляется. Тем не менее, несмотря на всю свою сложность, дыхание контролируется очень небольшой сетью нейронов в стволе головного мозга (ГМ).

Ключевыми физиологическими показателями, отражающими функцию системы регуляции дыхания, являются ритм дыхания и его паттерн (рис. 1).

Рис. 1 в общем виде дает представление о том, что дыхательный ритм создается сетью нейронов, расположенных в вентролатеральной области продолговатого мозга. Взаимодействие сети этих нейронов с не-

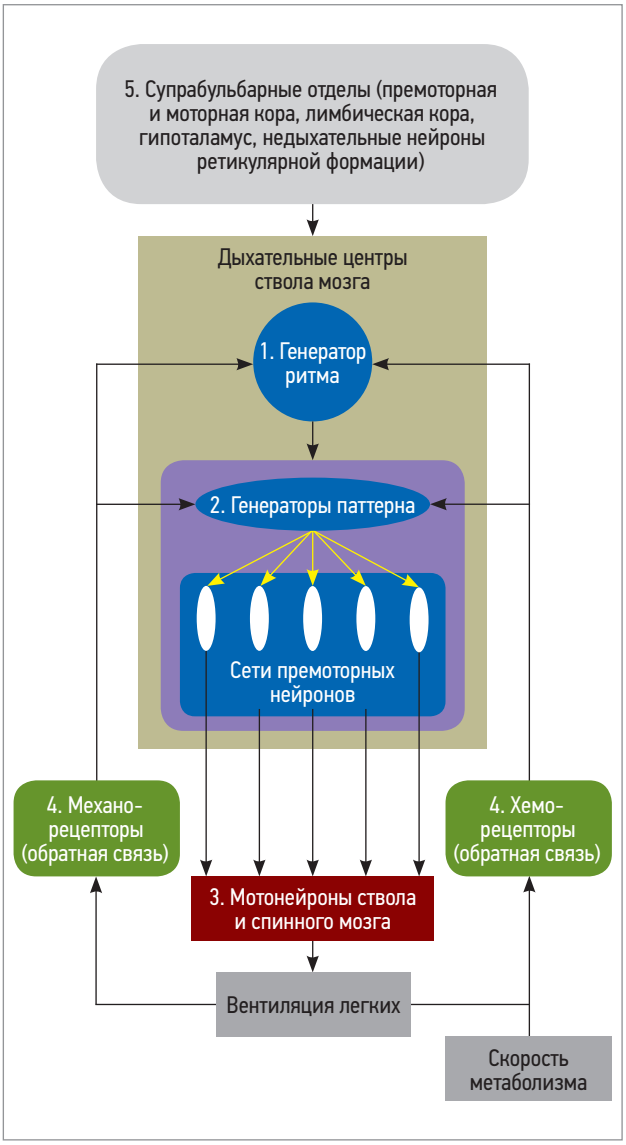


Рис. 1. Общая схема регуляции дыхания (по Greer J.J., Funk G.D., 2013 [1])

сколькими другими дыхательными ядрами, расположенными в продолговатом мозге (*medulla oblongata*) и Варолиевом мосте (*pons Varolii*), формирует окончательный паттерн респираторного ритма, который координирует активацию диафрагмы, мышц грудной клетки, брюшной полости и верхних дыхательных путей [1, 2]. Наряду с этим существует постоянная обратная связь от механорецепторов в легких, дыхательных путях и дыхательных мышцах, которые помогают формировать двигательный паттерн дыхания. Обратная связь от центральных и периферических хеморецепторов (ЦХР и ПХР) регулирует уровень вентиляции в соответствии с метаболическими требованиями и поддерживает гомеостаз. Двигательные ядра ствола ГМ и спинного мозга (СМ) иннервируют инспираторные мышцы и мышцы дыхательных путей соответственно. Система контроля дыхания динамична, пластична и способна удовлетворить огромный спектр метаболических и поведенческих требований. Несмотря на свою надежность, нейронный контроль дыхания нарушается при определенных патологических состояниях.

Далее будет последовательно рассмотрен вклад 5 приведенных на рис. 1 компонентов схемы в формирование генерации ритма, его модуляции и паттерна дыхания. Но прежде необходимо привести определения дыхательного драйва, дыхательного ритма и паттерна дыхания.

Дыхательный драйв (от англ. *drive* – движение) – это способность дыхательного центра генерировать вдохи, адекватные по ритму, частоте и глубине, в соответствии с метаболическими запросами здорового человека.

Ритм дыхания – это процесс нормального дыхания человека, характеризующийся относительно регулярными и постоянными частотой чередования дыхательных фаз и объемами вдоха.

Паттерн (образец, рисунок) *дыхания* – это комплекс скоростных (частота дыхания) и объемных (дыхательный объем) показателей, характеризующих структуру дыхательного цикла человека и легочной вентиляции в целом при синхронном движении диафрагмы и грудной клетки.

Организм избирает такой паттерн дыхания, при котором требуемый уровень альвеолярной вентиляции достигается с наименьшей затратой энергии на работу дыхательных мышц. В клинической практике исследование изменений, которым подвергаются перечисленные показатели, может служить ключом к раннему распознаванию болезни. Хотя такие изменения могут быть неспецифичными, во многих случаях их отслеживание позволяет непосредственно поставить диагноз. Тщательный анализ частоты и характера дыхания – важная часть физического обследования и простого наблюдения за дыхательным циклом (частотой, ритмом, объемом вдоха и дыхательными усилиями). При этом наиболее информативна частота вдоха, так как это активная фаза, которая легко поддается определению и подсчету и тем самым позволяет судить о частоте дыхания. Проводя обследование, необходимо обращать внимание на расширение грудной клетки, происходящее на вдохе, – оно должно быть одинаковым в течение каждого дыхательного цикла.

Дыхательный ритм

Дыхание – совокупный процесс, включающий собственно ДД (механический генератор ритма дыхания) и нервный контроль управления ими (нервный генератор ритма дыхания) [3]. Легкие беспрерывно наполняются воздухом путем периодических ДД скелетных мышц диафрагмы и грудной клетки. Нормальный цикл ДД стереотипен и состоит из 2 фаз – вдоха и выдоха (рис. 2А).

В фазе вдоха активность диафрагмального нерва постепенно увеличивается в течение 0,5–2 с, а в начале выдоха резко снижается (рис. 2Б). Постепенное увеличение активности инспираторных мотонейронов, нервов и мышц помогает обеспечить плавное увеличение объема легких. В состоянии покоя вдох плавно переходит в выдох с частотой 10–15 мин$^{-1}$ и определяется сокращениями инспираторных мышц. Весь цикл при этом занимает 4–6 с, где на вдох приходится 1,5–2,5 с, а на выдох – 2,5–3,5 с. Ритмично возрастающие, а вслед за тем уменьшающиеся сокращения инспираторных (только в покое) и экспираторных дыхательных мышц задаются специальными центрами в нервной системе. Эти центры определяют нервный ритм ДД, цикл которого включает 3 фазы, представленные на рис. 2Б: инспирацию (I), пассивную экспирацию (постинспирацию; PI) и активную экспирацию (E2).

С началом фазы I диафрагма и наружные межреберные мышцы активно сокращаются. Объем грудной клетки увеличивается, что приводит к движению воздуха в легкие. Инспирация – это активный процесс, требующий активации премоторных и моторных нейронов, которые управляют инспираторными мышцами (диафрагмой и наружными межреберными мышцами), а также мышцами верхних дыхательных путей. На вдохе электрическая активность диафрагмального нерва постепенно нарастает, сопровождаясь сокращением диафрагмы (рис. 2), а на выдохе быстро снижается.

В течение фазы PI мотонейроны вдоха все еще активны (рис. 2Б), а объем легких остается максимальным вплоть до конца инспирации. Следует обратить внимание на то, что фаза постинспирации обеспечивается в основном пассивным расслаблением инспираторных мышц. Поэтому с позиции ДД ее правомерно называть фазой *пассивной экспирации* (E1). Это обычная часть дыхательного цикла у здоровых людей в состоянии покоя, начинающаяся еще во время инспирации. Эластичная отдача легких и стенки грудной клетки плавно контролирует пассивное возвращение диафрагмы и грудной клетки в равновесное состояние (т. е. функциональной остаточной емкости), как и активность

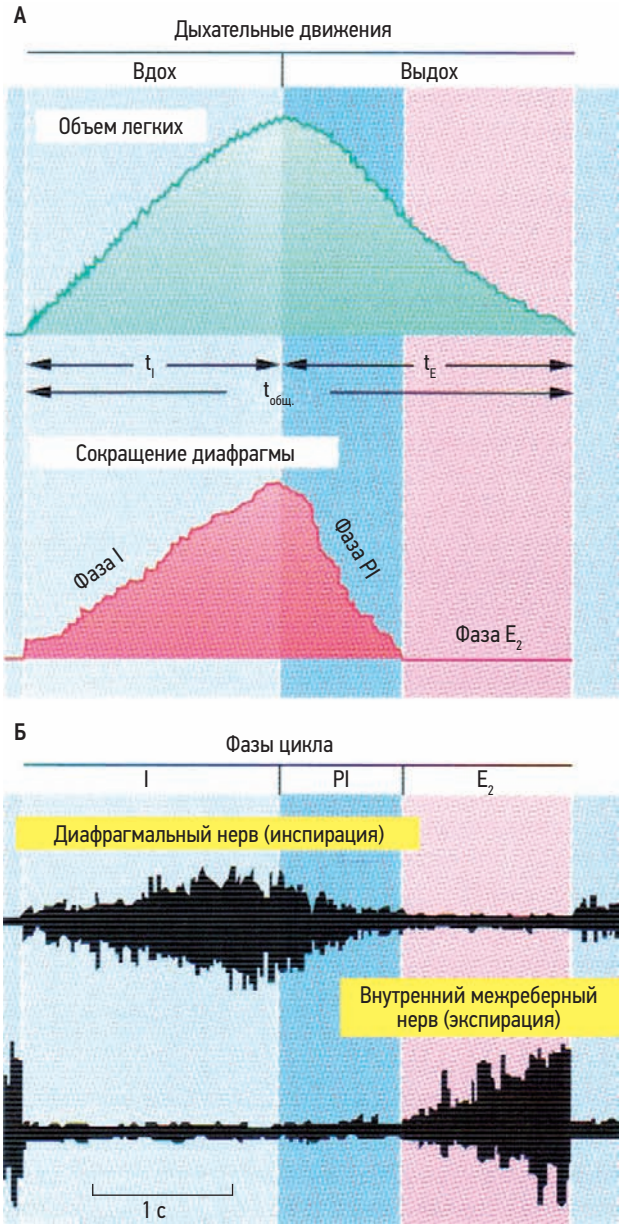


Рис. 2. Ритм дыхательных движений: А – нервный ритм дыхательных движений; Б – регистрация электрической активности диафрагмального нерва и межреберных нервов, иннервирующих *mm. intercostales*, которая поясняет степень возбуждения нервов, отвечающих за инспирацию и экспирацию (по Шмидт Р.Ф. и др., 2019 [4])
Примечание: t_I – время вдоха; t_E – время выдоха; $t_{общ.}$ – время полного цикла; фаза I – фаза инспирации; фаза PI – фаза постинспирации; фаза E2 – фаза активной экспирации.

инспираторных мотонейронов, а также диафрагмального нерва (рис. 2). У здоровых людей постинспирация зависит исключительно от постоянной времени, а следовательно, от податливости и сопротивления дыхательной системы. Постинспираторная двигательная активность увеличивает время до того момента, когда дыхательная система достигает объема легких в конце выдоха. Тем самым обеспечивается ламинарный поток воздуха во время выдоха, а также увеличивается продолжительность газообмена в альвеолах. Постинспирация особенно важна для генерации речи.

На протяжении фазы E2 электрическая активность диафрагмального нерва не регистрируется (рис. 2). Однако в условиях, когда уровень ДД повышается, например при физических нагрузках, появляется повышенная потребность в активном выталкивании воздуха из легких, что требует задействования экспираторных мышц. Электрическая активность внутреннего межреберного нерва (иннервирующего внутренние межреберные мышцы) и других экспираторных нервов и мышц, включая мышцы живота, постепенно возрастает (рис. 2). Это является примером того, как центральный генератор ритма в стволе ГМ под влиянием сенсорной обратной связи модулирует и изменяет интегрированный моторный отклик системы регуляции дыхания.

Плавный переход между 3 фазами дыхания и активацию противоположных групп мышц обеспечивают множественные нервные связи между нервными сетями дыхательных центров.

Краткая характеристика дыхательных движений во время фаз вдоха, пассивного и активного выдоха

ДД мышц вдоха. Мышцами вдоха являются диафрагма и наружные межреберные мышцы. Вдох заключается в постепенном сокращением мышечной части диафрагмы: ее купол, двигаясь в направлении брюшной полости, освобождает все большее пространство для увеличения объема легких. Одновременно сокращение наружных межреберных мышц расширяет грудную клетку.

ДД мышц во время пассивного выдоха. Эта фаза начинается еще во время вдоха, когда сокращения инспираторных мышц ослабевают лишь незначительно. На данном этапе растянутые во время вдоха эластичные элементы тканей легких и грудной клетки начинают сжиматься (возвращаться в исходное состояние после растяжения), в результате чего объем грудной полости уменьшается. Поэтому у здоровых людей 1-я фаза выдоха совершается пассивно без всякого участия экспираторных мышц. В фазе PI мышцы вдоха расслабляются плавно под контролем диафрагмального нерва – *n. phrenicus* (рис. 2). Постинспирация стабилизирует дыхательный ритм, поскольку продолжает абсолютно каждую фазу инспирации.

ДД мышц во время активного выдоха. Фаза E2 – активная: вследствие интенсивных сокращений экспираторных внутренних межреберных мышц и экспираторных мышц брюшной стенки давление в брюшной полости возрастает и купол диафрагмы «выталкивается» наверх. В результате пространство, занимаемое легкими, активно уменьшается.

Далее будут представлены актуальные знания и гипотезы, касающиеся генерации дыхательного ритма и паттернов дыхания, а также роли торможения во взаимодействии между нейронными респираторными сетями ствола ГМ [1, 5]. Многие десятилетия экспериментальные исследования

были сосредоточены вокруг основных процессов, контролирующих генерацию дыхательного ритма. Действительно, давний вопрос об управлении дыханием заключается в том, чтобы описать участие независимых колебательных нейронных сетей ствола ГМ в контроле уже описанных 3 фаз ДД. Совсем недавно была сформулирована современная теория и описаны сети, ответственные за вдох, пассивный выдох и активный выдох [6].

Дыхательные центры

Дыхательные центры образованы билатеральной сетью взаимосвязанных популяций респираторных нейронов продолговатого мозга и Варолиева моста [7] (рис. 3). Разрушение этих центров, обеспечивающих скоординированную работу дыхательных мышц, неизбежно ведет к необратимому прекращению дыхания. Каждая фаза ДД функционально и молекулярно генерируется гетерогенными группами нейронов:

1) вентральной респираторной группой (ВРГ) в продолговатом мозге;
2) респираторной группой Варолиева моста мозга (РГВМ).

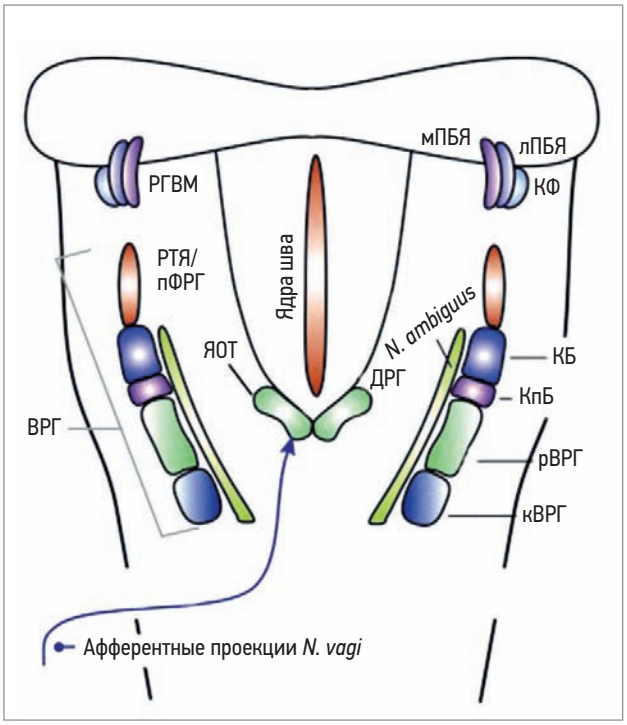


Рис. 3. Основные области респираторных нейронов на дорсальной поверхности продолговатого мозга и Варолиева моста головного мозга, задающие и модулирующие дыхательный ритм (по Bautista T.G. et al., 2014 [7])

Примечание: РГВМ – респираторная группа сети нейронов Варолиева моста; лПБЯ – латеральное парабрахиальное ядро; мПБЯ – медиальное парабрахиальное ядро; КФ – Келликера–Фузе ядро; РТЯ/пФРГ – ретротрапециевидное ядро/парафациальная респираторная группа; ЯОТ – ядро одиночного тракта; ДРГ – дорсальная респираторная группа; КБ – комплекс Бётцингера; КпБ – комплекс пре-Бётцингера; ВРГ – вентральная респираторная группа; рВРГ – ростральная часть вентральной респираторной группы; кВРГ – каудальная часть вентральной респираторной группы.

Вентральная респираторная группа нейронов

ВРГ содержит различные типы респираторных нейронов, идентифицированных по их активации во время фазы вдоха или выдоха дыхательного цикла (рис. 3). Генерация и поддержание базового дыхательного ритма в основном происходит в самой ростральной области ВРГ как результат взаимодействия ее нейронных сетей. Бульбоспинальные нейроны в каудальной области ВРГ не участвуют в ритмогенезе.

ВРГ состоит из двух длинных гетерогенных симметричных столбов нервных клеток. Нейроны столбов сосредоточены глубоко под дном IV желудочка в *ретикулярной формации* вентролатеральных частей продолговатого мозга [7]. Столбы простираются ростральо от 1-го шейного сегмента до каудального конца лицевого ядра – ретротрапециевидных ядер (РТЯ) и смежных с ними ядер парафациальной респираторной группы (пФРГ). Неоднородность нейрональной организации ВРГ подтверждается нейроанатомическими данными. Модульная организация ВРГ также доказана экспериментами: у кошек и крыс химическая активация нейронов в субрегионах ВРГ вызывает различные возбуждающие или тормозящие респираторные реакции в зависимости от конкретного места.

Показано, что активация небольших отдельных сегментов ВРГ, имеющих специализированные функциональные роли, изменяет либо генерацию дыхательного ритма (т. е. частоту дыхания), либо паттерн ДД (т. е. дыхательный объем или увеличение или уменьшение паттернов разряда двигательных нервов) [8].

Эфферентные пути от дыхательных нейронов ВРГ формируют межнейрональные связи (сети) как в пределах бульбарного отдела дыхательного центра (*проприобульбарные связи-сети*), так и с выше и ниже лежащими нейронами, включенными в регуляцию процесса дыхания, в частности с α-мотонейронами, контролирующими мышцы вдоха (*бульбоспинальные связи-сети*).

Проприобульбарные связи реализуются с помощью коротких аксонов и ограничиваются границами только бульбарного отдела ствола ГМ (дыхательного центра). Синаптические взаимодействия между различными типами дыхательных нейронов в пределах стволовой части дыхательного центра, например между инспираторными и экспираторными, модулируют паттерн дыхания через их активность на основе реципрокных отношений. Бульбоспинальные аксоны образуют синапсы на α-мотонейронах, иннервирующих инспираторные мышцы: диафрагму и наружные межреберные мышцы.

Кроме того, нейроны ВРГ иннервируют мышцы глотки и гортани, а также внутренние органы грудной клетки и живота. Таким образом, ВРГ играет мощную эфферентную роль, по сравнению с дорсальной респираторной группой (ДРГ). Вся сенсорная информация, связанная с функцией легких, поступает

в ВРГ косвенно через ДРГ. Пространственно ВРГ располагается в пределах ядра *n. ambiguus* и *n. retroambigualis*. Все нейроны ВРГ взаимосвязаны в пределах собственной сети, а также взаимодействуют со смежными сетями нейронов. Показано, что они функционально связаны с нейронами симпатического и парасимпатического отделов, контролирующими электрическую и сократительную активность миокарда. В ближайшем соседстве с ВРГ находятся нейроны, определяющие хемочувствительность в центральной нервной системе (ЦНС).

Обычно каждый столб ВРГ делится на 4 сегмента (рис. 3), которые обозначаются как комплекс Бётцингера (КБ), комплекс пре-Бётцингера (КпБ), ростральный сегмент ВРГ (рВРГ) и каудальный сегмент ВРГ (кВРГ). Отдельные сегменты ВРГ выполняют различные функции.

Комплекс Бётцингера (КБ) представляет собой передний регион ВРГ, анатомически перекрывающийся с РТЯ/пФРГ. Он содержит популяции глицинергических экспираторных нейронов. Их аксональные проекции, оканчивающиеся на медуллярных и спинномозговых мотонейронах, активируют экспираторные мышцы при нормальном дыхании (рис. 3). Таким образом, КБ, тормозя вдох, участвует в формировании фазы PI и при необходимости усиливает экспираторную активность в фазе E2.

Комплекс пре-Бётцингера (КпБ) был локализован в составе ВРГ коллективом под руководством *Дж. Фелдмана* в 1991 г. [6]. Исследования этой группы показали, что нейроны в области КпБ обладают спонтанной допороговой амплитудной электрической активностью даже в изолированном виде. При этом их удаление или блокирование связей ведет к остановке дыхания. Ритм их активности порождается эндогенными колебаниями возбудимости, возникающими с установленным периодом. Поэтому респираторные нейроны КпБ с низким порогом величины мембранного потенциала (МП) относят к типу пейсмекерных нейронов. Сеть нейронов, образующих КпБ, признана основным источником ритмогенеза – создателем базового ритма дыхания (и, в частности, инспираций). В дальнейшем ритм нейронального дыхания, созидаемый пейсмекерными клетками КпБ, напрямую (моносинаптически) передается на мотонейроны СМ, иннервирующие диафрагму для ее сокращения. Тем самым задается двигательный ритм дыхания. КпБ идентифицирован у грызунов, кошек и людей. Нарушения активности нейронной сети внутри КпБ либо *in vivo*, либо *in vitro* выключают дыхательный ритм. Ритмогенез в КпБ может варьироваться в зависимости от метаболических, поведенческих и экологических условий организма. КпБ содержит и другие типы нейронов кроме пейсмекерных. Здесь присутствует большое количество проприобульбарных нейронов, имеются бульбоспинальные нейроны и черепные мотонейроны. Механизмы, ответственные за генерацию инспирации, будут рассмотрены подробно ниже.

Ростральная часть ВРГ (рВРГ) содержит большую часть диафрагмальных премоторных бульбоспинальных нейронов. Они напрямую (моносинаптически) усиливают возбуждение мотонейронов, иннервирующих диафрагму [9, 10], как показано на рис. 3. В качестве моносинаптического нейротрансмиттера в этой передаче возбуждения используется глутамат. Доказано, что нейроны рВРГ не влияют на дыхательный ритм. Эта группа нейронов подавляется КБ на выдохе и возбуждается КпБ на вдохе. Эти ритмически чередующиеся влияния, наряду с модулирующими входами из других областей понтомедуллярной сети нейронов, отвечают за формирование и управление паттерном инспираторной активности рВРГ.

Каудальная часть ВРГ (кВРГ) содержит премоторные нейроны, аксоны которых, образуя синапсы на двигательных нейронах грудного и поясничного отделов СМ, иннервируют дополнительные мышцы выдоха (брюшные и внутренние межреберные; рис. 3) [7]. Таким образом, модуляция каудальных нейронов ВРГ может происходить из возбуждающих входов от РТЯ/пФРГ и, возможно, из КБ. Однако общее мнение заключается в том, что каудальные нейроны ВРГ не участвуют в респираторном ритмогенезе во время нормального дыхания. В то же время кВРГ (как и КБ) участвует в важных рефлексах верхних дыхательных путей, которые требуют модуляции фазы выдоха (например, удлинение выдоха при кашле и рвоте). Получая нисходящие сигналы от нейронов околоводопроводного серого вещества в среднем мозге, нейроны кВРГ участвуют в координации дыхания при разговоре и пении преимущественно во время активного выдоха. Интересно, что нейроны кВРГ управляют краткой остановкой дыхания для улучшения целенаправленной деятельности, например когда человека прицеливается во время стрельбы из лука.

Ретротрапециевидное ядро/парафациальная респираторная группа (РТЯ/пФРГ) –это 2 функционально отдельные группы нервных клеток, которые лежат рядом друг с другом вентральнее и медиальнее ядра лицевого нерва (с некоторым анатомическим перекрытием с ним; рис. 4).

На рис. 4 показано расположение КБ, КпБ, постинспираторного комплекса (ПК) и нейронной сети, включающей РТЯ/пФРГ. Серым цветом обозначены некоторые двигательные ядра ствола ГМ, в частности ядро VII пары черепно-мозговых нервов *n. facialis* и *n. ambiguus* (двойное ядро). Пунктирными линиями обозначены примерные границы горизонтального среза между Варолиевым мостом и продолговатым мозгом. Приблизительные границы поперечных срезов, разделяющих КпБ и ПК, находятся на стыке двух прямоугольников в центре схемы.

В отличие от большинства нейроанатомических структур, РТЯ было открыто сравнительно недавно, когда выявили тонкий слой не очень плотно упакованных нейронов, лежащих между ядром *n. facialis*

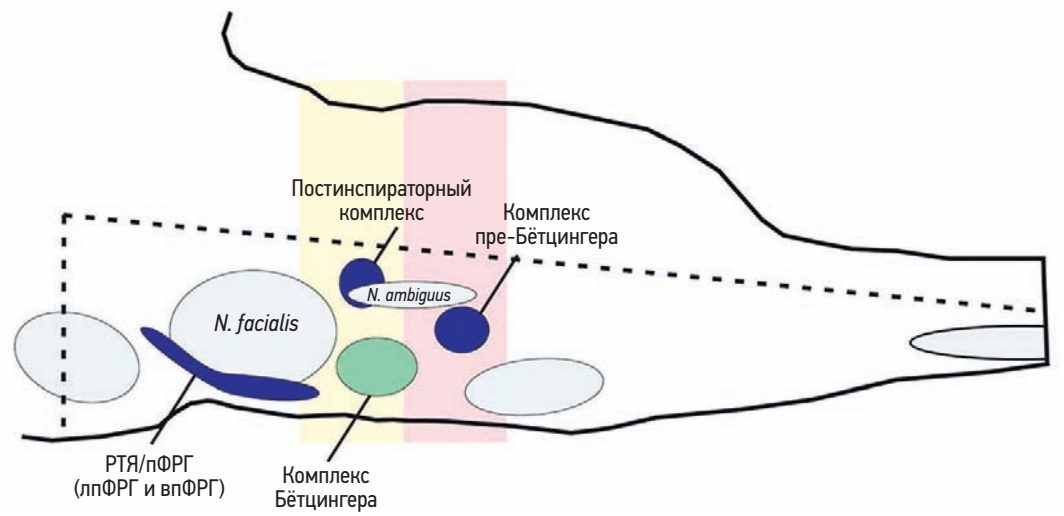


Рис. 4. Схема расположения нейронных сетей парафациальной респираторной группы в составе вентральной респираторной группы в сагиттальной проекции (по Anderson T.M., Ramirez J.M., 2017 [11])
Примечание: РТЯ/пФРГ – ретротрапециевидное ядро/парафациальная респираторная группа; лпФРГ – латеральная парафациальная респираторная группа; впФРГ – вентральная парафациальная респираторная группа.

и вентральной поверхностью продолговатого мозга (рис. 4). РТЯ принимает участие в поддержании нормального дыхания, соответствующего уровню метаболизма: многочисленные исследования показали, что эта структура является одним из участков локализации ЦХР в стволе ГМ [11]. Оказалось, что на нейронах РТЯ конвергирует множество афферентных сигналов, исходящих от нескольких центральных хеморецепторных зон вентральной поверхности продолговатого мозга (высокочувствительных к уровню углекислого газа – CO_2), а также от ПХР каротидного тельца (чувствительных преимущественно к низкому уровню кислорода (O_2) и в меньшей степени к обнаружению CO_2). Эта поступающая в РТЯ информация рассматривается как «побуждение» к активации вдоха. Совсем недавно было установлено, что хемочувствительные нейроны РТЯ являются глутаматергическими проприобульбарными интернейронами, которые избирательно через нейроны ВРГ иннервируют гладкую мускулатуру дыхательных путей и другие области продолговатого мозга, необходимые для регуляции дыхания.

Латеральная парафациальная респираторная группа (лпФРГ) расположена ростральнее ВРГ (рис. 4). В экспериментах последних лет установлено, что анатомически и функционально нейроны пФРГ отличаются от смежных и частично перекрывающихся с ними хемочувствительных нейронов РТЯ [12].

Нейроны пФРГ состоят из лпФРГ, размещенной более латерально и дорсально, и вентральной парафациальной респираторной группы (впФРГ), которая расположена более медиально (рис. 5).

Нейроны лпФРГ обладают внутренними условно ритмогенными свойствами и при определенных условиях играют ключевую роль в генерации активного выдоха, задействуя для этого экспираторные брюшные мышцы. У нейронов впФРГ ритмогенные свойства не обнаружены. Ритмогенные свойства нейронов лпФРГ проявляются при взаимодействии с инспираторным центром КпБ для формирования координации паттернов инспираторной и экспираторной активности. В результате реципрокного согласования своей деятельности только один из двух генераторов ритма лпФРГ или КпБ может быть максимально активным одновременно. Антагонистические взаимосвязи реализуются, как показано на рис. 5. Инфляция (увеличение объема и наполнение воздухом) легких снижает фазу активной инспирации нейронов КпБ и усиливает фазу активной

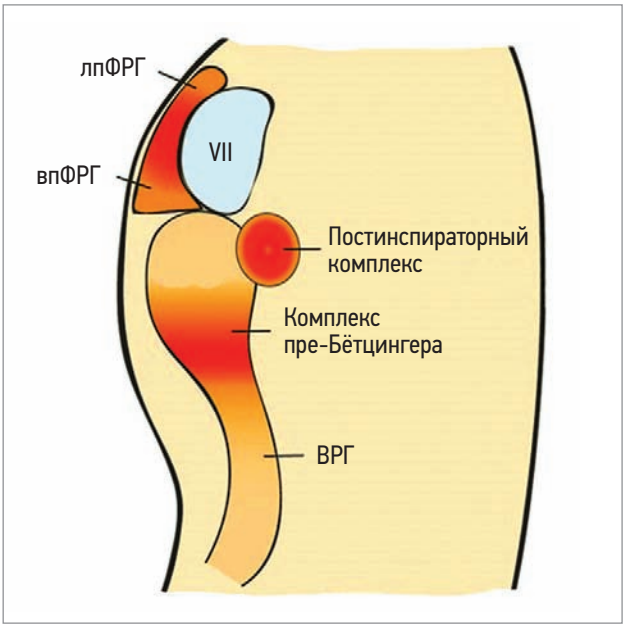


Рис. 5. Схема расположения нейронов латеральной и вентральной парафациальных респираторных групп, а также нейронов постинспираторного комплекса в продолговатом мозге (по Del Negro C.A. et al., 2018 [12])
Примечание: лпФРГ – латеральная парафациальная респираторная группа; впФРГ – вентральная парафациальная респираторная группа; ВРГ – вентральная респираторная группа.

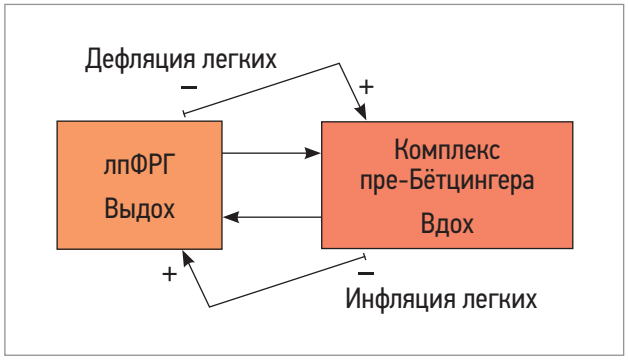


Рис. 6. Схема взаимотормозных связей, предотвращающих одновременную активацию групп мышц активного вдоха и активного выдоха (по Del Negro C.A. et al., 2018 [12])
Примечание: лпФРГ – латеральная парафациальная респираторная группа.

экспирации нейронов лпФРГ, что в конечном итоге приводит к дефляции (уменьшению объема) легких (рис. 6).

Важно отметить, что ГАМК- и глицинергические нейроны лпФРГ (ГАМК – гамма-аминомасляная кислота) активируются, т. е. проявляют свои ритмогенные свойства, только в условиях высокой метаболической потребности. Например, это происходит при выполнении тяжелой физической работы, при гиперкапнии и гипоксии, а также в позах, затрудняющих пассивный выдох. В дыхании, которое осуществляется в состоянии покоя, нейроны лпФРГ обычно не принимают участия.

Постинспираторный комплекс

Эта популяция респираторных нейронов имеет четкую анатомическую привязку (рис. 5). Расположение нейронов постинспираторного комплекса (ПК) недавно идентифицировано каудально от *n. facialis* и медиально и дорсально по отношению к ростральной части ядра *n. ambiguus*, а также рострально от КпБ (рис. 5) [12]. Проведенные электрофизиологические, иммуногистохимические и оптогенетические исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что нейроны ПК являются условно ритмогенными, а при их активации во взаимодействии с нейронами КпБ *in vivo* проявляют ритмогенные свойства, что инициирует постинспираторную фазу дыхательного ритма и позволяет управлять ею. Установлены тормозные и возбуждающие синаптические контакты между этой ритмогенной сетью и КпБ. Обмен синаптическими связями между ПК и КпБ помогает координировать синхронизацию и фазную структуру (взаимное чередование) дыхательных ритмов инспирации и постинспирации. Подобные взаимоотношения между генераторами ритмов вентиляции легких не только координируют ДД, но и выполняют недыхательные функции. Ритм смены инспирации на постинспирацию у здорового человека тесно согласован с важными формами поведения, такими как вокализация, глотание, кашель и т. п. Такое контролируемое ПК активное «поведение» фазы постинспирации (ее продолжительность и четкое согласование с инспирацией) предотвращает, например, аспирацию пищи в дыхательные пути. Глутамат- и холинергические нейроны составляют возбуждающую основу этой сети, в то время как ГАМК-ергическое торможение устанавливает время и координацию с инспирацией. Неспособность к такой координации может привести к аспирационной пневмонии, которая является ведущей причиной смерти при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, деменции и других нейродегенеративных заболеваниях. Следовательно, ПК нейронов обладает свойствами автономной генерации ритма и необходим и достаточен для постинспираторной активности *in vivo*.

Респираторная группа Варолиева моста мозга

РГВМ представляет собой двустороннюю понтомедуллярную респираторную сеть, включающую ядра Келликера–Фьюза (КФ), а также латеральное и медиальное парабрахиальные ядра (соответственно лПБЯ и мПБЯ, см. рис. 3). Эти респираторные сети нейронов *не участвуют* в формировании ритма дыхания, но оказывают модулирующее влияние на паттерн дыхания. Хотя функциональная роль Варолиева моста в контроле дыхательного ритма и паттерна дыхания не полностью установлена, показано опосредованное вышеупомянутыми областями моста модулирующее действие на вдох. Происходит постинспираторное сужение голосовой щели, увеличивающее сопротивление потоку воздуха во время инспирации. Это обеспечивает плавный процесс постинспирации и координацию всего дыхательного ритма. Респираторные нейроны моста мозга модулирует дыхание не только для обеспечения газообмена, но и для различных видов поведения, не связанных непосредственно с дыхательной функцией, таких как общение, потребление пищи, защита дыхательных путей от попадания пищи и обнаружение запаха.

Голубое пятно

Голубое пятно (ГП) расположено в дорсальном отделе Варолиева моста и содержит > 80% хемочувствительных нейронов, участвуя, таким образом, в центральной хеморецепции, реагируя на уровень CO_2. Локальная гиперкапния и ацидоз в области ГП стимулируют вентиляцию легких, а разрушение ГП исключает усиление вентиляции, вызванное ростом CO_2. Что касается регуляции дыхания, было показано, что нейроны ГП могут модулировать активность дыхательных центров ствола ГМ.

Дорсальная респираторная группа нейронов

ДРГ занимает каудальную треть ЯОТ (рис. 3) и является местом расположения релейных (переключательных, 2-го порядка; рис. 7) нейронов.

Здесь информация, поступающая от рецепторов растяжения легких и ПХР аортальных и каротидных телец, переключается на респираторные нейроны

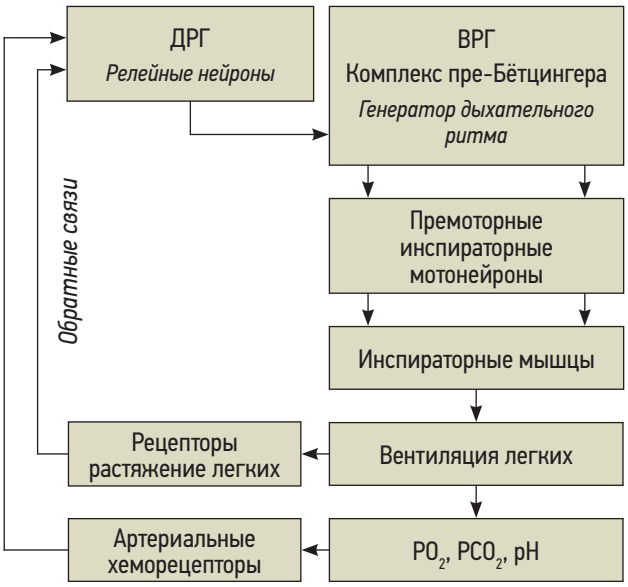


Рис. 7. Схема участия дорсальной респираторной группы в регуляции дыхания
Примечание: ДРГ – дорсальная респираторная группа; ВРГ – вентральная респираторная группа; PO_2 – парциальное давление кислорода; PCO_2 – парциальное давление углекислого газа.

КпБ и другие нейронные сети, которые модулируют паттерн дыхания в зависимости от состояния метаболизма, деятельности человека, а также состояния окружающей среды. Таким образом, в нейронной сети ДРГ сосредотачивается важная афферентная информация о степени раздувания легких, просвета дыхательных путей и уровня артериального парциального давления кислорода и углекислого газа (PO_2 и PCO_2 соответственно). Эти сигналы приходят в ДРГ по блуждающим и языкоглоточным нервам от сенсорных нейронов (точнее, окончаний их аксонов) в легких, стенках воздухоносных путей и дуге аорты и каротидном синусе. Из вышеизложенного следует, что нейронная сеть ДРГ не принимает участия в ритмогенезе. Как уже было сказано, являясь частью респираторной нейронной сети ЯОТ, нейроны ДРГ модулируют дыхание через проекции на компоненты вентральной респираторной группы, РТЯ и РГВМ.

Релейные нейроны ДРГ, являясь первичной мишенью афферентов от ПХР и рецепторов растяжения легких, обеспечивают важную гомеостатическую обратную связь в отношении PO_2, PCO_2, pH и степени вентиляции легких, а также служат важным источником активации респираторных нейронов КпБ. Большинство сенсорных афферентов к ЯОТ, по-видимому, в качестве медиатора используют глутамат.

Следует добавить, что афферентные волокна блуждающего нерва, исходящие из рецепторов с медленной и быстрой адаптацией к степени раздувания легких, участвуют в респираторных рефлексах, включая классический рефлекс Геринга–Брейера, при которых раздувание легких прекращает продолжающийся вдох, а если наполнение легких воздухом сохраняется в период выдоха, выдох удлиняется.

Нейроны ДРГ являются реципиентами всех висцеральных афферентов и составляют существенную долю регулирующих центров гомеостаза внутренней среды. Через многочисленные синаптические связи данные нейроны содействуют рефлекторной «подгонке» процессов дыхания и кровообращения к изменяющимся условиям жизни.

Есть предположение, что нейроны ДРГ эволюционно более молодые и возникли вместе с появлением легочного дыхания.

Состав респираторных нейронов вентральной респираторной группы продолговатого мозга

С тех пор как дыхательный цикл стали разделять на 3 фазы, ведущей из которых считается фаза I, все известные типы респираторных нейронов получили ориентированное на инспирацию название (рис. 8).

- Инспираторные (I) нейроны возбуждаются во время фазы инспирации.
- Постинспираторные (PI) нейроны возбуждаются в 1-й половине фазы выдоха (пассивная экспирация).
- Экспираторные (E2) нейроны возбуждаются во 2-й половине фазы выдоха (активная экспирация) [13].

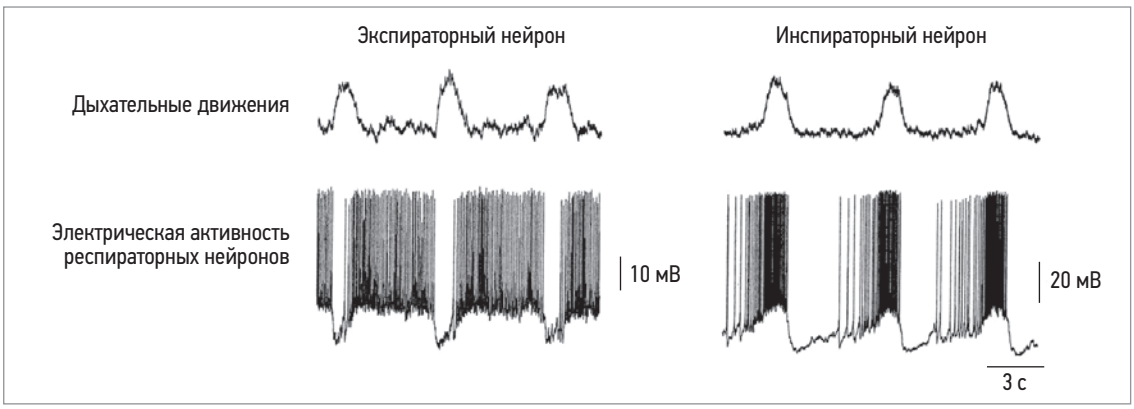


Рис. 8. Регистрация внеклеточной электрической активности экспираторного и инспираторного нейронов из комплекса пре-Бётцингера одновременно с записью дыхательных движений (по Thoby-Brisson M., Ramirez J.M., 2000 [13])

В дальнейшем внутри типов респираторных нейронов, наряду с перечисленными выше, были определены следующие (рис. 9):

1. *Ранние инспираторные нейроны* (*early-respiratory, early-I*) расположены в вентролатеральной группе. Они резко активируются в начале фазы вдоха, а частота генерации ими импульсов убывает к концу фазы.
2. *Линейные инспираторные нейроны* (*ramp-inspiratory, ramp-I*) находятся в дорсомедиальной и вентролатеральной группах. Частота генерации ими импульсов возрастает к концу фазы вдоха.
3. *Поздние инспираторные нейроны* (*late-inspiratory, late-I*) расположены в дорсомедиальной и вентролатеральной группах. Они кратковременно активируются в самом конце фазы вдоха.
4. *Постинспираторные нейроны* (*post-inspiratory, post-I*) находятся в ростральной вентролатеральной группе. Они резко активируются в начале фазы пассивного выдоха, а частота генерации ими импульсов убывает и прекращается в поздней части фазы выдоха.
5. *Экспираторные нейроны* (*expiratory E2*) расположены в каудальной вентролатеральной группе. Они иннервируют мотонейроны мышц выдоха и активируются во 2-й половине выдоха (в фазе активного выдоха), преимущественно при необходимости усиления его.
6. *Преинспираторные нейроны* (*pre-inspiratory, pre-I*) обычно начинают возбуждаться незадолго до начала фазы инспирации. Неактивны во время респираторной фазы, но снова возбуждаются в постреспираторной дыхательной фазе, генерируя импульсы с максимальной частотой в самом конце выдоха непосредственно перед вдохом и тем самым способствуя смене выдоха на вдох.

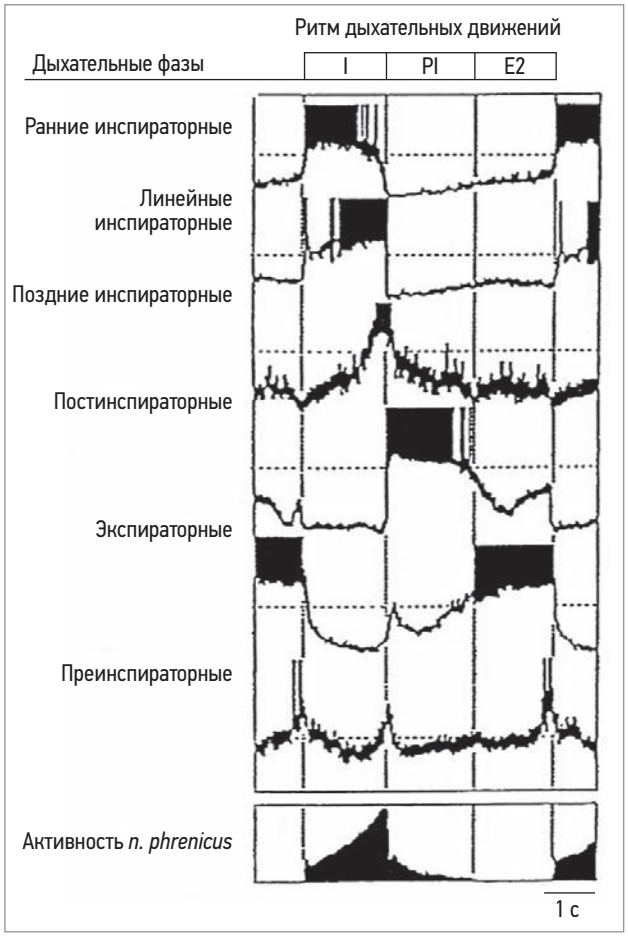


Рис. 9. Паттерны активности различных типов респираторных нейронов, зарегистрированных внутриклеточно *in vivo* (по Richter D.W. et al., 1991 [14])
Примечание: I – фаза инспирации; PI – фаза постинспирации; E2 – фаза активной экспирации.

Все различные типы респираторных нейронов входят в состав ВРГ и связаны друг с другом посредством синапсов.

Согласование деятельности респираторных нейронных сетей

Координация работы нейронных сетей необходима для того, чтобы транслировать α-мотонейронам СМ ритм, создаваемый активностью ВРГ; трансляция осуществляется по ретикулоспинальным проводящим путям [3]. При этом координирующим центром является ретикулярная активирующая система (РАС). На нейроны РАС замыкаются все нисходящие пути, например из супрабульбарных отделов ЦНС, и восходящие пути от всех сенсорных систем (в т. ч. от хеморецепторов). Благодаря такому широкому взаимодействию сети респираторных нейронов активируются под воздействием возбуждающих нервных импульсов, поступающих от хеморецепторов и спонтанной активности нейронов РАС, а также вышележащих интегративных областей мозга. На основе описанных связей у человека существуют определенные рефлексы: например, задержка дыхания (апноэ) после интенсивной гипервентиляции как следствие прекращения поступления возбуждающих стимулов от ЦХР. Другой пример, характеризующий проявление влияния тормозных стимулов от чувствительных ответвлений *n. trigeminus*, – остановка дыхания при нырянии в воду.

Существенным итоговым согласующим физиологическим механизмом является временной и пространственный характер суммации постсинаптических потенциалов (ПСП) на мембране респираторных нейронов: возбуждающих (глутаматергических; ВПСП) или тормозных (глицин- и ГАМК-ергических; ТПСП). Превышение критического уровня деполяризации приводит к возникновению серийных потенциалов действия (ПД) в виде «щеточных» участков осциллограмм (рис. 9).

Управление мотонейронами в спинном мозге

Как уже упоминалось, генерирующие ритм сети инспираторных, постинспираторных и экспираторных нейронов связаны с нервными клетками ретикулярной формации. Аксоны этих клеток формируют ретикулоспинальный проводящий путь, который с помощью моно- или олигосинаптиче-

ских связей проецируется на мотонейроны СМ. Их возбуждение приводит к сокращению дыхательных мышц и в итоге формирует 3 дыхательные фазы – I, PI и E2.

Двумя другими важными согласующими элементами функций респираторных нейронов являются:

- их совместная иннервация с гортанной и подъязычной ветвями блуждающего нерва в стволе ГМ. Такого рода синхронная иннервация обеспечивает ритмичность дыхания, проявляющуюся в управлении объемом потока воздуха в кондуктивной зоне дыхательных путей или силой аэродинамического сопротивления, оказываемого ему;
- их тесное соседство с билатерально расположенными кардиоваскулярными нейронными сетями. Такого рода взаимосопряженные синаптические контакты выявляют характер кардиореспираторной регуляции, отчетливо проявляющейся в колебаниях артериального давления и нарушениях ритма сердца при респираторных видах патологии.

Физиологической основой ритмогенеза дыхания служит функциональное состояние (возбуждение и торможение) инспираторных и постинспираторных нейронов. Исходными положениями, определяющими это состояние, служат 2 нейронных механизма:

1) *периодические смещения заряда мембраны* (смена фаз гиперполяризации-торможения и деполяризации-возбуждения) и связанных с этим изменений проницаемости ионных каналов мембраны инспираторных и постинспираторных нейронов области ВРГ. Экспираторные нейроны, имеющие высокий порог возбудимости, обычно не активируются при нормальном дыхании [15];
2) *взаимосвязь и взаимодействие респираторных нейронов области ВРГ* путем синаптических контактов при посредничестве нейротрансмиттеров. Временная и пространственная суммация ВПСП или ТПСП определяет колебания МП, т. е. формирование на мембране респираторных нейронов фазы возбуждения и фазы торможения и их смену.

Итак, трансформация допороговой величины колебаний МП (спонтанной непрерывной активности) инспираторных нейронов до порога (примерно от –60 мВ до –45 мВ) и генерации ими ритмически повторяющихся серий ПД (формирующих ритмогенез) обусловлена только суммацией входных возбуждающих и тормозных синаптических сигналов от хеморецепторов и нейронов ретикулярной формации. Это в равной степени относится к активации постинспираторных и активных экспираторных нейронов.

Таким образом, генерация ритмической активности нейронов дыхательного центра определяется комбинацией (взаимодействием) внутренних свойств мембраны и синаптических механизмов возбуждающей и тормозной обратной связи при обязательном участии нейротрансмиттеров.

Возбуждающие и тормозные нейротрансмиттеры оказывают двойное действие: они рекрутируют (вовлекают) другие клетки путем прямой активации и модулируют спонтанную активность отдельной клетки, воздействуя на ее собственные мембранные ионные каналы – например, замедляя скорость, с которой ПД перемещается по дендриту. Благодаря этому высвобождаемые в синаптических окончаниях глутамат, ГАМК, серотонин, норадреналин и эндорфины могут модулировать дыхательный ритм.

При отсутствии стимулов от хеморецепторов и нейронов ретикулярной формации МП стабилизируется на «мертвой точке», составляя приблизительно –70 мВ, что может привести к состоянию апноэ. Приведенные данные свидетельствуют о жизненно существенном значении поступающих на респираторные нейроны возбуждающих стимулов от хеморецепторов по афферентным нервам и от нейронов ретикулярной формации. Респираторная сеть также является мишенью других афферентных систем.

Генерация фазы инспирации

Инспирация возникает вследствие *растормаживания*, когда прекращается поступление тормозных (ГАМК или глицин) синаптических нейротрансмиттеров на мембрану инспираторных нейронов со стороны экспираторных или постинспираторных нейронов. Как следствие, величина гиперполяризационного заряда мембраны инспираторных нейронов уменьшается и зависящие от изменения величины МП потенциал-управляемые ионные каналы инспираторных нейронов активируются. Через каналы возникает направленный внутрь приток ионов Ca^{2+} и стойкий поток ионов Na^{+}. Эти потоки вызывают и увеличивают деполяризацию мембраны инспираторных нейронов до критического уровня и приводят их в состояние возбуждения. Возникшая серия ПД в одном инспираторном нейроне за счет суммации глутаматергических постсинаптических ВПСП рекрутирует другие инспираторные нейроны, что приводит к постепенному нарастанию силы распространения возбуждения по их нейронным сетям и устойчивой генерации ими серий ПД. Этот процесс происходит благодаря положительной обратной связи путем обмена возбуждающими синаптическими глутаматергическими сигналами между синергетически взаимодействующими инспираторными нейронами. В течение всей фазы I постинспираторные нейроны фазы PI и экспираторные нейроны фазы E2 находятся в состоянии взаимного синаптического торможения со стороны инспираторных нейронов фазы I под воздействием тормозных нейротрансмиттеров ГАМК и глицина. В формировании торможения постинспираторных нейронов принимают участие и преинспираторные нейроны.

Генерация фазы постинспирации

В процессе продолжительной фазы инспирации происходит растормаживание постинспираторных нейронов фазы PI, поскольку на них начинают поступать возбуждающие синаптические сигналы. Эти афферентные сигналы следуют от рецепторов растяжения легких в момент их максимального растяжения, а также от нейронов активирующей ретикулярной системы. Как следствие, возникает резкая деполяризация мембраны до критического уровня и последующее возбуждение постинспираторных нейронов фазы PI. Нейроны этой фазы кратковременно тормозят инспираторные нейроны фазы I, выключая возможность активации инспирации. В ходе постинспирации затормаживаются и нейроны РАС.

Фаза PI может бессознательно закончиться под воздействием возбуждающих сигналов. Они поступают от премоторных и моторных областей коры больших полушарий ГМ – например, при разговоре и других действиях человека, требующих кратковременной остановки дыхания. Такого рода сигналы могут исходить и от лимбической коры, когда приостановка дыхания вызывается, например, внезапным испугом.

Генерация фазы активной экспирации

В условиях покоя фаза PI (пассивный выдох – постинспирация) наступает вследствие пассивного уменьшения объема легких под действием эластической тяги ткани легких и грудной клетки на максимуме вдоха. Поэтому экспираторные нейроны фазы E2 неактивны в состоянии покоя. Они могут становиться ритмически активными в результате изменений баланса торможения и возбуждения, приходящих на нейроны фазы E2 синаптических сигналов. Стимулами для активации нейронов фазы E2 служат следующие синаптические воздействия. Прекращение торможения (местное растормаживание) может исходить от постинспираторных нейронов PI, которые при спокойном дыхании тормозят экспираторные нейроны фазы E2. В случае же высокой потребности в усилении вентиляции возбуждающие синаптические сигналы для активации нейронов фазы E2 следуют к экспираторным нейронам от нейронов активирующей ретикулярной системы ствола ГМ, а также по афферентным путям от рецепторов бронхиального дерева и хемосенсорной афферентации от рецепторных зон. Растормаживание и возбуждающие стимулы инициируют активную сократительную деятельность экспираторных мышц. Окончание же фазы E2 зависит от возбуждения преинспираторных нейронов, оказывающих через синапсы тормозное воздействие на E2-нейроны и приводящее к растормаживанию нейронов фазы I и индукции следующего дыхательного цикла.

После довольно подробного изложения состава и функции респираторных нейронов необходимо обсудить, как запуск дыхательных фаз и их чередование связаны с определенными локальными нейронными сетями ВРГ, которые в итоге и формируют периодический (но непрерывный) целостный дыхательный цикл.

ВРГ содержит 3 различных типа респираторных нейронов, управляющих вентиляцией легких. Все типы нейронов в составе этой структуры образуют независимые локальные сети, связанные друг с другом синапсами. Необходимыми и достаточными для формирования 3 фаз единого дыхательного цикла считаются:

- КпБ, который образован сетью инспираторных нейронов, активных на протяжении фазы I;
- ПК, который образован сетью постинспираторных нейронов, возбуждающихся на протяжении фазы PI;
- лпФРГ, которая образована сетью экспираторных нейронов, возбуждающихся на протяжении фазы E2.

Смена активности названных нейронных сетей координирует чередование отдельных дыхательных фаз и их синхронизацию для формирования целостного дыхательного цикла. *Взаимное синаптическое торможение* между КпБ, ПК и лпФРГ служит нейрональным механизмом возникновения и смены дыхательных фаз и делает невозможным одновременное возбуждение, например, фаз I и IP. Управление чередованием дыхательных фаз – межсетевым взаимодействием КпБ, ПК и лпФРГ – осуществляется по принципу растормаживания (прекращается тормозное влияние одной из фаз на другую). В частности, возбуждение КпБ возникает, когда сеть его инспираторных нейронов не тормозится ГАМК- или глицинергическими синаптическими сигналами от лпФРГ. Согласованная работа этих нейронных сетей модулируется различными нисходящими и афферентными сигналами обратной связи.

Далее в этой главе будет подробно рассмотрен вклад КпБ, ПК и лпФРГ в организацию фаз вентиляции легких.

Функциональная роль комплекса пре-Бётцингера

Ранее уже обсуждалась структура КпБ и его локализация в составе ВРГ. Здесь же речь пойдет о функциональном предназначении КпБ в инициации вдоха и дыхательного цикла вентиляции легких в целом. Составляющая его сеть респираторных нейронов относится к виду *интернейронов*. Они играют двойную роль:

1) являются генераторами ритмогенеза;
2) управляют моторной активностью мышц вдоха и просвета воздухоносных путей, определяя соответствующий уровень вентиляции легких.

КпБ состоит из сети спонтанно активных инспираторных интернейронов *с самым низким порогом возбуждения*, которые *асинхронно* разряжаются *in vitro* в виде отдельных ВПСП с низкой частотой и амплитудой приблизительно 3–5 мВ в течение дыхательного цикла. Причем нейроны КпБ способны

автономно генерировать спонтанную активность без периодических внешних входных сигналов или сигналов обратной связи. Спонтанные механизмы подпороговой нейрональной активности основаны на высокой чувствительности к уменьшению МП и связанном с этим увеличением ионной проводимости мембраны и заметным увеличением концентрации внутриклеточного кальция (Ca^{2+}). Нейроны этой сети относятся к пейсмекерному типу; они непрерывно генерируют электрическую активность подпороговой величины.

Отдельные инспираторные нейроны КпБ не способны генерировать серии постсинаптических ПД высокой частоты. Серийные (ритмические) ПД возникают только в результате конвергенции (постсинаптической суммации) 4–5 одновременных ВПСП, поступающих от других инспираторных нейронов. Вследствие суммирования возбуждающих постсинаптических потенциалов мембраны синергически взаимодействующие инспираторные нейроны деполяризуются до критического уровня (обычно от –60 мВ до –45 мВ) и генерируют серии распространяющихся ПД. Запускаемое небольшим количеством нейронов КпБ возбуждение вовлекает в процесс активации большое количество взаимодействующих между собой инспираторных нейронов и наращивает их суммарную активность на пике вдоха. Однако прирост количества активных инспираторных нейронов не носит взрывного характера, а происходит линейно, так как внутри межнейронных синаптических связей зарождается поток ТПСП. Таким образом, нейроны КпБ создают нейронный ритм инспирации (фаза I), исполняя роль базисного ритмоводителя.

Механизм ритмогенеза основан на преобразовании асинхронной низкочастотной (< 5 Гц) спонтанной активности в синхронную высокочастотную (> 5 Гц) генерацию серий распространяющихся ПД в результате синаптической интеграции между сетями инспираторных нейронов. Чтобы генерировать каждый последующий цикл вдохов, небольшая часть интернейронов КпБ вновь инициирует повторяющееся возбуждение (читай инспирацию). Во время нормального дыхания баланс возбуждения и торможения ограничивает инспираторную активность и обеспечивает быструю, динамичную ритмическую активность.

По прямым нейронным связям от КпБ ритмические разряды ПД интернейронов данного комплекса, синхронные с вдохом, в свою очередь передаются на премоторные бульбоспинальные нейроны в стволе ГМ. Аксоны части из них далее проецируются на α-мотонейроны сегментов СМ, контролирующие ритмические сокращения диафрагмы (главной мышцы вдоха), и на другие мотонейроны, которые управляют сокращением наружных и внутренних межреберных мышц, а также мышц брюшной стенки. Последние могут при определенных условиях участвовать в активном выдохе, ускоряя дефляцию легких. Кроме того, некоторые аксоны премоторных нейронов управляют и мышцами, контролирующими просвет дыхательных путей (по сути, их сопротивлением движению воздушного потока).

Таким образом, интернейроны КпБ создают «моторный выход» для контроля 2 функционально различных групп мышц: 1) контролирующих давление в грудной клетке (вызывая инспирацию); 2) контролирующих сопротивление дыхательных путей. Например, нейроны КпБ управляют не только ритмом чередования дыхательных фаз, но и активностью скелетных мышц диафрагмы и гортани (о чем уже упоминалось). Эксперименты показали, что в фазе I возбуждение диафрагмальных нервов достаточно быстро приводит к сокращению диафрагмы и увеличению объема грудной полости. В то же время возбуждение возвратных гортанных нервов (двигательные ветви блуждающего нерва) вызывает сокращение задних перстнечерпаловидных мышц гортани, что приводит к раскрытию голосовой щели и снижению сопротивление дыхательных путей на вдохе. Мотонейроны основных мышц вдоха расположены в СМ, а двигательные нейроны мышц, контролирующих воздушный поток (через верхние дыхательные пути), – в стволе ГМ. Скоординированная деятельность черепных мотонейронов уровня продолговатого мозга (V, IX, X и XII пары) и спинномозговых мотонейронов (шейный и грудной отделы) определяет ритм ДД, т. е. паттерн дыхания. Паттерн, связанный с нормальным дыханием (эупноэ) в покое, обычно характеризуется активностью только диафрагмального нерва, запускающего сокращение диафрагмы и собственно инспирацию.

Таким образом, функциональные задачи КпБ очевидно сложны. С одной стороны, это генератора ритма дыхания, с другой – «моторный выход», обеспечивающий соответственный уровень вентиляции легких. Следовательно, КпБ координирует фазы дыхательного ритма и локомоцию ДД, обеспечивая фазовую синхронизацию между вдохами и движениями дыхательных мышц. Иными словами, КпБ отвечает за респираторно-моторное сопряжение.

Функциональная роль постинспираторного комплекса нейронов

Относительно недавно были определены расположение и нейрохимический фенотип ПК – возбуждающей и ритмогенной сети интернейронов, особенно активной во время постинспирации [12]. Нейроны ПК генерируют фазу PI дыхательного цикла. Экспериментально доказано, что данная структура обладает свойствами независимой (от КпБ и лпФРГ) автономной генерации ритма *in vivo* и обеспечивает необходимый возбуждающий импульс для генерации фазы пассивного выдоха PI. Ритм ПК сохраняется в отсутствие ингибирования, когда сеть изолирована в поперечном срезе *in vitro*. Основу этой сети составляют глутаматергические и холинергические интернейроны, в то время как ГАМК-ергические связи

между КпБ и ПК помогают координировать смену фаз I и PI, а также их продолжительность. Показано, что ПК и КпБ оказывают взаимное тормозящее влияние друг на друга.

В отличие от КпБ, возбуждение нейронов ПК иначе влияет на сокращение скелетных мышц диафрагмы и гортани. В фазе PI увеличивается продолжительность сокращения диафрагмы, что замедляет дефляцию легких и соответственно поток выдыхаемого воздуха из них. Вместе с тем в фазе PI активация возвратных гортанных нервов вызывает сокращение латеральных перстнечерпаловидных мышц и поперечных черпаловидных мышц, что приводит к сужению голосовой щели и увеличению сопротивления воздухоносных путей, а в итоге – к замедлению потока выдыхаемого воздуха. Контролируемая нейронами ПК пролонгация фазы выдоха способствует реализации некоторых важных форм поведения человека, напрямую связанных с постинспираторной активностью, таких как глотание, кашель, чихание, фонация и профессиональное пение. Знание того, как управлять продолжительностью выдоха, служит основой обучения т. н. пению на опоре (итал. *appogiare la voce* – букв. «поддержка голоса») в подготовке профессиональных вокалистов. Физиологическая сущность этого термина заключается в произвольном контроле продолжительности выдыхательной фонации на протяжении пассивного выдоха, что используется в обучающей вокальной практике. Чем сильнее сокращение приводящих мышц гортани, тем эффективнее процесс фонации.

Итак, постинспирация способствует интенсификации альвеолярного газообмена, увеличивая количество времени, в течение которого воздух остается в легких, и способствует ламинарному потоку воздуха на выдохе, что снижает вероятность коллапса дыхательных путей. Модуляция сопротивления дыхательных путей в фазе PI также способствует возникновению кашлевого рефлекса и недыхательного поведения, например глотания и вокализации. Как уже отмечалось, неспособность координировать дыхание с глотанием или кашлем может привести к аспирационной пневмонии, которая становится ведущей причиной смерти при некоторых нейродегенеративных расстройствах. Нейронные сети ПК также могут быть вовлечены в патологию обструктивного апноэ во сне.

Функциональная роль латеральной парафациальной респираторной группы нейронов

Относительно недавно на основании экспериментальных исследований нейроны, расположенные рядом с ядром лицевого нерва, были разделены на 2 популяции – впФРГ и лпФРГ – в зависимости от выполняемых функций (рис. 5). Что касается местоположения, то лпФРГ является самой ростральной частью ВРГ. Она состоит из функционально однородного набора возбуждающих нейронов – генераторов фазы E2, которые заторможены в состоянии покоя (их мембраны гиперполяризованы). Хотя нейроны лпФРГ позиционируются как независимые локальные осцилляторы, подобно КпБ и ПК, но активность лпФРГ зависит от возбуждающих механизмов синаптического взаимодействия между ними. Значимыми сигналами для генерации ПД нейронами лпФРГ являются деполяризация их мембраны и изменения состояния центральной хеморецепции CO_2 (гиперкапния). Во время интенсивных упражнений или тяжелой гиперкапнии происходит форсированный или активный выдох (фаза E2), в котором активно участвуют экспираторные мышцы брюшной стенки. Поскольку нейроны лпФРГ в состоянии покоя не генерируют спонтанную электрическую активность, они представляют собой условные осцилляторы ПД.

Нейронные механизмы взаимодействия комплекса пре-Бётцингера, постинспираторного комплекса и лпФРГ в организации вентиляции легких

Человек испытывал бы определенный дискомфорт, если бы его речь прерывалась нерегулярными вдохами, порождаемыми нейронами возбуждающих сетей КпБ, которые автоматически задают дыхательный ритм. На самом деле этого не происходит, потому что генерация дыхательного ритма *in vivo* динамически форматируется сменой фаз дыхательного цикла, что позволяет регулировать продолжительность текущей фазы путем интеграции с другими двигательными актами. В основе чередования фаз лежит *адаптивный тормозящий синаптический контроль* между ритмогенерирующими комплексами ВРГ, которые формируют единую нейрональную сеть, определяющую активность одного из них в соответствии с физиологическими требованиями и для контроля двигательного поведения. Эти процессы генерации нейронального ритма могут нарушаться, когда возбуждающая сеть КпБ становится функционально неконтролируемой из-за выключения синаптического торможения. В нормальных условиях *in vivo* эндогенная ритмическая активность КпБ обеспечивает обычное дыхание всякий раз, когда снижается глицинергическое синаптическое торможение со стороны ПК, например во время сна, обеспечивая бессознательный автономный режим генерации базисного дыхательного ритм. Способность респираторной сети потенциально переключаться между состояниями автономной работы КпБ и ПК и лпФРГ посредством ингибирующего взаимодействия их синаптических сетей для эффективного контроля вентиляции легких обеспечивает высокую функциональную пластичность системы регуляции дыхания *in vivo*.

Чередование I, PI и E2 в цикле вентиляции легких создается 3 отдельными независимыми компонентами ВРГ: КпБ, ПК и лпФРГ. Расположенные в них респираторные нейроны в норме находятся в противофазных состояниях: возбуждения и/или

торможения. Формирует и поддерживает противофазность инспираторных, постинспираторных и экспираторных нейронов т. н. *тормозное кольцо*. ГАМК- и глицинергические взаимноингибирующие (реципрокные) синаптические связи прерывают активность текущей дыхательной фазы, а растормаживание синаптических связей воспроизводит активность одной из последующих фаз (рис. 10).

Такой принцип работы предполагает, что в случае возбуждения фазы I фаза PI заторможена (ингибирована) и повторное наступление I наступает немедленно после прекращения PI. Таким образом, антагонистические связи между инспираторными нейронами КпБ, постинспираторными нейронами ПК и экспираторными нейронами лпФРГ синхронизируют смену дыхательных фаз и определяют ведущий временной осциллятор фазы.

В состоянии покоя нормальное (типичное) дыхание обеспечивается активностью 2 нейронных сетей КпБ и ПК, управляющих фазами I и PI соответственно. При этом типе дыхания фаза E2 может быть не выражена, а PI непосредственно переходит в следующую фазу I.

В условиях высокой метаболической потребности активными становятся 3 нейронные сети КпБ, ПК и лпФРГ, управляющие фазами I, PI и E2 соответственно. Такой тип дыхания называют *дыханием с 3 активными фазами*.

Следует отметить, что в норме фаза I является неотъемлемой ведущей частью любого типа дыхания и координирует взаимодействие с фазами PI и E2.

Управление дыхательным циклом с двумя активными фазами

При данном типе вентиляции легких фазы I и PI генерируются чередованием активности между 2 анатомически отдельными осцилляторами ритмов КпБ и ПК [11]. Возбуждение респираторных нейронов в таком случае циркулирует только между КпБ и ПК, а взаимноингибирующие синаптические связи управляют очередностью и продолжительностью фаз (рис. 10). В этих условиях фаза активного выдоха E2 может полностью отсутствовать.

Ведущим нейронным механизмом динамической синхронизации I и PI между отдельными нейронными сетями КпБ и ПК являются доминантные отношения между ними на основе взаимноингибирующих синаптических связей. В исходных условиях (нормальное дыхание) активность нейронов КпБ поддерживает фазу I и ингибирует интернейроны ПК. Однако, когда ингибирование прекращается (дезингибирование), наступает возбуждение ПК и реализуется фаза PI. В свою очередь, возбуждение ПК нейронов задерживает начало следующего вдоха. Такое взаимное торможение гарантирует, что активность ПК не будет совпадать с вдохом – возбуждением нейронов КпБ. Следует обратить внимание, что в данном типе дыхания PI – это не просто моторный подкомпонент выключения активности нейронов

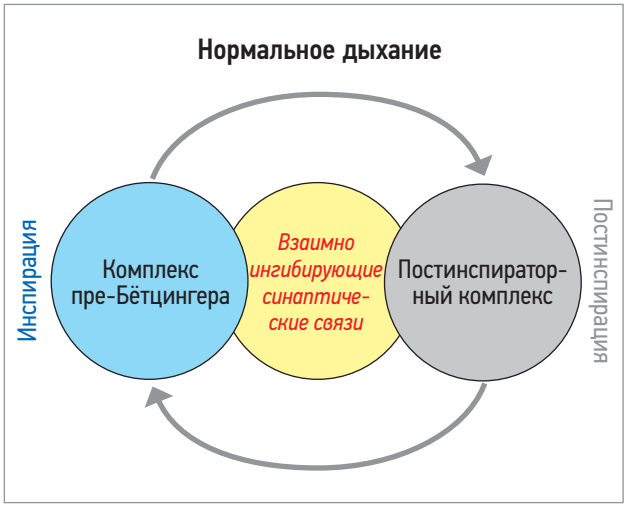


Рис. 10. Схема согласованной работы между комплексом пре-Бётцингера и постинспираторным комплексом в формировании нормального дыхания (по Anderson T.M., Ramirez J.M., 2017 [11])

КпБ (прекращения вдоха), а результат возбуждения постинспираторной группы нейронов ПК. В фазе PI происходит продолжительность сокращения диафрагмы увеличивается, что замедляет дефляцию легких и соответственно поток выдыхаемого воздуха из них, что обеспечивает, например, согласование глотания, фонацию и т. п. (подробнее об этом выше).

Управление дыхательным циклом с тремя активными фазами

Данный тип дыхания возникает, когда текущая частота дыхания и амплитуда сокращений диафрагмы больше не обеспечивают достаточного объема вентиляции легких, как, например, в периоды высокой метаболической потребности [11]. В таких случаях в регуляцию дыхания «включается» 3-я нейронная сеть – лпФРГ для создания 3-фазного ритма. При этом каждая из 3 фаз – I, PI и E2 – генерируется пространственно независимыми нейронными сетями: КпБ, ПК и лпФРГ соответственно (рис. 11). Установлено, что функциональная активность КпБ, ПК и лпФРГ координируется взаимноингибирующими синаптическими механизмами, которые в итоге определяют очередность наступления фазы дыхательного ритма (рис. 11).

Физиологический смысл включения фазы E2 в обычный ритм дыхания заключается в следующем. При повышенной потребности в O_2 экспирация становится активной, что способствует сильному выталкиванию воздуха из легких и значительно сокращает их объем, по сравнению с состоянием при нормальном выдохе. Это увеличивает дыхательный объем последующего вдоха (поскольку следующий вдох начинается при меньшем объеме легких). Если предположить, что частота не снизится, результатом будет усиление вентиляции для доставки большего количества O_2. К тому же считается, что активная экспирация эволюционно возникла в связи с появлением диафрагмы у млекопитающих и дыхательный цикл с 3 активными



Рис. 11. Схема доминантных отношений между комплексом пре-Бётцингера, постинспираторным комплексом и латеральной парафациальной респираторной группой в формировании дыхания в связи с высокой метаболической потребностью (по Anderson T.M., Ramirez J.M., 2017 [11])
Примечание: лпФРГ – латеральная парафациальная респираторная группа.

фазами показал большую эффективность, чем дыхание с 2 активными фазами, которое часто наблюдается у низших. Тройная совокупная дискретная сетевая организация управления дыхательным ритмом (а именно включение фазы Е2) реализует гибкое управление не только собственно вентиляцией легких. Активная экспирация также является жизненно важным компонентом различных волевых и эмоциональных поведенческих действий человека, взаимосвязанных с фазами дыхания: питания, речи, пения, смеха, плача, сна с быстрыми движениями глаз, плавания, игры на музыкальных инструментах и т. д.

По современным представлениям, при проявлении всех 3 фаз дыхательного цикла непрерывно активная сеть нейронов КпБ генерирует ритм I, в то время как ПК и лпФРГ в норме не активны. Их растормаживание посредством кратковременного прекращения активности инспираторных нейронов генерирует ритм, лежащий в основе активной экспирации. Следовательно, при любом типе дыхания КпБ является ведущим во временном контроле координации смены фаз.

Участие коры больших полушарий головного мозга, гипоталамуса и других супрабульбарных отделов ЦНС в регуляции дыхания

Супрабульбарные отделы ГМ могут *напрямую* модулировать ритмическую активность трех бульбарных генераторов дыхательного ритма (рис. 11). Показано, что создаваемый ими дыхательный цикл может быть изменен или даже временно подавлен нервными сигналами из коры больших полушарий ГМ и других отделов ЦНС, например при пении, речи, смехе, глотании, рвоте, дефекации, лихорадке, во время сна и пробуждения, эмоциональных реакциях и т. п.

Взаимодействие кардиореспираторной регуляторной системы, соматосенсорной коры и других отделов больших полушарий для приспособления к физической работе

В продолговатом мозге нейронные сети, регулирующие работу системы кровообращения и дыхания, взаимосвязаны синапсами, что и обеспечивает их важное функциональное регуляторное единство. В то же время респираторные нейроны ствола ГМ формируют огромное множество функциональных связей с супрабульбарными областями ЦНС. Указанные связи определяют эффективное и адекватное приспособление вентиляции легких к физическим и поведенческим (эмоционально-психическим) нагрузкам. В процессе привычных бытовых, профессиональных и спортивных занятий у человека вырабатываются *стартовые реакции*. Они проявляются в том, что в начале двигательной деятельности дыхание углубляется и учащается, а частота сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД) возрастают. Известно, что при физической работе артериальное PO_2 (и, возможно, PCO_2) падает. В то же время лишь показатель артериального pH снижается медленно. В начале работы подобающее приспособление респираторной и сердечнососудистой систем к описанным изменениям в артериальной крови невозможно объяснить рефлексами, исходящими из ПХР и ЦХР. Стартовая реакция в начальной стадии физической работы создается взаимодействием 2 нейронных систем ГМ:

1) кардиореспираторной системы в продолговатом мозге, афферентные сигналы которой поступают в медуллярную часть ствола ГМ, где сосредоточены нейроны, управляющие как ритмом и паттерном ДД, так и ЧСС и АД;
2) соматосенсорной системы (премоторной и моторной коры ГМ).

В итоге согласованной работы разных отделов ЦНС (кардиовентиляторной и соматосенсорной систем) в работающих мышцах возрастает интенсивность кровоснабжения посредством соответствующего повышения вентиляции легких и минутного сердечного объема. Афферентация от проприорецепторов работающих мышц формирует двигательный паттерн стартовой реакции и включает механизмы вегетативного обеспечения повышенного потребления O_2 во время физической работы.

Взаимодействие отдельных автономных систем (респираторной, сердечно-сосудистой и двигательной) с различными афферентами и эффекторами отражает единую природу нейронного контроля

газообмена в клетках организма человека (читай гомеостаза внутренней среды). Такое согласованное действие обеспечивает приспособления кардиовентиляторной системы к моторной деятельности скелетных и гладких мышц еще до того, как начнется регуляторное влияние ПХР и ЦХР. Их подключение происходит на сравнительно поздних стадиях выполнения физической работы.

Произвольный контроль вентиляции легких

Человек по своей воле может усилить и/или задержать ритм и чередование дыхательных фаз лишь на непродолжительное время. Гипервентиляция может произвольно поддерживаться человеком лишь недолго, поскольку из крови усиленно удаляется CO_2, что может привести к развитию дыхательного алкалоза и вызвать констрикцию сосудов ГМ и помрачение сознания. Также очевидно, что человек не может сознательно задержать дыхание более чем на 3 мин. При задержке дыхания в артериальной крови возрастает PCO_2, а в клетках накапливаются кислые продукты. В итоге они стимулируют респираторные нейроны ВРГ и обеспечивают бессознательное и автоматическое возобновление дыхания еще до того, как возникнет гипоксический и/или гиперкапнический обморок. Дыхание – «шумный», визуально обнаруживаемый процесс, поэтому эволюционно произвольный контроль носит защитный характер: затаить дыхание значит хорошо спрятаться.

Гипоталамус приводит работу автономных ритмообразователей ВРГ нейронов в соответствие с уровнем PO_2 (гипоксия) и PCO_2 (гиперкапния) в артериальной крови системного и легочного кровообращения, исходя из реального метаболизма в тканях органов. Известно, что нейроны гипоталамуса обладают особенно высокой чувствительностью к химическому составу омывающей их крови. Участие гипоталамуса в нейроэндокринной регуляции и контроле висцеральных функций (терморегуляция; регуляция голода и насыщения, жажды и водно-солевого состава внутренней среды; сексуальное поведение; роды; контроль системы кровообращения, стрессовых реакций и т. д.) естественно влияет на паттерн ДД. Гипоталамические ядра задействованы в контроле за дыханием во время сна. Реализация влияния гипоталамуса объясняется его мощными афферентными связями с ВРГ через ядро одиночного тракта (рис. 11). В синапсах афферентных нервов ЯОТ высвобождаются различные нейротрансмиттеры: глутамат, аденозинтрифосфат (АТФ) и ацетилхолин.

Нейроны лимбической коры включены в регуляторную систему изменения ритма ДД, связанных с эмоциональными состояниями человека, в частности смехом и плачем. Именно при их участии дыхании становится прерывистым, апериодическим.

Нейроны таламуса участвуют в изменении дыхания при болевых ощущениях. Некоторые нервные клетки **мозжечка и ствола** координируют глотание и дыхание, предотвращая попадание жидкости в дыхательные пути и легкие во время приема пищи. Мозжечок также адаптирует ритм дыхания к виду мышечной деятельности.

Раздражение нейронов **обонятельных луковиц** резкими запахами изменяет импульсную активность дыхательных нейронов бульбарного уровня и модулирует ритм дыхания.

Недыхательные нейроны ретикулярной формации ствола ГМ как интеграторы неспецифической сенсорной информации от разномодальных экстеро-, интеро- и проприорецепторов тела приспосабливают ритм ДД человека к текущей обстановке обитания и деятельности.

Важно отметить, что физические и стрессовые нагрузки, патология ЦНС, легких и другие болезненные состояния сопровождаются серьезными сдвигами химических показателей крови. Поэтому усиливается возмущающий афферентный приток от хеморецепторов и механорецепторов к нейронам ВРГ. Естественно, в таких ситуациях автоматический режим вентиляции вынужден перестраиваться и приводить ритмогенез к новым условиям с учетом сигнальной информации из ЦНС. В обычных условиях жизнедеятельности базовые процессы дыхательного ритмогенеза определяются только автономной функцией КпБ, ПК и лпФРГ медуллярного уровня ствола ГМ.

Супрабульбарные отделы ГМ оказывают только модулирующее влияние на основные респираторные нейроны продолговатого мозга.

Итак, нейронный контроль вентиляции легких у человека выполняет 2 основные функции.

1) устанавливает автоматический ритм чередования фаз вентиляции легких, вызывающий периодическое сокращение дыхательных мышц;
2) регулирует паттерн ДД в соответствии с текущими метаболическими потребностями, определяемыми уровнем CO_2 и O_2 в крови и тканях, и двигательной активностью (выполнение различных движений, поддержание осанки и т. д.), а также при различных формах поведения, не связанных с вентиляцией напрямую (речь, глотание и т. п.).

Основной дыхательный ритм генерируется специальными нервными респираторными сетями интернейронов. Они анатомически сосредоточены в медуллярной области ствола ГМ и представляют собой 3 независимых генератора дыхательного ритма и дыхательных паттернов. Респираторные нейроны ствола ГМ способны автономно инициировать спонтанную ритмическую активность без периодических внешних входных сигналов или сигналов обратной связи. Однако работа этих нейронов ВРГ модулируется различными нисходящими и афферентными сигналами обратной связи. Существует 2 основных типа обратной связи, контролирующих респираторные нейроны:

1) химическая обратная связь от ЦХР и ПХР, информирующая респираторные нейроны об уровнях CO_2 и O_2 в крови и ткани ГМ;

2) механическая обратная связь, обеспечиваемая легочными механорецепторами, несущими информацию об объеме легких.

В свою очередь, нейронные сети респираторных нейронов ритмогенераторов напрямую формируют «моторный выход» на бульбоспинальные нейроны в стволе ГМ. Проекции их аксонов на диафрагмальные мотонейроны в СМ контролируют двигательные ритмические сокращения диафрагмы. Проекции же на другие мотонейроны участвуют в управлении мышцами брюшной стенки и внутренними межреберными мышцами, которые в некоторых условиях могут участвовать в активном выдохе.

Химическая регуляция дыхания

Периферические и центральные хеморецепторы

Периферические, или артериальные, хеморецепторы (ПХР) обладают высокой чувствительностью к сдвигам концентрации дыхательных газов (преимущественно O_2) в артериальной крови. От них сигналы направляются к респираторным нейронам дыхательного центра в медуллярной части СМ, и, таким образом, отклонения в содержании газов напрямую влияют на уровень вентиляции легких. Цель химической регуляции – перестроить ритм ДД (объем и частоту) в соответствии с изменившимися показателями PO_2, PCO_2 и ионов H^+ в артериальной крови. Кроме ПХР в СМ имеются собственные (центральные) хемочувствительные области (рис. 12).

Интенсивность кровотока в тельцах выше, чем во многих органах тела человека, и составляет 20 мл·мин$^{-1}$·г$^{-1}$ (ср. с интенсивностью кровотока ГМ: 0,8 мл·мин$^{-1}$·г$^{-1}$). Каждое хеморецептивное тельце получает кровь непосредственно от соседних крупных артериальных стволов.

ПХР расположены в каротидных (*glomera carotica*) и аортальных (*glomera aortica*) тельцах артериального русла системного круга кровообращения (рис. 12). Каротидные тельца локализованы билатерально в месте бифуркации общей сонной артерии на наружную сонную артерию и внутреннюю сонную артерию и иннервируются ветвью языкоглоточного нерва (рис. 13). Артериальные тельца расположены вокруг дуги аорты и правой подключичной артерии и иннервируются ветвью блуждающего нерва (рис. 13).

Чувствительность артериальных хеморецепторов к кислороду

Хемочувствительные клетки каротидных и аортальных телец являются рецепторами O_2: они буквально измеряют PO_2 в артериальной крови и поддерживают гомеостатическое регулирование его уровня посредством рефлекторного контроля вентиляции. Клетки телец обладают высокой чувствительностью к недостатку O_2, так что резко увеличивают частоту афферентных импульсов при снижении PO_2 в пределах 30–60 мм рт. ст. – в диапазоне, при котором насыщение гемоглобина кислородом стремительно падает (рис. 14).

Чувствительность каротидных и аортальных телец к O_2 настолько высока, что они возбуждаются при еще нормальном артериальном PO_2, равном 95–100 мм рт. ст. Дело в том, что данные хеморецепторы

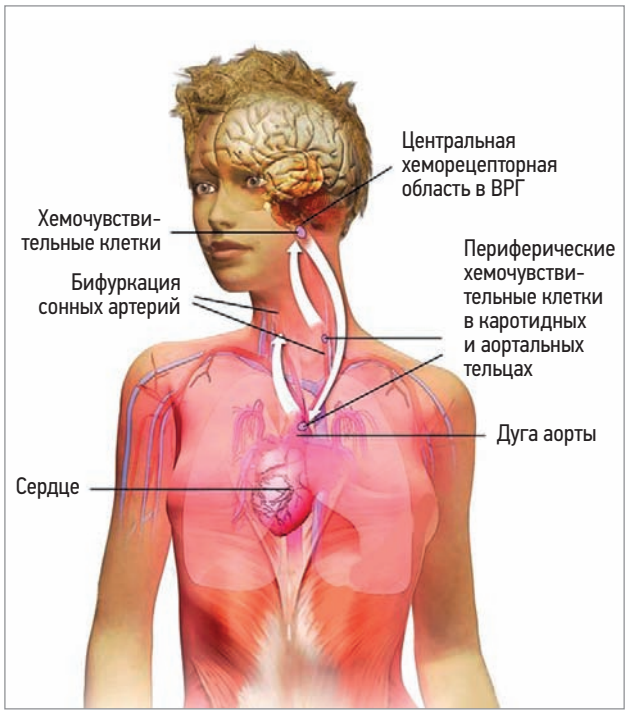


Рис. 12. Схема локализации каротидных и аортальных телец (по Joyner M.J. et al., 2018 [16])
Примечание: ВРГ – вентральная респираторная группа.

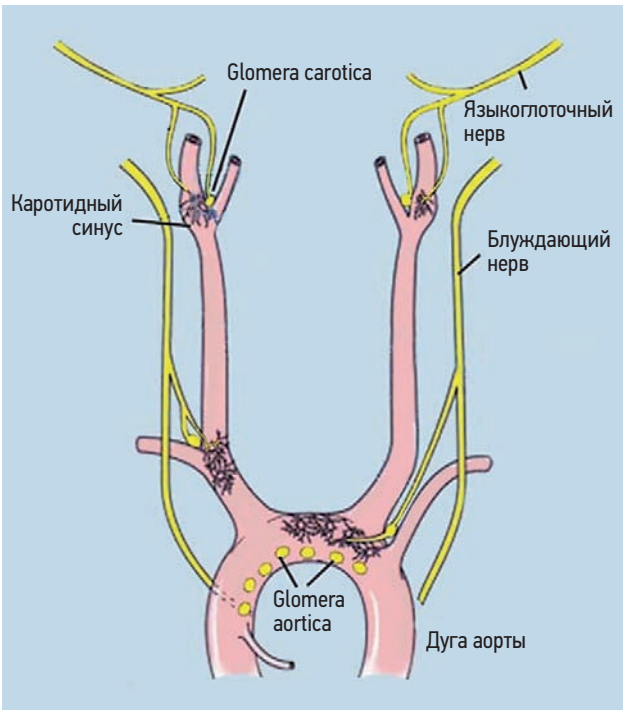


Рис. 13. Схема расположения артериальных (периферических) хеморецепторов

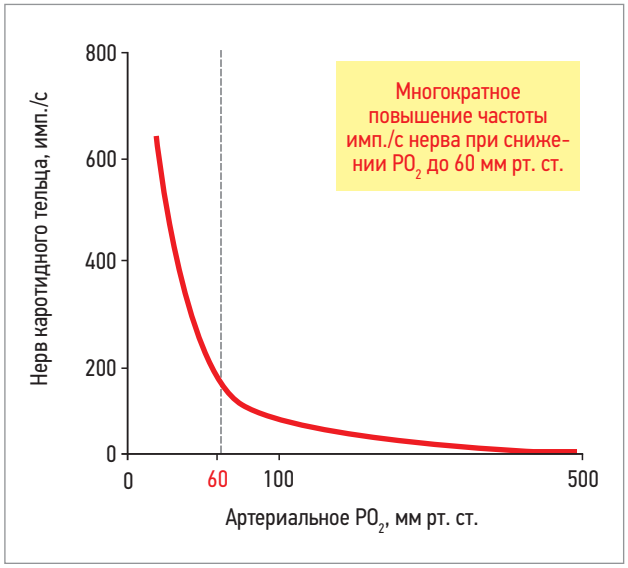


Рис. 14. Действие парциального давления кислорода в артериальной крови на количество импульсов от каротидного тельца

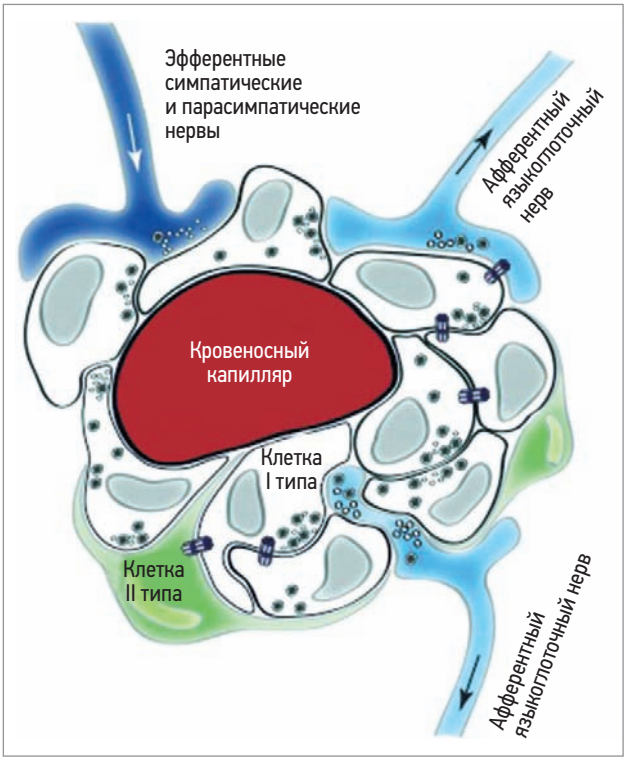


Рис. 15. Микроструктура каротидного тельца (по Piskuric N.A., Nurse C.A., 2012 [17])

расположены в непосредственной близости к левому желудочку, из которого в системный кровоток (в норме) выбрасывается высокооксигенированная кровь. Поэтому главной функцией хеморецептивного каротидного и аортального тельца является немедленное усиление вентиляции легких на снижение оксигенации крови в системной циркуляции. Такое «аварийное» регулирование служит быстрым защитным нервным рефлексом организма, направленным против системной гипоксии.

Чувствительность периферических рецепторов к углекислому газу и водороду

ПХР также стимулируются ростом концентрации CO_2 и ионов H^+, в ответ на это вентиляция легких усиливается непрямым способом. Уровень чувствительности к CO_2 и H^+ определяется, скорее всего, закислением цитозоля сенсорных клеток. Однако чувствительность ПХР к прямому влиянию гиперкапнии и повышению концентрации ионов H^+ незначительна. Показано, что прямое воздействие CO_2 и H^+ на респираторные нейроны ВРГ примерно в 7 раз сильнее, чем опосредованное артериальными хеморецепторами.

Микроструктура каротидного клубочка

Каротидные тельца состоят из иннервируемых скоплений хеморецепторных клеток I типа и синаптически связанных с ними глиально-подобных клеток II типа (не служат хеморецепторами). Внутри каждого каротидного тельца клетки окружены большим количеством фенестрированных кровеносных капилляров с очень интенсивным кровотоком в них. Клетки клубочка связаны друг с другом щелевыми контактами и образуют пресинаптические и постсинаптические связи с афферентными и эфферентными симпатическими и парасимпатическими нервными волокнами (рис. 15).

Возбуждение клеток каротидного тельца передается по афферентным волокнам языкоглоточного нерва на нейроны уже ДРГ и далее следует к нейронам ВРГ.

Физиологическая роль клеток I типа. Они относятся к типу возбудимых клеток и исполняют роль первичного преобразователя энергии стимула (читай гипоксии) в возбуждение афферентного нерва. Основным связующим элементом преобразования химического сигнала в электрический в клетках I типа является их пресинаптическая, нейросекреторная мембрана. Реакция клеток I типа на гипоксию складывается из 7 этапов, представленных на рис. 16.

На 1-м этапе снижение уровня O_2 в артериальном русле < 60 мм рт. ст. обнаруживается молекулярными сенсорами O_2 клеток I типа. Считается, что эту роль исполняют калиевые (K^+) каналы.

На 2-м этапе концентрация O_2 падает до уровня гипоксии косвенно или прямо (объяснение см. ниже), что инактивирует K^+-каналы, и они закрываются.

Закрытие K^+-каналов на 3-м этапе приводит к деполяризации пресинаптической мембраны гломусной клетки в связи с повышением концентрации внеклеточного K^+. Были предложены 2 механизма, объясняющие «тонкое ощущение» гипоксии в системном кровотоке и последующие изменения проницаемости и проводимости пресинаптической мембраны хеморецепторных клеток: метаболическая гипотеза и мембранная гипотеза. Метаболическая гипотеза заключается в том, что в митохондриях или цитоплазме клеток I типа локализованы гемсодержащие белки,

такие как митохондриальные цитохромоксидазы, или немитохондриальные ферменты, такие как НАДФН-оксидаза. Эти белки способны реагировать на низкий уровни O_2 в артериальной крови закрыванием калиевых каналов с последующей деполяризацией мембраны. Мембранная гипотеза предполагает, что снижение концентрации O_2 напрямую ингибируют K^+-каналы с последующей деполяризацией пресинаптической мембран клеток клубочка.

Открывание потенциал-зависимых Ca^{2+}-каналов происходит на 4-м этапе. Этот процесс активирован гипоксией и последующим подавлением проводимости K^+-каналов.

На 5-м этапе через открытые потенциал-зависимые Ca^{2+}-каналы ионы Ca^{2+} устремляются в цитозоль гломусной клетки. Таким образом, внутриклеточная концентрация Ca^{2+} повышается. Вместе с проницаемостью изменяется и потенциал пресинаптической мембраны: происходит ее локальная деполяризация, называемая рецепторным потенциалом (РП; рис. 16 и 17).

На 6-м этапе происходит следующее: рецепторный потенциал во вторичных рецепторах (к которым и относятся хемочувствительные клетки I типа) является итоговым результатом функции хеморецептора в качестве преобразователя химического сигнала-гипоксии в электрический РП. В ответ на возникновение РП происходит экзоцитоз квантов АТФ и ацетилхолина и других нейротрансмиттеров из везикул пресинаптической мембраны хеморецептора в синапс. АТФ, будучи основным нейротрансмиттером для стимуляции афферентных окончаний нерва, связывается с пуринергическими ионотропными рецепторами P2X2 и P2X3 постсинаптической мембраны в афферентных нейронах и возбуждает их постсинаптическую мембрану. Это приводит к ее локальной деполяризации, называемой генераторным потенциалом (ГП). Амплитуда ГП определяется количеством высвобожденного АТФ. В случае достижения ГП критического уровня деполяризации наступает генерация распространяющихся по афферентному волокну ПД, которые следуют в ДРГ и вызывают адаптивное усиление дыхания. Показано, что высвобождающиеся ацетилхолин, дофамин и опиоиды осуществляют ауто- или паракринный контроль активации каротидного тельца.

Поддержание достаточного уровня кислорода в тканях – гомеостатическая задача организма. Клетки I типа каротидных телец – ключевые участники восприятия O_2 и реагирования даже на небольшие изменения его концентрации. Следует отметить, что в организме есть другие чувствительные к O_2 специализированные ткани, такие как нейроэпителиальные тела в легких. Они имеют аналогичную структуру и функции, что и каротидные тельца, но менее изучены. Так, до сих пор спорным является вопрос о том, является ли вазоконстрикция в легких в ответ на гипоксию результатом прямого воздействия низкого уровня O_2 на гладкомышечные клетки легоч-

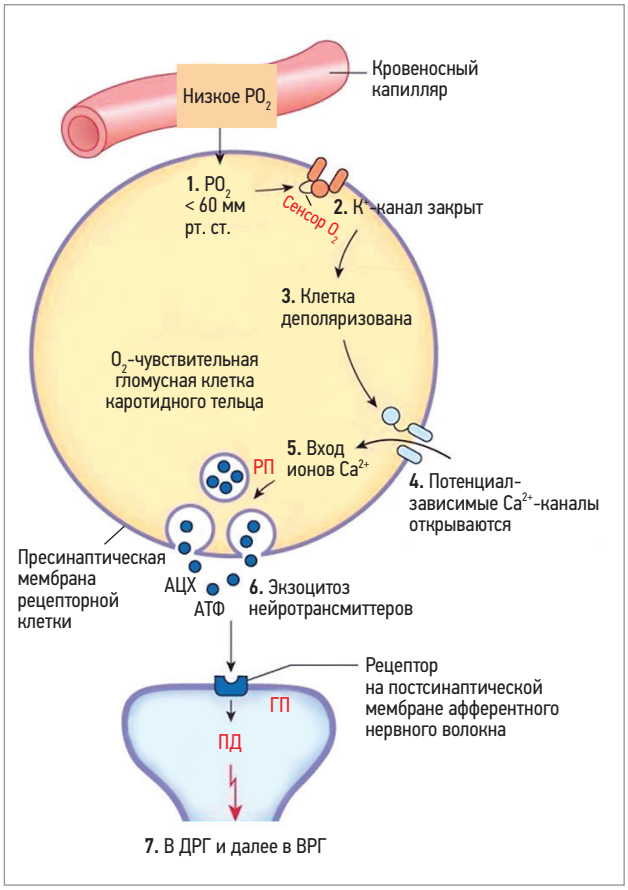


Рис. 16. Последовательные этапы внутриклеточной передачи и усиления реакций хемочувствительных гломусных клеток на снижение парциального давления кислорода
Примечание: PO_2 – парциальное давление кислорода; АЦХ – ацетилхолин; АТФ – аденозинтрифосфат; ДРГ – дорсальная респираторная группа; ВРГ – вентральная респираторная группа; ГП – генераторный потенциал; ПД – потенциал действия; РП – рецепторный потенциал.

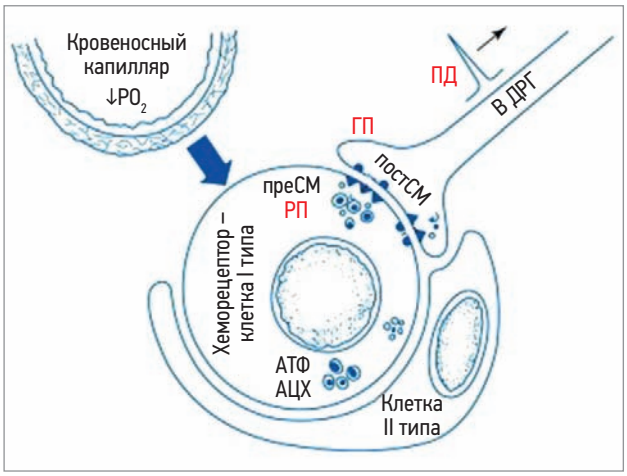


Рис. 17. Функция хеморецептора – клетки I типа как преобразователя химического сигнала гипоксии в электрический рецепторный потенциал и далее в генераторный потенциал и потенциал действия
Примечание: PO_2 – парциальное давление кислорода; ГП – генераторный потенциал; ПД – потенциал действия; преСМ – пресинаптическая мембрана; постСМ – постсинаптическая мембрана; РП – рецепторный потенциал; АЦХ – ацетилхолин; АТФ – аденозинтрифосфат; ДРГ – дорсальная респираторная группа.

ной артерии, или нейроэпителиальные тела в легких косвенно опосредуют этот эффект. В любом случае гипоксия подавляет токи K^+ в мембранах гладкомышечных клеток легочной артерии, вызывая деполяризацию их мембран, открытие потенциалзависимых каналов Ca^{2+} и сокращение гладких мышц. Совершенно очевидно, что исключительная чувствительность клеток I типа (и других тканей) к изменению содержания O_2 и способность быстро передавать эту информацию в ЦНС зависят от функции потенциалзависимых K^+-каналов.

Физиологическим результатом стимуляции клеток I типа каротидного клубочка низким PO_2 является инициирование не только описанного выше сигнального внутриклеточного пути, но и системных защитных рефлексов. Эти рефлексы характеризуются усилением вентиляции, тахикардией, системным сужением сосудов и выбросом адреналина из мозгового вещества надпочечников.

Физиологическая роль клеток II типа

Глиально-подобные клетки II типа и их отростки не полностью покрывают клетки I типа, с которыми они связаны. Это позволяет клеткам I типа непосредственно контактировать с другими клеткам I типа, с нервными окончаниями и капиллярами в пределах каротидного клубочка. В настоящее время широко признано, что глиальные клетки являются важными функциональными элементами нейронных систем, хотя было подтверждено, что клетки II типа относительно не возбуждаются деполяризацией мембраны: они не содержат Na^+- и Ca^{2+}-каналов. Следовательно, клетки II типа, возможно, не реагируют на гипоксию изменением ионной проницаемости мембраны, в отличие от клеток I типа.

Аортальные хеморецепторы распределяются по дуге аорты и ее ветвям. Подобно каротидному тельцу, хеморецепторы аорты улавливают изменения PO_2 и в меньшей степени PCO_2 и pH в артериальной крови. Аортальные хеморецепторы тесно контактируют (как и клетки каротидного клубочка) практически только с артериальной, а не венозной кровью, поэтому PO_2 в них соответствует таковому артериальной крови. Сигналы от хеморецепторов аорты проходят по блуждающему нерву к нейронам ВРГ, где активируют их, усиливая вентиляцию легких. По своему строению хемочувствительные клетки аортальных телец являются вторичными рецепторами. Они реагируют на низкое PO_2 в артериальной крови по той же схеме, что и клетки I типа каротидных телец.

Центральные хеморецепторы (ЦХР) получили свое название потому, что являются частью ЦНС и буквально ГМ (рис. 18). Первоначально ЦХР были обнаружены в 1954 г. *I. Leusen* [18], который в экспериментах на анестезированных животных показал, что прямые микроинъекции кислых жидкостей в желудочки ГМ вызывают учащение дыхания, и тем самым продемонстрировал наличие центральной

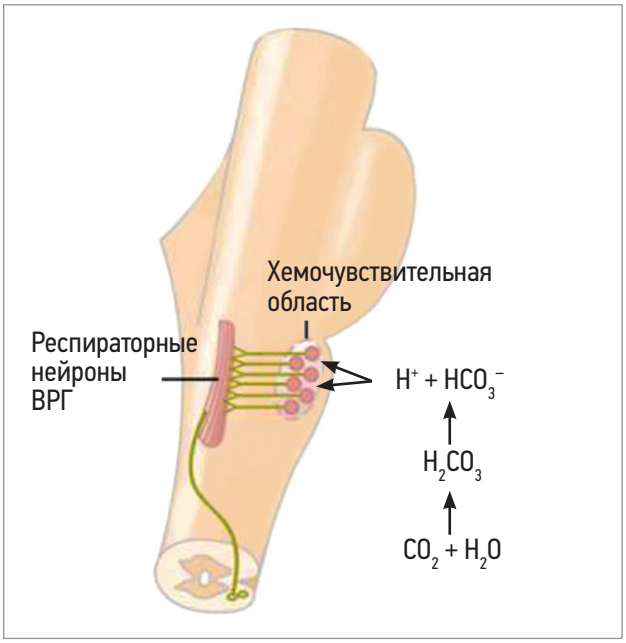


Рис. 18. Классический вид расположения нейронов центральной хемочувствительной области на вентральной поверхности продолговатого мозга (по Гайтон А.К., Холл Дж. Э., 2008 [19])
Примечание: ВРГ – вентральная респираторная группа.

хеморецепции. Нанесение таких жидкостей в разные участки продолговатого мозга локализовало на глубине 0,2 мм под вентральной поверхностью ствола на уровне продолговатого мозга сети нейронов, обладающих хемочувствительностью.

Последующая экспериментальная работа существенно расширила наши знания о деталях распределения хемочувствительных областей в пределах вентральной поверхности продолговатого мозга. Хеморецепторы, которые реагируют на прямое (не респираторное) действие кислотного раздражителя были идентифицированы в каудальной части РТЯ, КпБ, рВРГ, ЯОТ, кВРГ, гипоталамусе (рис. 19).

Интересно, что совпадают и анатомическое расположение вблизи вентральной поверхности ствола ГМ, и синергичная функция (прямая и не прямая O_2-чувствительность нейронов) ЯОТ как места ретрансляции сенсорных афферентов, исходящих из ПХР I типа каротидного тельца.

Связь альвеолярной вентиляции со скоростью наработки углекислого газа в тканях

PCO_2 мозга отражает изменения pH экстрацеллюлярной (внеклеточной) жидкости мозга (ЭЦЖ). Чувствительные к CO_2 и H^+ ЦХР и ПХР обеспечивают постоянную и быструю обратную связь с системой контроля дыхания ствола ГМ, касающуюся уровней CO_2 в артериальной крови и альвеолярном воздухе. Это значение PCO_2 определяется соотношением метаболической продукции CO_2 тканями организма и объемом альвеолярной вентиляции, так что уменьшение альвеолярной вентиляции с постоянной скоростью производства CO_2 приводит к увеличению артериального и альвеолярного pCO_2,

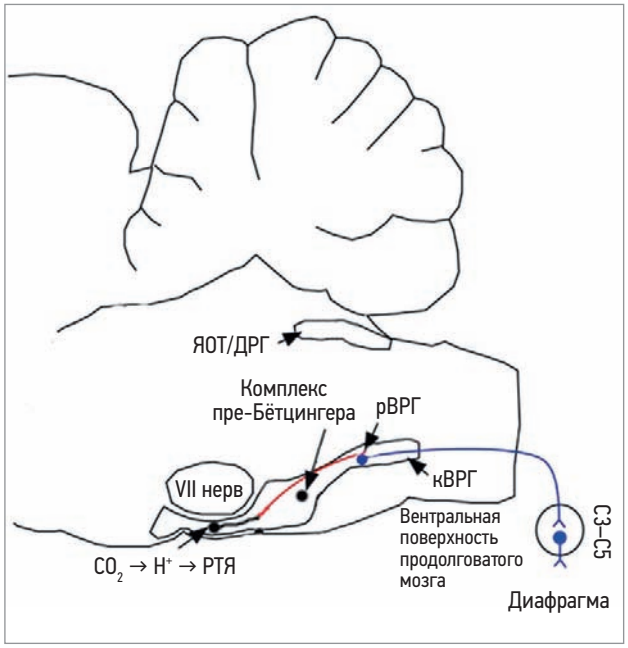


Рис. 19. Локализация хемочувствительных нейронов (по Moreira T.S. et al., 2011 [20])
Примечание: ЯОТ/ДРГ – ядро одиночного тракта/дорсальная респираторная группа; рВРГ – ростральная часть вентральной респираторной группы; кВРГ – каудальная часть вентральной респираторной группы; РТЯ – ретротрапециевидное ядро.



Рис. 20. Сцинтиграмма сосудистой сети вентральной поверхности ствола мозга крысы (по Nattie E., Li A., 2012 [21])

и наоборот. Повышение PCO_2 будет стимулировать хеморецепторы, которые увеличивают альвеолярную вентиляцию и снижают PCO_2, корректируя первоначальное увеличение. Чувствительные к CO_2 и H^+ хеморецепторы предоставляют информацию, касающуюся адекватности альвеолярной вентиляции по отношению к метаболизму, и являются источником возбуждающей или тормозящей афферентной информации для системы контроля дыхания, путем классического контура контроля обратной связи. Общепринято считать, что подъем уровня CO_2 и падение pH являются адекватными стимулами хеморецепции.

Связь хемочувствительных областей с кровеносными сосудами

Кровоснабжение мозгового вещества осуществляется сосудами, которые лежат на вентральной мозговой поверхности и проникают ветвями глубоко в ткань мозга в дорсальном направлении. CO_2 хорошо диффундирует в ткани ГМ, и внезапное повышение PCO_2 в артериях, снабжающих мозг, быстро отражается на концентрации углекислого газа в ткани этого органа. В отличие от CO_2, ионы H^+ не проникают быстро через стенки капилляров ГМ. Поэтому тесное прилегание хемочувствительных клеток к сосудам, вероятно, может способствовать более легкому и более быстрому обнаружению первичных нарушений pH, метаболических по своей природе.

На рис. 20 представлена сцинтиграмма вентральной поверхности продолговатого мозга с кровеносными сосудами, заполненными видимым флуоресцирующим красителем, который демонстрирует обильную сосудистую сеть, проникающую вглубь продолговатого мозга в дорсальном направлении. Следует обратить внимание, что расположение сети кровеносных сосудов проецируется на хемочувствительную область, в которой ни один нейрон не находится далеко от источника кровоснабжения.

Функции центральных хеморецепторов

Целеполагание центральной хеморецепции связано с двумя физиологическими функциями: 1) поддержанием постоянного, нормального артериального PCO_2 в качестве контура контроля отрицательной обратной связи; 2) поддержанием постоянного pH с помощью вентиляции легких путем обмена индуцированного метаболизмом CO_2 с внешней средой для предотвращения кислотно-щелочных нарушений в организме.

С функциональной точки зрения центральная хеморецепция посредством отслеживания содержания ионов H^+ в интерстициальной жидкости ГМ служит для оценки состояния и интеграции информации не только об альвеолярной вентиляции (уровня артериального PCO_2), но и о мозговом кровотоке и метаболизме тканей мозга, а также кислотно-щелочном состоянии организма. Кроме того, путем отслеживания PCO_2 центральная хеморецепция обеспечивает нормальный исходный симпатический тонус сосудистой стенки, уровень АД и просвет воздухоносных путей. Иными словами, центральная хеморецепция поддерживает определенную степень функциональной связи между нейронами ствола ГМ, управляющими кардиореспираторными системами. Центральная хеморецепция реагирует на незначи-

тельные изменения PCO_2, чтобы регулировать нормальный газообмен, и на существенные колебания PCO_2, чтобы минимизировать кислотно-щелочные изменения. С эволюционной точки зрения роль центральной хеморецепции возросла у животных в связи с изменением среды обитания и возникновением воздушного дыхания, гомеотермии, поддержания соответствующего pH при 37 °C для оптимальной структуры и функционирования белков.

ЦХР представлены нейронами, высокочувствительными к увеличению содержания ионов H^+ в цереброспинальной (спинномозговой) жидкости (ЦСЖ), т. е. к снижению ее pH, не находясь в контакте с кровью, от которой они отделены гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ). Содержание ионов H^+ в ЭЦЖ мозга зависит от PCO_2 в артериальной крови, поэтому ЦХР чувствительны и к повышению данного показателя (гиперкапния). В то же время ЦХР слабо чувствительны к гипоксемии. Показано, что они активируются даже при ничтожном изменении концентрации H^+ и CO_2 в артериальной крови. Например, в случае снижения pH ЭЦЖ мозга на 0,01 в зоне расположения хеморецепторов легочная вентиляция повышается в среднем на 4 л/мин. Следовательно, ведущую роль в регуляции активности респираторных нейронов ВРГ играет поток импульсов от центральной хеморецептивной зоны.

В обычных условиях ЦХР медленно (с большой задержкой – через 20–30 с) и более постепенно реагируют на увеличение PCO_2 во вдыхаемом воздухе по сравнению с реакцией ПХР (через 5 с). Это объясняется тем, что ЦХР отделены от крови системной циркуляции гематоэнцефалическим барьером, который «запрещает» непосредственное воздействие ионов H^+ и HCO_3 на ЦХР, поэтому необходимо большее время для реализации эффекта стимуляции (рис. 21).

ЦХР не определяют напрямую PCO_2 в артериальной крови. Вместо этого они обнаруживают снижение pH ЦСЖ. Эти 2 значения связаны, поскольку артериальный CO_2 проникает через гематоэнцефалический барьер в ЦСЖ и преобразуется карбоангидразой в угольную кислоту (H_2CO_3), что, в свою очередь, снижает pH ЦСЖ. Ионам H^+ и HCO_3^- «запрещено» поступать из кровеносного русла, т. е. преодолевать ГЭБ. Ионы H^+ воздействуют на ЦХР, переходя в ЭЦЖ мозга только из ЦСЖ.

Контроль вентиляции в условиях покоя осуществляется ЦХР, которые в первую очередь реагируют на изменения H^+. ЦХР расположены за гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ) вдоль медуллярной поверхности ствола ГМ. При этом ГЭБ имеется в сосудистом сплетении каждого желудочка ГМ. Плотные контакты между эндотелиальными клетками, выстилающими капилляры, перициты, базальная мембрана, окружающая перициты и эндотелиальные клетки, а также концевые отростки близлежащих астроцитов делают ГЭБ практически непроницаемым для всех компонентов крови, но так, чтобы пропускать CO_2. Быстро диффундируя через барьер, CO_2 взаимодействует с H_2O с образованием H_2CO_3, которая подкисляет ЭЦЖ мозга и ЦСЖ, как показано на рис. 21. ЦСЖ содержит минимальное количество белка для буферизации pH, поэтому даже незначительные изменения PCO_2 вызывают существенный ацидоз ЦСЖ и ЭЦЖ. Примечательно, что ЦХР человека *быстро* реагируют на превышение в артериальной крови порога PCO_2, равного 40 мм рт. ст., даже на 5 мм рт. ст. (ее закисление – респираторный ацидоз) генерацией ПД. Эти ПД, в свою очередь влияя на респираторные нейроны ВРГ, приводят к изменению паттерна дыхания (увеличению частоты и объема), вызывая у здоровых людей линейное повышение минутной вентиляции легких в 2 раза. В случае снижения артериального PCO_2 < 40 мм рт. ст. ЦХР постепенно прекращают возбуждаться, что может вызывать апноэ, особенно

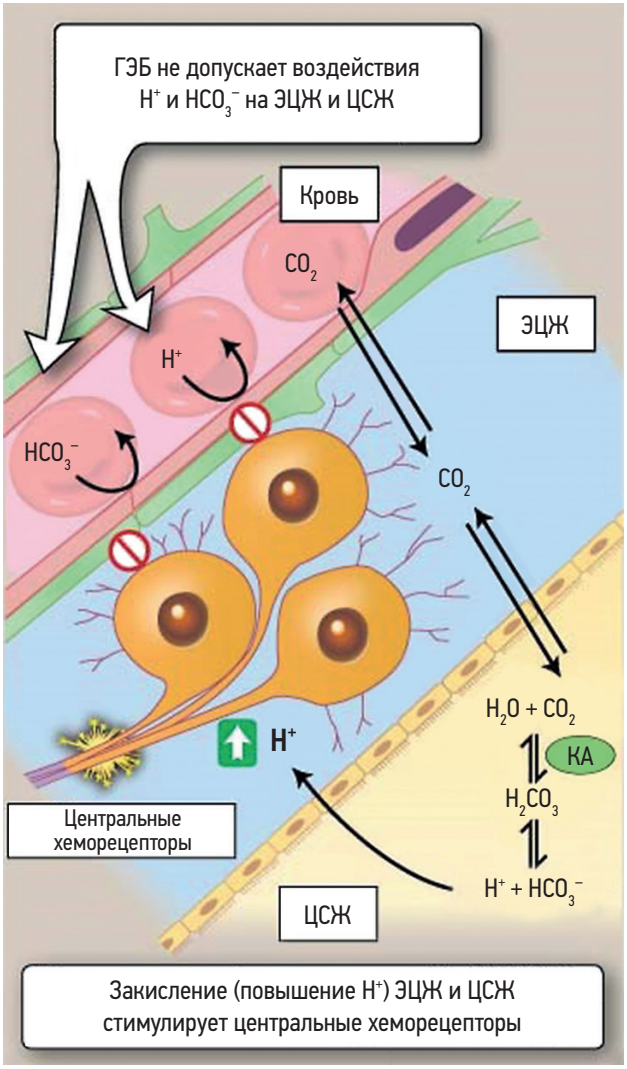


Рис. 21. Механизм, поясняющий чувствительность центральных хеморецепторов к гиперкапнии в артериальной крови и связанный с этим путь влияния ионов водорода на центральную хеморецепцию (по Taylor C.R. et al., 2008 [22])
Примечание: ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ЭЦЖ – экстрацеллюлярная жидкость; ЦСЖ – цереброспинальная жидкость; КА – карбоангидраза.

во сне. Напротив, метаболические изменения pH воспринимаются *менее быстро*, поскольку требуется несколько больше времени, прежде чем индуцированное нарушением метаболизма закисление ЦСЖ (метаболический ацидоз) повлияет на изменения электролитного состава.

ГЭБ действует как важный информационный фильтр, исключая прямой переход из крови ионов H^+ в ЭЦЖ мозга. Он дает хеморецепторам возможность отличить изменения PCO_2 от любых фоновых изменений pH ЭЦЖ (рис. 18).

Нейронный механизм передачи возбуждения от центральных хеморецепторов на респираторные нейроны вентральной респираторной группы

Как уже упоминалось, вентральная поверхность продолговатого мозга на глубине 0,2 мм содержит сеть респираторных и премоторных нейронов. Респираторные нейроны ответственны за генерацию ритма и паттерна ДД, а синаптически связанные с ними премоторные нейроны отвечают за передачу этого ритма на мотонейроны передних рогов СМ, управляющих диафрагмой и наружными межреберными мышцами. Оказалось, что вентральная поверхность продолговатого мозга также играет роль первичной центральной хеморецептивной зоны. Были получены экспериментальные свидетельства того, что в ее пределах, помимо сети нейронов с респираторной активностью, расположены группы нейронов, по своей природе чувствительные к изменениям концентрации H^+, т. е. обладающих хеморецептивными свойствами. Такие группы хемочувствительных нейронов получили название ЦХР. Причем они размещены непосредственно на вентральной поверхности, а респираторные нейроны несколько дорсальнее по отношению к ним. По структуре и функции ЦХР являются нервными клетками и потому относятся к группе первичночувствующих рецепторов. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали, что изменения в концентрации H^+, отражающие колебания PCO_2, представляют собой адекватный стимул для ЦХР. Эти нейроны определяют сдвиг в концентрации H^+ с помощью своих дендритов, которые выходят на вентральную медуллярную поверхность и оценивают изменения уровня H^+ в окружающей интерстициальной жидкости мозга (рис. 22). ЦХР расположены в непосредственной близости от интерстициальной жидкости IV желудочка ГМ, а их дендриты воспринимают информацию о ее закислении. Далее по аксонам эта информация передается нейронам ДРГ и ВРГ.

Увеличение на вентральной поверхности продолговатого мозга концентрации ионов H^+ активирует выступающие дендриты и сому первичных хеморецепторов. Внутри первичных хеморецепторов гиперкапния или закисление вызывают деполяризацию посредством воздействия на K^+-каналы (они закрываются). Деполяризация приводит к тому, что в окончаниях аксонов первичных ЦХР высвобождается АТФ, играющий ключевую роль в передаче информации об уровне PCO_2 (рис. 23).

Молекулы АТФ, высвобождаемые из аксонов в процессе экзоцитоза, взаимодействуют с рецепторами P2 мембран респираторных нейронов и активируют их (рис. 23). В итоге через возбуждение премоторных нейронов, ответственных за передачу этого ритма на спинномозговые мотонейроны, происходит адаптивное усиление вентиляции легких. Интересной особенностью мембраны (читай рецепторов P2) респираторных нейронов является

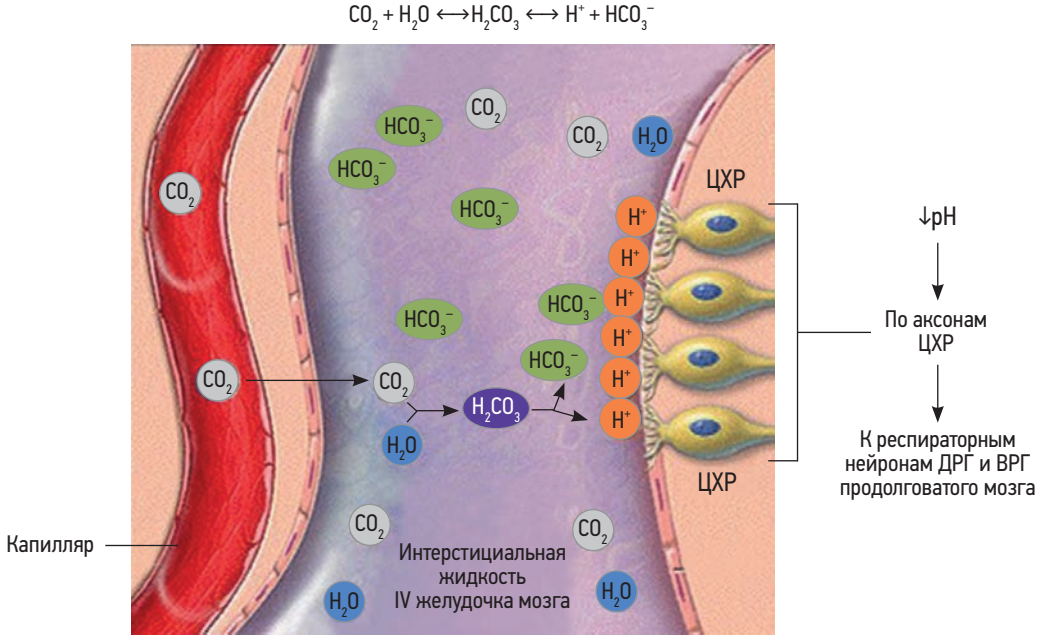


Рис. 22. Определение центральными хеморецепторами сдвигов в концентрации ионов водорода
Примечание: ЦХР – центральные хеморецепторы; ДРГ – дорсальная респираторная группа; ВРГ – вентральная респираторная группа.

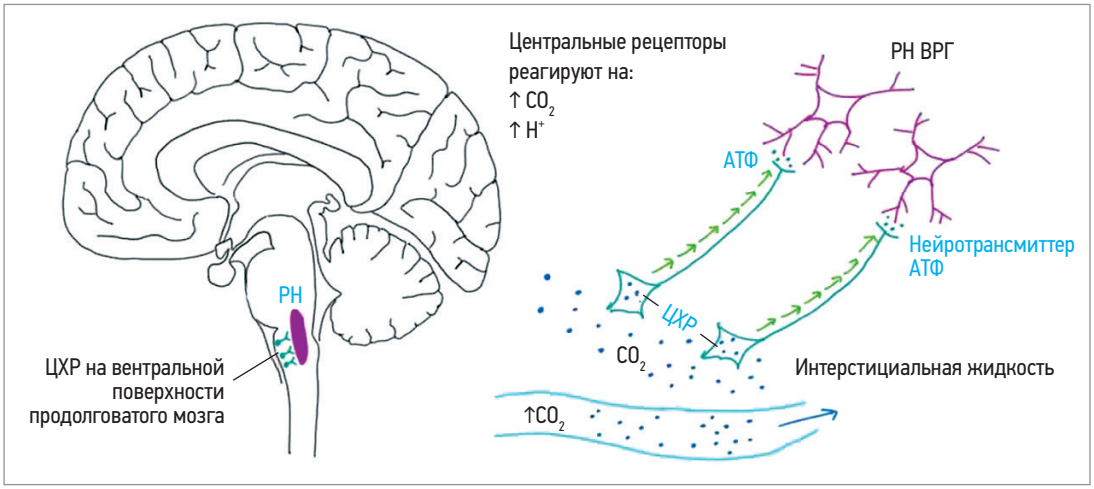


Рис. 23. Путь активации гиперкапнией артериальной крови, возбуждения центральных хеморецепторов и АТФ-опосредованной передачи их активности на респираторные нейроны вентральной респираторной группы
Примечание: ВРГ – вентральная респираторная группа; РН – респираторные нейроны; ЦХР – центральные хеморецепторы; АТФ – аденозинтрифосфат.

то, что их чувствительность к АТФ зависит от внеклеточного pH.

Общий пуринергический сигнальный путь периферической и центральной хемочувствительности к гипоксии и гиперкапнии

На рис. 24 представлена схема участия АТФ как единого хемосенсорного нейротрансмиттера трансдукции сигналов от ПХР и ЦХР на респираторные и премоторные нейроны.

Дендриты хеморецепторных клеток на вентральной поверхности продолговатого мозга изначально хемочувствительны. В ответ на гиперкапнию они

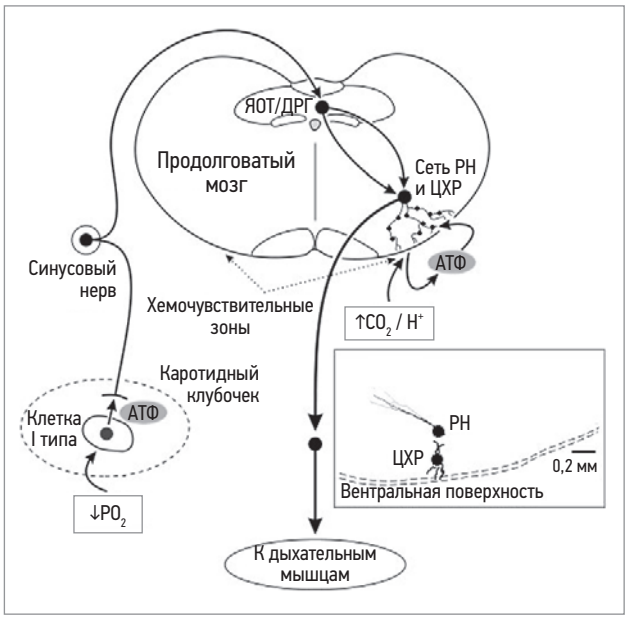


Рис. 24. Схема участия АТФ в центральной и периферической хемосенсорной трансдукции (по Ackland G.L. et al., 2007 [23])
Примечание: АТФ – аденозинтрифосфат; ЯОТ/ДРГ – ядро одиночного тракта/дорсальная респираторная группа; РН – респираторные нейроны; ЦХР – центральные хеморецепторы; PO_2 – парциальное давление кислорода.

инициируют дискретное высвобождение АТФ, чтобы действовать через рецепторы P2 на более дорсально расположенные сети нейронов ВРГ (рис. 24). Активность этих нейронов посредством премоторных нейронов усиливает дыхательную активность (рис. 24).

Клетки I типа каротидных клубочков активируются в ответ на снижение PO_2 и высвобождают АТФ в качестве основного передатчика для стимуляции афферентных окончаний синусового нерва посредством взаимодействия с рецепторами P2X. ПД, генерируемые в них, следуют в ЯОТ/ДРГ и далее к респираторным нейронам ВРГ, вызывая изменение паттерна дыхания. Внутриклеточный сигнальный путь, приводящий к высвобождению АТФ в хеморецепторных клетках I типа каротидных клубочков (вторичных рецепторах) и центральных хеморецепторных клетках (первичных хеморецепторах), при гипоксии и гиперкапнии идентичен. Кратко он выглядит так: гипоксия и гиперкапния вызывают деполяризацию посредством воздействия на K^+-каналы (они закрываются). Деполяризация приводит к высвобождению АТФ, которая играет ключевую роль в передаче информации об уровне PO_2 и PCO_2. Приведенные данные позволяют предложить, что существует объединяющий нейронный механизм о центральной и периферической хемосенсорной трансдукции. Это убедительно свидетельствует, что АТФ-опосредованная пуринергическая передача сигналов имеет решающее значение в хемосенсорном контроле дыхательной функции (рис. 24). Действительно, при гиперкапнии АТФ высвобождается аксонами ЦХР вентральной поверхности продолговатого мозга, а при гипоксии – афферентными нервами, синаптически связанными с клетками I типа каротидных клубочков. Экспериментально доказано, что блокада рецепторов P2 ослабляет респираторный ответ, вызванный гиперкапнией, в то время как блокада рецепторов P2X значительно уменьшает респираторные реакции на гипоксию.

Повышение парциального давления кислорода в артериальной крови

Плазматическая мембрана гломусных клеток обычно нечувствительна к повышению PO_2 выше нормального (100 мм рт. ст.) и находится в состоянии покоя (поляризована), так как открыты ее потенциал-чувствительные, O_2-зависимые K^+-каналы (рис. 16). Гломусные клетки в этом состоянии не стимулируются, и вентиляция не изменяется.

Итак, химическая регуляция служит классическим примером синергизма в управления вентиляцией легких по принципу обратной отрицательной связи. Это означит, что любое отклонение в химическом составе артериальной крови, а также экстрацеллюлярной жидкость и цереброспинальной жидкости (PO_2, pH и PCO_2) от оптимального уровня вызывает такую реакцию респираторных нейронов ДРГ и ВРГ, в результате которой вентиляция легких компенсирует отклонение в химизме крови.

Концентрация ионов H^+ в интерстициальной жидкости ГМ отражает интеграцию: а) артериального PCO_2; б) церебрального кровотока; в) скорости церебрального метаболизма. ЦХР контролируют pH межклеточной жидкости ГМ, которая напрямую зависит от PCO_2 в артериях и обратно пропорциональна медуллярному кровотоку при любом постоянном метаболическом состоянии мозга. Таким образом, pH интерстициальной жидкости мозга отражает PCO_2 в крови, церебральный кровоток и метаболизм нейронов и позволяет давать комплексную оценку этих переменных. С этой точки зрения, ЦХР «обнаруживают» сдвиги артериального PCO_2 и создают петлю химической обратной связи в контроле дыхания, а также изменений pH ткани, которые возникают на периферии либо в центре в результате кислотно-основных нарушений.

Повышение PCO_2 стимулирует ЦХР и усиливает вентиляцию легких, сводя к минимуму действие начального интенсивного стимула на ЦХР. Сопровождающая увеличение PCO_2 вазодилатация сосудов ГМ и соответствующее возрастание мозгового кровотока интенсивнее освобождает ткани ГМ от избытка CO_2. Напротив, снижение артериального PCO_2 снижает концентрацию ионов H^+ и ингибирует ЦХР, но в то же время сужение сосудов ГМ, и, как следствие, уменьшение мозгового кровотока увеличивает PCO_2 в тканях мозга, уменьшая разницу артериально-тканевого PCO_2 и сводя к минимуму степень ингибирования ЦХР.

Гипоксия приводит к закислению тканей, поэтому она не только стимулирует артериальные хеморецепторы, но и активирует ЦХР, в итоге приводя к адаптивному усилению вентиляции легких.

Изложенное позволяет утверждать, что ЦХР и ПХР функционально не разделены, а скорее зависят друг от друга. Так что вентиляционная реакция на активацию ЦХР тесно связана с одновременным уровнем активации ПХР.

Таким образом, постоянство концентрации ионов H^+ в жидких средах организма человека остается фундаментальным условием жизни.

Литература

1. Greer J.J., Funk G.D. Respiration. In: Pfaff, D.W. (eds) Neuroscience in the 21st Century. New York: Springer; 2013; 1423–1462. DOI: 10.1007/978-1-4614-1997-6_49.

2. Сафонов В. А. Человек в воздушном океане. Москва: Национальное обозрение; 2006.

3. Richter D.W., Smith J.C. Respiratory Rhythm Generation In Vivo. Physiology. 2014; 29 (1): 58–71. DOI: 10.1152/physiol.00035.2013.

4. Шмидт Р.Ф., Хекманн М., Ланг Ф. Физиология человека с основами патофизиологии (пер. с нем.). Москва: Лаборатория знания; 2019.

5. Ashhad S., Feldman J.L. Emergent Elements of Inspiratory Rhythmogenesis: Network Synchronization and Synchrony Propagation. Neuron. 2020; 106(3): 482–497.e4. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.02.005. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32130872.

6. Smith J.C., Ellenberger H.H., Ballanyi K. et al. Pre-Botzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. Science. 1991; 254 (5032): 726–729. DOI: 10.1126/science.1683005. PMID: 1683005; PMCID: PMC3209964.

7. Bautista T.G., Pitts T.E., Pilowsky P.M., Morris K.F. The Brainstem Respiratory Network. Chapter 18. Neuronal Networks in Brain Function, CNS Disorders, and Therapeutics. Editors: Faingold C.L., Blumenfeld H. Academic Press; 2014; 235–245. DOI: 10.1016/B978-0-12-415804-7.00018-6.

8. Guyenet P.G., Bayliss D.A. Neural Control of Breathing and CO2 Homeostasis. Neuron. 2015; 87 (5): 946–961. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.08.001. PMID: 26335642; PMCID: PMC4559867.

9. Neubauer J.A. Neurophysiology / Neuroanatomy. Ed. Laurent G.J., Shapiro S.D. Encyclopedia of Respiratory Medicine. Academic Press; 2006; 145–149. DOI: 10.1016/B0-12-370879-6/00254-4.

10. Smith J.C. Chapter 1. Respiratory rhythm and pattern generation: Brainstem cellular and circuit mechanisms. Editor(s): Chen R., Guyenet P.G. Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; Vol. 188, 2022: 1–35. DOI: 10.1016/B978-0-323-91534-2.00004-7.

11. Anderson T.M., Ramirez J.M. Respiratory rhythm generation: triple oscillator hypothesis [version 1; peer review: 3 approved]. F1000Research; 2017, 6 (F1000 Faculty Rev):139. DOI: 10.12688/f1000research.10193.1.

12. Del Negro C.A., Funk G.D., Feldman J.L. Breathing matters. Nat Rev Neurosci; 2018; 19: 351–367. DOI: 10.1038/s41583-018-0003-6.

13. Thoby-Brisson M., Ramirez J.M. Role of Inspiratory Pacemaker Neurons in Mediating the Hypoxic Response of the Respiratory Network In Vitro. Journal of Neuroscience; 2000; 20 (15): 5858–5866. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-15-05858.2000.

14. Richter D.W., Bischoff A., Anders K. et al. Response of the medullary respiratory network of the cat to hypoxia. The Journal of Physiology; 1991; 443 (1): 231–256. DOI 10.1113/jphysiol.1991.sp018832.

15. Ikeda K., Kawakami K., Onimaru H. et al. The respiratory control mechanisms in the brainstem and spinal cord: integrative views of the neuroanatomy and neurophysiology. J Physiol Sci; 2017; 67: 45–62. DOI: 10.1007/s12576-016-0475-y.

16. Joyner M.J., Limberg, J.K., Wehrwein, E.A. et al. Role of the carotid body chemoreceptors in glucose homeostasis and thermoregulation in humans. J Physiol; 2018; 596: 3079–3085. DOI: 10.1113/JP274354.

17. Piskuric N.A., Nurse C.A. Effects of chemostimuli on [$Ca2^{+}$]i responses of rat aortic body type I cells and endogenous local neurons: comparison with carotid body cells. The Journal of Physiology 2012; 590: 2121–2135. DOI: 10.1113/jphysiol.2012.229468.

18. Leusen I.R. Acid-Base Equilibrium Between Blood and Cerebrospinal Fluid. American Journal of Physiology; 1954; 176 (3): 513–516. DOI: 10.1152/ajplegacy.1954.176.3.513.

19. Гайтон А.К., Холл Дж. Э. Медицинская физиология. / Пер. с англ.; Под ред. В.И. Кобрина. Москва: Логосфера, 2008.

20. Moreira T.S., Takakura A.C., Damasceno R.S. et al. Central chemoreceptors and neural mechanisms of cardiorespiratory control. Braz J Med Biol Res.; 2011; 44 (9): 883–889. DOI: 10.1590/s0100-879x2011007500094. Epub 2011 Jul 29. PMID: 21789465.

21. Nattie E., Li A. Central chemoreceptors: locations and functions. Compr Physiol.; 2012; 2 (1): 221–254. DOI: 10.1002/cphy.c100083. PMID: 23728974; PMCID: PMC4802370.

22. Taylor C.R., Lynn P., Lillis C., LeMone P. Fundamentals of Nursing: The Art and Science of Nursing Care. Lippincott Williams & Wilkins; 6th edition, 2008.

23. Ackland G.L., Kasymov V., Gourine A.V. Physiological and pathophysiological roles of extracellular ATP in chemosensory control of breathing. Biochem Soc Trans; 2007; 35 (5): 1264–1268. DOI: 10.1042/BST0351264.

Информация об авторе

Ерофеев Николай Павлович – д. м. н., профессор кафедры физиологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; тел.: (931) 298-73-62; e-mail: proffnp@list.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-0953-694X*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-170-181

ГЛАВА 7. ФИЗИОЛОГИЯ ДЫХАНИЯ ВО ВРЕМЯ СНА

А.М. Белов

CHAPTER 7. PHYSIOLOGY OF RESPIRATION DURING SLEEP

Alexander M. Belov

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 < 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 [1].

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, орексин, ацетилхолин и группы клеток, содержащих глютамат. На энцефалограмме (ЭЭГ) данная активность мозга проявляется относительно низкоамплитудными и быстрыми волнами. В регуляцию бодрствования вовлечены ядра моста и продолговатого мозга, клетки голубого пятна, тубермаммилярные ядра, зоны латерального гипоталамуса, а также зоны переднего мозга и ретикулярной формации. Объективная оценка и анализ сна осуществляются при мониторировании 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, N3 – глубокий сон. REM-сон отмечается как стадия R. Сон представляет собой цикличный процесс, при этом каждый эпизод NREM-сна сменяется эпизодом REM-сна приблизительно каждые 90 мин (рис. 1).

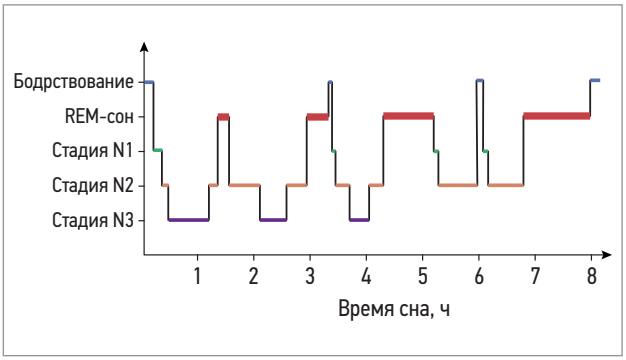


Рис. 1. Гистограмма сна здорового молодого человека

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: гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и нейропептид галанин. Прямой подавляющий эффект ГАМК на систему активации мозга в комбинации с активацией кортикальных ингибирующих ГАМК

нейронов сопровождается относительно высокоамплитудной и медленноволновой ЭЭГ-активностью, характерной для NREM-сна в сочетании со снижением тонуса постуральных мышц [2, 3].

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 медиатор) и ГАМК [4]. 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 [5].

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 активирует ГАМК-систему с одновременным подавлением нейрональной системы, обеспечивающей бодрствование. Для стабилизации условий регуляции данный физиологический антагонизм 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 ритмическую активность другим компонентам респираторной нейрональной сети;
2) *респираторные нейрональные моторные пулы*, инервирующие 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 [6]. 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-Бётцингера (КпБ) [7]. 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 КпБ ведет к атаксическому дыханию и центральным апноэ, особенно в период сна [8, 9]. Через КпБ также реализуется ингибирующий респираторный эффект опиоидов [10].

Для обеспечения выдоха экспираторные нейроны КпБ ингибируют инспираторные премотонейроны 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. 2 группы исследователей сообщили о снижении медуллярной респираторной активности во время NREM-сна [11, 12]. 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 [13]. Характерно, что эффект, оказываемый сном на респираторный нейрон, пропорционален количеству нереспираторной активности в общей активности нейрона [14]. 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 тоническую, 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 [15]. 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. 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 глютаматергическая импульсации, 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) [16].

Хемосенсорные нейроны и хеморефлексы

Газовый состав крови регулируется периферическими и центральными хеморецепторами. Основные периферические хеморецепторы расположены в области бифуркации общих сонных артерий. Централь-

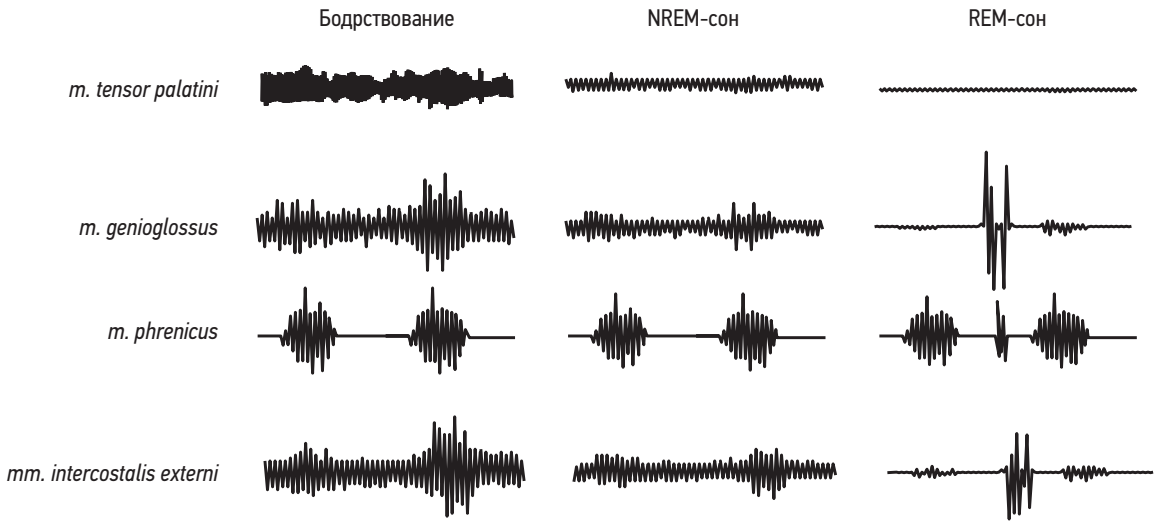


Рис. 2. Активность респираторных мышц (по Horner R.L., 2009 [20])

ные хеморецепторы располагаются на вентральной поверхности продолговатого мозга в каудальной области *nucleus retrotrapezoid* [17]. Нейроны этой зоны чувствительны к изменениям CO_2/H^+. Дендриты данных нейронов выходят на вентральную медуллярную 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 пери од 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 [18].

При переходе от бодрствования к NREM-сну данные поведенческие воздействия, активирующие респираторную систему, или снижаются, или прекращаются (рис. 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 минутная вентиляция имеет тенденцию к снижению по мере углубления процесса сна, что, вероятно, отражает общие метаболические потребности [19]. 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.

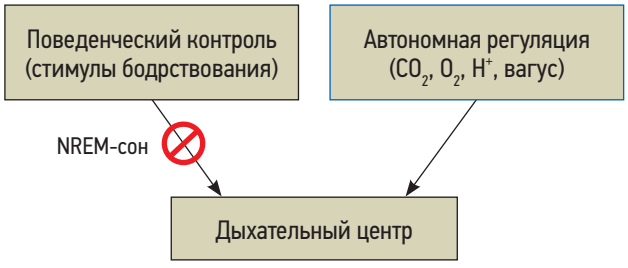


Рис. 3. Модель регуляции дыхания во время NREM-сна

Интересно, 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 [20], 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 центральногоконтроля дыхания за счет мутации гена *PHOX2B*, 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 КпБ, который является основным регулятором респираторного ритма [10]. 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 опиоды 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

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. 4).

Коэффициент обратной связи – технический термин, который отражает степень стабильности системы (например, электрической или физиологической), контролируемой обратной отрицательной связью (также используется термин «петлевое усиление» – от англ. *loop gane*). В случае респираторной системы коэффициент обратной связи представляет собой чувствительность отрицательной обратной связи, регулирующей вентиляцию. Коэффициент обратной связи определяют как отношение скорректированного ответа (например, гиперпноэ) к величине нарушения (например, апноэ). Высокий коэффициент обратной связи ($\geqslant 1$), 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 [21–23], дыхание во время сна при подъеме на большие высоты [24–27], периодическое дыхание во сне у новорожденных [28, 29], ОАС [30, 31].

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. 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_aCO_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).

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 значение 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.

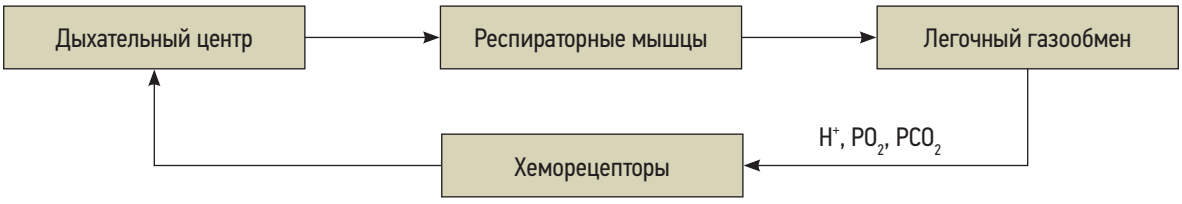


Рис. 4. Схема регуляции дыхания
Примечание: PO_2 – парциальное давление кислорода; PCO_2 – парциальное давление углекислого газа.

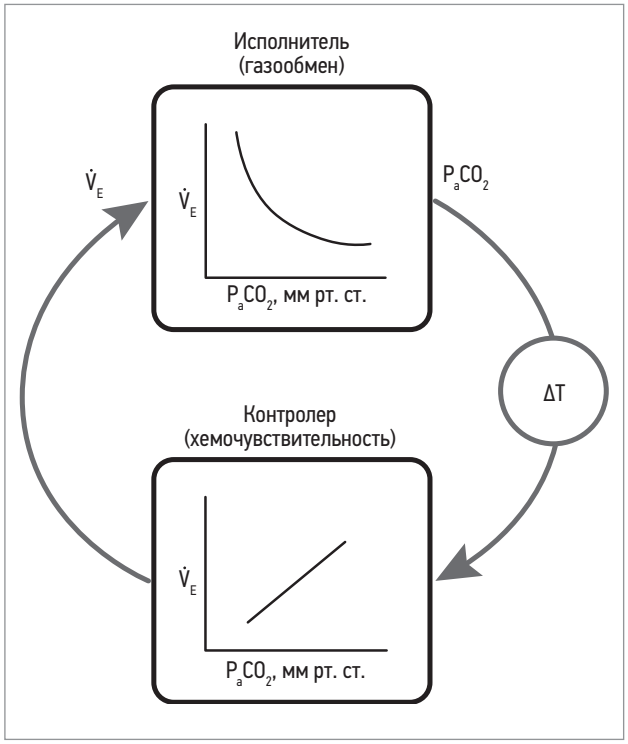


Рис. 5. Упрощенная схема коэффициента обратной связи для респираторной системы (по Gederi E. et al., 2014 [32])
Примечание: P_aCO_2 – парциальное давление CO_2 в артериях, V_E – минутная вентиляция, ΔT – время задержки.

Величина артериального PCO_2 в данной точке будет показывать значение порога апноэ. Точку пересечения кривой контролера с метаболической гиперболой принято называть точкой эквилибриума 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 эквилибриума 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. 6).

С позиций порога апноэ и резерва CO_2 становится графически понятно, как повышение хемочувствительности влияет на стабильность дыхания (рис. 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 смешения точки эквилибриума вправо в зону гиповентиляции (рис. 8).

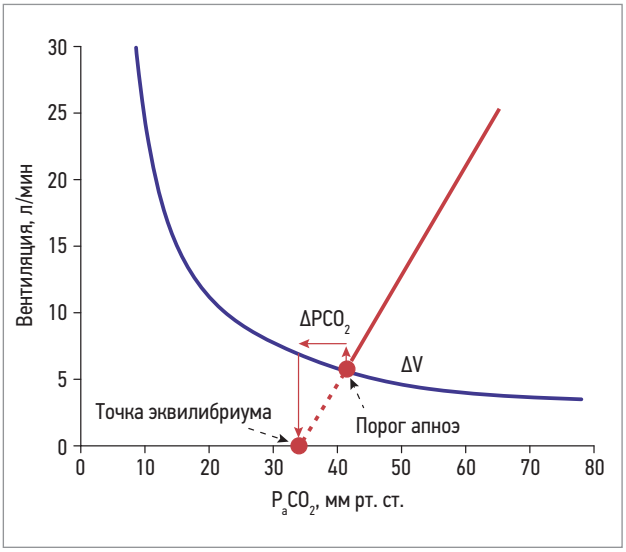


Рис. 6. Точка эквилибриума дыхания и порог апноэ

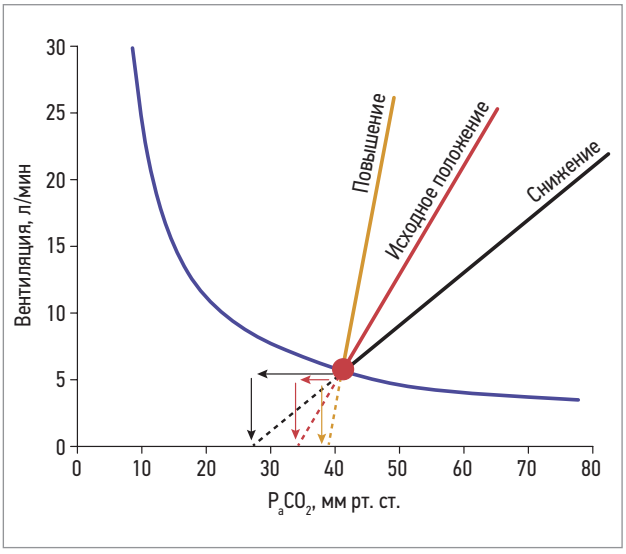


Рис. 7. Уровень хемочувствительности, резерв CO_2 и порог апноэ

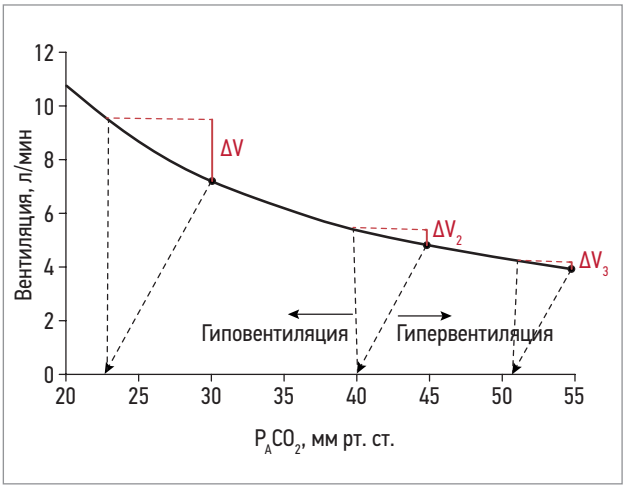


Рис. 8. Резерв CO_2 при различных условиях альвеолярной вентиляции (по Dempsey J.A., 2005 [33])
Примечание: ΔV_1, ΔV_2 (нормальные условия) > ΔV_3.

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 [34]. 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. 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 ОАС) часто ниже в период REM-сна (рис. 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 [35].

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. 10. Точки А и С – это точки эквилибриума дыхания для бодрствования и сна. При засыпании (переход из А в В) уровень P_aCO_2 становится ниже уровня P_aCO_2 в точке эквилибриума для сна. Данная гипокапния сопровождается снижением вентиляции с последующим ее постепенным повышением при достижении точки эквилибриума дыхания во время сна. Если после этого возникнет реакция ЭЭГ-активации, для дыхания в период бодрствования уровень P_aCO_2 сна будет означать условия гиперкапнии, что приведет к первоначальному усилению вентиляции с последующим ее снижением для достижения точки эквилибриума дыхания в период бодрствования. Если в силу каких-либо причин расстояние между точками эквилибриума дыхания для бодрствования и сна существенно увеличится (переход точки А в точку A_1), это приведет к значительно более выраженным нарушениям дыхания и центральным апноэ, поскольку уровень P_aCO_2 в точке эквилибриума 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 ре-

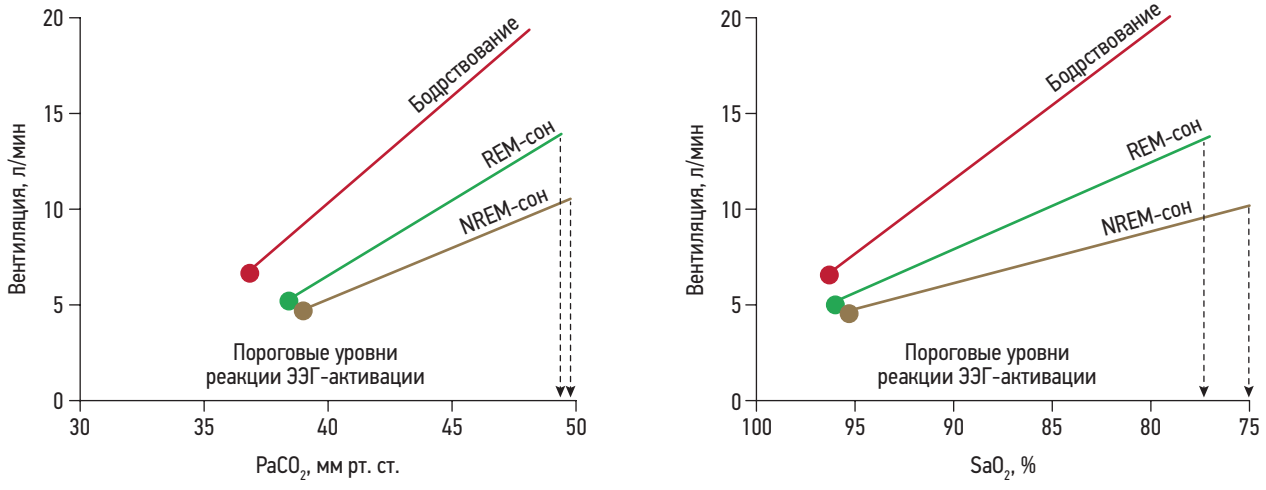


Рис. 9. Вентиляционный ответ на гипоксию и гиперкапнию во время сна и бодрствования
Примечание: SaO_2 – сатурация кислородом артериальной крови.

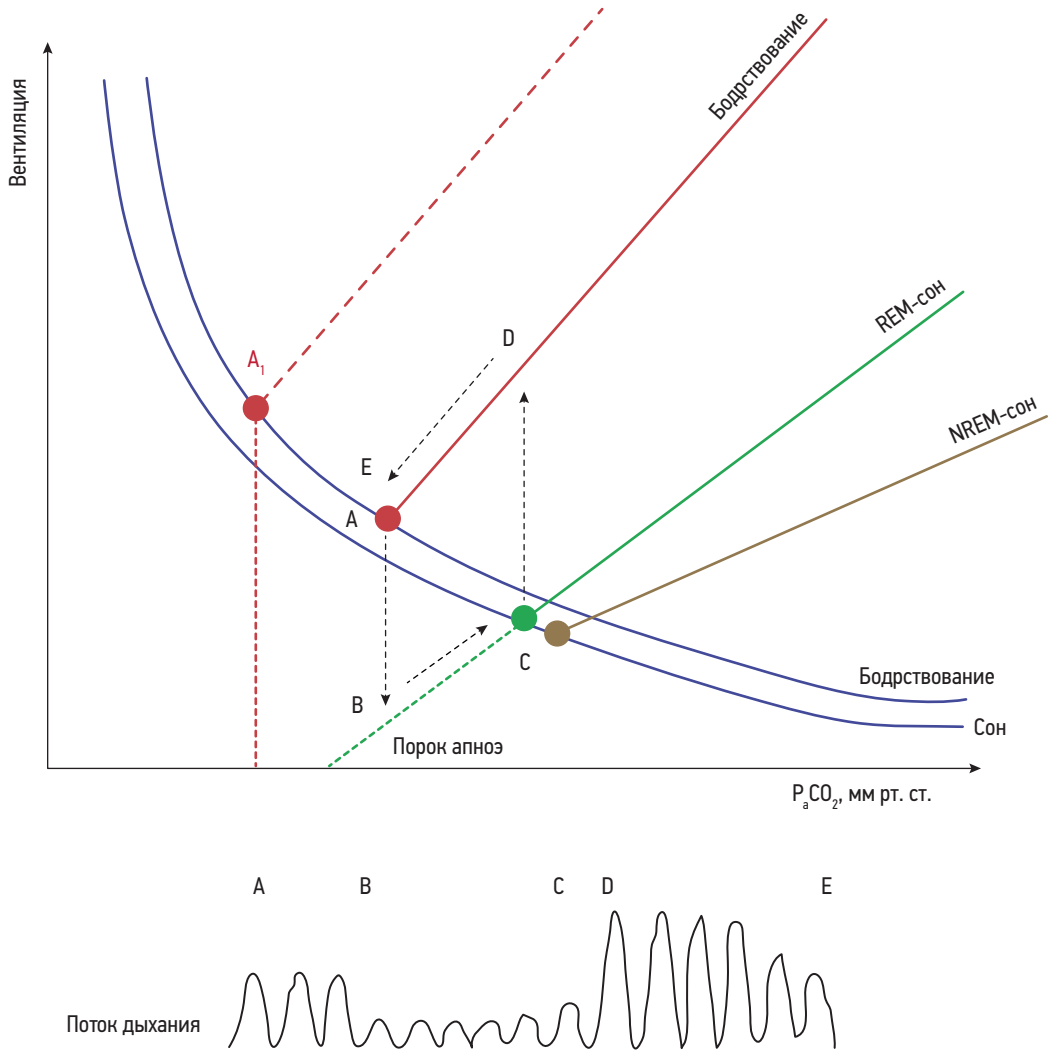


Рис. 10. Влияние реакции ЭЭГ-активации на дыхание (по Horner R.L., Malhotra A., 2015 [36])

тикулярной 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 неба 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 чел. страдают от ожирения.

Респираторные эффекты ожирения включают механическое воздействие на верхние дыхательные пути и грудную стенку, нейрогуморальные влияния различных адипоцитокининов и, возможно, воздействие на респираторные нейроны. Отложение жира вокруг верхних дыхательных путей уменьшает их просвет и стабильность, способствуя их коллапсу во время сна [37]. Адбоминальное 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 [38]. 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, сахарным диабетом 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 ± 0,7 кг сопровождалось снижением индекса апноэ-гипопноэ на 9,7 ± 2,0 события/ч сна, но сохранялись, постепенно снижаясь, на протяжении 4 лет [39]. 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 P_aCO_2, приближающийся к порогу апноэ [23]. Повышенное давление в левом предсердии может усиливать вентиляцию и склонность к апноэ за счет снижения резерва CO_2 [40]. Застой в легких с накоплением внесосудистой жидкости также стимулирует юкстакапиллярные 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 [41]. 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 сервовентиляции не дало ожидаемых позитивных результатов, и необходимы дополнительные исследования [42, 43].

Возраст

Возраст – один из факторов риска как обструктивных, так и центральных нарушений дыхания во время сна, что подтверждают различные эпидемиологические исследования [44–46]. При этом частота обструктивных нарушений у женщин нарастает после менопаузы [47]. 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 [48].

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 [49]. 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 [50]. 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 [51].

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 диссоциации оксигемоглобина и выражаются в более значимом снижении насыщения артериальной крови кислородом (рис. 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 пульсоксиметрии это проявляется выраженными циклическими падениями насыщения артериальной крови кислородом, ассоциированными с REM-сном (рис. 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 сна у данных пациентов является неинвазивная вентиляция легких.

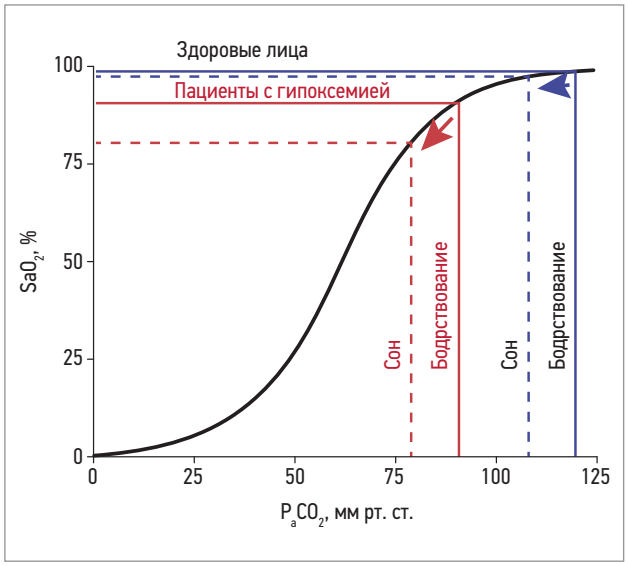


Рис. 11. Влияние гипоксемии в период бодрствования на насыщение артериальной крови кислородом (по Horner R.L., Malhotra A., 2015 [36])



Рис. 12. Компьютерная пульсоксиметрия во время сна

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.

Литература

1. Ancoli-Israel S., Kripke D.F., Klauber M.R. et al. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. Sleep 1991; 6: 486–495.

2. Berry R.B., Brooks R., Gamaldo C.E. et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, Version 2.2, 2015.

3. Berssenbrugge A., Dempsey J., Iber C et al. Mechanisms of hypoxia-induced periodic breathing during sleep in humans. J. Physiol. 1983; 343: 507–524.

4. Bixler E.O., Vgontzas A.N., Ten Have T. et al. Effects of age on sleep apnea in men. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157 (1): 144–148.

5. Block A.J., Wynne J.W., Boysen P.G. Sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in postmenopausal women. Am. J. Med. 1980; 69 (1): 75–79, 1980.

6. Bonora M., Shields G.I., Knuth S.L. et al. Selective depression by ethanol of upper airway respiratory motor activity in cats. Am. Rev. Respir. Dis. 1984; 130: 156–161.

7. Bradley T.D., Floras J.S. Sleep apnea and heart failure. Part II: Central sleep apnea. Circulation 2003; 107: 1822–1826.

8. Bradley T.D., Logan A.G., Kimoff R.J. et al: Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. N. Engl. J. Med. 353: 2025–2033, 2005.

9. Burgess K.R., Johnson P.L., Edwards N. Central and obstructive sleep apnoea during ascent to high altitude. Respirology 2004; 9: 222–229.

10. Burgess K., Subedi P., Ainslie P. et al. Prediction of periodic breathing at altitude. Adv. Exp. Med. Biol. 2008; 605: 442–446.

11. Chenuel B.J., Smith C.A., Skatrud J.B. et al: Increased propensity for apnea in response to acute elevations in left atrial pressure during sleep in the dog. J. Appl. Physiol. 101: 76–83, 2006.

12. Cowie M. R., Woehrle H., Wegscheider K. et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. N. Engl. J. Med. 2015; 373: 1095–1105.

13. Douglas N.J. Respiratory physiology: understanding the control of ventilation. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., ed. Principles and practice of sleep medicine. 5th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2011. 250–258.

14. Edwards B.A., Wellman A., Sands S.A. et al. Obstructive sleep apnea in older adults is a distinctly different physiological phenotype. Sleep 2014; 37 (7): 1227–1236.

15. España R.A., Scammell T.E. Sleep neurobiology for the clinician. Sleep 2004; 27 (4): 811–20.

16. Gottlieb D.J., Yenokyan G., Newman A.B. et al: Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. Circulation 2010; 122: 352–360.

17. Grace K.P., Hughes S.W., Horner R.L. Identification of the mechanism mediating genioglossus muscle suppression in REM sleep. Am. J. Respir. Crit. Care Med 2013; 187: 311–319.

18. Gray P.A., Janczewski W.A., Mellen N. et al. Normal breathing requires preBotzinger complex neurokinin-1 receptor-expressing neurons. Nat. Neurosci. 2001; 4: 927–930.

19. Guyenet P.G., Stornetta R.L., Bayliss D.A., Mulkey D.K. Retrotrapezoid nucleus: a litmus test for the identification of central chemoreceptors. Exp. Physiol. 2005; 90: 247–253, discussion 253–247.

20. 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. Sci. 2009; 364 (1529): 2553–2564.

21. Horner R.L. Central neural control of respiratory neurons and motoneurons during sleep. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., ed. Principles and practice of sleep medicine. 5th ed. St. Louis; MO: Elsevier; Saunders, 2011. 237–249.

22. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. N. Engl. J. Med.1999; 341: 949–954.

23. Kobayashi M., Namba K., Tsuiki S. et al. Clinical characteristics in two subgroups of obstructive sleep apnea syndrome in the elderly: comparison between cases with elderly and middle-age onset. Chest 2010; 137: 1310–1315.

24. Krieger J. Breathing during sleep in normal sublects. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., ed. Principles and practice of sleep medicine. Ed 2nd. Philadelphia: Saunders, 1994. 212–223.

25. Kuna S.T., Reboussin D.M., Borradaile K.E. et al: Long-term effect of weight loss on obstructive sleep apnea severity in obese patients with type 2 diabetes. Sleep 2013; 36: 641–649A.

26. Malhotra A., Hillman D. Obesity and the lung: 3. Obesity, respiration and intensive care. Thorax 2008; 63: 925–931.

27. Malhotra A., Huang Y., Fogel R. et al: Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. Am. J. Med. 2006; 119 (1): 72.e9–e14.

28. McKay L.C., Janczewski W.A., Feldman J.L. Sleep-disordered breathing after targeted ablation of preBotzinger complex neurons. Nat. Neurosc. 2005; 8: 1142–1144.

29. Montandon G., Qin W., Liu H. et al: PreBötzinger complex neurokinin-1 receptor-expressing neurons mediate opioid-induced respiratory depression. J. Neurosci. 2011; 31: 1292–1301.

30. O'Donnell C.P., Schaub C.D., Haines A.S. et al. Leptin prevents respiratory depression in obesity. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 199; 159: 1477–1484.

31. Orem J. Respiratory neurons and sleep. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., ed. Principles and practice of sleep medicine. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1994. 177–193.

32. Gederi E., Nemati S., Edwards B.A. et al. Model-based estimation of loop gain using spontaneous breathing: A validation study. Respir. Physiol. Neurobiol. 2014; 201: 84–92.

33. Dempsey J.A. Crossing the apnoeic thresh-old: causes and consequences. Exp. Physiol. 2005; 90 (1): 13–24.

34. Orem J., Montplaisir J., Dement W. Changes in the activity of respiratory neurons during sleep. Brain Res 82: 309–315, 1974.

35. Orem J., Osorio I., Brooks E., Dick T. Activity of respiratory neurons during NREM sleep. J Neurophysiol 1985; 54: 1144–56.

36. Horner R.L., Malhotra A. Control of breathing and upper airways during sleep. In: Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. 6th ed. Elsevier, 2015. 1511–1526.

37. Phillipson E.A., Bowes G. Control of breathing during sleep. In: Cherniack N.S., Widdicombe J.G., ed. Handbook of physiology, section 3. The respiratory sys-

tem, Vol II, Control of breathing, part 2. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1986. 649–689.

38. Puizillout J.J., Ternaux J.P. Variations d'activites toniques, phasiques et respiratoires au niveau bulbaire pendant l'endormement de la preparation encephala isole. Brain Res. 1974; 66: 67–83.

39. Punjabi N.M. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. Proc. Am. Thorac. Soc. 2008; 5: 136–143.

40. Salvaggio A., Insalaco G., Marrone O. et al. Effects of high-altitude periodic breathing on sleep and arterial oxyhaemoglobin saturation. Eur. Respir. J. 1998; 12: 408–413.

41. Siegel J.M. Brainstem mechanisms generating REM sleep. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., ed. Principles and Practice of Sleep Medicine. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2000. 112–133.

42. Smith J.C., Ellenberger H.H., Ballanyi K. et al: Pre-Botzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. Science 1991; 254: 726–729.

43. Snyder F., Hobson J.A., Morrison D.F. et al. Changes in respiration, heart rate and systolic blood pressure in human sleep. J. Appl. Physiol. 1964; 19: 417–422.

44. Vanini G., Lydic R., Baghdoyan H.A. GABA-to-ACh ratio in basal forebrain and cerebral cortex varies significantly during sleep. Sleep 2012; 35 (10): 1325–1334.

45. Von Czettritz G., Bax R.T., Eckardt T. et al. Periodic breathing with periodic oxygen variation in infancy. Wien Med. Wochenschr. 1996; 146: 317–319.

46. Watson N.F., Badr M.S., Belenky G. et al. Consensus statement recommended amount of sleep for a healthy adult: a joint consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. Sleep 2015; 38 (6): 843–844.

47. Wellman A., Jordan A.S., Malhotra A. et al. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 1225–1232.

48. White L.H., Bradley T.D. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. J. Physiol. 2013; 591: 1179–1193.

49. Wilkinson M.H., Skuza E.M., Rennie G.C. et al. Postnatal development of periodic breathing cycle duration in term and preterm infants. Pediatr. Res. 2007; 62: 331–336.

50. Xie A., Skatrud J.B., Puleo D.S. et al. Apnea–hypopnea threshold for CO_2 in patients with congestive heart failure. Am. J. Respir. Crit Care Med. 2002; 165: 1245–1250.

51. Younes M., Ostrowski M., Thompson W. et al. Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1181–1190.

Об авторе

Белов Александр Михайлович – д. м. н., профессор, зав. кабинетом сомнологии ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ»; тел.: (499) 333-30-00; e-mail: belovalex@gmail.com

РАЗДЕЛ 3

МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ И РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-184-202

ГЛАВА 1. АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ЭПИТЕЛИЙ И ЛЕГОЧНЫЙ СУРФАКТАНТ

Л.Н. Лепеха, М.В. Ерохина, Е.К. Тарасова

CHAPTER 1. ALVEOLAR EPITHELIUM AND PULMONARY SURFACTANT

Larisa N. Lepekha, Maria V. Erokhina, Ekaterina K. Tarasova

Основная функция органов дыхания – эффективный газообмен между воздухом, поступающим в альвеолы и протекающей через легочные капилляры кровью. Для снабжения клеток и тканей кислородом (O_2), необходимым для поддержания метаболических процессов организма на должном уровне, легкие пропускают большие объемы газа. Этот процесс обеспечивается огромной альвеолярной поверхностью, площадь которой у взрослого человека составляет 100–150 м^2 [1]. Каждая альвеола имеет тонкую стенку, которая не только противостоит давлению вдыхаемого объема воздуха и способствует интенсивному газообмену, но и обладает совершенной системой защиты от проникновения в респираторный отдел (РО) чужеродных веществ и бактерий, а также препятствует транссудации жидкости из капилляров во внутриальвеолярное пространство. Адекватному выполнению этих функций в значительной степени способствуют клеточный состав и структура альвеолярного эпителия (АЭ) в тесном взаимодействии с легочным сурфактантом (ЛС), принимающим непосредственное участие в биомеханике дыхания.

К настоящему времени накоплен большой фактический материал, раскрывающий особенности биохимии, внутриклеточной выработки и структурной организации ЛС в условиях действия неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды, в т. ч. при развитии в РО легких воспалительного процесса [2]. В настоящее время при оценке структурно-функциональных изменений АЭ и ЛС востребованы и используются не только морфологические методы исследования на основе современной микроскопии высокого разрешения, но и молекулярно-генетические подходы. Чтобы сохранить естественное расположение внеклеточных мембран ЛС на поверхности альвеол, изучить их особенности и связь с клеточными элементами респираторного эпителия, были разработаны специальные методические приемы и способы обработки материала легких, ставшие основополагающими при исследовании экспериментального и клинического материала [3].

Компоненты альвеолярной стенки

В легких взрослого человека насчитывается до 480 млн альвеол, их средний диаметр составляет 260–290 мкм [4]. Альвеолы отделены друг от друга межальвеолярными перегородками (стенками альвеол), которые имеют сложную многокомпонентную структуру (рис. 1).

Наружный клеточный слой, обращенный в просвет альвеолы, сформирован АЭ, расположенным на базальной мембране, которая отделяет клетки от интерстиция, пронизанного густой сетью кровеносных капилляров. В интерстиции также присутствуют резидентные макрофаги (гистиоциты), мигрирующие клетки крови, фибробласты, коллагеновые и эластические волокна. Эпителиальную выстилку альвеол покрывает внеклеточный слой жидкости (гипофаза), заполняющий все ее неровности и варьирующий по толщине в пределах 140–200 мкм [5]. Гипофаза содержит специальным образом упакованные мембраны резервного сурфактанта, тогда как на границе раздела фаз «воздух–жидкость» ло-

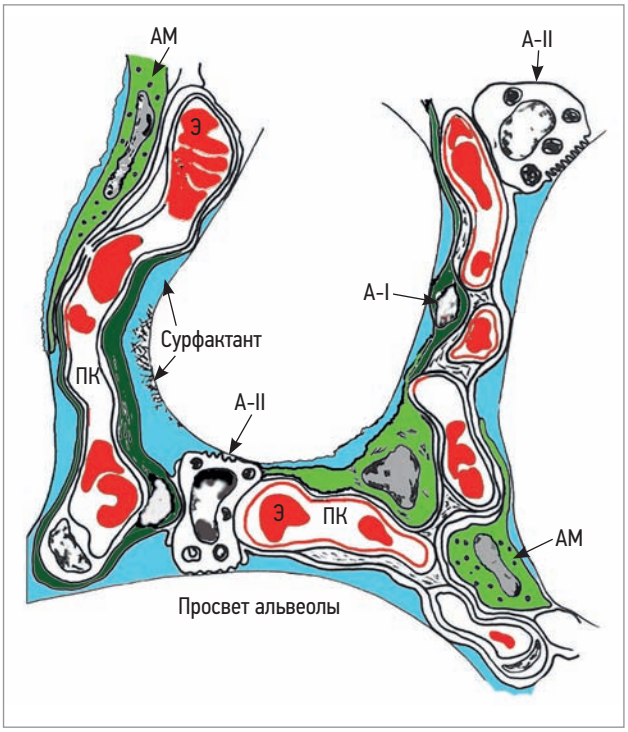


Рис. 1. Классическая схема строения альвеолярной стенки
Примечание: А-I – альвеолоцит I типа; А-II – альвеолоцит II типа; АМ – альвеолярный макрофаг; Э – эритроцит; ПК – просвет капилляра.

кализуется монослой поверхностно активных фосфолипидов – собственно сурфактант.

В составе гипофазы, на поверхности АЭ, располагаются альвеолярные макрофаги (АМ), которые перемещаются в альвеолярном пространстве через поры Кона (рис. 1). Последние обеспечивают постоянный дрейф ЛС из зоны с высоким его содержанием в область с низкой его концентрацией. Этот механизм способствует выведению отработанных поверхностно-активных веществ (ПАВ) вместе с находящимися на поверхности гипофазы абиогенными частицами и микроорганизмами из РО. Подобное перетекание материала ЛС имеет важное физиологическое значение для обеспечения стабильного функционирования альвеол в пределах ацинуса [6].

Альвеолярный эпителий

Как показала сканирующая и трансмиссионная электронная микроскопия, эпителиальная выстилка альвеол формирует непрерывный слой и у большинства млекопитающих, в т. ч. человека, содержит 2 типа клеток: 1) дыхательные альвеолоциты, или альвеолоциты I типа (А-I); 2) секреторные альвеолоциты, или альвеолоциты II типа (А-II). Кроме того, у некоторых лабораторных животных (крыс, собак) выявлены «щеточные» клетки, или альвеолоциты III типа (А-III). Доля А-I и А-II среди других клеточных элементов альвеолы составляет 8–10% и 16–18% соответственно [7, 8]. А-III встречаются в составе АЭ крайне редко и составляют не более 1% [9]. Следует подчеркнуть, что альвеолоциты всех типов имеют четкие морфологические и ультраструктурные отличия, что свидетельствует об их определенной функциональной специализации. А-I обеспечивают защитную, барьерную функцию респираторного эпителия и принимают непосредственное участие в легочном газообмене. А-II сохраняют способность к пролиферации и обеспечивают постоянство клеточного состава АЭ. В условиях необходимой физиологической регенерации и при развитии компенсаторно-восстановительных процессов в РО легких они не только поддерживают собственную популяцию, но и являются клеточным источником для других типов альвеолоцитов. Кроме того, А-II обладают секреторной активностью и обеспечивают внутриклеточную выработку всех основных компонентов ЛС. Малоизученные А-III относятся, скорее всего, к хеморецепторным клеткам респираторного эпителия, контролирующим нормальное физиологическое состояние гипофазы (кислотность, осмотичность и т. д.).

АЭ состоит из единого пласта клеток, которые соединяются посредством многочисленных межклеточных контактов разного типа: щелевых, адгезивных, плотных. Последние встречаются чаще всего, так как их структурные особенности в полной мере обеспечивают как избирательную проницаемость эпителиальной выстилки для отдельных молекул и ионов, так и определенную лабильность составляющих ее клеток в акте дыхания. Именно расположение плотных контактов в апикальной части клеточного пласта альвеолы препятствует проникновению чужеродного материала из воздуха. Общим для А-I и А-II является присутствие в составе плотных контактов белков – клаудинов-3, -4 и -18, поддерживающих барьерную функцию эпителия [10]. Адгезивные контакты обеспечивают целостность и механическую прочность эпителиального пласта, участвуют в межклеточной передаче сигналов химической природы. Щелевые контакты принимают участие в передаче электрических импульсов и обеспечивают транспорт молекул с небольшой молекулярной массой, например кальция. Последний необходим для секреции ЛС клетками А-II [11,12].

Альвеолоциты I типа

А-I – основные клеточные элементы эпителиальной выстилки альвеол, занимающие у взрослого человека не менее 90–95% ее площади [8]. Данные клетки имеют преимущественно гладкую поверхность; центральная часть цитоплазмы с ядром диаметром 4–6 мкм выступает в просвет альвеол и содержит небольшое число основных внутриклеточных органелл (рис. 2А).

От нее отходят тонкие цитоплазматические отростки длиной 10–25 мкм и толщиной 0,2–0,7 мкм, которые также лежат на базальной мембране. В их цитоплазме содержатся многочисленные микропиноцитозные везикулы, единичные митохондрии и канальцы эндоплазматического ретикулума.

Цитоплазматические отростки А-I вместе с аналогичными образованиями эндотелиальных клеток легочных капилляров формируют более тонкую часть альвеолярной стенки – воздушно-кровяной барьер. Его толщина варьируется в зависимости от наличия в интерстиции клеточных элементов и волокнистых структур соединительной ткани. В тех местах, где базальные мембраны альвеолярной и эндотелиальной выстилки сливаются в единую структуру (базальный слой), образуется самая тонкая, рабочая, часть барьера (рис. 2Б). Его толщина в легких здорового человека не превышает 1 мкм с учетом гипофазы и наружной мембраны ЛС [13]. Именно эти участки формируют необходимую диффузионную поверхность легких, которая составляет 50–100 м^2 [14]. Перенос газообразных и жидких компонентов через воздушно-кровяной барьер осуществляется с помощью микропиноцитозных везикул. Они определяются не только в цитоплазме клеточных элементов, но и непосредственно взаимодействуют с базальной и апикальной поверхностью альвеолоцитов и эндотелиоцитов. При введении в легочную артерию экспериментальным животным рутениевого красного, выявляющего гликокаликс этих клеток, гликозаминогликаны определяются и в составе пиноцитозных пузырьков (рис. 2В). Они формируют систему «транспортных везикул», которая функционирует в обоих направлениях. На апикальной плазматической мембране А-I идентифицирован белок

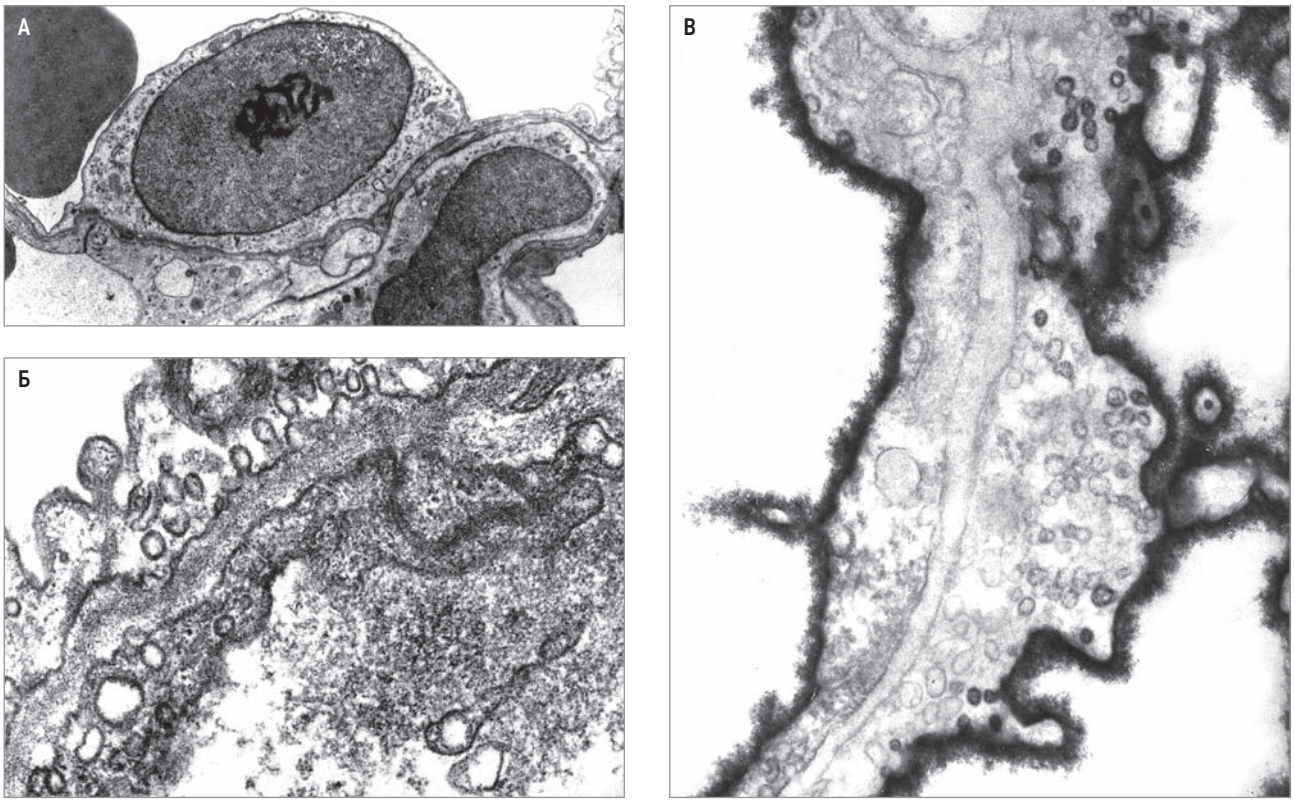


Рис. 2. Альвеолоциты I типа: А – общий вид; × 15 000; Б – тонкая часть воздушно-кровяного барьера с микропиноцитозными везикулами; × 54 000; В – гликозаминогликаны на поверхности (гликокаликс) и в составе везикул воздушно-кровяного барьера, окрашивание рутениевым красным; × 28 000, трансмиссионная электронная микроскопия

аквапорин-5, который ответственен за высокую осмотическую проницаемость молекул воды [15]. Примерно 60% транспорта жидкости в легких опосредовано через α2-субъединицу натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы, которая экспрессирована именно в А-II [16].

Долгое время считалось, что А-I являются высокодифференцированными клетками, утратившими способность к делению. Исследования последних лет показали, что в условиях *in vitro* А-I могут демонстрировать определенную пролиферативную активность и, следовательно, участвовать в процессах репарации АЭ [17, 18]. Плазматическая мембрана А-I образует многочисленные инвагинации в виде кавеол, в состав которых входит белок кавеолин-1 [19]. Кавеолы играют значительную роль в обеспечении процессов эндоцитоза и трафика мембранных компонентов, в т. ч. при осуществлении клеточной репарации [20]. Кроме того, недавно установлена потенциальная иммуномодулирующая функция А-I и продукция ими провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-α (TNF-α) и интерлейкины (IL) -6 и -1β после стимуляции клеток липополисахаридами [21, 22].

Альвеолоциты II типа

А-II покрывают не более 5% площади альвеолы и располагаются на базальной мембране преимущественно поодиночке, реже парами [8]. Часть клеток этого типа находится вблизи пор Кона или непосредственно в них (рис. 3).

А-II кубической формы, имеют на апикальной поверхности характерные микроворсинки длиной 20–30 нм, позволяющие идентифицировать эти клет-

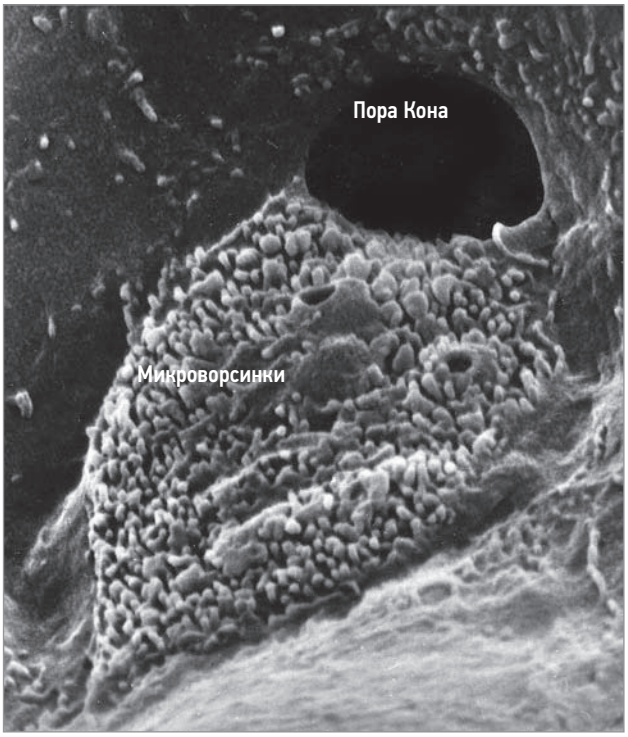


Рис. 3. Альвеолоцит II типа с характерными микроворсинками на поверхности клетки, расположенной рядом с порой Кона; × 7 000, сканирующая электронная микроскопия

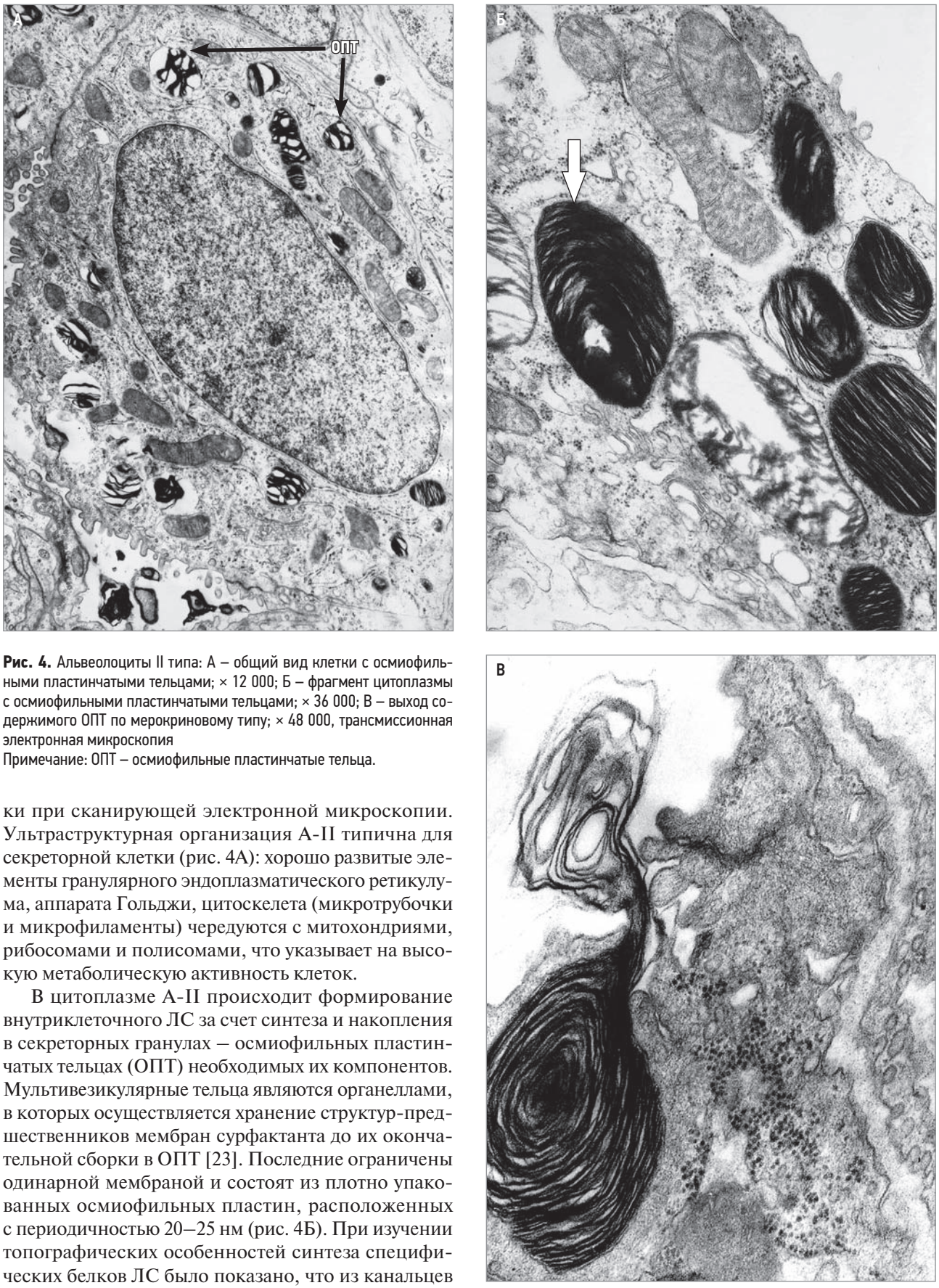


Рис. 4. Альвеолоциты II типа: А – общий вид клетки с осмиофильными пластинчатыми тельцами; × 12 000; Б – фрагмент цитоплазмы с осмиофильными пластинчатыми тельцами; × 36 000; В – выход содержимого ОПТ по мерокриновому типу; × 48 000, трансмиссионная электронная микроскопия
Примечание: ОПТ – осмиофильные пластинчатые тельца.

ки при сканирующей электронной микроскопии. Ультраструктурная организация А-II типична для секреторной клетки (рис. 4А): хорошо развитые элементы гранулярного эндоплазматического ретикулума, аппарата Гольджи, цитоскелета (микротрубочки и микрофиламенты) чередуются с митохондриями, рибосомами и полисомами, что указывает на высокую метаболическую активность клеток.

В цитоплазме А-II происходит формирование внутриклеточного ЛС за счет синтеза и накопления в секреторных гранулах – осмиофильных пластинчатых тельцах (ОПТ) необходимых их компонентов. Мультивезикулярные тельца являются органеллами, в которых осуществляется хранение структур-предшественников мембран сурфактанта до их окончательной сборки в ОПТ [23]. Последние ограничены одинарной мембраной и состоят из плотно упакованных осмиофильных пластин, расположенных с периодичностью 20–25 нм (рис. 4Б). При изучении топографических особенностей синтеза специфических белков ЛС было показано, что из канальцев гранулярной эндоплазматической сети они сначала попадают в аппарат Гольджи, где соединяются с углеводами, затем – в мультивезикулярные тельца и только после этого выявляются в составе ОПТ, ультраструктурного маркера А-II. Следовательно, основные биохимические составляющие ЛС синтезируются независимо друг от друга, но накапливаются

в одной структуре – ОПТ, каждый в своем компартменте. Содержимое секреторных гранул выделяется в гипофазу по мерокриновому типу (рис. 4В), где формируются структуры резервного сурфактанта и его монослойная пленка на границе раздела фаз «воздух–жидкость». Известны примеры экзоцитоза внутриклеточного сурфактанта с базальной части А-II непосредственно в интерстиций альвеолярной стенки. Такой тип секреции ЛС можно наблюдать при аденокарциномах, что связано с инактивацией функции микротрубочек в раковых клетках. Изменение характера секреции и накопление ПАВ в интерстиции, очевидно, способствует активации элементов соединительной ткани и развитию фиброза.

Обновление ПАВ в органах дыхания происходит достаточно интенсивно, за 12–24 ч [13]. При этом сами А-II утилизируют большую часть «отработанных» мембран ЛС [24]. Реадсорбция липогликопротеидных комплексов осуществляется путем эндоцитоза, в механизме которого активная роль принадлежит белку SP-A. Он взаимодействует со специфическими рецепторами А-II и, очевидно, регулирует размеры внутриальвеолярного пула ПАВ, выступая в роли аутокринного фактора. Постоянная рециклизация молекул ЛС обеспечивает наиболее экономичный, быстрый и стабильный путь воспроизводства его поверхностно-активных свойств.

А-II могут выступать в качестве специфичной мишени для некоторых респираторных вирусов, таких как коронавирусы и вирусы гриппа [25–27]. В ответ на вирусную инфекцию альвеолоциты секретируют цитокины, активирующие гистиоциты и рекрутирующие лейкоциты из микроциркуляторной сети. Показано присутствие на поверхности А-II *Toll*-подобных рецепторов, которые регулируют адаптивный иммунный ответ [28]. Важная сторона участия А-II в защитных реакциях врожденного иммунитета обеспечивается синтезом специфических белков сурфактанта SP-A и особенно SP-D, которые связываются с широким спектром микробов, вирусов и грибов, обеспечивая их дальнейшее распознавание клетками иммунной системы.

Гиперплазия А-II является общей характерной чертой при развитии различных интерстициальных легочных заболеваний. Так, одна из гипотез патогенеза идиопатического легочного фиброза (ИФЛ) предполагает, что фиброзирование альвеолярных стенок вызывается дисфункцией А-II, связанной со стресс-синдромом эндоплазматического ретикулума. Последний также может быть опосредован мутацией генов белков SP-A и SP-C. Стресс-синдром эндоплазматического ретикулума в А-II приводит к секреции трансформирующего фактора роста-β, индуцирующего эпителиально-мезенхимный переход и развитие фиброза [29].

В настоящее время уже известно, что популяции клеток легких могут быть более разнообразными, чем считалось ранее, в т. ч. популяция А-II. Так, среди них была обнаружена субпопуляция, несущая маркер TM4SF1 – трансмембранный белок 4 L6. Он участвует в передаче сигналов, регулирующих клеточный цикл. Предполагается, что такая субпопуляция А-II имеет способность к пролиферации и дифференцировке в А-I, когда это необходимо. При этом для данной субпопуляции характерна повышенная чувствительность к сигналам *Wnt*-каскада [30]. Дистальные отделы здоровых легких человека обогащены субпопуляцией А-II, имеющей маркер HTII-280^{+}. Доля этих клеток у здоровых людей составляет от 70 до 90% и значительно снижается при патологических процессах [31].

Представление об альвеолярном эпителии по данным транскриптомного анализа

Современные методы молекулярного анализа дополняют и обогащают полученные ранее данные о разнообразии клеточных типов, формирующих альвеолы. Использование методов, выявляющих транскриптом (совокупность всех транскрибированных клеткой молекул РНК), позволило утверждать, что функциональные типы клеток, относящиеся к АЭ (и ко всей стенке альвеолы в целом), более разнообразны, чем было описано ранее при проточной цитометрии, а также световой и электронной микроскопии.

Представленное в журнале *Nature* в 2020 г. одноклеточное РНК-секвенирование популяции эпителиальных клеток в легких человека демонстрирует гетерогенность А-II по молекулярно-генетическим характеристикам [32]. По данным авторов, были определены следующие популяции клеток: эпителиальная (15 типов), иммунная (25 типов), эндотелиальная (9 типов) и стромальная (9 типов).

В альвеолярном эпителии были обнаружены 2 субпопуляции А-II. Один кластер (*WIF1*$^{+}$*HHIP*$^{+}$*CA2*$^{+}$) экспрессировал высокий уровень каноничных маркеров А-II (*SFTPA1, SFTPC* и *ETV5*) и селективно экспрессировал ингибиторы *Wnt* (*WIF1*) и *Hedgehog* (*HHIP*), а также клеточного цикла (*CDKN1A*), что свидетельствует о покоящемся состоянии клеток.

Другой кластер, в 10 раз меньший по численности, получил название «сигнальные А-II». Он экспрессирует гены, вовлеченные в сигнальный путь *Wnt* (*WNT5A*, *LRP5*, *CTNNBIP* и *TCF7L2)* и обезвреживание токсинов (*CP*, *GSTA1* и *CYP4B1)*. Предполагается, что «сигнальные А-II» могут быть и альвеолярными стволовыми клетками.

Были идентифицированы новые клетки стромы, наименее охарактеризованного компартмента альвеол. Два кластера экспрессировали классические маркеры фибробластов (*BSG* и *COL1A2*). Однако один из них (*SPINT2*$^{+}$*FGFR4*$^{+}$*GPC3*$^{+}$) был обнаружен в альвеолах и получил название «альвеолярные фибробласты», а другой (*SFRP2*$^{+}$*PI16*$^{+}$*SERPINF1*$^{+}$) – располагался в адвентиции сосудов и ближайших воздухоносных путей и получил название «адвентициальные фибробласты». Экспрессируемые ими гены вовлечены в каноничные функции фибро-

бластов (биосинтез матрикса, адгезия и регуляция сигналинга). Каждый кластер также имеет отдельную функцию: экспрессия потенциал-зависимых натриевых каналов *SCN7A* и рецептора глутамата *GRIA1* предполагает, что «альвеолярные фибробласты» являются возбудимыми, глутаматэргическими клетками. Их профили транскрипции также предполагают новые функции, включающие в себя рекрутинг иммунных клеток (*IL1RL1*, *IL32*, *CXCL2* и гены локуса главного комплекса гистосовместимости II) и системы комплемента (*C2, C3, C7, CFI, CFD, CFH* и *CFB)*. Оба новых стромальных кластера обогащены *ACTA2,* каноничным маркером миофибробластов. Один кластер (*$WIF1^{+}FGF18^{+}ASPN^{+}$)* соответствует классическим миофибробластам и располагается в альвеолах. Другой («фибромиоциты») показывает повышенную экспрессию генов сократимости (*MYH11, CNN1* и *TAGLN*). Эти клетки чаще выделялись из проксимальных участков легких [32].

В эпителиальном компартменте было идентифицировано множество популяций клеток-предшественников, которые могут реагировать на повреждение. Классически эти реакции подразделяются на регенерацию эпителия дыхательных путей (осуществляется базальными клетками и клетками Клара) и регенерацию альвеолярного эпителия (реализуется субпопуляциями А-II). Однако более 10 лет назад была идентифицирована небольшая популяция клеток в соединении бронхоальвеолярных протоков в легком мыши. Данная клеточная популяция – бронхоальвеолярные стволовые клетки (BASCs) – была отмечена совместной экспрессией канонического маркера клеток Клара *Scgb1a1* (также называемого *CC10*) и *Sftpc*, классического маркера А-II. Бесспорно, BASCs – редкая, но выделяющаяся популяция, которая существует в соединении бронхоальвеолярных протоков в легких мышей и может вносить вклад в регенерацию после повреждений как в воздухоносных путях, так и в альвеолах. При этом BASCs разным образом реагируют на повреждения дыхательных путей, альвеол и на вирус гриппа. В случае повреждений дыхательных путей BASCs вносят вклад в регенерацию, дифференцируясь в реснитчатые клетки и клетки Клара. При повреждении альвеол BASCs дают начало А-II. В случае же повреждений, вызванных вирусом гриппа, ответ с их участием представляет собой одновременное восстановление численности клеток как альвеол, так и воздухоносных путей [33].

Легочный сурфактант

Активное изучение ЛС началось с 1950-х гг., когда был сделан важный вывод о необходимости присутствия ПАВ на поверхности альвеолы [34]. Проведенный химический анализ показал, что данные вещества представлены фосфолипидами (ФЛ), среди которых преобладает фосфатидилхолин (ФХ) [35]. Так была найдена основа, предсказанная еще в 1929 г. *K. Neergard*, которая наилучшим образом объясняет стабильность альвеол при дыхании [36]. Существенным вкладом для оценки функционального состояния ЛС стали работы *J.A. Clements*, который впервые для измерения поверхностного натяжения (ПН) смывов из легких стал использовать весы Вильгельми, что позволило получить кривую зависимости величины ПН от площади поверхности альвеолы (т. н. петлю гистерезиса) [37, 38]. Способность ЛС адсорбироваться на границе раздела фаз и при этом понижать ПН связана с особым расположением молекул ФЛ, наличием в них гидрофильных и гидрофобных участков. Между монослоем и гипофазой поддерживается динамическое равновесие: при вдохе альвеолярная поверхность растягивается и увеличивается площадь монослоя, в который из гипофазы включается группа новых молекул ПАВ. Перед выдохом и началом сжатия монослоя, наоборот, часть молекул ПАВ возвращается из монослоя в гипофазу. Таким образом, на вдохе и на выдохе в мономолекулярной пленке ЛС находится разное количество ФЛ: данный механизм и лежит в основе формирования гистерезиса. Несмотря на то, что указанный способ изучения легочных ПАВ не прямой, полученные с его помощью данные коррелируют с результатами морфологического и биохимического исследований и позволяют прогнозировать риск спадения альвеол, т. е. развития легочных ателектазов.

Структурная организация ЛС у всех млекопитающих и человека имеет общий план строения. В его составе принято выделять наружную пленку – мембрану толщиной 8–10 нм, расположенную непосредственно на границе раздела фаз «воздух–жидкость» (собственно ЛС) и связанный с ней и погруженный в гипофазу резервный ЛС (тубулярный миелин – ТМ). Все вместе получило название «сурфактантный альвеолярный комплекс» (САК).

Функции сурфактанта

Присутствие мембран ЛС на поверхности альвеол предохраняет их не только от ателектазов, но и от внутриальвеолярного отека. В норме онкотическое давление плазмы крови (37 см вод. ст.) складывается из онкотического давления тканевой жидкости (18 см вод. ст), гидродинамического давления крови (15 см вод. ст.) и давления, обусловленного ПН альвеол (4 см вод. ст.). При дефиците ЛС наблюдается резкое увеличение проницаемости воздушно-кровяного барьера, нарастает транссудация жидкости из кровеносных капилляров, происходит «затопление» альвеол [39].

Среди основных функций ЛС необходимо также выделить его участие в противоинфекционной защите альвеол, изучению которой в последние годы уделяется особое внимание. Анализируются такие важные аспекты этой проблемы, как:

- выявление элементов противоинфекционной защиты в составе структур внеклеточной выстилки альвеол;

- влияние ЛС на миграцию, созревание и функциональную активность АМ;
- участие легочных ПАВ в работе мукоцилиарного аппарата.

Следует отметить, что участвующие в биомеханике дыхания молекулы ЛС обладают и антиоксидантными свойствами: они защищают от активного O_2 не только собственные структуры, но и клетки АЭ [40]. Важную роль при этом играют вырабатываемые А-II специфичные белки ЛС, которые активно изучаются в последние десятилетия.

Биохимический состав сурфактанта

Биохимические исследования во многом прояснили роль структурных липогликопротеидов, формирующих упорядоченные мембраны ЛС и обеспечивающих его молекулярные и функциональные особенности в норме и при патологии [41, 42]. Знание молекулярных основ САК имеет важное прикладное значение, так как способствует созданию искусственных мембран и фармакологических препаратов сурфактанта. Основные представления о составе и структуре ЛС сформированы при изучении материала бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), полученного от экспериментальных животных и человека. ЛС млекопитающих представлен комплексом липогликопротеидов, в котором 80–90% приходится на долю липидов: 80% – ФЛ, 5–10% – нейтральных липидов, главным образом холестерина. На белки приходится 8–10% (по некоторым данным, 5–6%), доля углеводов составляет 2–4% [2].

Фосфолипиды сурфактанта

Основными веществами, составляющими «скелет» САК и способными изменять ПН альвеолы, являются ФЛ [43]. Их характерная особенность – высокая способность к самоорганизации в двухслойные мембраны в водной среде. Именно в виде таких структур ЛС хранится в ОПТ А-II. После выхода из клетки ФЛ формируют монослой, в котором гидрофильная часть молекулы («голова») обращена в гипофазу (жидкость), а гидрофобная («хвост») – в воздух. Чем выше концентрация ФЛ в монослое, тем ниже ПН и тем меньшая энергия необходима для расширения альвеолы при вдохе и для ее стабилизации при выдохе [44]. Среди ФЛ 70–80% составляет ФХ [45]. Больше половины ФХ представлено его насыщенной формой, имеющей 2 остатка пальмитиновой кислоты, – дипальмитоилфосфатидилхолином. Один конец его молекулы, содержащий холиновый остаток, является полярным, гидрофильным и связан с гипофазой; другой же, неполярный и гидрофобный, содержит остатки пальмитиновой кислоты, и направлен в воздух. По сравнению с другими жирными кислотами пальмитиновая кислота избирательно накапливается в А-II и включается в ФХ в составе ЛС, молекулы которого при сжатии монослоя оказываются плотно упакованными, обеспечивая тем самым его стабильность [46]. Присутствие в составе САК ненасыщенной формы ФХ делает его мембраны более текучими, придает им определенные динамические свойства.

В биосинтезе и биогенезе ФХ существенная роль принадлежит таким ферментам, как холинкиназа и холинфосфатцитидилтрансфераза. Последняя существует в виде 2 изоформ и кодируется 2 различными генами. Нарушения в их синтезе приводят к ранней гибели плода, так как не происходит формирование полноценных внутриклеточных мембран ЛС [47]. Дипальмитоилфосфатидилхолин синтезируется двумя путями: 1) *de novo*; 2) в результате ресинтеза из лизофосфатидилхолина (лизоФХ). Механизм ресинтеза предполагает, что «отработанный» ЛС подвергается эндоцитозу в А-II и последующему расщеплению ФХ до лизоФХ. Ненасыщенные формы ФХ подвергаются деацилированию кальцийзависимой фосфолипазой А-II или пероксиредоксином-6 [48, 49]. Ферментом, ответственным за реацилирование, является лизофосфатидилхолинацилтрансфераза-1 [50].

Согласно нашим данным, процентное содержание других ФЛ в ЛС колеблется у разных видов лабораторных животных. Особенно это характерно для фосфатидилглицерола – 2-го по содержанию фосфолипидного компонента легочных ПАВ, который у некоторых видов млекопитающих (например, кроликов) выявляется только в постнатальный период жизни. ФЛ с низкой поверхностной активностью (сфингомиелин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол) присутствуют в составе ЛС в небольших концентрациях, что затрудняет изучение их функций. Например, предполагают, что сфингомиелин обеспечивает защиту ЛС от перекисного окисления липидов. Некоторые лизоФЛ являются неактивными предшественниками липидных медиаторов, в частности фактора активации тромбоцитов, оказывающих разнообразное действие на функции различных систем организма [51]. Необходимо специальное изучение и таких компонентов ЛС, как холестерин и триглицериды. Холестерин – важный компонент ЛС: присутствие достаточного числа его молекул в монослое сурфактанта уменьшает плотность упаковки ФЛ и увеличивает их подвижность [52, 53].

Таким образом, присутствие гетерогенной фракции ФЛ обеспечивает разную плотность упаковки, текучесть и динамические свойства мембран ЛС, от которых зависят снижение ПН и переход ФЛ в акте дыхания из монослоя в пул «резервного» сурфактанта (гипофазу) и обратно.

Белки сурфактанта

По данным современных биохимических и молекулярных исследований, с ЛС постоянно связаны 3 специфичных белка – SP-A, SP-B, SP-C. Четвертый белок, SP-D, может быть только ассоциирован с мембранами ЛС [54, 55]. Благодаря биоинформационным технологиям были получены характеристики еще одного белка ЛС – SP-G [56].

Присутствие белков, особенно гидрофобных, абсолютно необходимо для надлежащей функциональной эффективности ЛС. Сочетание определенных липидов и белков было эволюционно оптимизировано в ЛС для реализации его свойств. Экспериментальные данные, собранные на сегодняшний день, предполагают, что белки облегчают адсорбцию и стабилизацию поверхностной пленки сурфактанта при расширении альвеол при вдохе. В то время как липиды, по существу, ответственны за максимальное снижение ПН при выдохе [57].

Белки SP-B и SP-C

SP-B (9–18 кДа) и SP-C (5 кДа) являются низкомолекулярными гидрофобными белками, составляют 1–2% от всех белков ЛС и в органических растворителях остаются связанными с ФЛ [42]. Гены, картируемые на хромосомах 2p12-p11.2 и 8p21 человека, кодируют белки SP-B и SP-C соответственно. SP-B синтезируется в А-II в виде водорастворимого крупного предшественника про-SP-B, содержащего 400 аминокислотных оснований (а. о.), который претерпевает дальнейшие преобразования в мультивезикулярных тельцах и в ОПТ до белка, состоящего из 79 а. о. [58]. В процессинге SP-B участвуют такие ферменты, как напсин А, катепсин Н, пепсиноген С [59]. Анализ аминокислотной последовательности SP-B позволяет отнести данный белок к семейству сапозин-подобных, что предполагает его возможное участие в реакциях врожденного иммунитета [60]. Белок SP-C также синтезируется в А-II и состоит из 35 а. о. Среди ферментов, которые участвуют в его созревании, известен только катепсин Н. Подобно SP-B, оно происходит в мультивезикулярных тельцах и ОПТ [61, 62].

Белок SP-C расположен в липидном монослое параллельно его поверхности вне зависимости от степени сжатия монослоя. Согласно современным экспериментальным исследованиям, белки SP-B и SP-C обеспечивают низкое ПН и высокую стабильность поверхностной пленки ЛС, участвуют в формировании ТМ. Показано, что инактивация экспрессии гена SP-B приводит к нарушению дыхательной функции и развитию ателектаза легких у новорожденных [63]. Поэтому эти низкомолекулярные белки входят в состав препаратов сурфактанта, необходимых для заместительной терапии при синдроме острых дыхательных расстройств. Вместе с тем выявлено, что для формирования в условиях *in vitro* мембран ЛС дополнительно необходим белок SP-A [64].

Для определения однозначных функций SP-C и SP-B была разработана модель нокаутных по SP-B мышей. У таких животных наблюдалась дыхательная недостаточность, несмотря на поступление экзогенного SP-B. Важно отметить, что процессинг предшественника SP-C не завершался, что приводило к дополнительному дефициту зрелого SP-C в альвеолярном пространстве [57].

Методом атомно-силовой микроскопии были точнее определены сайты локализации белков ЛС по отношению к его липидной части во время вдоха и выдоха – сокращения и сжатия липидного слоя. Было показано, что SP-B изначально располагается на поверхности границы раздела фаз и частично над фосфатными группами липидов. При сжатии SP-B самостоятельно перемещается ниже фосфатных групп, в область гидрофобных «хвостов» ФЛ. SP-C же пребывает в области гидрофобных «хвостов» ФЛ бислоя и не меняет своего положения вне зависимости от сжатия. Эти наблюдения позволяют предположить, что способность SP-B менять ПН связана с его локализацией [65].

Присутствие SP-B и SP-C в составе ЛС критически необходимо для расправления альвеол после выдоха, стабильности липидного бислоя и осуществления газообмена на поверхности раздела фаз.

Белки SP-A и SP-D

SP-A и SP-D являются высокомолекулярными (28–36 кДа и 43–45 кДа соответственно) гидрофильными белками. Оба входят в состав суперсемейства Са-зависимых лектинов (С-типа), которые связываются с полисахаридами, ФЛ и гликолипидами на поверхности различных микроорганизмов. Коллектины характеризуются 4 структурными доменами, которые присутствуют у всех членов данного семейства: домен лектина С-типа (CR-домен), «шея», триплет спиралевидного коллагенового домена и короткий амино-концевой домен, богатый цистеином (рис. 5) [66, 67].

Имея сходную структуру отдельных мономеров, четвертичная структура белков SP-A и SP-D различается. У белка SP-A она состоит из 6 групп тримеров (18 мономеров), которые объединяются в виде «букета», тогда как SP-D содержит 4 группы тримеров (12 мономеров), соединенных между собой концевыми доменами в виде крестообразной структуры (рис. 5). Окончательная сборка тримеров в виде белков SP-A или SP-D происходит или в результате «переплетения» коллагеновых «хвостов» (SP-A), или в результате формирования дисульфидных связей между богатыми цистеином концевыми доменами (SP-D) [68]. Оба белка имеют не только разную четвертичную структуру, но и связываются с разными ФЛ, участвуют в биогенезе разных структур ЛС. Белок SP-A необходим для формирования ТМ. В условиях *in vitro* показано, что через белки SP-A может осуществляться агрегация мембран ЛС: «головы» белка связываются с мембранами, а «хвосты» взаимодействуют друг с другом, тем самым образуя «перемычки», которые соединяют отдельные мембранные комплексы друг с другом [69]. Белок SP-A локализуется в углах сеточек ТМ, участвуя в поддержании и сохранении его структуры при акте дыхания [70].

Белок SP-D не требуется для синтеза ЛС, его секреции и катаболизма, но необходим для реутилизации липогликопротеидных комплексов А-II [71].

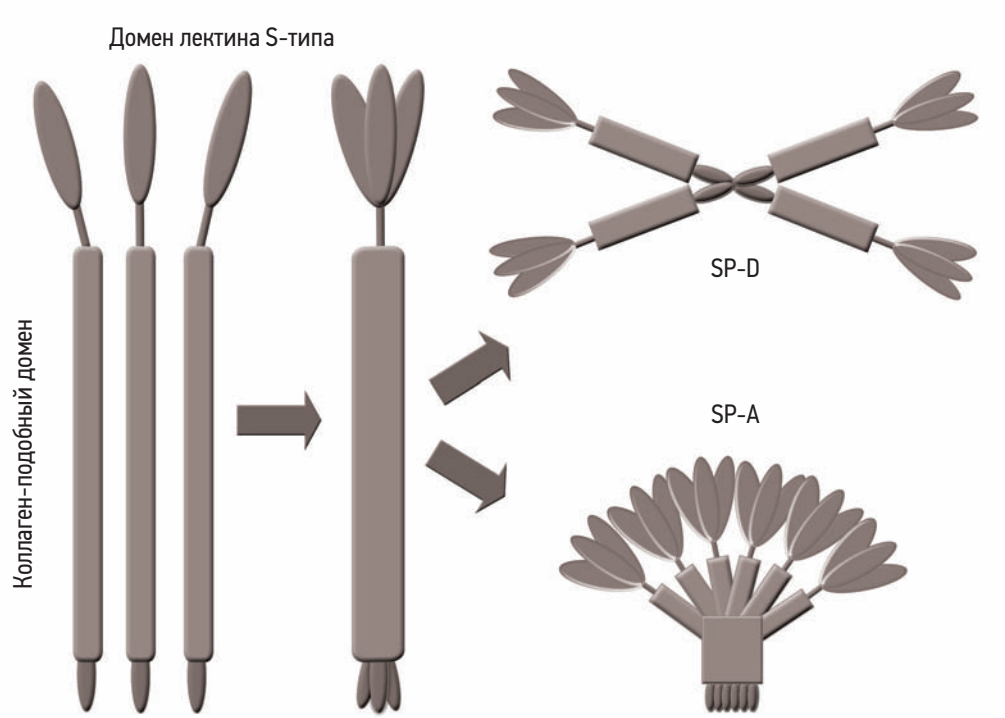


Рис. 5. Схема формирование структуры белков SP-A и SP-D

Большое внимание в последнее время уделяется участию этого белка в реакциях врожденного иммунитета. Установлено, что мыши с нокаутом по гену *Sftpd*$^{-/-}$ очень чувствительны к различным инфекционным возбудителям, включая бактерии, вирус гриппа и грибы (*Aspergillus fumigatus*), с которыми SP-D связывается через CR-домены [72, 73]. На эффективность взаимодействия влияет концентрация глюкозы: при ее повышении связывание нарушается, что может иметь значение для больных сахарным диабетом [74]. Существует мнение, что распространение вируса гриппа находится в прямой зависимости от способности SP-D взаимодействовать с конкретными циркулирующими штаммами [75, 76]. Штаммы гриппа, с которыми SP-D связывается в меньшей степени, например 1918 H1N1 и пандемичный 2009 г., демонстрируют большую вирулентность. Что касается бактерий, то SP-D взаимодействует с основными компонентами клеточной стенки грамположительных бактерий – пептидогликанами и липотейхоевой кислотой, а также с липосахаридами грамотрицательных шероховатых бактерий, стимулируя их агрегацию и поглощение фагоцитами [77]. При этом данный белок регулирует активность иммунных клеток путем активации различных сигнальных каскадов (*Toll*-подобные рецепторы, CD14, миозин 18a, NFkB и др). Возможно, этот белок принимает непосредственное участие в слиянии фагосом с лизосомами, стимулируя образование фаголизосом, в т. ч. в случае с *Mycobacterium tuberculosis* [78].

Установлено также, что SP-A повышает способность АМ поглощать материал ЛС и тем самым препятствует его избыточному накоплению в альвеолах. Более того, связанный с поверхностью АМ, данный белок является фактором, обеспечивающим прикрепление к фагоциту ряда микроорганизмов, в частности *M. tuberculosis*. Недавно показано, что при взаимодействии с рецепторами макрофагов SP-D стимулирует образование активных форм O_2, что повышает его микробицидный потенциал фагоцита. Этот же белок участвует в удаление апоптотических клеток, связываясь с апоптотическими тельцами и стимулируя их поглощение АМ через комплекс CD91 и белок кальретикулин [79].

Другие белки сурфактанта

В последние годы выявлена существенная роль мембранных белков-транспортеров, в частности ABCA3, в биогенезе ЛС и ОПТ. Многие из белков этого семейства действуют как флиппазы, осуществляя перемещение ФЛ из одного мембранного слоя в другой и используя энергию гидролиза аденозинтрифосфата (АТФ) [80].

Мутации гена белка ABCA3 приводят к дефектам накопления ФХ в мембранах ЛС и развитию респираторного дистресс-синдрома (РДС) у новорожденных [81]. Показано, что ABCA3 совместно с SP-B принимает непосредственное участие в формировании структуры секреторных гранул, их упаковке в виде концентрически расположенных мембран.

Метод геномного анализа позволил выявить возможность существования в составе САК еще одного сурфактантного белка, получившего название *surfactant-protein G* (SP-G), или *surfactant-associated protein* 2 (SFTA 2). Было определено, что это белок с молекулярной массой 8 кДа, который состоит из 78 а. о. Экспрессирующий его ген может располагаться у человека на 6-й хромосоме (6p21.33). Пред-

полагают, что по своим физико-химическим свойствам он напоминает SP-B и SP-C, хотя и не имеет с ними структурного сходства, и принадлежит к еще неизученному классу сурфактантных белков.

В 2012 г. существование данного белка было подтверждено на криосрезах легких человека и мышей. *SFTA2* был идентифицирован как новый транскрипт, высоко экспрессируемый в легких, не имеющий гомолога и каких-либо узнаваемых доменных структур, общих для других белков. Это подчеркивает уникальность SP-G. Полученная 3D-модель позволяет предположить, что SP-G гидрофобен и, скорее всего, претерпевает посттрансляционные модификации, такие как фосфорилирование, гликозилирование и пальмитоилирование, как и уже известные SP-B и SP-C. Эти модификации являются ключевыми регуляторами активности белка в организме [56].

Было продемонстрировано, что SP-G не локализуется в органеллах, связанных с лизосомами, и его экспрессия не ограничена только A-II. Следовательно, представляется маловероятным, что этот белок (подобно SP-B или SP-C) непосредственно участвует в определении физических свойств ЛС. Более того, было показано, что он дифференциально экспрессируется в ответ на воспаление легких, индуцированное липополисахаридами. Дефекты SP-G могут быть непосредственно связаны с заболеваниями легких человека. Локус *SFTA2* был вовлечен в развитие диффузного панбронхиолита. Возможные механизмы пока неясны [82].

Помимо специфических белков, в составе ЛС также выявлены сывороточный альбумин, иммуноглобулины (Ig) G и A, комплемент C.

Углеводы сурфактанта

Углеводные молекулы ЛС представлены глюкозой, галактозой, сиаловой кислотой, фруктозой и галактозамином. Их функциональное назначение и количественный состав в структуре САК практически не изучены. Предполагают, что, соединяясь со специфическими белками и подвергаясь различным модификационным изменениям, углеводные молекулы обеспечивают определенный путь перемещения ЛС внутри клетки, «готовность» к секреции и другие процессы, связанные с его формированием и выделением на поверхность альвеолы.

Таким образом, данные о биохимической природе ЛС свидетельствуют о сложном комплексе липидов, белков и углеводов, определенный состав и сложное соотношение которых на поверхности альвеолы обеспечивают стабильную внеклеточную организацию и полифункциональные возможности в РО легких.

Секреция и внеклеточная структура мембран сурфактанта

Местом внутриклеточного синтеза всех трех основных компонентов ЛС (фосфолипидов, белков и углеводов) являются A-II, что в настоящее время продемонстрировано в целом ряде экспериментов, выполненных как *in vivo*, так и *in vitro* [2]. Основные биохимические компоненты ЛС синтезируются независимо друг от друга, но накапливаются в одной структуре – ОПТ, каждый в своем компартменте. В свою очередь, содержимое ОПТ секретируется в гипофазу, в среде которой формируются сетчатые структуры резервного ЛС и монослойная пленка-мембрана на границе раздела фаз «воздух–жидкость».

Согласно современным представлениям, секреторные гранулы A-II отличаются сложной ультраструктурной организацией, которая варьируется у разных видов млекопитающих. Разработка и совершенствование методов трансмиссионной электронной микроскопии позволили выявить в составе данных гранул разнородные участки, состоящие из ламелл, везикул или гомогенного вещества. Ламеллы имеют вид типичных бислойных мембран, упакованных с периодичностью 42–66 A°. В зависимости от особенностей их расположения относительно друг друга и везикулярного компонента выделяют 3 типа ОПТ у разных видов млекопитающих: гемисферические или концентрические (крысы, мыши), перекрестные (кролики), мультиламеллярные (обезьяна, человек). Секреция всех основных биохимических компонентов ЛС происходит одновременно, синхронно, содержимое ОПТ выделяется из клетки по мерокриновому типу (рис. 4В). В направленном продвижении зрелых ОПТ к апикальной поверхности A-II существенная роль принадлежит системе микротрубочек и микрофиламентов. Цитологические механизмы выведения содержимого ОПТ из клетки мало изучены. Определенную роль в этом процессе отводят ионам кальция [83].

Изучить топографию и тонкое строение внеклеточных мембран ЛС долгое время не удавалось из-за их крайней чувствительности к физическому воздействию и быстрого разрушения во время подготовки легочной ткани к электронномикроскопическому исследованию. Как показал опыт наших исследований, сохранить структуру внеклеточной выстилки альвеол (САК) возможно только при соблюдении принципов фиксации, предложенных *E. Weibel* и *J. Gil* [3]:

1. Граница раздела фаз «воздух–жидкость» во время фиксации должна оставаться интактной.
2. Фиксатор должен проникать в альвеолы со стороны гипофазы.
3. Чтобы сохранить все компоненты ЛС и тем самым избежать их вымывания при последующей обработке ткани, необходимо использовать комбинацию фиксаторов.

Однако и в этом случае редко удается наблюдать структуры ЛС на всем протяжении альвеолярной поверхности. Чаще всего они сохраняются в нишах между клетками АЭ. Именно в этих зонах отчетливо видно 2-фазное строение САК (рис. 6), состоящего:

1) Из собственно сурфактанта – наружной пленки-мембраны толщиной 8–10 нм, расположенной

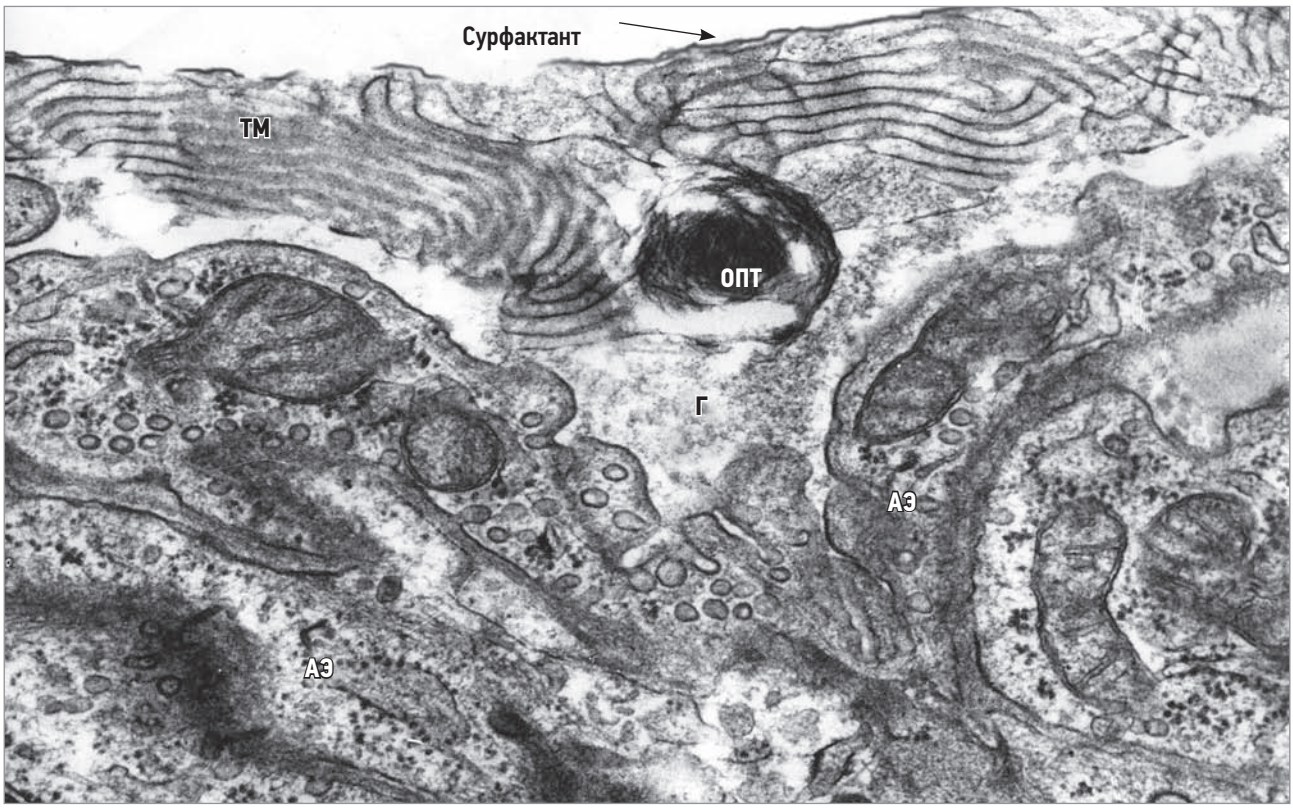


Рис. 6. Сурфактантный альвеолярный комплекс на поверхности альвеолярного эпителия: наружная пленка – мембрана сурфактанта, гипофаза с мембранами резервного сурфактанта – тубулярным миелином; × 38 000, трансмиссионная электронная микроскопия.
Примечание: АЭ – альвеолярный эпителий; Г – гипофаза; ОПТ – осмиофильные пластинчатые тельца; ТМ – тубулярный миелин; стрелкой обозначена мембрана сурфактанта.

непосредственно на границе раздела фаз «воздух–жидкость»;

2) гипофазы – варьирующего по толщине (0,2–5,0 мкм) слоя внеклеточного коллоида, заполняющего углубления эпителиальной выстилки и сглаживающего поверхность АЭ. В его составе определяются мицеллы липогликопротеидов и фрагменты ОПТ, а также мембранные структуры резервного сурфактанта – ТМ, по определению *E.R. Weibel* [84].

Электронномикроскопическое исследование позволило выявить удивительную архитектуру ТМ, которая не найдена ни в одной другой ткани млекопитающих. Его ультраструктурная организация варьирует в зависимости от условий фиксации и плоскости среза. При адекватной фиксации легкого путем перфузии глутарового альдегида через легочную артерию ТМ имеет вид сеточек или параллельно расположенных мембран (рис. 7А).

Каждая из них имеет характерную для биологической мембраны 3-слойную структуру: состоит из двух плотных осмиофильных слоев толщиной по 2,7 нм, разделенных электронно-прозрачным промежутком в 2,2 нм. Расстояние между двумя такими мембранами составляет 45–55 нм, что соответствует толщине гликопротеидного покрытия каждой элементарной мембраны. Пространство между ними заполнено электронно-прозрачным содержимым. В углах сеточек ТМ располагаются крупные глобулы белковой природы (≈ 10 нм в диаметре), принадлежащие, очевидно, SP-A. Они отчетливо выявляются в углах ячеек-квадратов, где лежат симметрично: по одной против каждого угла (рис. 7Б) и обеспечивают трехмерную организацию мембран ЛС в виде сеточек. Для формирования одной ячейки ТМ необходимо участие 4 белков SP-A.

«Головы» белков (CR-домены) взаимодействуют с ФЛ мембран, а N-концы «хвостов» контактируют друг с другом, образуя крестообразную форму. В местах контактов присутствует SP-B, вызывающий слияние мембран в этих зонах. Взаимодействие SP-A с мембранами приводит к формированию их волнистого профиля [85]. Соединение волнистых мембран между собой происходит за счет SP-A – SP-A взаимодействия.

Сегодня уже не вызывает сомнений тот факт, что нижние отделы резервной формы ЛС тесно связаны с выделяемыми из ОПТ ламеллами, тогда как верхние переходят в наружную пленку САК (рис. 6). Следовательно, ТМ является непосредственным источником формирования наружного мономолекулярного слоя, непосредственно участвующего в акте дыхания, а также площадкой для фиксации в пространстве гипофазы иммунологически активных белков ЛС и иммуноглобулинов плазмы, т. е. обеспечивает противоинфекционную защиту респираторного эпителия. В связи с этим структурную организацию мембран САК у животных можно

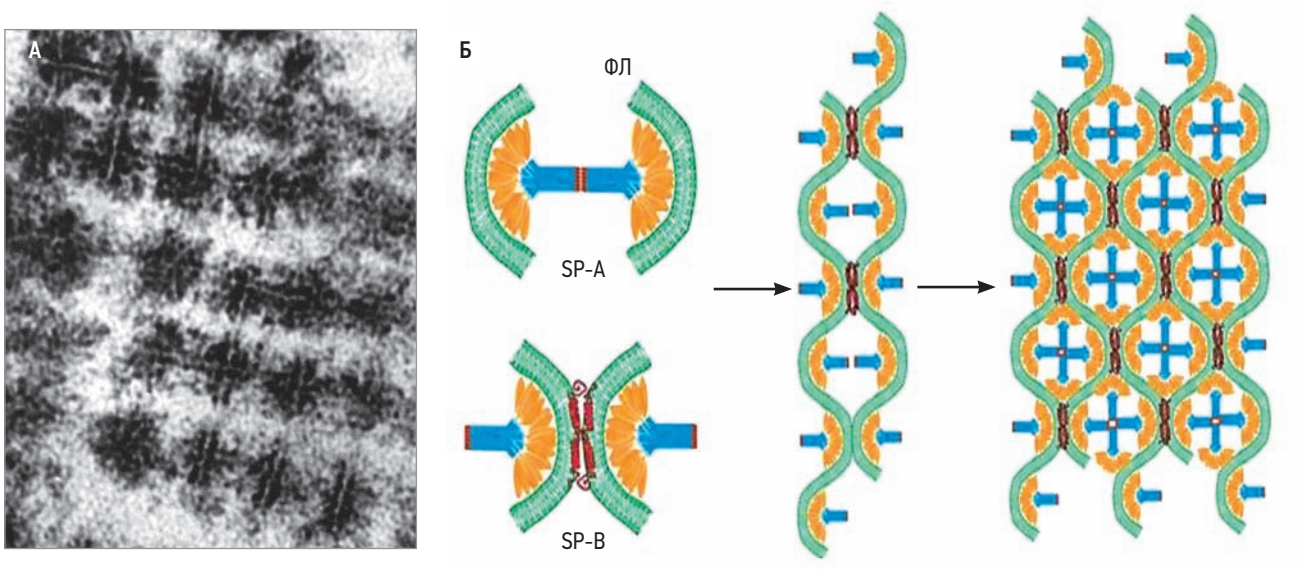


Рис. 7. Ультраструктурная организация мембран тубулярного миелина: А – мембранная сеточка с глобулами белков при специфическом выявлении проционовым голубым; × 70 000, трансмиссионная электронная микроскопия; Б – схема сборки мембран тубулярного миелина с участием SP-A и SP-B
Примечание: ФЛ – фосфолипиды.

сравнить с разной резистентностью к инфекции: ТМ максимально развит у крыс и мышей и в значительно меньшей степени – у морских свинок, наиболее чувствительных к респираторным инфекциям, в т. ч. *M. tuberculosis* [2].

Липиды ЛС достигают ОПТ невезикулярными путями. Для этого в А-II имеются внутриклеточные белки-переносчики липидов и транспортеры для транслокации липидов в ОПТ. На сегодняшний день несколько белков липидной транслокации были идентифицированы с помощью иммунофлуоресценции, иммуногистохимии или вестерн-блоттинга из изолированных ОПТ. К ним относятся АТФ-связывающие транспортер ABCA3, лизосомальный интегральный мембранный белок-2 (LIMP-2, также известный как SCARB2), Ниманн–Пик С1 (NPC1) и Ниманн–Пик С2 (NPC2), а также АТФ-азы Р4-типа ATP8A1.

Перенос фосфолипидов во время их биогенеза является высокоэнергозависимым процессом, катализируемым связыванием и гидролизом АТФ. Было выдвинуто предположение, что энергия, накопленная в процессе биогенеза ОПТ, придает комплексам ПВА энергетически нагруженное состояние, которое способствует их преобразованию в поверхностно-активную межфазную пленку ЛС при высвобождении из ОПТ [86].

Утилизация и ресинтез сурфактанта

Для поддержания ЛС в состоянии функциональной активности необходимо постоянное обновление и встраивание вновь синтезированных молекулярных комплексов в его мембраны. Обновление ПАВ в органах дыхания происходит достаточно интенсивно, за 12–24 ч [6]. При этом большую часть «отработанных» молекул реутилизируют А-II. Реадсорбция ЛС осуществляется путем эндоцитоза, в механизме которого активная роль принадлежит белку SPA. Он взаимодействует со специфическими рецепторами на А-II и, очевидно, регулирует размеры внутриальвеолярного пула ПАВ, выступая в роли аутокринного фактора. Постоянная рециклизация молекул ЛС обеспечивает наиболее экономичный, быстрый и стабильный путь воспроизводства его поверхностноактивных свойств в альвеоле.

Другим важным механизмом удаления ЛС с поверхности альвеол служит его фагоцитоз АМ. Именно эти структуры выявляются в фагосомах АМ в норме, при компенсаторно-адаптационном увеличении количества ПАВ в единственном легком, при экспериментальном силикозе и пневмоцистозе [2, 87]. Об активном участии АМ в метаболизме ЛС свидетельствует высокое содержание в их цитоплазме различных фосфолипаз, катепсинов, арилсульфатазы и других гидролаз. При этом АМ поглощают не только отработанные, но и «лишние» мембраны внеклеточного ЛС, участвуя тем самым в регуляции определенного количества ПАВ на поверхности альвеол. С нарушениями поглотительной и/или протеолитической способности АМ связано избыточное накопление ЛС во внутриальвеолярном пространстве при альвеолярном липопротеинозе.

Помимо клеточных механизмов выведения отработанного ЛС происходит постоянный «дрейф» наружной его пленки из альвеолярного пространства в терминальные бронхиолы, который осуществляется за счет разницы градиента ПН в этих отделах [88]. Вместе с током подлежащей жидкости выносятся мелкие частицы и АМ, заполненные поглощенным материалом. В нижних отделах дыхательных путей под действием фосфолипаз и протеаз, вырабатываемых клетками Клара, компоненты ЛС постепенно разрушаются и посредством мукоцилиарного транспорта выводятся в верхние отделы и ротовую полость.

Доля участия каждого из рассмотренных путей клиренса ЛС зависит от состояния органов дыхания, наличия в альвеолах тех или иных изменений и требует специального изучения в каждом конкретном случае. Так, можно ожидать, что при развитии в респираторном отделе инфекционного процесса, для которого активация АМ является характерным звеном в реакции на возбудителя, эти клетки играют основную роль и в механизме клиренса ЛС. В свою очередь, факторы развития бактериального воспаления могут влиять на функциональное состояние фагоцитов и А-II, нарушая процессы метаболизма ЛС, что осложняет течение и исход самого воспалительного процесса.

Нарушения сурфактанта при различных заболеваниях органов дыхания

О выраженном дефиците ЛС, развитии острой дыхательной недостаточности (ОДН) и смерти недоношенных младенцев (гестационный возраст < 27 нед.) впервые сообщили физиологи в начале 1950-х гг. [89]. Впоследствии многие исследователи пришли к заключению, что в момент первых дыхательных движений недостаток ЛС при выдохе приводит к резкому повышению ПН альвеол и коллапсу легкого. Главная причина РДС – отсутствие в составе АЭ достаточного числа дифференцированных А-II, содержащих «зрелые» ОПТ [6]. Для установления биохимической зрелости плода широкое распространение получило определение фосфолипидного состава амниотической жидкости. В тех случаях, когда величина соотношения фосфатидилхолин/сфингомиелин < 2, стали проводить стимуляцию выработки ЛС глюкокортикоидами [90]. Если у новорожденного имеются признаки стернальной ретракции, тахипноэ, одышки, происходит снижение легочного комплаенса, развитие билатеральных инфильтратов, то младенца сразу же переводят на механическую вентиляцию легких и заместительную терапию экзогенным ЛС (100 мг/кг), что позволяет снизить смертность от РДС на 10–40%. Установлено, что в ряде случаев РДС новорожденных связан с врожденной недостаточностью белка SP-B: у таких детей наблюдаются уменьшение числа ОПТ и нарушение нормальной структуры ТМ [91]. Развитие РДС может быть связано и с дефицитом белка-флиппазы ABCA3, с помощью которого осуществляется транспорт ФЛ в ОПТ [92].

Когда у взрослых впервые отметили клинические и морфологические признаки ОДН, сходные с РДС новорожденных, авторы назвали этот синдром «РДС взрослых». В дальнейшем чаще стали применять термин «острый РДС» (ОРДС), подчеркивая скорость развития дыхательной недостаточности [93]. Центральное звено в патогенезе острого повреждения легких и развития ОРДС занимает системная воспалительная реакция. Она развивается не только при инфекционных заболеваниях легких (пневмонии), но и у пациентов с тяжелыми травмами, постперфузионным легочным синдромом, геморрагическим, септическим или анафилактическим шоком, эндогенными интоксикациями (особенно при остром панкреатите), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и другими критическими состояниями организма. Установлено, что действие шокогенных факторов активирует комплемент, в результате чего выделяются анафилотоксины C3a и C5a, влияющие на подвижность клеток крови. Агрегаты активированных гранулоцитов прилипают к эндотелию, дегранулируются с высвобождением гидролаз и оксидантов, которые повреждают мембраны воздушно-кровяного барьера и вызывают быстрое повышение его проницаемости для различных компонентов плазмы. Их выход во внутриальвеолярное пространство приводит к механической деструкции, перекисному окислению и ферментативному расщеплению внеклеточных липогликопротеидов ЛС, взаимодействию их с фибриногеном и формированию гиалиновых мембран [94].

Определенный вариант изменений АЭ наблюдается, в частности, при развитии диффузного альвеолярного повреждения у больных с остро прогрессирующей казеозной пневмонией. Преимущественное разрушение А-I, преобладание в альвеолах кубического эпителия, состоящего из А-II без признаков выработки ЛС, зависят от глубины и распространенности деструктивных изменений воздушно-кровяного барьера, наличия внутриальвеолярного отека и гиалиновых мембран, максимально выраженных на аутопсии. В операционном материале обычно можно наблюдать пролиферацию и трансформацию А-II в А-I – наиболее чувствительных к действию туберкулезной инфекции, а также отдельные А-II с гиперсекреторной активностью, т. е. имеются признаки регенерации АЭ. Своевременное проведение базовой терапии с интенсивным интратрахеальным введением различных препаратов натурального ЛС позволяет добиться заметного улучшения оксигенации у таких пациентов. В настоящее время в мировой практике отрабатывают тактику раннего выявления и профилактики развития ОРДС, где с учетом тяжести поражения в комплексе с методами прямой детоксикации и плазмафереза разрабатывают индивидуальные схемы заместительной сурфактант-терапии [95, 96].

Генетически обусловленный дефицит специфических белков ЛС (SP-B и SP-C) наблюдается у младенцев с врожденной формой альвеолярного протеиноза [97]. Он приводит к нарушению нормального строения внеклеточного ЛС, особенно ТМ, что в первую очередь отражается на биомеханике дыхания. Независимо от проводимой терапии, включая введение препаратов экзогенного ЛС, также новорожденные часто погибают от дыхательной недостаточности в первые месяцы жизни. Вторичный альвеолярный протеиноз обычно встречают у детей и взрослых с системными заболеваниями крови, аутоиммунным поражением мононуклеарных фагоцитов, развитием глубоких микозов, пневмоцистоза

и других инфекций [87, 98]. На начальных стадиях заболевания в материале БАЛ отмечают повышенное содержание ФЛ и всех белков ЛС, особенно SP-A и SP-D, на фоне сниженного содержания IgA в сыворотке крови. Патология связана с нарушением катаболизма сурфактанта АМ и чрезмерным накоплением в альвеолах его видоизмененного материала. Эффективность лечения зависит от своевременного выявления этиологического фактора; в противном случае нарастающая гипоксия приводит к развитию ИФЛ. У больных в составе ЛС уменьшается содержание поверхносто-активных ФЛ (дипальмитоилхолина и фосфатидилглицерола), повышается уровень фосфатидилинозитола, снижается выработка SP-A и SP-D в A-II [99, 100].

Среди факторов воспалительного процесса, оказывающих неблагоприятное воздействие на систему ЛС, следует выделить нарушения микроциркуляторного русла, деструктивное влияние компонентов экссудата на его внеклеточные мембраны [2]. Нельзя также исключить прямое действие микробов и их токсинов на компоненты внеклеточной выстилки альвеол. Развитие в этих условиях внутриальвеолярного отека, дис- и ателектаза, осложняющих течение инфекционного процесса, зависит от полноценности внутриклеточной выработки липогликопротеидов. При бактериальных и вирусных пневмониях она может происходить как в самом очаге инфекции, где часть клеток сохраняет секреторную активность, так и в прилежащей к нему паренхиме, где имеются признаки повышенного (компенсаторного) газообмена и активной внутриклеточной выработки нормального по структуре и физико-химическим свойствам ЛС.

Иная картина развивается в органах дыхания при туберкулезе. В этом случае характерное повышение проницаемости воздушно-кровяного барьера наблюдается не только в зоне формирования очагов инфекции, но также в перифокальной и более отдаленной, макроскопически нормальной, паренхиме. Это связано с особенностью персистирования *M. tuberculosis*, поражающих сосудистую систему всего легкого. Математическое моделирование секреторной функции A-II в свободной от очагов воспаления паренхиме позволило выявить необратимые нарушения процессов синтеза (закладки), созревания и экзоцитоза ОПТ, которые отражаются на физико-химических свойствах и фосфолипидном спектре БАЛ [88, 101]. Один из ранних признаков дисфункции ЛС в эксперименте и клинической картине туберкулезного воспаления – потеря способности его мембран формировать ТМ. Вместо сеточек на поверхности альвеол можно видеть в фагосомах АМ и непосредственно в материале БАЛ видоизмененные мембранные структуры («гигантские слоистые шары») без характерной 3-мерной организации – своеобразного морфологического маркера дисфункции ЛС.

О глубине деструктивных нарушений системы ЛС, кроме того, свидетельствует частота выявления в смыве разрушенных A-II и АМ. Морфофункциональное состояние последних полностью зависит от структурной и биохимической полноценности мембастмран ЛС, что объясняет успешное применение препаратов сурфактанта в комплексе с этиотропной терапией туберкулеза органов дыхания [102]. Имеются определенные перспективы для применения экзогенного ЛС при лечении обструктивных заболеваний легких. Известны примеры снятия бронхообструкции и восстановления показателей функции дыхания после аэрозоль-терапии сурфактантом при бронхиальной астме с выявленным дефицитом SP-A и нарушениями биохимического состава ФЛ [103]. Моделирование в эксперименте аллергической реакции на грибы (*A. fumigatus*) позволило определить изменения поверхностной активности и белкового спектра ЛС, добиться частичного их восстановления, ослабления воспалительной реакции после введения экзогенного ЛС, обогащенного SP-D [104]. Эндогенную активацию выработки ЛС в A-II с помощью амброксола в настоящее время успешно применяют в комплексном лечении при подостром варианте экзогенного аллергического альвеолита [105].

Белки сурфактанта играют важную роль во взаимодействии с инфекционными агентами и управляют ответом организма на вторжение возбудителя. Ответ зависит от патогена и модели: человеческие и мышиные белки ЛС по-разному реагируют на один и тот же возбудитель, что важно учитывать при интерпретации результатов исследований.

Мыши с нокаутом SP-D при инфицировании вирусом гриппа А имеют повышенную восприимчивость к инфекции. Это выражается в увеличении вирусной нагрузки, инфильтрации клетками воспаления, выработке провоспалительных цитокинов и иммунопатологии, по сравнению с мышами дикого типа. Введение экзогенного SP-D в легкие подопытных животных снижает вирусную нагрузку и уменьшает инфильтрацию легких нейтрофилами, а также снижает уровни воспалительных цитокинов в легких, включая TNF-α и IL-6.

У мышей с нокаутом SP-A при инфицировании вирусом гриппа А, наряду с повышенной вирусной нагрузкой, развивается повреждение эпителия и повышается уровень IL-6, макрофагального воспалительного белка 2 (MIP-2) и происходит инфильтрация макрофагами и нейтрофилами. Введение экзогенного SP-A уменьшало проявления инфекции и выработку воспалительных цитокинов, включая TNF-α, IL-6 и интерферон-γ.

Отмечена также реакция белков сурфактанта на инфекцию, вызываемую респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ). Работа *in vitro* продемонстрировала способность SP-A нейтрализовать РСВ путем связывания F-белка. Кроме того, введение нативного SP-A мышам с нокаутом S-PA как предотвращало РСВ, так и снижало общее количество клеток воспаления в БАЛ. SP-D взаимодействует с РСВ как через F-белки, так и G-белки. Мыши с нокаутом SP-D

также имеют повышенный уровень воспалительных цитокинов после перенесенной инфекции, включая TNF-α, IL-1β, IL-6 и MIP-2. Введение экзогенного нативного SP-D человека в легкие мышей нейтрализует РСВ *in vivo*. Однако, несмотря на эти ранние исследования, в последнее время отсутствуют работы, демонстрирующие важность применения SP-D в предотвращении воспаления, вызванного РСВ.

SP-A и SP-D играют важную роль в модуляции течения коронавирусной инфекции. Продемонстрирована их способность связывать вирионы коронавируса 229E (HCoV-229E), тем самым предотвращая инфицирование эпителиальных клеток бронхов человека. Примечательно, что в нейтрализации вирионов HCoV-229E применение SP-D у таких больных было более эффективно, чем использование SP-A. В то же время SP-A уменьшал инфицирование альвеолярных макрофагов человека [106].

SP-A и SP-D связывают врожденный и адаптивный иммунитет, модулируя функции дендритных клеток, что является их ключевой функцией в регуляции воспалительной реакции. У мышей с нокаутом SP-D наблюдается повышенная активация дендритных клеток, о чем свидетельствует повышение экспрессии костимулирующих молекул CD11b и CD86 и повышенная экспрессия TNF-α. Этот эффект становился обратимым после введения рекомбинантного мышиного SP-D.

При ОРДС, ассоциированном с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, SARS-CoV-2 атакует альвеолярные эпителиальные клетки, где высоко экспрессируется рецептор ACE2. Повреждение A-II нарушает синтез и функцию эндогенного ЛС. Обнаружено, что SP-A и SP-D, присутствующие в дыхательных путях и респираторном отделе, связываются с вирусным белком S, тем самым ослабляя инфицирование эпителиальных клеток. Клиническое исследование показало, что уровни дипальмитоилфосфатидилхолина в жидкости БАЛ пациентов с COVID-19 было ниже, чем у здоровых людей контрольной группы. Эти данные предполагают, что препараты сурфактанта могут использоваться в качестве поддерживающей терапии для лечения при COVID-19 и при ОРДС, ассоциированными с COVID-19.

С помощью биофизического моделирования было обнаружено, что вирусная субъединица S2 ингибирует биофизические свойства ЛС и, что наиболее важно, изменяет структуру монослоя экзогенного сурфактанта *in vitro*. Наиболее поразительным эффектом, оказываемым субъединицей S2, является изменение морфологии микродоменов ЛС, которые приобретали неправильную червеобразную форму, ингибируя функциональные свойства сурфактанта. Следует отметить, что препарат сурфактанта, используемый в этом исследовании, не содержал SP-A и SP-D. Это важно учитывать, так как показано, что рекомбинантный SP-D человека ингибирует репликацию и инфицирование SARS-CoV-2. Молекулярный механизм, по-видимому, связан с SP-D-опосредованным взаимодействием между субъединицей S1 SARS-CoV-2 и рецептором ACE2 клеток человека [107].

Заключение

Благодаря многолетнему изучению особенностей клеточных элементов респираторного эпителия и внеклеточной выстилки альвеолы сложилось современное представление о ее сложной структурной организации, обеспечивающей биомеханику дыхания и защиту от проникновения инфекции. Все типы альвеолоцитов имеют характерные ультраструктурные особенности и определенную функциональную специализацию: A-I формируют воздушно-кровяной барьер; A-II осуществляют физиологическую регенерацию и репарацию альвеолярного эпителия, синтез и секрецию ЛС; A-III – хеморецепторные клетки. Установлена определяющая роль различных биохимических компонентов ЛС в его сложной структурной организации, обеспечивающей эффективный газообмен и реакции врожденного иммунитета. Современные исследования направлены на выявление и дальнейшее изучение сурфактант-зависимых изменений при различных патологических состояниях органов дыхания. Открываются новые возможности для использования в клинической практике как уже известных специфических белков ЛС (SP-B, SP-C, SP-A, SP-D), так и нового белка SP-G, которые могут служить маркерами при многих заболеваниях органов дыхания.

В настоящее время принципиально новые возможности в изучении морфологических, структурных и функциональных особенностей АЭ и ЛС открывают не только современные методы микроскопии высокого разрешения, иммунофенотипирования и проточной цитометрии, но и методы, позволяющие проанализировать геном и транскриптом целых клеточных популяций и отдельных клеток. Уже формируются представления о значительно большем функциональном многообразии клеток АЭ, чем считалось ранее, и клеток РО в целом. Расширяются представления в т. ч. о субпопуляциях стволовых клеток АЭ. Современные научные открытия в этой области, несомненно, будут востребованы в регенеративной медицине и клинической практике.

Литература

1. Mercer R.R., Russell M.L., Roggli V.L., Crapo J.D. Cell number and distribution in human and rat airways. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 1994; 10:613–624. DOI: 10.1165/ajrcmb.10.6.8003339.

2. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Ерохина М.В., Ловачева О.В. Сурфактантная система при туберкулезе легких. М.: Нью Терра Москва; 2014: 270.

3. Weibel E.R., Gill J. Electron microscopic demonstration of an extracellular duplex lining layer of alveoli // Respir. Physiol. 1968; 4:42–57. DOI: 10.1016/0034-5687(68)90006-6.

4. Ochs M., Nyengaard J.R., Jung A., et al. The number of alveoli in the human lung. Am J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 169: 120–124. DOI: 10.1164/rccm.200308-1107OC.

5. Wilson S.M., Olver R.E., Walters D.V. Developmental regulation of luminal lung fluid and electrolyte transport. Respir. Physiol. Neurobiol. 2007; 159: 247–255. DOI: 10.1016/j.resp.2007.10.004.

6. Ерохин В.В., Романова Л.К. Сурфактантная система легких В кн.: Клеточная биология легких в норме и при патологии. Под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. М.: Медицина; 2000: 167–181.

7. Crapo J.D., Barry B.E., Bachofen M. et al. Cell number and cell characteristics of the normal human lung// Am. Rev. Respir. Dis. 1982; 125: 332–337. DOI: 10.1164/arrd.1982.126.2.332.

8. Stone K.C., Mercer R.R., Gehr P. et al. Allometric relationships of cell numbers and size in the mammalian lung. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1992; 6: 235–243. DOI: 10.1165/ajrcmb/6.2.235.

9. Foliguet B., Grignon G. Type III pneumocyte. The alveolar brush-border cell in rat lung. Study by transmission electron microscopy. Poumon Coeur. 1980; 36(2): 149-153.

10. Frank J.A. Claudins and alveolar epithelial barrier function in the lung. Ann. N Y Acad. Sci. 2012; 1257:175–183. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06533.

11. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M. et al. Molecular Biology of the Cell. 5th. New York: Garland Science; 2007. ISBN 978-0-8153-4105-5

12. Johnson L.N., Koval M. Cross-talk between pulmonary injury, oxidant stress, and gap junctional communication. Antioxid. Redox. Signal. 2009; 11: 355–367. DOI: 10.1089/ars.2008.2183.

13. Романова Л.К. Респираторный отдел легких. В кн.: Ерохин В.В., Романова Л.К. (ред). Клеточная биология легких в норме и при патологии. М.: Медицина; 2000: 113–153.

14. Weibel E.R. The pathway for oxygen. Structure and function in the mammalian respiratory system. Cambridge: Harvard Univ. Press; 1984: 408.

15. Nielsen S., King L.S., Christensen B.M., Agre P. Aquaporins in complex tissues. II. Subcellular distribution in respiratory and glandular tissues of rat. Am. J. Physiol. 1997; 273:C1549–C1561. DOI: 10.1152/ajpcell.1997.273.5.C1549.

16. Johnson M.D., Bao H.F., Helms M.N. Functional ion channels in pulmonary alveolar type I cells support a role for type I cells in lung ion transport. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2006; 103:4964–4969. DOI: 10.1073/pnas.0600855103.

17. Gonzalez R.F., Allen L., Dobbs L.G. Rat alveolar type I cells proliferate, express OCT-4, and exhibit phenotypic plasticity in vitro. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2009; 297:L1045–L1055. DOI: 10.1152/ajplung.90389.2008.

18. Wang S., Hubmayr R.D. Type I alveolar epithelial phenotype in primary culture. Am. J Respir. Cell Mol. Biol. 2011; 44: 692–699. DOI: 10.1165/rcmb.2009-0359OC.

19. Campbell L., Hollins A.J., Al-Eid A. et al. Caveolin-1 expression and caveolae biogenesis during cell transdifferentiation in lung alveolar epithelial primary cultures. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1999; 262:744– 751. DOI: 10.1006/bbrc.1999.1280.

20. Parton R.G., del Pozo M.A. Caveolae as plasma membrane sensors, protectors and organizers. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2013; 14:98–112. DOI: 10.1038/nrm3512.

21. Yamamoto K., Ferrari J.D., Cao Y. et al. Type I alveolar epithelial cells mount innate immune responses during pneumococcal pneumonia. J. Immunol. 2012; 189:2450– 2459. DOI: 10.4049/jimmunol.1200634.

22. Wong M.H., Chapin O.C., Johnson M.D. Lps-stimulated cytokine production in type I cells is modulated by the renin-angiotensin system. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2012; 46:641–650. DOI: 10.1165/rcmb.2011-0289OC.

23. Stahlman M.T., Gray M.P., Falconieri M.W. et al. Lamellar body formation in normal and surfactant protein B-deficient fetal mice, Lab. Invest. 2000; 80:395–403. DOI: 10.1038/labinvest.3780044.

24. Williams M.C. Uptake of lectins by pulmonary alveolar type II cells: subsequent deposition into lammeral bodies // Proc. Natl. Acad. Sci. – USA. 1984; 81: 6383–6387. DOI: 10.1073/pnas.81.20.6383.

25. Qian Z., Travanty E.A., Oko L. et al. Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2013; 48:742–748. DOI: 10.1165/rcmb.2012-0339OC.

26. Wang J., Nikrad M.P., Phang T. et al: Innate immune response to influenza a virus in differentiated human alveolar type II cells. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2011; 45:582–591. DOI: 10.1165/rcmb.2010-0108OC.

27. Weinheimer V.K., Becher A., Tonnies M., et al: Influenza a viruses target type II pneumocytes in the human lung. J. Infect. Dis. 2012; 206:1685– 1694. DOI: 10.1093/infdis/jis455

28. Tolle L.B., Standiford T.J. Danger-associated molecular patterns (damps) in acute lung injury. J. Pathol. 2013; 229:145–156. DOI: 10.1002/path.4124.

29. Rock J.R., Barkauskas C.E., Cronce M.J, Hogan B.L.M. Multiple stromal populations contribute to pulmonary fibrosis without evidence for epithelial to mesenchymal transition. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011; 108: E1475–E1483. DOI: 10.1073/pnas.1117988108.

30. Tran E., Shi T., Li X. et al. Development of human alveolar epithelial cell models to study distal lung biology and disease. iScience. 2022; 25 (2): 103780. DOI: 10.1016/j.isci.2022.103780.

31. Evans K.V., Lee J.H. Alveolar wars: The rise of in vitro models to understand human lung alveolar maintenance, regeneration, and disease. Stem Cells Transl. Med. 2020; 9(8):867–881. DOI: 10.1002/sctm.19-0433.

32. Travaglini, K.J., Nabhan, A.N., Penland, L. et al. A molecular cell atlas of the human lung from single-cell RNA sequencing. Nature. 2020; 587: 619–625. DOI: 10.1038/s41586-020-2922-4.

33. Basil M.C., Morrisey E.E. BASC-ing in the glow: bronchioalveolar stem cells get their place in

the lung. EMBO J. 2019; 38:e102344. DOI: 10.15252/embj.2019102344.

34. Pattle R.E. Properties, function and origin of the alveolar lining layer. Nature. 1955; 175(4469): 1125–1126. DOI: 10.1038/1751125b0.

35. Петров О.В. Сурфактанты легкого в норме и патологии. Киев: Наукова думка; 1983: 141–146.

36. v. Neergaard, K. Neue Auffassungen über einen Grundbegriff der Atemmechanik. Z. Ges. Exp. Med. 1929; 66: 373–394. DOI: 10.1007/BF02621963.

37. Clements J.A. Surface tension of lung extracts. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1957; 95(1): 170–172. DOI: 10.3181/00379727-95-23156.

38. Вейбель Э.Р. Морфометрия легких человека. М.: Медицина; 1971: 176.

39. Березовский В.А., Горчаков В.Ю. Поверхностно-активные вещества легкого. Киев: Наукова Думка; 1982: 165.

40. Heffner J.E., Repine J.E. Pulmonary strategies of antioxidant defense. Am. Rev. Respir. Dis. 1989; 140(2): 531–554. DOI: 10.1164/ajrccm/140.2.531.

41. Perez-Gil J. Structure of pulmonary surfactant membranes and films: The role of proteins and lipid–protein interactions. Biochim. Biophys. Acta. 2008; 1778(7-8): 1676–1695. DOI: 10.1016/j.bbamem.2008.05.003.

42. Perez-Gil J., Weaver T.E., Pulmonary Surfactant Pathophysiology: Current Models and Open Questions. Physiology (Bethesda). 2010; 25(3): 132–141. DOI: 10.1152/physiol.00006.2010.

43. Veldhuizen R., Nag K., Orgeig S., Possmayer F. The role of lipids in pulmonary surfactant. Biochim. Biophys. Acta. 1998; 1408(2-3): 90–108. DOI: 10.1016/s0925-4439(98)00061-1.

44. Goerke J. Pulmonary surfactant: functions and molecular composition. Biochim Biophys. Acta. 1998; 1408(2-3): 79–89. DOI: 10.1016/s0925-4439(98)00060-x.

45. Shelley S.A., Balis J.I., Paciga J.E. et al. Biochemical composition of adult human lung surfactant. Lung. 1982; 160(4): 195–206. DOI: 10.1007/BF02719293.

46. Wustneck R., Perez-Gil J., Wustneck N. et al. Interfacial properties of pulmonary surfactant layers. Adv. Colloid Interface Sci. 2005; 117(1-3): 33–58. DOI: 10.1016/j.cis.2005.05.001.

47. Wu G., Aoyama C., Young S.G., Vance D.E. Early embryonic lethality caused by disruption of the gene for choline kinase alpha, the first enzyme in phosphatidylcholine biosynthesis. J. Biol. Chem. 2008; 283(3): 1456-1462. DOI: 10.1074/jbc.M708766200.

48. Fisher A.B., Dodia C. Lysosomal-type PLA2 and turnover of alveolar DPPC. Am J Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol. 2001; 280(4): L748–L754. DOI: 10.1152/ajplung.2001.280.4.L748.

49. Chen J.W., Dodia C., Feinstein S.I. et al. 1-Cys peroxiredoxin, a bifunctional enzyme with glutathione peroxidase and phospholipase A2 activities. J. Biol. Chem. 2000; 275(37): 28421–28427. DOI: 10.1074/jbc.M005073200.

50. Nakanishi H., Shindou H., Hishikawa D. et al. Cloning and characterization of mouse lung-type acyl-CoA:lysophosphatidylcholine acyltransferase 1 (LPCAT1). Expression in alveolar type II cells and possible involvement in surfactant production. J. Biol. Chem. 2006; 281(29): 20140–20147. DOI: 10.1074/jbc.M600225200.

51. Каминская Г.О. Фактор активации тромбоцитов и его роль в легочной патологии. Проблемы туберкулеза. 1994; 10: 123–132.

52. Bagatolli L.A. To see or not to see: lateral organization of biological membranes and fluorescence microscopy. Biochim. Biophys. Acta. 2006; 1758(10): 1541–1556. DOI: 10.1016/j.bbamem.2006.05.019.

53. de la Serna J., Perez-Gil J., Simonsen A.C., Bagatolli L.A. Cholesterol rules: direct observation of the coexistence of two fluid phases in native pulmonary surfactant membranes at physiological temperatures. Biol. Chem. 2004; 279(39): 40715–40722. DOI: 10.1074/jbc.M404648200.

54. Crouch E., Wright J.R. Surfactant proteins A and D and pulmonary host defense, Annu. Rev. Physiol. 2001; 63: 521–554. DOI: 10.1146/annurev.physiol.63.1.521.

55. Crouch E.C. Structure, biologic properties, and expression of surfactant protein D (SP-D). Biochim. Biophys. Acta. 1998; 1408(2–3): 278–289. DOI: 10.1016/s0925-4439(98)00073-8.

56. Rausch F., Schicht M., Paulsen F. et al. ''SP-G'', a Putative New Surfactant Protein – Tissue Localization and 3D Structure. PLoS One. 2012; 7(10): e47789. DOI: 10.1371/journal.pone.0047789.

57. Serrano A.G., Pérez-Gil J. Protein-lipid interactions and surface activity in the pulmonary surfactant system. Chem. Phys. Lipids. 2006; 141(1–2): 105–18. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2006.02.017.

58. Weaver T.E. Synthesis, processing and secretion of surfactant proteins B and C. Biochim. Biophys. Acta. 1998; 1408(2-3): 173–179. DOI: 10.1016/s0925-4439(98)00066-0.

59. Ueno T., Linder S., Na C.L. et al. Processing of pulmonary surfactant protein B by napsin and cathepsin H. J. Biol. Chem. 2004; 279(16): 16178–16184. DOI: 10.1074/jbc.M312029200.

60. Patthy L., Homology of the precursor of pulmonary surfactant-associated protein SP-B with prosaposin and sulfated glycoprotein 1. J. Biol. Chem. 1991; 266(10): 6035–6037. URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925818380797.

61. Keller A., Eistetter H.R., Voss T., Schafer K.P. The pulmonary surfactant protein C (SP-C) precursor is a type II transmembrane protein. Biochem. J. 1991; 277(2): 493–499. DOI: 10.1042/bj2770493.

62. Beers M.F., Mulugeta S. Surfactant protein C biosynthesis and its emerging role in conformational lung disease. Annu. Rev. Physiol. 2005; 67: 663–696. DOI: 10.1146/annurev.physiol.67.040403.101937.

63. Melton K.R., Nesslein L.L., Ikegami M. et al. SP-B deficiency causes respiratory failure in adult mice. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2003; 285(3): L543–L549. DOI: 10.1152/ajplung.00011.2003.

64. Williams M.C., Howgood S., Hamilton R.L. Changes in lipid Structure produced by surfactant pro-

teins SP-A, SP-B and SP-C. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1991; 5(1): 41–50. DOI: 10.1165/ajrcmb/5.1.41.

65. Liekkinen J., Olżyńska A., Cwiklik L. et al. Surfactant Proteins SP-B and SP-C in Pulmonary Surfactant Monolayers: Physical Properties Controlled by Specific Protein-Lipid Interactions. Langmuir. 2023; 39(12): 4338–4350.

66. Hawgood S., Poulain F.R. The pulmonary collectins and surfactant metabolism. Annu. Rev. Physiol. 2001; 63: 495–519. DOI: 10.1146/annurev.physiol.63.1.495.

67. van de Wetering J.K., van Golde L.M., Batenburg J.J. Collectins: players of the innate immune system. Eur. J. Biochem. 2004; 271(7): 1229–1249. DOI: 10.1111/j.1432-1033.2004.04040.x.

68. Kishore U., Greenhough T.J., Waters P. et al. Surfactant proteins SP-A and SP-D: Structure, function and receptors. Mol. Immunol. 2006; 43(9): 1293–1315. DOI: 10.1016/j.molimm.2005.08.004.

69. Sanchez-Barbero F., Strassner J., Garcia-Canero R. et al. Role of the degree of oligomerization in the structure and function of human surfactant protein A. J. Biol. Chem. 2005; 280(9): 7659–7670. DOI: 10.1074/jbc.M410266200.

70. Voorhout W.F., Veenendaal T., Haagsman H.P. et al. Surfactant protein A is localized at the corners of the pulmonary tubular myelin lattice. J. Histochem. Cytochem. 1991; 39(10): 1331–1336. DOI: 10.1177/39.10.1940306.

71. Ikegami M., Hull W.M., Yoshida M. et al. SP-D and GM-CSF regulate surfactant homeostasis via distinct mechanisms. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2001; 281(3): L697–L703. DOI: 10.1152/ajplung.2001.281.3.L697.

72. Madan T., Reid K.B., Clark H. et al. Susceptibility of mice genetically deficient in SP-A or SP-D gene to invasive pulmonary aspergillosis. Mol. Immunol. 2010; 47(10): 1923–1930. DOI: 10.1016/j.molimm.2010.02.027.

73. LeVine A.M., Whitsett J.A. Pulmonary collectins and innate host defense of the lung. Microbes Infect. 2001; 3(2): 161–166. DOI: 10.1016/s1286-4579(00)01363-0.

74. Reading P.C., Allison J., Crouch E.C. Increased susceptibility of diabetic mice to influenza virus infection: compromise of collectin-mediated host defense of the lung by glucose? J. Virol. 1998; 72(8): 6884–6887. DOI: 10.1128/JVI.72.8.6884-6887.1998.

75. Hillaire M.L., Haagsman H.P., Osterhaus A.D. et al. Pulmonary surfactant protein D in first-line innate defence against influenza A virus infections. J. Innate. Immun. 2013; 5(3): 197–208. DOI: 10.1159/000346374.

76. Hillaire M.L., van Eijk M., Vogelzang-van Trierum S.E. et al. Recombinant porcine surfactant protein D inhibits influenza A virus replication ex vivo. Virus Res. 2014; 181: 22–26. DOI: 10.1016/j.virusres.2013.12.032.

77. van de Wetering J.K., van Eijk M., van Golde L.M. et al. Characteristics of surfactant protein a and d binding to lipoteichoic acid and peptidoglycan, 2 major cell wall components of gram-positive bacteria. J. Infect. Dis. 2001; 184(9): 1143–1151. DOI: 10.1086/323746.

78. Ferguson J.S., Martin J.L., Azad A.K. et al. Surfactant protein D increases fusion of mycobacterium tuberculosis-containing phagosomes with lysosomes in human macrophages. Infect. Immun. 2006; 74(12): 7005–7009. DOI: 10.1128/IAI.01402-06.

79. Vandivier R.W., Ogden C.A., Fadok V.A. et al. Role of surfactant proteins A, D, and C1q in the clearance of apoptotic cells in vivo and in vitro: calreticulin and CD91 as a common collectin receptor complex. J. Immunol. 2002; 169(7): 3978–3986. DOI: 10.4049/jimmunol.169.7.3978.

80. Daleke D.L. Phospholipid flippases. J. Biol. Chem. 2007; 282(2): 821–825. DOI: 10.1074/jbc.R600035200.

81. Shulenin S., Nogee L.M., Annilo T. et.al. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. N. Engl. J. Med. 2004; 350(13): 1296–1303. DOI: 10.1056/NEJMoa032178.

82. Mittal R.A., Hammel M., Schwarz J., et al. SFTA2 – a novel secretory peptide highly expressed in the lung – is modulated by lipopolysaccharide but not hyperoxia. PLoS One. 2012; 7(6): e40011. DOI: 10.1371/journal.pone.0040011.

83. Corbet A., Voelker R., Murphy F. Effect calcium, lanthanum and other calcium antagonists on the lung phospholipid secretion produced by lung distension in newborn rabbits. Am. J. Med. Sci. 1991; 301(2): 102–114. DOI: 10.1097/00000441-199102000-00005.

84. Weibel E.R., Kistler G.S., Tondury G. A stereologic electron microscope study of "tubular myelin figures" in alveolar fluids of rat lungs. Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat. 1966; 69: 418–427. DOI: 10.1007/BF00406293.

85. Palaniyar N., Ridsdale R.A., Hearn S.A. et al. Filaments of surfactant protein A specifically interact with corrugated surfaces of phospholipid membranes. Am. J. Physiol. 1999; 276(4): 631–641. DOI: 10.1152/ajplung.1999.276.4.L631.

86. Dietl P., Frick M. Channels and Transporters of the Pulmonary Lamellar Body in Health and Disease. Cells. 2021; 11(1): 45.

87. Лепеха Л.Н. Макрофаги легких. В кн.: Ерохин В.В., Романова Л.К. (ред.) Клеточная биология легких в норме и при патологии. М.: Медицина; 2000: 234–252.

88. Morgenroth K., Bolz J. Morphological features of the interaction between mucus and surfactant on the bronchical mucos. Respiration. 1985; 47(3): 225–231. DOI: 10.1159/000194774.

89. Пузырева Н.И., Ларюшкина Р.М., Рыжкова Н.К. Синдром дыхательных расстройств и сурфактант легких у новорожденных. М.: Медицина; 1987: 147.

90. Загорулько А.К., Биркун А.А., Новиков Н.А. Сурфактантная система легких и заместительная сурфактантная терапия. Симферополь: Крымский мед. ин-т; 1995: 74.

91. Wert S.E., Whitsett J.A., Nogee L.M. Genetic disorders of surfactant dysfunction. Pediatr. Dev. Pathol. 2009; 12: 253–274. DOI: 10.2350/09-01-0586.1.

92. Henderson L.B., Melton K., Wert S. et al. Large ABCA3 and SFTPC deletions resulting in lung disease. Ann. Am. Thorac. Soc. 2013; 10: 602–607. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201306-170OC.

93. Lewis J.F., Jobe A.H. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. Respir. Dis. 1993; 147: 218–233. DOI: 10.1164/ajrccm/147.1.218.

94. Киров М.Ю., Кузьков В.В., Недашковский Э.В. Острое повреждение легких при сепсисе: патогенез и интенсивная терапия. Архангельск: Северный ГМУ; 2004: 96.

95. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмоферез. М.: Новости; 2006: 304.

96. Левшанков А.И., Розенберг О.А. Отечественные препараты легочного сурфактанта. Сурфактант-терапия респираторного дистресс-синдрома новорожденных и взрослых. СПб.: ООО «Ритм»; 2001: 120.

97. Nogee L.M. Alterations in SP-BSP-B and SP-CSP-C expression in neonatal lung disease. Annu. Rev. Physiol. 2004; 66: 601–623. DOI: 10.1146/annurev.physiol.66.032102.134711.

98. Лепеха Л.Н., Бархина Т.Г., Пархоменко Ю.Г. Пневмоцистоз легкого в эксперименте и клинике. Архив патологии. 1998; 5: 46–51.

99. McCormack F.X., King T.E. Jr, Bucher B.L. et al. Surfactant protein A predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: 751–759. DOI: 10.1164/ajrccm.152.2.7633738.

100. Honda Y., Kuroki Y., Matsuura E. et al. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: 1860–1866. DOI: 10.1164/ajrccm.152.6.8520747.

101. Ерохин В.В., Лепеха Л.Н. Сурфактант-зависимый ателектаз при туберкулезе легких. Архив патологии. 1998; 5: 41–46.

102. Черниченко Н.В., Шергина Е.А., Ловачева О.В. и др. Динамика вентиляционной и газообменной функции при применении препарата сурфактанта у больных туберкулезом легких. Проблемы туберкулеза. 2006; 6: 6–9.

103. Maason R., Lewis J. Pulmonary Surfactant. In: Murray J., Nadel J. (eds). Textbook of Respiratory Medicine. 3rd Edn. W.B. Saunders Company. 2000.

104. Strong P., Reid K.B., Clark H. Intranasal delivery of a truncated recombinant human SP-DSP-D is effective at down-regulating allergic hypersensitivity in mice sensitized to allergens of Aspergillus fumigates. Clin. Exp. Immunol. 2002; 130: 19–24. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2002.01968.

105. Макарьянц Н.Н., Лепеха Л.Н., Карпина Н.Л. и др. Опыт применения лазолвана в лечении больных экзогенным аллергическим альвеолитом подострого течения. Доктор.ру. 2011; 6: 54–57. Доступно на: https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-lazolvana-v-lechenii-bolnyh-ekzogennym-allergicheskim-alveolitom-podostrogo-techeniya

106. Makaryants N.N., Lepekha L.N., Karpina N.L., etc. The experience of using lazolvan in the treatment of patients with exogenous allergic alveolitis of subacute course. Doctor.ru. 2011; 6: 54–57. Available on: https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-lazolvana-v-lechenii-bolnyh-ekzogennym-allergicheskim-alveolitom-podostrogo-techeniya (in Russian).

107. Watson A., Madsen J., Clark H.W. SP-A and SP-D: Dual Functioning Immune Molecules With Antiviral and Immunomodulatory Properties. Front. Immunol. 2021; 11: 622598

108. Xu X., Li G., Sun B., Zuo Y.Y. S2 Subunit of SARS-CoV-2 Spike Protein Induces Domain Fusion in Natural Pulmonary Surfactant Monolayers. J. Phys. Chem. Lett. 2022; 13(35): 8359–8364. DOI: 10.1021/acs.jpclett.2c01998.

Информация об авторах

Лепеха Лариса Николаевна – д. б. н., профессор, главный научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «ЦНИИ туберкулеза»; тел.: (499) 785-91-79; e-mail: lep3@yandex.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-6894-2411*)

Ерохина Мария Владиславовна – д. б. н., доцент, заместитель зав. кафедрой клеточной биологии и гистологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», зав. лабораторией клеточной биологии отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «ЦНИИ туберкулеза»; тел.: (495) 939-45-67; e-mail: masha.erokhina@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-7256-4679*)

Тарасова Екатерина Константиновна – магистр биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории клеточной биологии отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «ЦНИИ туберкулеза»; (499) 785-91-79; e-mail: shalioto6@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-0438-7233*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-203-220

ГЛАВА 2. ЭПИТЕЛИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ОБРАЗОВАНИЕ СЕКРЕТА

Т.Н. Молостова

CHAPTER 2. AIRWAY EPITHELIUM AND PRODUCTION OF THE SECRETIONS

Tatiana N. Molostova

Эпителиальные ткани – древнейшие гистологические структуры, которые в фило- и онтогенезе возникают первыми. Они покрывают внешние и внутренние поверхности тела, полостей, органов и сосудов, а также формируют железы. Различают 2 главных типа таких тканей: поверхностные (покровные и выстилающие) и железистые. Эпителий дыхательных путей покрывает всю поверхность респираторного тракта и формирует железы, вырабатывающие секрет [1, 2].

Источник развития эпителиальной части воздухоносных путей (начиная с гортани) и респираторных отделов легких – стволовые клетки вентральной поверхности глоточного отдела передней кишки. Отделы дыхательной системы закладываются на 3–4-й нед. эмбриогенеза последовательно друг за другом путем роста и ветвления исходного выроста первичной глотки [1, 2]. Последующий морфогенез и альвеоляризация приводят к тому, что зрелые легкие содержат > 300 млн альвеол [3–5].

Строение и функции эпителия дыхательных путей

Покровный эпителий дыхательных путей

Покровный эпителий – это пласт эпителиоцитов, вплотную прилегающих друг к другу и тесно связанных между собой. Дыхательные пути покрывает многорядный мерцательный эпителий, строение которого представлено на рис. 1.

Эпителий располагается на **базальной мембране**, толщина которой составляет 0,01–1,00 мкм. Она отделяет эпителий от подлежащей ткани – рыхлой и волокнистой соединительной. Причем часть компонентов базальной мембраны синтезируется самими эпителиальными клетками, а другая часть – клетками подлежащей соединительной ткани. Базальная мембрана представляет собой соединение фибриллярных структур и аморфного вещества, состоящего из протеогликанов, гликопротеинов и гликозаминогликанов [1, 6]. Гликопротеины – фибронектин и ламинин – выполняют функцию адгезивного субстрата, с помощью которого к мембране прикрепляются эпителиоциты. Кроме того, гликопротеины индуцируют пролиферацию и дифференцировку эпителиоцитов при регенерации эпителия. Протеогликаны и гликозаминогликаны создают упругость мембраны и характерный для нее отрицательный заряд, от которого зависит ее избирательная проницаемость для электролитов и способность накапливать в условиях патологии токсины, сосудоактивные амины и комплексы из антигенов и антител [2, 6]. Покровный

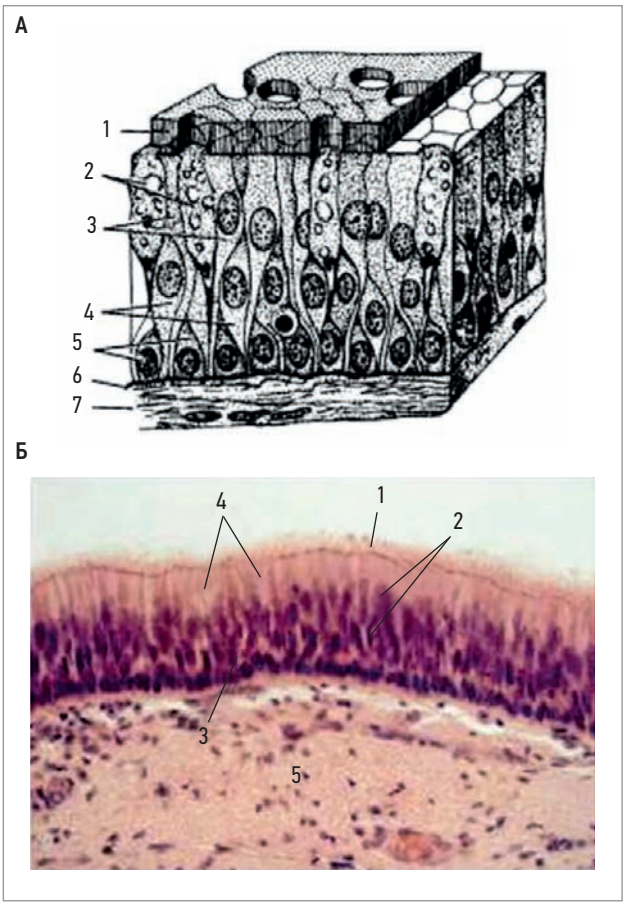


Рис. 1. Строение многорядного столбчатого реснитчатого эпителия: А – схематическое изображение; Б – микрофотография (по Афанасьеву Ю.И. и др., 2012 [2])
Примечание: на рис. 1А цифрами обозначены мерцательные реснички – 1, бокаловидные клетки – 2, реснитчатые клетки – 3, вставочные клетки – 4, базальные клетки – 5, базальная мембрана – 6, соединительная ткань – 7; на рис. 1Б цифрами обозначены реснички – 1, верхний и средний ряды ядер (ядра реснитчатых и длинных вставочных клеток соответственно) – 2, нижний ряд ядер (ядра базальных клеток) – 3, бокаловидные клетки – 4, соединительная ткань – 5.

эпителий не имеет сосудов, питание эпителиоцитов осуществляется методом диффузии через базальную мембрану.

Для эпителия дыхательных путей характерна полярность: эпителиальные клетки имеют базальный отдел, обращенный к базальной мембране, и апикальный или верхушечный отдел. Эти 2 отдела различаются строением. Реснитчатые и каемчатые клетки в верхушечном отделе имеют реснички и микроворсинки [7].

Микроворсинки представляют собой цилиндрические пальцеобразные выросты цитоплазмы эпителиальных клеток, покрытые плазмолеммой. Размер микроворсинок составляет 100 нм. Их форма и положение поддерживаются благодаря наличию, как и в других областях цитоплазмы, цитоскелета, представленного микрофиламентами – нитями из белка актина, расположенными вдоль оси микроворсинки. При световой микроскопии микроворсинки сливаются в непрерывную и узкую оксифильную каемку на апикальной поверхности клеток, которая называется щеточной, а клетки – каемчатыми [1, 6, 8].

Реснички – это тоже выросты цитоплазмы эпителиальных клеток, покрытые плазмолеммой. В отличие от микроворсинок, они вдвое толще по диаметру – 200 нм и образованы не микрофиламентами, а микротрубочками, которые придают ресничкам способность к волнообразным движениям, что вызывает перемещение окружающей их жидкости в определенном направлении [1, 6, 8]. Реснички хорошо различимы даже под световым микроскопом (рис. 1).

Эпителиальные клетки, выстилающие просвет дыхательных путей, имеют разную форму и размер, поэтому их ядра лежат на 3 разных уровнях эпителиального пласта: в верхнем ряду – ядра реснитчатых клеток, в нижнем – ядра базальных клеток, а в среднем – ядра вставочных, бокаловидных и эндокринных клеток (рис. 1). Реснички расположены на апикальной поверхности клеток, образующих поверхностный ряд ядер и обращены к просвету дыхательных путей. Такая организация складывается потому, что в данном эпителии присутствуют клетки нескольких видов [2, 6].

Клеточный состав эпителия трахеобронхиального дерева (рис. 2) представлен следующими основными клетками.

1. *Реснитчатые эпителиоциты* – высокие, столбчатой (призматической) формы, сохраняют связь с базальной мембраной с помощью узкой ножки. На апикальной поверхности каждой такой клетки находится до 250 ресничек длиной 3–5 мкм. Реснички мерцают в направлении, противоположном вдыхаемому воздуху, наиболее интенсивно при оптимальной температуре (18–33 °С) и в слабощелочной среде. Мерцание ресничек (до 250/мин) обеспечивает выведение слизи с осевшими на ней пылевыми частицами вдыхаемого воздуха и микробами (мукоцилиарный транспорт). Эти клетки имеют разнообразные рецепторы: адренорецепторы, холинорецепторы, глюкокортикоидные рецепторы, рецепторы гистамина, аденозина и др. Реснитчатые клетки составляют ведущий клеточный дифферон и определяют название всего эпителиального пласта. Их высота снижается с уменьшением просвета воздухоносных путей [7].

2. *Бокаловидные клетки (мукоциты, экзокриноциты)* – крупные, со светлой цитоплазмой, заполненной слизистым секретом. Находятся между реснитчатыми клетками и относятся к железистому эпителию. Секретируют на поверхность эпителия слизь (муцины), которая примешивается к секрету желез подслизистой основы, увлажняет поверхность эпителиального пласта и защищает его от механического, инфекционного и другого воздействия. Слизь содержит иммуноглобулины (Ig), выделяемые плазматическими клетками, которые находятся в собственной пластинке слизистой оболочки [7, 9].

3. *Базальные эпителиоциты, или короткие вставочные клетки*, – это стволовые клетки овальной или треугольной формы, располагающиеся на базальной мембране в глубине эпителиального пласта и сохранившие способность к митотическому делению и дифференциации в другие клетки, благодаря чему участвуют в физиологической и репаративной регенерации эпителия. По мере их специализации в цитоплазме появляются тонофибриллы и гликоген, увеличивается количество органелл [1, 2, 7].

4. *Длинные вставочные клетки* (на рис. 2 не представлены) – переходные, находящиеся на стадии дифференцировки в реснитчатые или бокаловидные клетки [10].

В состав эпителия дыхательных путей также входят другие типы клеток (рис. 2).

1. *Эндокриноциты* – немногочисленные клетки, их ≈ 0,1%. Они представлены несколькими типами (E, C, D, P), располагаются поодиночке, находятся в эпителии от трахеи до мелких бронхов. Имеют пирамидальную форму, округлое ядро и содержат в цитоплазме мелкие гранулы с кальцитонином, норадреналином, серотонином и другими веществами, влияющими на тонус гладкомышечной ткани воздухоносных путей. Под воздействием поступающих нервных импульсов эндокриноциты выделяют пептидные гормоны и биогенные амины с бронходилатирующим или бронхоконстрикторным действием и влияют на просвет бронхов, тем самым участвуя в регуляции объема вентилируемого воздуха [7, 11].

2. *М-клетки (безреснитчатые эпителиоциты)* в апикальных частях содержат скопления гранул гликогена, митохондрии и секретоподобные гранулы, постоянно присутствуют в эпителии и передают лимфоцитам информацию об антигенах [6, 7].

3. *Клетки Лангерганса (дендритные, антигенпрезентирующие клетки)*, не показанные на рис. 2, – это разновидность макрофагов (образуются из моноцитов). Они также представляют антигены лимфоцитам. Чаще встречаются в верхних воздухоносных путях и трахее, где захватывают антигены, вызыва-

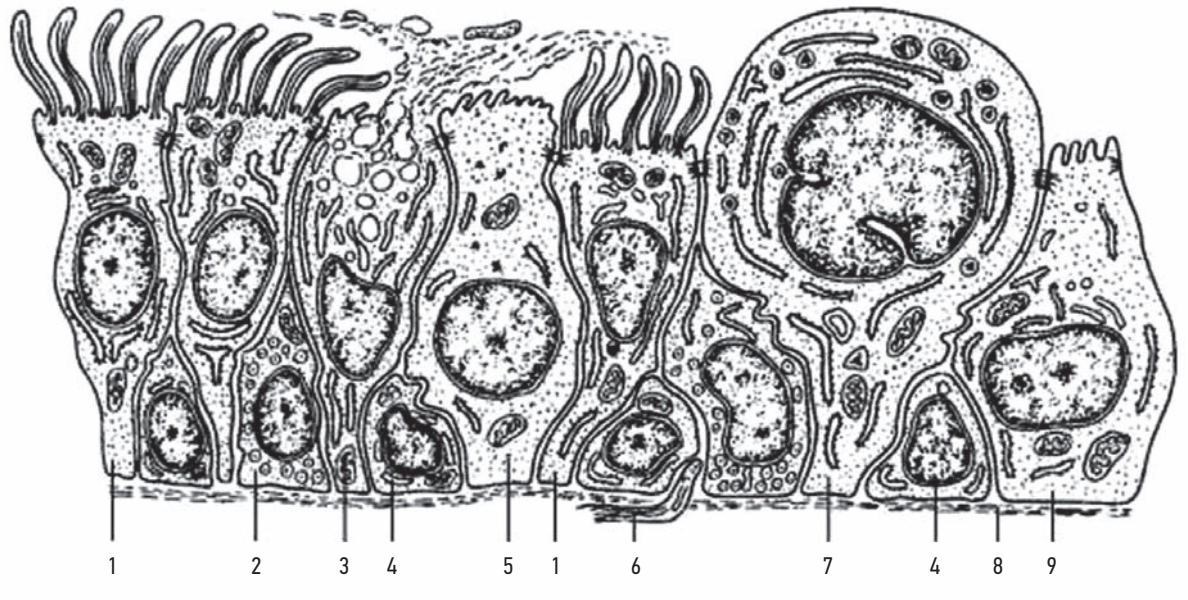


Рис. 2. Клеточный состав эпителия трахеобронхиального дерева (по Кузнецову С.Л. и др., 2002 [10])
Примечание: 1 – реснитчатые эпителиоциты; 2 – эндокриноциты; 3 – бокаловидные экзокриноциты; 4 – базальные (камбиальные или короткие вставочные) клетки; 5 – М-клетки; 6 – нервное волокно; 7 – клетки Клара; 8 – базальная мембрана; 9 – щеточные (каемчатые, хемочувствительные) клетки.

ющие аллергические реакции. Данные клетки имеют рецепторы Fc-фрагмента IgG, С3-комплемента. Они вырабатывают цитокины, интерлейкины (IL), фактор некроза опухоли-α (TNF-α), стимулируют Т-лимфоциты и морфологически сходны с клетками Лангерганса, принадлежащими эпидермису: имеют отростчатую форму с многочисленными отростками, проникающими между другими эпителиальными клетками, и дольчатое ядро; содержат в цитоплазме специфические пластинчатые гранулы в виде теннисной ракетки (гранулы Бирбека) [7, 12].

4. *Микроворсинчатые* (*щеточные, каемчатые*) *эпителиоциты* снабжены на апикальной поверхности микроворсинками, располагаются в дистальном отделе воздухоносных путей. Имеют на микроворсинках хеморецепторы и реагируют на изменения химического состава воздуха, циркулирующего в воздухоносных путях [7, 13].

5. *Клетки Клара, или секреторные клетки (бронхиолярные экзокриноциты)*, – крупные клетки с куполообразной верхушкой, не имеют ресничек и микроворсинок. Содержат округлое ядро, хорошо развитую эндоплазматическую сеть агранулярного типа, аппарат Гольджи, немногочисленные электронно-плотные секреторные гранулы [1, 2, 14, 15]. Находятся в эпителии терминальных бронхиол, альвеолярных ходов и мешочков (между входами в альвеолы). В легких клетки Клара выполняют, по крайней мере, 4 функции:

1) служат клетками-предшественниками для самих себя и для реснитчатых эпителиальных клеток – регенераторная функция [16–18];
2) осуществляют детоксикацию вредных веществ, содержащихся во вдыхаемом воздухе, – участвуют в метаболизме ксенобиотиков через монооксигеназную систему цитохрома Р450 [19–22];
3) путем секреции поверхностно-активных веществ (ПВА) [23–25] и модуляторов воспаления (ингибиторов лейкоцитарных и трипсиноподобных протеаз) предупреждают слипание стенок бронхиол (альвеолярных ходов, альвеолярных мешочков) и разрастание соединительной ткани [1, 26, 27–29];
4) участвуют в регуляции баланса жидкости, воздействуя на ионные каналы [30, 31].

Всего клеточный состав дыхательных путей насчитывает почти 50 различных типов клеток, по крайней мере 12 из которых являются эпителиальными клетками на поверхности дыхательных путей [6, 7, 12, 32]. Почти 50% эпителиальных клеток в дыхательных путях человека в норме являются реснитчатыми на всех уровнях вплоть до бронхиол [13]. Разнообразие видов клеток в составе эпителия (реснитчатые, вставочные, базальные, бокаловидные, эндокринные и клетки Клара) – результат дивергентной дифференцировки базальных эпителиоцитов. Кроме эпителиальных дифферонов в составе многорядного столбчатого эпителия присутствуют гистологические элементы *гематогенного дифферона* (специализированные макрофаги, лимфоциты) [6, 32].

Покровный эпителий выполняет 2 основные функции:

1) создает *барьер* между внутренними тканями стенки и просветом дыхательных путей, который играет не только разграничительную, но и *защитную* роль по отношению к разнообразным агрессивным факторам внешней среды – химическим, механическим, инфекционным и др.

Благодаря наличию ресничек на поверхности эпителиоцитов происходит очищение воздуха;
2) обеспечивает обмен веществ между различными средами организма.

Железистый эпителий дыхательных путей

Бокаловидные клетки представляют собой одноклеточные железы, располагающиеся независимо друг от друга среди клеток покровного эпителия. По типу секреции бокаловидные клетки являются экзокринными железами, или железами внешней секреции (рис. 3). Слизистый секрет, который они вырабатывают, выделяется в просвет дыхательных путей и заполняет перицилиарное пространство [2, 7].

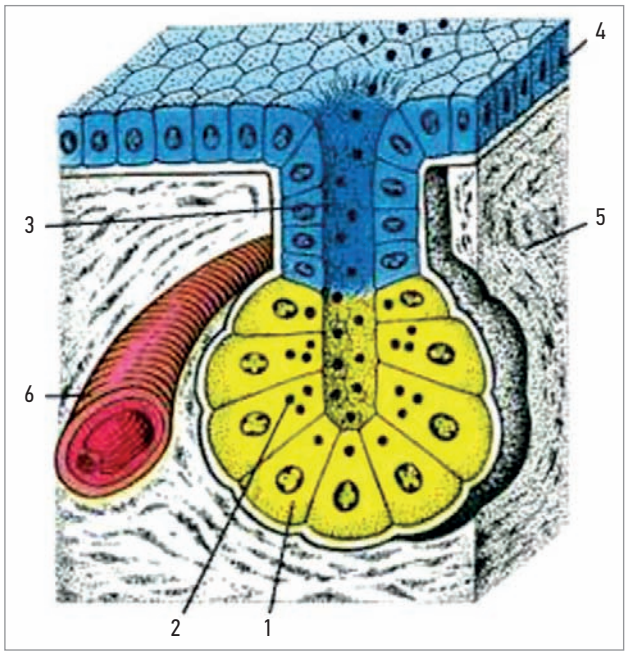


Рис. 3. Строение экзокринной железы (по Афанасьеву Ю.И. и др., 2012 [2])
Примечание: 1 – концевой отдел; 2 – секреторные гранулы; 3 – выводной проток экзокринной железы; 4 – покровный эпителий; 5 – соединительная ткань; 6 – кровеносный сосуд

Железистый эпителий синтезирует и выделяет на поверхность эпителиального пласта слизистый секрет (муцины), богатый гиалуроновой и сиаловой кислотами. Эти муцины вместе со слизистым секретом желез подслизистой основы увлажняют эпителий и предохраняют слизистую оболочку от высыхания. Кроме того, они создают условия для прилипания попадающих с воздухом пылевых частиц и задерживают их. Также слизь содержит Ig, выделяемые плазматическими клетками, которые входят в состав слизистой оболочки. Плазматические клетки связывают и обезвреживают многие патогенные микроорганизмы и химически агрессивные соединения, попадающие с воздухом [33–35].

Межклеточные соединения

Эпителиальные клетки крепятся друг к другу боковыми мембранами с помощью соединительных комплексов. Различают 3 типа межклеточных соединений: 1) плотные соединения; 2) адгезивные соединения; 3) щелевые контакты. Одна и та же клетка может взаимодействовать с соседними посредством всех 3 типов контактов. Соединительные комплексы различаются строением и выполняют разные функции: плотные соединения регулируют парацеллюлярное движение ионов и растворенных веществ, адгезивные – опосредуют адгезию клеток и участвуют в клеточных связях [1, 2, 36].

Большинство апикальных межклеточных соединений – плотные (в англоязычной литературе – *tight junction*). Они образуют запирающую зону (*zonula occludens*), напоминая «закрытый ремень» [36]. При ультраструктурном анализе они выглядят как ряд анатомических наложений между латеральными мембранами соседних клеток, вплотную прилегающих друг к другу и сцепляющихся с помощью специальных белков [37]. Плотные соединения обеспечивают непрерывность эпителиального покрова и состоят из динамического комплекса белков (трансмембранных, цитоплазматических, сигнальных и соединительных), связанных с цитоскелетом. Плотные соединения являются основным фактором, определяющим клеточную проницаемость [38–41]. Они ограничивают пассивную диффузию, блокируя боковое межклеточное пространство [37]. На парацеллюлярную проницаемость могут влиять и другие факторы, в т. ч. протеинкиназы, различные цитокины, факторы роста и гормоны [42]. Помимо «барьерной» функции, регулирующей прохождение воды, ионов и различных молекул через парацеллюлярные пространства, плотные соединения предотвращают смешивание белков и липидов в верхушечных и боковых частях клеточных мембран, устанавливая таким образом полярность клетки [43]. Наличие апикальных соединительных комплексов между эпителиальными клетками дыхательных путей имеет важное функциональное значение для метаболически регулируемой секреции, поглощения электролитов и воды из выстилающей жидкости [37].

Второй тип межклеточных соединений – адгезивные, или сцепляющие (в англоязычной литературе – *adherens junction*). Они включают в себя адгезивный поясок (он же поясок слипания – *zonula adherens*) и десмосому (пятно слипания – *macula adherens)* и по большей части характерны для базальной части эпителиальных клеток. Адгезивные соединения состоят из молекул клеточной адгезии, таких как сосудисто-эндотелиальный кадгерин (фактор роста эндотелия сосудов), β-катенин и плакоглобин, связанных с актином цитоскелета. Существуют также связи с киназами, фосфатазами и рецепторами фактора роста. Общим для них является то, что к участкам плазматических мембран со стороны цитоплазмы подходят фибриллярные элементы цитоскелета (актиновые филаменты, промежуточные филаменты и спектрин) и связываются с мембранами в области контакта соседних клеток. *Адгезивный*

поясок – парное образование в виде лент, каждая из которых опоясывает апикальные части соседних клеток и обеспечивает в этой области их прилипание друг к другу. *Десмосомы* – парные структуры, представляющие собой небольшую площадку или пятно диаметром ≈ 0,5 мкм. Со стороны цитоплазмы к плазматической мембране прилежит слой белков, в состав которого входят десмоплакины. Со стороны цитоплазмы в него внедряются пучки промежуточных филаментов. С внешней стороны плазмолеммы соседних клеток в области десмосом соединяются с помощью трансмембранных белков – десмоглеинов. Функциональная роль десмосом заключается главным образом в механической связи клеток [2, 36]. Совокупность межмолекулярных взаимодействий обеспечивает межклеточную адгезию и модулирует клеточные связи при поступающих сигналах от факторов роста и механических раздражителей. Сцепляющие соединения играют важную роль как в развитии, так и в заживлении ран [44–46].

Третий тип – щелевые соединения (*gap junction* в англоязычной литературе), или *нексусы*, относятся к коммуникационным соединениям. Их структура детально изучена с помощью электронной микроскопии [47]. Со стороны цитоплазмы никаких специальных примембранных структур в данной области не обнаруживается. Однако в структуре плазмолемм соседних клеток друг против друга располагаются специальные белковые комплексы – коннексоны, состоящие из глобулярных белков коннексинов. Эти белки обеспечивают клеточную адгезию и образуют межклеточные каналы с внешним диаметром 8 нм и внутренним 2 нм, связывающие близлежащие клетки [2, 36]. Щелевые контакты обеспечивают диффузию молекул с небольшой молекулярной массой (неорганические ионы, сахара, аминокислоты, нуклеотиды, витамины) на всем протяжении соединенных между собой клеток, что позволяет последним функционировать скоординированно. В то же время щелевые контакты практически непроницаемы для белков, нуклеиновых кислот и полисахаридов. Для аденозинтрифосфата и циклического аденозинмонофосфата установлена возможность транспорта посредством щелевого контакта [36]. В альвеолярном эпителии щелевые соединения опосредуют межклеточные потоки кальция (Ca^{2+}), которые играют определенную роль в секреции ПАВ [44, 48]. При этом высокая концентрация ионов Ca^{2+} приводит к «закрытию» щелей.

В клетках альвеолярного эпителия более сложные 3-мерные связи, позволяющие альвеолоцитам I и II типа (A-I и A-II) не ограничиваться одной стороной альвеолярной перегородки, а соединять 2 или 3 разные альвеолы [5, 49, 50]. Существуют различия между этими 2 типами клеток в экспрессии межклеточных соединительных белков, что определяет различные характеристики межклеточной проницаемости [51–54]. Так, клеточные соединения между A-I и A-II более проницаемые, чем между A-I [41, 53]. Это объясняет тот факт, что при повреждении легких нейтрофилы начинают избирательно мигрировать через эпителиальный барьер между A-I и A-II, хотя молекулярные механизмы, ответственные за эту избирательность, неизвестны [55, 56].

Особенности строения эпителия в различных участках дыхательных путей

В состав дыхательной системы входят различные органы, выполняющие воздухопроводящую и дыхательную (газообменную) функции (рис. 4): полость носа, носоглотка, гортань, трахея, бронхи и легкие [4].

Воздухоносные пути

К воздухоносным путям относятся полость носа, носоглотка, гортань, трахея и бронхи. По мере продвижения по ним воздух очищается, увлажняется, а его температура приближается к температуре тела. Кроме того, происходит рецепция газовых, температурных и механических раздражителей, а также регуляция объема вдыхаемого воздуха. Эпителий слизистой оболочки воздухоносных путей имеет различное строение в разных отделах: в верхних он многослойный ороговевающий, переходящий в неороговевающий; в более дистальных отделах – становится многорядным и, наконец, однослойным реснитчатым [4, 6].

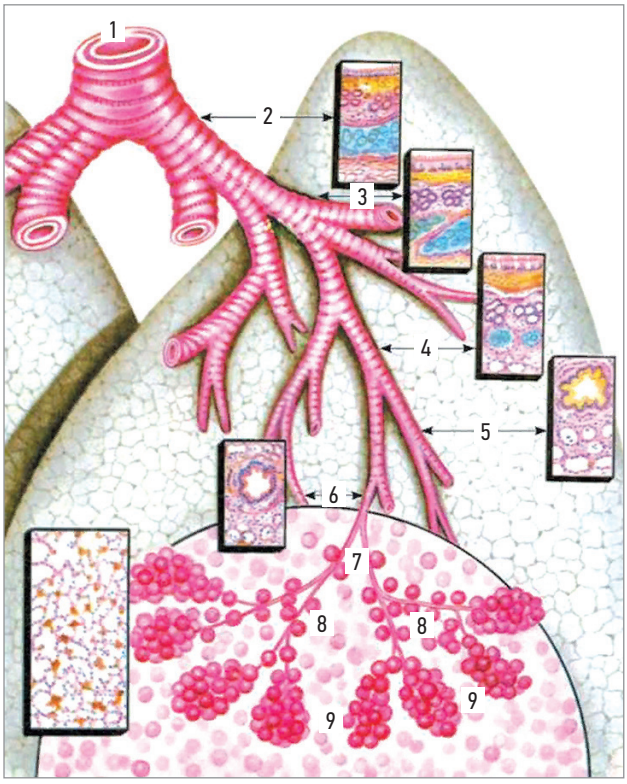


Рис. 4. Строение воздухоносных путей и респираторного отдела легкого (по Кузнецову С.Л. и др., 2002 [10])
Примечание: 1 – трахея; 2 – главный бронх; 3 – крупные внутрилегочные бронхи; 4 – средние бронхи; 5 – мелкие бронхи; 6 – терминальные бронхиолы; 7 – альвеолярные бронхиолы; 8 – альвеолярные ходы; 9 – альвеолярные мешочки; в полукруге – ацинус.

Полость носа

Преддверие полости носа выстлано многослойным плоским ороговевающим эпителием, который является продолжением эпителиального покрова кожи. В более глубоких частях преддверия он становится неороговевающим, переходя в многорядный реснитчатый. Внутренняя поверхность полости носа в дыхательной части и околоносовые пазухи покрыты многорядным столбчатым реснитчатым эпителием.

Гортань

Слизистая оболочка гортани выстлана многорядным мерцательным эпителием. Только истинные голосовые связки и надгортанник (со стороны глотки и со стороны гортани) покрыты многослойным плоским неороговевающим эпителием. Собственная пластинка слизистой оболочки надгортанника на его передней поверхности образует значительное количество вдающихся в эпителий сосочков; на задней поверхности они короткие, а эпителий – более низкий.

Трахеобронхиальное дерево

Трахея, главные бронхи, крупные бронхи и *средние бронхи* покрыты многорядным мерцательным эпителием (рис. 5). Его толщина уменьшается от проксимальных к дистальным отделам, поскольку форма клеток меняется от высоких столбчатых до низких кубических. Таким образом, в крупных бронхах эпителий тоньше, чем в трахее, а в средних бронхах – ниже, чем в крупных. Основные клетки в составе эпителия – реснитчатые, бокаловидные и базальные клетки (вставочные короткие и вставочные длинные). Среди эпителиоцитов присутствуют клетки Лангерганса, отростки которых проникают между эпителиоцитами, а также эндокриноциты и М-клетки. Доля бокаловидных клеток постепенно уменьшается, и в мелких бронхах их уже нет [57].

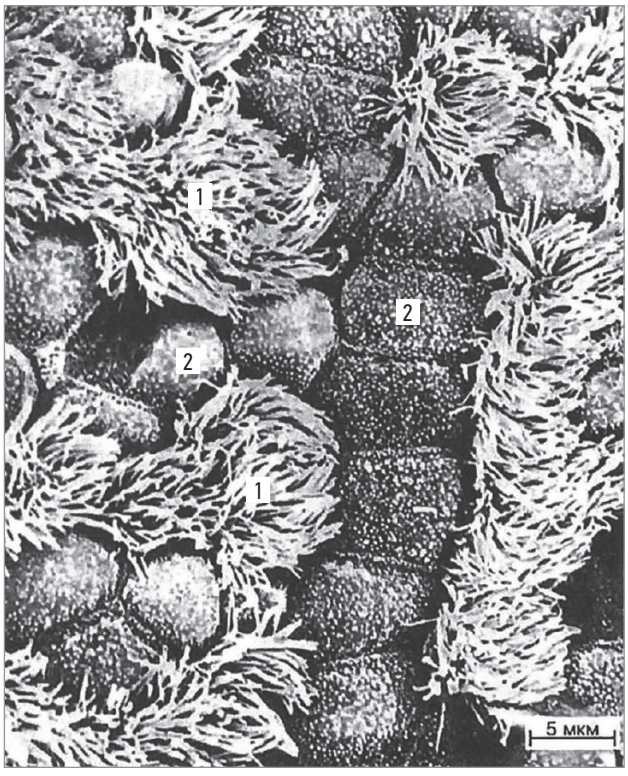


Рис. 5. Поверхность эпителиальной выстилки слизистой оболочки трахеи; × 4 400, электронная микрофотография (по Ерохину В.В., Романовой Л.К., 2000 [58])
Примечание: 1 – реснитчатые эпителиоциты; 2 – бокаловидные экзокриноциты.

Мелкие бронхи выстланы 2-рядным мерцательным эпителием, в составе которого появляются щеточные (каемчатые) клетки.

Терминальные бронхиолы имеют однорядный мерцательный эпителий, в котором содержатся реснитчатые, базальные, микроворсинчатые клетки. Начиная с терминальных бронхиол возрастает доля клеток Клара, которые здесь не только обезвреживают вредные вещества, но и путем секреции фосполипаз и протеаз предупреждают слипание стенок бронхиол (альвеолярных ходов и мешочков), а также разрастание соединительной ткани.

За ними начинаются респираторные отделы легкого, выполняющие газообменную функцию.

Респираторный отдел

Структурно-функциональной единицей респираторного отдела легкого является *ацинус* (рис. 6). Он представляет собой систему альвеол, расположенных в стенках респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и мешочков, которые осуществляют газообмен между кровью и воздухом [2]. Поверхность альвеол составляет > 99,5% всей площади внутренней поверхности легкого, оцениваемой у взрослого человека приблизительно в 100–150 м^2 [4, 59].

Респираторные бронхиолы выстланы однослойным кубическим эпителием. Реснитчатые клетки встречаются редко, клетки Клара – чаще других.

Альвеолярные ходы покрыты эпителием, который состоит главным образом из клеток Клара. Изредка встречаются реснитчатые и каемчатые клетки.

В очень узких стенках *альвеолярных мешочков* остается только один вид эпителиальных клеток – клетки Клара.

Альвеолы и межальвеолярные перегородки выстланы однослойным плоским альвеолярным эпителием, лежащим на базальной мембране, которая является общей для эпителия и эндотелия. Эпителиальные клетки здесь называются альвеолоцитами или пневмоцитами. В эпителии различают дифферонды респираторных альвеолоцитов (А-I) и секреторных альвеолоцитов (А-II) [1, 2, 5, 36, 49, 60]. Кроме того, у животных в альвеолах описаны альвеолоциты III типа (А-III) – микроворсинчатые (щеточные). У человека они изучены мало [58].

Альвеолоциты I типа (А-I) в норме составляют ≈ 10% клеток альвеолярного эпителия и покрывают 95% поверхности альвеол [49]. Они имеют неправильную уплощенно-вытянутую форму с небольшой ядросодержащей частью и очень протяженной

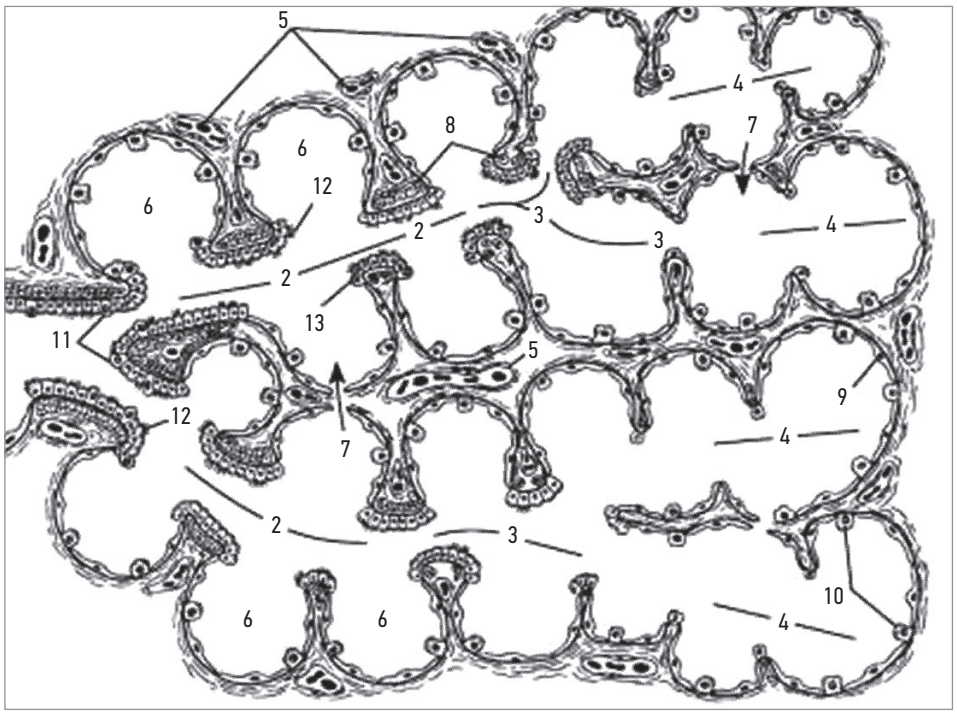


Рис. 6. Строение ацинуса легкого (по Афанасьеву Ю.И. и др., 2012 [2])
Примечание: 1 – респираторная бронхиола I порядка; 2 – респираторные бронхиолы II порядка; 3 – альвеолярные ходы; 4 – альвеолярные мешочки; 5 – кровеносные капилляры в межальвеолярной перегородке; 6 – альвеолы; 7 – поры между альвеолами; 8 – гладкомышечные клетки; 9 – альвеолоциты I типа; 10 – альвеолоциты II типа; 11 – клетки Клара; 12 – реснитчатые эпителиоциты; 13 – кубические эпителиоциты.

безъядерной областью, покрывающей большую часть альвеолярной стенки [61]. Толщина клеток в тех местах, где располагаются их ядра, достигает 5–6 мкм, тогда как в остальных участках она колеблется в пределах 0,2 мкм [47, 50]. На свободной поверхности цитоплазмы расположены очень короткие цитоплазматические выросты, обращенные в полость альвеол, что увеличивает общую площадь соприкосновения воздуха с поверхностью эпителия. Через цитоплазму этих клеток, где имеются мелкие митохондрии и пиноцитозные пузырьки, происходит газообмен. Своей безъядерной частью А-I соприкасаются с безъядерной частью эндотелиоцитов капилляров. Базальная мембрана эпителия вплотную соприкасается с базальной мембраной эндотелия кровеносного капилляра. При этом образуется достаточно тонкий барьер, в среднем 0,5 мкм, между кровью и воздухом – *аэрогематический барьер* (воздушно-кровяной барьер, альвеолярно-капиллярная мембрана), как показано на рис. 7Б [10, 32, 58]. Местами он утолщается за счет тонких прослоек рыхлой соединительной ткани [60].

Альвеолоциты II типа (А-II) составляют ≈ 18% альвеолярных клеток и покрывают 5% поверхности альвеол [49]. Они имеют кубическую форму и гораздо больший размер, чем А-I, в связи с чем их часто

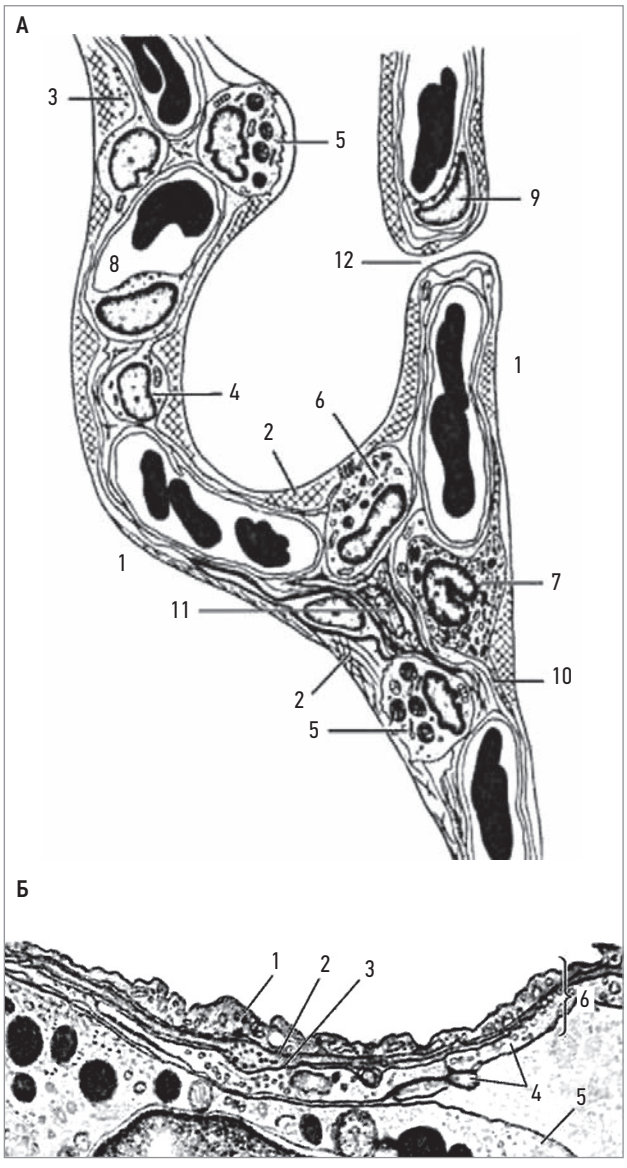


Рис. 7. Строение альвеол и межальвеолярных перегородок легкого крысы (по Кузнецову С.Л. и др., 2002 [10]): А – схематическое изображение; Б – электронная микрофотография; × 24 000
Примечание: на рис. 7А цифрами обозначены 1 – просвет альвеолы, 2 – сурфактант, 3 – гипофаза сурфактанта, 4 – альвеолоцит I типа, 5 – альвеолоцит II типа, 6 – альвеолярный макрофаг, 7 – макрофаг, 8 – просвет капилляра, 9 – эндотелиоцит, 10 – коллагеновые волокна, 11 – фибробласт, 12 – пора; на рис. 7Б цифрами обозначены 1 – альвеолоцит I типа, 2 – базальная мембрана альвеолоцита, 3 – базальная мембрана эндотелия капилляра, 4 – эндотелиоциты, 5 – цитоплазма гранулоцита в просвете гемокапилляра, 6 – воздушно-кровяной барьер.

называют большими эпителиоцитами. На свободной поверхности А-II расположены микроворсинки [62].

Основные функции А-II включают в себя следующие: секрецию поверхностно-активного вещества; репарацию альвеолярного эпителия в нормальных условиях и после повреждения; участие в транспорте трансэпителиальной жидкости из альвеол, а также в формировании врожденного иммунитета [49, 63, 64].

А-II – основные клетки альвеолярного эпителия, секретирующие сурфактантный альвеолярный комплекс [65]. В их цитоплазме помимо органелл, характерных для секретирующих клеток (развитая эндоплазматическая сеть, рибосомы, аппарат Гольджи, мультивезикулярные тельца), находятся осмиофильные пластинчатые тельца – цитофосфолипосомы, из которых затем формируется сурфактант и которые служат маркерами А-II [66].

А-II имеют гены, регулирующие синтез фосфолипидов [67–69]. Они могут быть идентифицированы в легких путем экспрессии 2 ферментов липидного метаболизма – синтетазы жирных кислот и стеароил-КоА-десатуразы-1, а также традиционных маркеров, таких как белок сурфактанта С (SP-C) [68, 70]. Клетки А-II экспрессируют и другие белки сурфактанта – SP-A, SP-B и SP-D, которые также выражены в бронхиолярных клетках Клара [71, 72].

А-II также могут транспортировать натрий (Na^+) и хлор для поддержания альвеолярного объема жидкости [73, 74]. В нормальных условиях А-II типа осуществляют резорбцию жидкости за счет транспортировки натрия через натриевые каналы, тем самым сохраняя альвеолы относительно свободными от жидкости [75].

А-II играют важную роль в формировании иммунного ответа на факторы внешней среды, такие как аэрополлютанты, токсины, бактерии и вирусы, попадающие в альвеолы с воздухом. Белки SP-A и SP-D – важные компоненты врожденной иммунной системы, они могут связываться с различными вирусами, бактериями и грибами [76, 77]. Например, вирус гриппа инфицирует главным образом А-II и не инфицирует А-I [78, 79]. В ответ на вирусную инфекцию А-II секретируют множество цитокинов, основными из них являются CXCL10, RANTES, IL-6 и -29, которые мобилизуют моноциты и активируют макрофаги и адаптивную иммунную систему [77]. А-II продуцируют интерферон-λ (INF-λ; IL-29), III тип INF. Уровень цитокинового ответа подобен реакции у альвеолярных макрофагов. Микробы могут быть распознаны патоген-распознающими рецепторами, такими как *Toll*-подобные рецепторы, которые в бронхиальных эпителиальных клетках представлены несколькими типами [77, 80]. Роль А-II в формировании врожденного иммунитета хорошо изучена. А сравнительно недавно было показано, что А-I типа имеют потенциальные иммуномодулирующие функции [81]. Они продуцируют провоспалительные цитокины, такие как TNF-α, IL-6 и IL-1β. Продукция цитокинов регулируется ренин-ангиотензиновой системой [82]. А-I более восприимчивы к острому повреждению легких, чем А-II [83]. В то же время они играют важную роль в защите мембраны от клеточного лизиса [84–87].

Плевра

Висцеральную и париетальную плевру покрывает *мезотелий* – однослойный однорядный плоский эпителий. Он образуется в процессе органогенеза из листков спланхнотома мезодермы. Клетки мезотелия – мезотелиоциты – плоские, имеют полигональную форму и неровные края (рис. 8). В той части, где в них располагается ядро, клетки более «толстые». Некоторые из них полиплоидные, т. е. содержат не 1, а 2 или даже 3 ядра. Среди мезотелиоцитов присутствуют малодифференцированные формы, способные к размножению. На свободной поверхности мезотелиальной клетки, направленной в плевральную полость, имеются микроворсинки длиной 3–5 мкм, которые препятствуют контакту париетальной и висцеральной плевры. Через мезотелий происходят выделение и всасывание серозной жидкости. Мезотелий создает условия для подвижности легких. В зависимости от состояния легкого мезотелиальные клетки становятся то плоскими, то высокими. Их гладкая поверхность обеспечивает легкое скольжение листков плевры во время экскурсии легких. Мезотелий препятствует образованию соединительнотканных спаек между листками плевры, развитие которых возможно при нарушении его целостности [1, 2, 10, 36, 88–91].

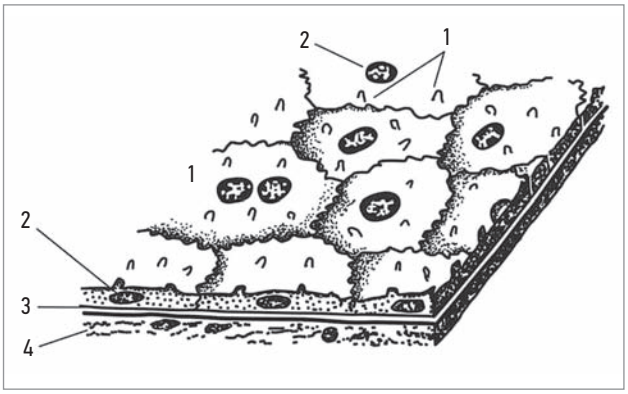


Рис. 8. Строение однослойного плоского эпителия – мезотелия (по Афанасьеву Ю.И. и др., 2012 [2])
Примечание: 1 – микроворсинки (каемка); 2 – ядро эпителиоцита; 3 – базальная мембрана; 4 – соединительная ткань.

Регенерация эпителия

Эпителиальным тканям присуща высокая способность к регенерации. Физиологическая регенерация воздухопроводящих органов протекает наиболее интенсивно в пределах слизистой оболочки [1, 17]. Однослойный эпителий постоянно обновляется. В любой временной интервал некоторое количество «состарившихся» клеток отмирает и слущивается и примерно такое же количество новых клеток по-

является в результате митотических делений и дифференцировки базальных (стволовых) клеток. Такая замена без нарушения непрерывности эпителиального слоя происходит благодаря универсальному процессу: отмирающие клетки не теряют связи с базальной мембраной практически до самого слущивания, которое происходит путем вытеснения отмершей клетки соседними по слою функционирующими клетками [1, 92].

Считалось, что только базальные клетки являются предшественниками для других эпителиальных клеток дыхательных путей, в т. ч. реснитчатых [7, 93]. Более поздние эксперименты доказали, что клетки Клара также могут дифференцироваться в реснитчатые эпителиоциты после повреждения ткани [94, 95].

А-II имеют высокую способность к пролиферации [36]. В нормальных условиях их жизненный цикл достаточно медленный. При этом в ответ на повреждение А-II начинают быстро делиться митозом, чтобы восстановить эпителий [49, 63]. В многочисленных исследованиях на моделях воспаления и окислительного повреждения легких у грызунов было продемонстрировано, что меченые А-II дифференцируются в А-I и А-II и в нормальных условиях, и в условиях повреждения [96–104]. В исследованиях культивируемых А-I типа *in vitro* был показан их высокий пролиферативный потенциал, что в естественных условиях повышает вероятность участия альвеолоцитов этого типа в репарации легких после повреждения [105–107].

Образование секрета

Современные представления об образовании секрета и мукоцилиарном транспорте базируются на результатах исследований *A.M. Lucas* и *L.C. Douglas*. Еще в 1934 г. авторы впервые показали, что значительную роль в транспорте слизи играют особые клеточные образования – реснички на апикальной поверхности клеток мерцательного эпителия, выстилающего практически всю поверхность дыхательных путей [108].

Образование слизистого секрета в эпителии в норме играет защитную роль [33]. Эпителий дыхательных путей постоянно подвергается воздействию широкого спектра агрессивных факторов окружающей среды, таких как бактерии, вирусы, аллергены, сигаретный дым и аэрополлютанты. Одним из основных факторов защиты является секреция слизи, которая, как на эскалаторе, перемещается непрерывно, днем и ночью, чтобы удалить бактерии и поллютанты из дыхательных путей [109]. У здоровых людей секреция слизи скудная и эффективный клиренс чужеродных факторов с поверхности эпителя позволяет защитить дыхательные пути без проявления каких-либо симптомов. Для индивида этот транспорт обычно остается незамеченным. Однако при хронических воспалительных заболеваниях дыхательных путей патологические реакции на внешние факторы бывают чрезмерно выражены и сопровождаются гиперсекрецией, что оказывает больше вреда, чем защиты [36].

Образование респираторного секрета начинается в альвеолах (рис. 9).

А-II типа синтезируют белки, фосфолипиды и углеводы – все они составляют ПАВ, входящие в сурфактантный альвеолярный комплекс (САК). Он включает 3 компонента: мембранный компонент, гипофазу (жидкий компонент) и резервный сурфактант – миелиноподобные структуры [2, 110]. В обычных физиологических условиях секреция ПАВ происходит по мерокринному типу, т. е. секреторные клетки постоянно выделяют секрет и при этом полностью сохраняют свою структуру. ПАВ предотвращают спадение альвеол во время выдоха и защищают их от микроорганизмов, содержащихся во вдыхаемом воздухе, а также препятствуют трансудации жидкости из капилляров межальвеолярных перегородок в альвеолы [111]. Последующие компоненты трахеобронхиального секрета формируются клетками Клара, бокаловидными клетками и перибронхиальными железами [109, 112].

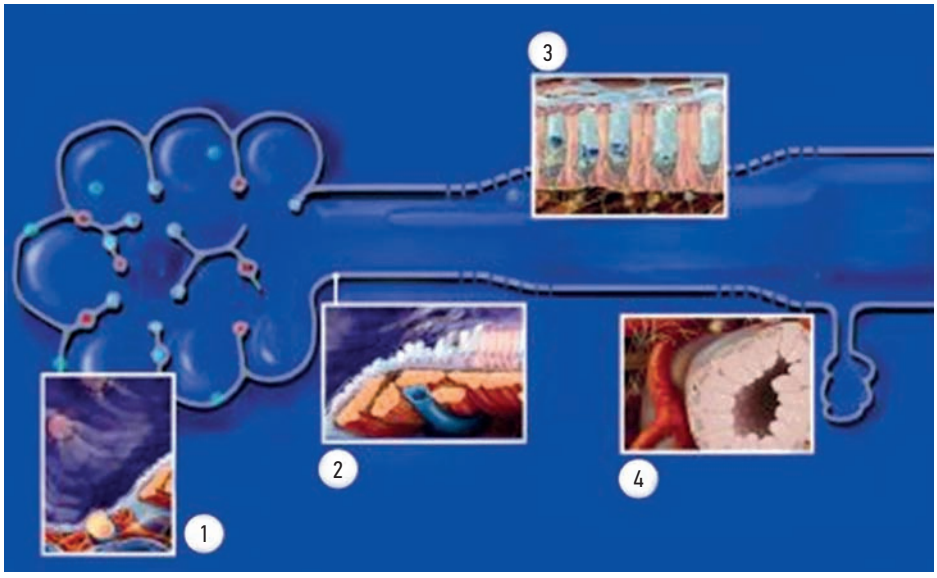


Рис. 9. Секреция слизи в респираторном тракте (по Wunderer H., 2009 [109])
Примечание: 1 – альвеолы; 2 – клетки Клара; 3 – бокаловидные клетки; 4 – перибронхиальные железы.

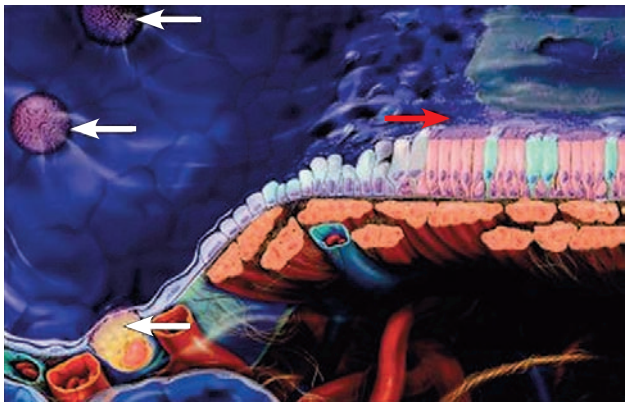


Рис. 10. Движение секрета от альвеол к мелким бронхам (по Wunderer H., 2009 [109])

Сформированный в альвеолах и альвеолярных протоках секрет перемещается к терминальной бронхиоле, имеющей эпителиальные структуры (рис. 10). В образовании секрета здесь принимают участие клетки Клара, которые продуцируют белки (SP-A, SP-B и SP-D), липиды и гликопротеины [23–25, 113]. Также клетки Клара участвуют в регуляции баланса жидкости, воздействуя на ионные каналы [30, 31]. Сурфактант, продуцируемый A-II (стрелки белого цвета на рис. 10), перемещается в зону бронхиол, смешивается с секретом клеток Клара и вспенивается в период вентиляции с образованием мелкопузырчатой структуры, заполняющей все промежутки между ресничками и ворсинками, – «пенного ковра» (стрелка красного цвета), по которому скользит бронхиальный секрет [109, 110, 112, 114].

В терминальных бронхиолах появляется однорядный мерцательный эпителий. В мелких бронхах мерцательный эпителий становится двухрядным, а далее, по направлению к проксимальным отделам дыхательных путей, – многорядным. В образовании трахеобронхиального секрета принимают участие бокаловидные клетки и перибронхиальные железы. Снижение количества бронхиальных желез и бокаловидных клеток к периферии и их отсутствие дистальнее мерцательного эпителия имеет смысл, так как это предотвращает ток слизи назад в альвеолярные ходы и альвеолы [36, 115].

В норме бронхиальный секрет в просвете трахеи и бронхов располагается 2 слоями: 1) жидкая фаза (золь), покрывающая эпителий и заполняющая все перицилиарное пространство; 2) гелеобразный слой слизи (гель), выстилающий эту жидкую фазу, скользящий по ней и соприкасающийся только с верхушками ресничек [116–118].

Гель-фаза локализована на окончаниях ресничек в виде голубых «блинчиков/бляшек» (стрелка белого цвета на рис. 11А). Тонкий слой сурфактанта отделяет перицилиарный и гелевые слои слизи и препятствует прилипанию вязкого геля к окончаниям ресничек (рис. 11Б). Хорошо видно расположение микроворсинок (стрелки черного цвета на рис. 11Б) и ресничек [109, 112].

Колебательные движения ресничек осуществляются в жидкой фазе, а их верхушки, контактирующие со слизью, передвигают ее в проксимальном направлении из глубины легких к глотке [36]. Благодаря сокращениям ресничек слизь перемещается вместе с захваченными частицами окружающей среды, которые осаждаются на поверхности эпителия. По мере того, как поверхностный слой слизи поднимается по воздухоносным путям, общий периметр дыхательных путей заметно уменьшается, а большая часть жидкости реабсорбируется [4, 119–121].

Образование секрета в дыхательных путях происходит в результате сложного сочетания процессов транссудации плазменных компонентов крови, секреторной деятельности бронхиального эпителия и высвобождения различных белков и медиаторов из присутствующих в просвете и стенках воздухонос-

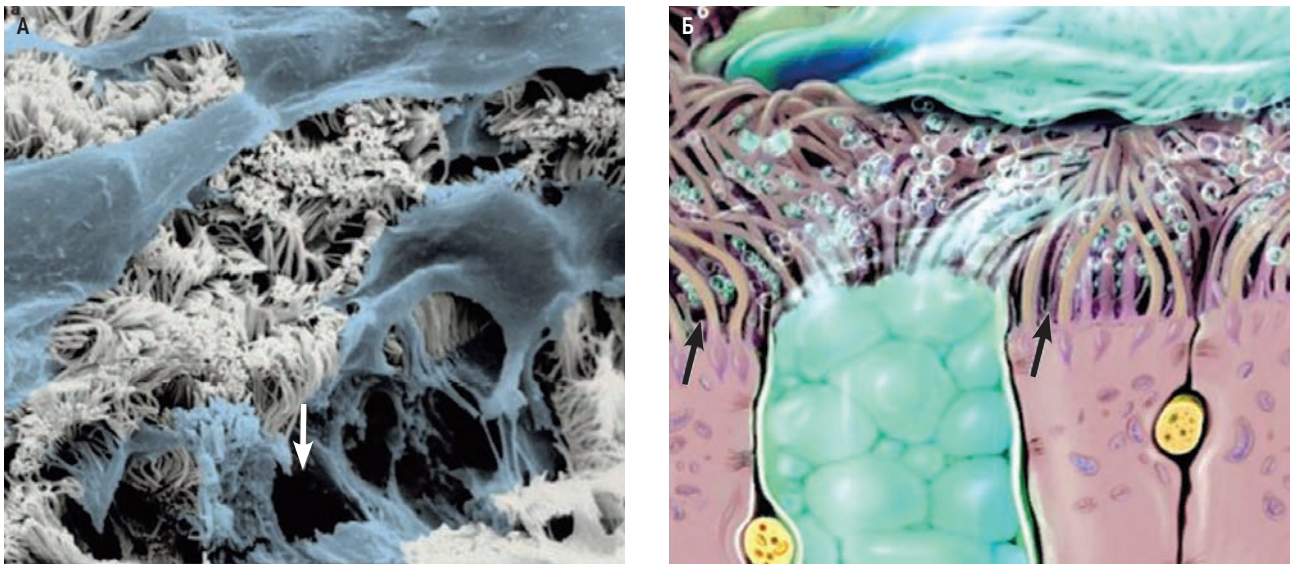


Рис. 11. Расположение слоев золь- и гель-фаз: А – сканирующая электронная микроскопия; × 4 000; Б – схема (по Wunderer H., 2009 [109])

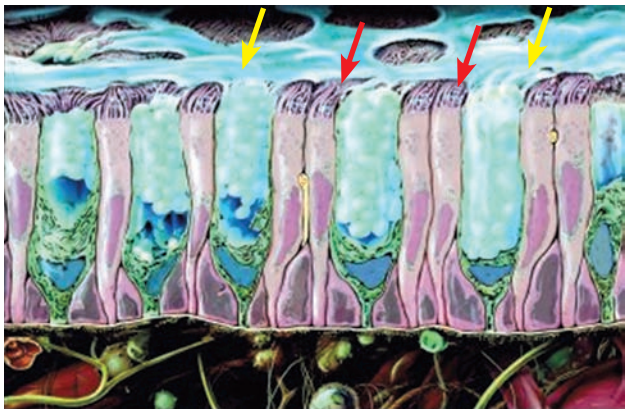


Рис. 12. Схема строения слизистой и формирования секрета бокаловидными клетками и бронхиальными железами (по Wunderer H., 2009 [109])

ных путей подвижных клеток (нейтрофилов, тучных клеток, лимфоцитов, альвеолярных макрофагов) [33, 116, 122].

Адекватные реологические свойства слизи обеспечиваются балансом ее компонентов. Золь-фаза является растворимой и представляет собой кристаллоидно-коллоидный раствор, в состав которого входят: вода (85–95%), соли, белки (альбумин, лизоцим, лактоферрин, иммуноглобулины, трансферрин), ферменты и другие биологически активные вещества, поступающие как из крови в процессе транссудации, так и образующиеся локально из бокаловидных клеток эпителия [122–124]. Нерастворимая гель-фаза состоит из бронхиальной слизи, продуцируемой преимущественно перибронхиальными железами и в меньшей степени – бокаловидными клетками трахеобронхиального эпителия. Именно поэтому слой слизи, выстилающий воздухоносные пути, в норме утолщается в проксимальном направлении. В свою очередь, бронхиальная слизь формируется муцинами (MUC) – макромолекулярными гликопротеинами с высокой молекулярной массой, которые являются ключевыми компонентами секреторных клеток слизистой и составляют 60–70% твердого остатка бронхиального секрета [34, 125].

Сформированные адгезивные массы (стрелки желтого цвета на рис. 12) собираются в «блинчики/бляшки» на поверхности ресничек, которые колеблются в золь-фазе. Между ресничками присутствует вспененный сурфактант («пенный ковер»), по которому адгезивный слой – гель-фаза (стрелки красного цвета) скользит в сторону ротовой полости [109, 112].

Бронхиальные железы располагаются в подслизистом слое бронхов (рис. 13). Они секретируют воду, электролиты и MUC в просвет дыхательных путей. Изучение механизмов регуляции секреции *in vivo* и *in vitro* показало, что высвобождение слизи модулируется различными нейротрансмиттерами (включая холинергические, адренергические и пептидергические передатчики) и воспалительными медиаторами, такими как гистамин, фактор активации тромбоцитов и эйкозаноиды [120, 121, 126–130].

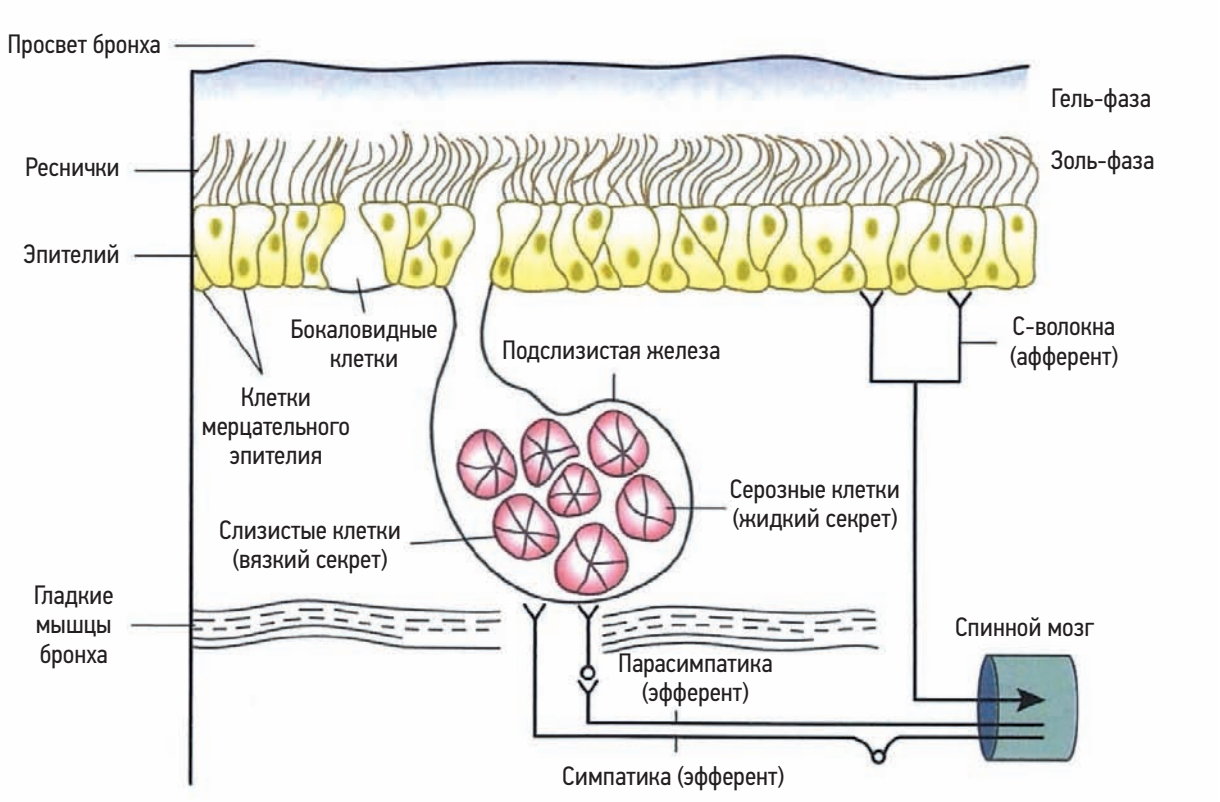


Рис. 13. Схема строения стенки бронха, формирования секрета бокаловидными клетками и бронхиальными железами (по Murray J., 1986 [119])

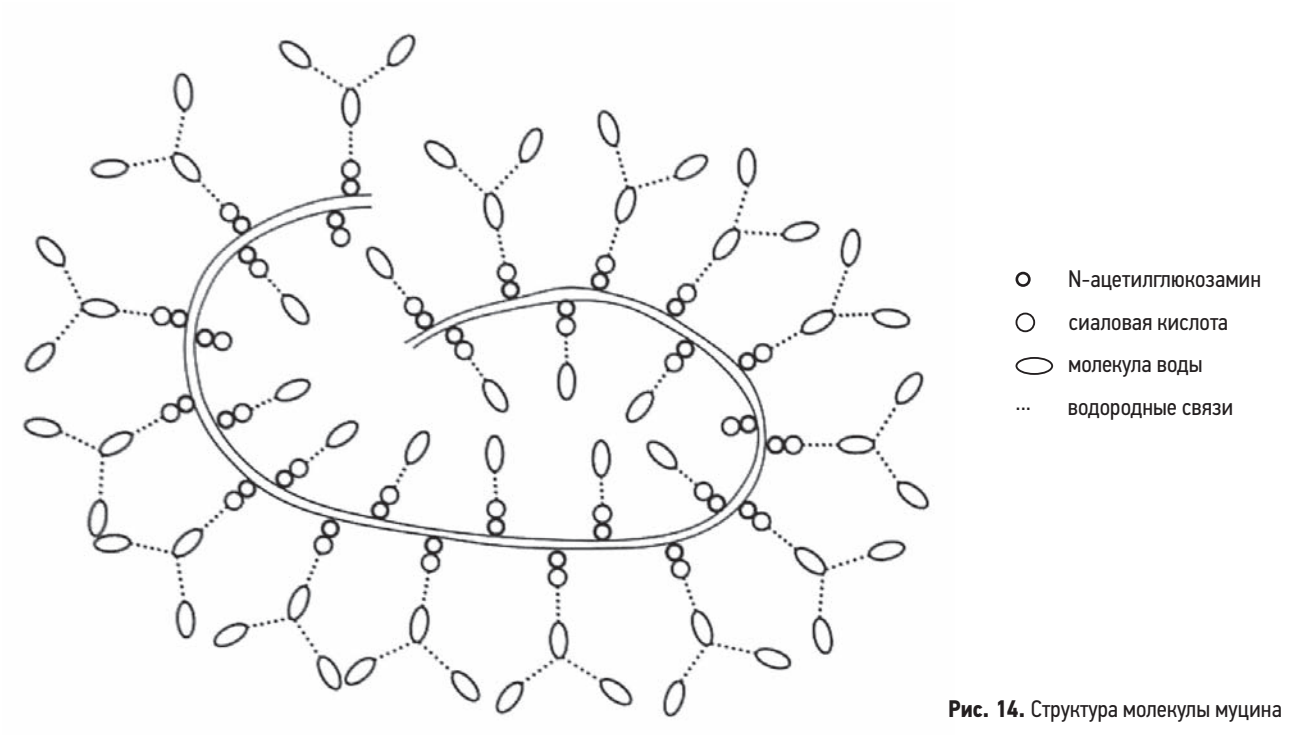


Рис. 14. Структура молекулы муцина

MUC бронхиального секрета продуцируются слизистыми трубочками в подслизистых железах в крупных дыхательных путях и бокаловидными клетками, расположенными в поверхностном эпителии в крупных и мелких дыхательных путях. Они богаты углеводами и содержат 10–20% аминокислот и 80–90% длинных цепей полисахаридов [35, 131]. Макромолекула MUC (рис. 14) представляет собой полипептидную спираль, скрепленную дисульфидными связями, на которой фиксируются до 200 полисахаридных цепей с обращенными наружу активными группами, придающими муцинам свойства полианионов [58, 132].

Кольцевидная структура молекул MUC позволяет им сжиматься, обеспечивая эластичность бронхиального секрета. В клетках они плотно упакованы внутри гранул. Во время экзоцитоза клетки секретируют содержимое гранул в сгущенной форме, и секретируемые MUC подвергаются быстрой гидратации с образованием геля с необычными вязкоупругими свойствами, которые обеспечивают взаимодействие с ресничками и осуществление мукоцилиарного клиренса. Различные MUC имеют очень разные биофизические свойства. Сложная структура муцинов определяет их функции. В настоящее время клонированы гены приблизительно 19 MUC. Они разделены на 2 группы: мембранно-связанные и гелеобразующие секретируемые MUC [133–135].

В легких человека присутствует MUC5 [136–138]. В норме MUC5B вырабатывается в дыхательных путях железистыми клетками [139], но при различных заболеваниях легких его начинают продуцировать и эпителиальные клетки (рис. 15).

Гиперсекреция слизи в дыхательных путях является признаком целого ряда серьезных заболеваний органов дыхания, в т. ч. бронхиальной астмы (БА), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и муковисцидоза. Хотя каждое из этих заболеваний имеет различные воспалительные реакции в дыхательных путях с определенным фенотипом гиперсекреции слизи [121, 136, 140–142].

При воспалительных заболеваниях дыхательных путей преобладает секреция двух муцинов: MUC5AC преимущественно секретируется бокаловидными клетками эпителия дыхательных путей [143–148], MUC5B – слизистыми клетками подслизистых желез [143, 144, 149–151]. MUC5AC более подвержен протеолитической деградации, чем MUC5B [152–164]. MUC5B и MUC5AC в значительном количестве вырабатываются эпителиальными клетками дыхательных путей при муковисцидозе [139, 155, 156]. При БА преобладает продукция MUC5B, а при ХОБЛ – MUC2 [136].

MUC улавливают чужеродные вещества, такие как поллютанты или бактерии. Гелеподобная структура нерастворимой фракции бронхиального секрета является естественным фильтром, на котором задерживаются взвешенные частицы, патогенные микроорганизмы и аэрополлютанты [133]. Однако главная функция бронхиального секрета – выведение адсорбированных частиц из воздухоносных путей посредством мукоциллиарного транспорта [10, 157].

Эпителиальные клетки, выстилающие дыхательные пути и подслизистые железы играют важную роль в формировании иммунного ответа, обеспечивая продуцирование *Toll*-подобных рецепторов, осуществляющих идентификацию патоген-ассоциированных молекулярных структур [158]. Активация *Toll*-подобных рецепторов приводит к формированию нисходящих сигнальных каскадов, которые запускают секрецию MUC, мобилизацию

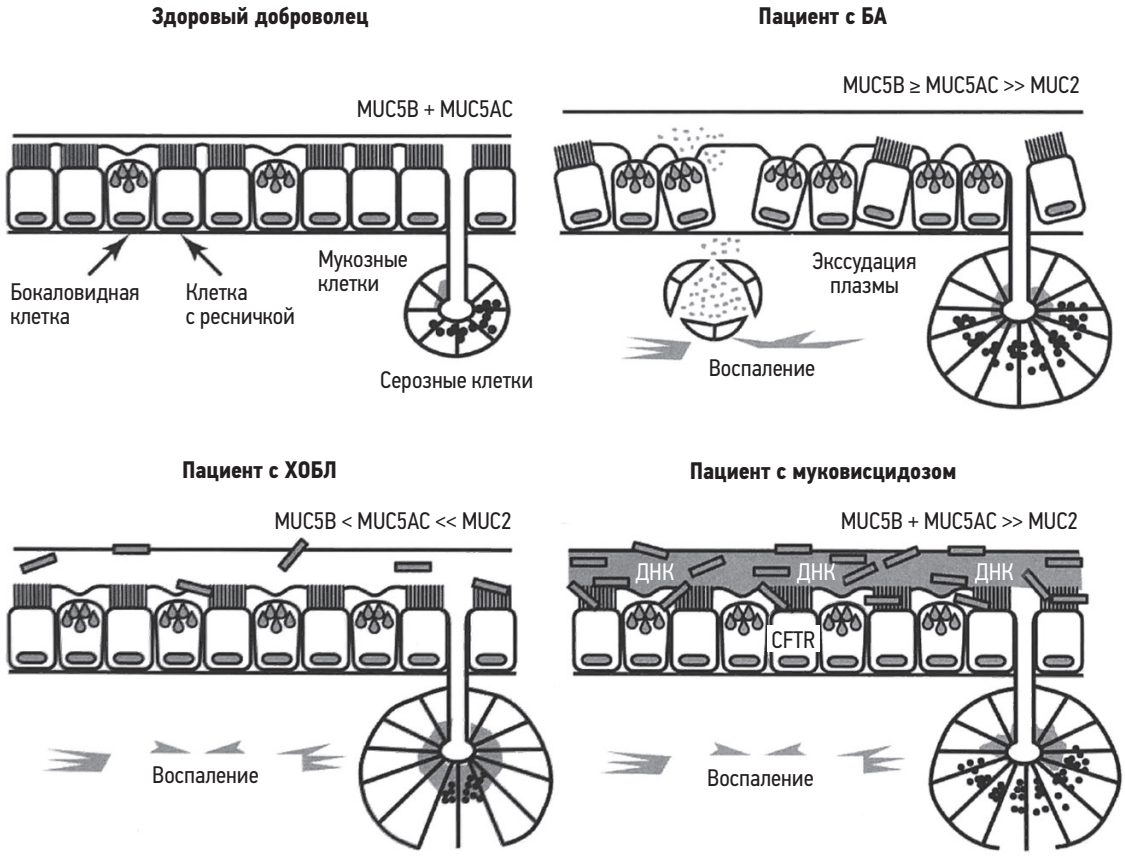


Рис. 15. Различия в формировании муцинов у здоровых людей и пациентов с различной патологией (по D.F. Rogers, 2007 [136])
Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; CFTR – муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости.

лейкоцитов, выработку антимикробных пептидов и другие процессы с целью репарации повреждения [159–163].

При гиперсекреторных заболеваниях множественные стимулы могут увеличивать выработку слизи и вызывать клинические обострения. У больных с тяжелой БА, муковисцидозом и ХОБЛ гиперпродукция муцинов может привести к обструкции дыхательных путей, а иногда к их обтурации и последующей смерти [143–146, 153, 164, 165].

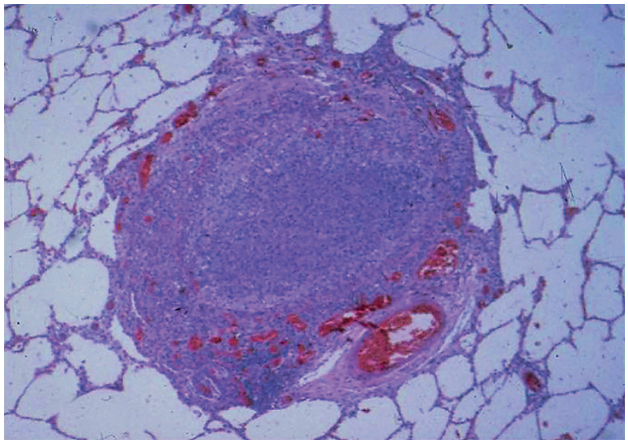


Рис. 16. Слизистая пробка в терминальной бронхиоле у пациента с муковисцидозом; обтурированная бронхиола окружена альвеолами (по Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine, 2015 [36])

Заключение

Эпителий дыхательных путей является однослойным (все эпителиоциты связаны с базальной мембраной), многорядным (ядра эпителиоцитов располагаются в несколько рядов: клетки по высоте различны, но все они контактируют, хотя бы узкой ножкой, с базальной мембраной, поэтому их ядра оказываются на разных уровнях), призматическим (по форме и высоте клеток), реснитчатым (мерцательным; на апикальной поверхности клеток имеются специальные структуры – микроворсинки или реснички).

Альвеолярный эпителий представлен альвеолоцитами 2 типов (А-I и А-II). А-I обеспечивают эффективную диффузию газов путем формирования тонкого клеточного барьера. А-II являются основными секретирующимим клетками альвеолярного эпителия, вырабатывающими легочный сурфактант. Кроме того, они поддерживают оптимальный альвеолярный слой жидкости за счет регулирования транспорта ионов и воды, защищают от вдыхаемых токсинов и возбудителей болезни, а также осуществляют репарацию альвеолярного эпителия после повреждения легких или воспаления благодаря способности к пролиферации.

Так как эпителий дыхательных путей расположен на их поверхности, он играет важную роль в защитной системе. Образование секрета обеспечивает

очищение с помощью кашля и мукоцилиарного клиренса от факторов внешней среды, находящихся во вдыхаемом воздухе. У здоровых людей секреция слизи незначительная, этот процесс происходит бессимптомно и без видимых патологических изменений. Гиперсекреция слизи является патофизиологическим механизмом развития таких хронических заболеваний, таких как БА, ХОБЛ и муковисцидоз. Хотя их причины различны, сходства в происходящих клеточных реакциях, в т. ч. гиперсекреция слизи, позволяют предположить наличие общих механизмов. Понимание таких механизмов, лежащих в основе перечисленных заболеваний, может быть полезно в терапии.

Литература

1. Кузнецов С.Л., Мушкамбаров Н.Н. Гистология, цитология и эмбриология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. С. 44–45, 115–124, 455–471.

2. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., Котовский Е.Ф., и др. Гистология, эмбриология, цитология. М.: Медицина, 2012.

3. Warburton D, El-Hashash A, Carraro G, et al: Lung organogenesis. Curr Top Dev Biol 90:73–158, 2010.

4. Weibel ER: Morphometry of the lung, New York, 1963, Academic Press.

5. Burri PH: Structural aspects of postnatal lung development — alveolar formation and growth. Biol Neonate 89: 313–322, 2006.

6. Weibel ER: Lung cell biology. In AP F, editor: Handbook of physiology, vol 1, The respiratory system, Baltimore, 1985, Williams & Wilkins. 47–91.

7. Breeze RG, Wheeldon EB: The cells of the pulmonary airways. Am Rev Respir Dis 116:705–777, 1977.

8. Murray JF. The Normal Lung: The Basis for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Disease. Philadelphia: W.B.Saunders, 1986; p. 23–82.

9. Agusti C, Takeyama K, Cardell LO, et al: Goblet cell degranulation after antigen challenge in sensitized guinea pigs: Role of neutrophils. Am J Respir Crit Care Med 158: 1253–1258, 1998.

10. Кузнецов С.Л., Мушкамбаров Н.Н., Горячкина В.Л. Атлас по гистологии, цитологии и эмбриологии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2002. С. 56–59, 264–276.

11. Cutz E: Neuroendocrine cells of the lung. An overview of morphologic characteristics and development. Exp Lung Res 3: 185–208, 1982.

12. Weibel ER: It takes more than cells to make a good lung. Am J Respir Crit Care Med 187: 342–346, 2013.

13. Greenwood MF, Holland P: The mammalian respiratory tract surface. A scanning electron microscopic study. Lab Invest 27: 296–304, 1972.

14. Plopper CG, Hill LH, Mariassy AT: Ultrastructure of the nonciliated bronchiolar epithelial (Clara) cell of mammalian lung. III. A study of man with comparison of 15 mammalian species. Exp Lung Res 1:171–180, 1980.

15. Plopper CG, Hyde DM, Buckpitt AR: Clara cells. In Crystal RG, West JB, Barnes PJ, et al, editors: The lung: scientific foundations, vol 1, New York, 1991, Raven Press. P. 215–228.

16. Boers JE, Ambergen AW, Thunnissen FB: Number and proliferation of Clara cells in normal human airway epithelium. Am J Respir Crit Care Med 159: 1585–1591, 1999.

17. Plopper CG, Hyde DM: Comparative biology of the normal lung. Treatise on pulmonary toxicology, vol 1, Boca Raton, 1992, Informa Health Care. P. 85–92.

18. Ji CM, Plopper CG, Pinkerton KE: Clara cell heterogeneity in differentiation: correlation with proliferation, ultrastructural composition, and cell position in the rat bronchiole. Am J Respir Cell Mol Biol 13: 144–151, 1995.

19. Boyd MR: Evidence for the Clara cell as a site of cytochrome P450- dependent mixed-function oxidase activity in lung. Nature 269: 713–715, 1977.

20. Devereux TR, Domin BA, Philpot RM: Xenobiotic metabolism by isolated pulmonary cells. Pharmacol Ther 41: 243–256, 1989.

21. Buckpitt A, Chang AM, Weir A, et al: Relationship of cytochrome P450 activity to Clara cell cytotoxicity. IV. Metabolism of naphthalene and naphthalene oxide in microdissected airways from mice, rats, and hamsters. Mol Pharmacol 47: 74–81, 1995.

22. Watt KC, Plopper CG, Weir AJ, et al: Cytochrome P450 2E1 in rat tracheobronchial airways: response to ozone exposure. Toxicol Appl Pharmacol 149: 195–202, 1998.

23. Yoneda K: Ultrastructural localization of phospholipases in the Clara cell of the rat bronchiole. Am J Pathol 93: 745–750, 1978.

24. Walker SR, Williams MC, Benson B: Immunocytochemical localization of the major surfactant apoprotein in type II cells, Clara cells, and alveolar macrophages of rat lung. J Histochem Cytochem 34: 1137–1148, 1986.

25. Miller YE, Walker SR, Spencer JR, et al: Monoclonal antibodies specific for antigens expressed by rat type II alveolar epithelial and nonciliated bronchiolar cells. Exp Lung Res 15: 635–649, 1989.

26. Kim S, Shim JJ, Burgel PR, et al: IL-13-induced Clara cell secretory protein expression in airway epithelium: Role of EGFR signaling pathway. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 283: L67-L75, 2002.

27. Massaro G: Nonciliated bronchiolar epithelial (Clara) cells. In Massaro D, editor: Lung biology in health and disease. Lung cell biology, vol 41, New York, 1989, Marcel-Dekker. P. 81–114.

28. Peão MN, Aguas AP, de Sa CM, et al: Anatomy of Clara cell secretion: surface changes observed by scanning electron microscopy. J Anat 182: 377–388, 1993.

29. Cardoso WV, Sekhon HS, Hyde DM, et al: Collagen and elastin in human pulmonary emphysema. Am Rev Respir Dis 147: 975–981, 1993.

30. Van Scott MR, Hester S, Boucher RC: Ion transport by rabbit nonciliated bronchiolar epithelial cells (Clara cells) in culture. Proc Natl Acad Sci USA 84: 5496–5500, 1987.

31. Van Scott MR, Davis CW, Boucher RC: Na+ and Cl-transport across rabbit nonciliated bronchiolar epithelial (Clara) cells. Am J Physiol 256: C893–C901, 1989.

32. Чучалин А.Г. Респираторная медицина. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 23–41, 131–174.

33. Richardson P.S., Peatfield A.S. Protection of the respiratory tract - mucus production: a review // J. Royal Soc. Med. 1980. 73: 123–126.

34. Widdicombe JG: Airway mucus. Eur Respir J 2(2): 107–115, 1989.

35. Lamblin G, Aubert JP, Perini JM, et al: Human respiratory mucins. Eur Respir J 5(2): 247–256, 1992.

36. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine / Ed.-in-chief, V. Courtney Broaddus ; ed. Robert J. Mason, Joel D. Ernst, Talmadge E. King Jr., Stephen C. Lazarus, John F. Murray, Jay A. Nadel, Arthur S. Slutsky; thoracic imaging editor, Michael B. Gotway. 6th edition. P. 3–30, 134–148, 150–167.

37. Gumbiner B: Structure, biochemistry, and assembly of epithelial tight junctions. Am J Physiol 253: C749–C758, 1987.

38. Taylor AE, Guyton AC, Bishop VS: Permeability of the alveolar membrane to solutes. Circ Res 16: 353–362, 1965.

39. Schneeberger EE, Karnovsky MJ: Substructure of intercellular junctions in freeze-fractured alveolar-capillary membranes of mouse lung. Circ Res 38: 404–411, 1976.

40. Williams MC: Freeze-fracture studies of tubular myelin and lamellar bodies in fetal and adult rat lungs. J Ultrastruct Res 64: 352–361, 1978.

41. Koval M: Claudin heterogeneity and control of lung tight junctions. Annu Rev Physiol 75: 551–567, 2013.

42. Hu YJ, Wang YD, Tan FQ, et al: Regulation of paracellular permeability: factors and mechanisms. Mol Biol Rep 40: 6123–6142, 2013.

43. Schneeberger EE, McCarthy KM: Cytochemical localization of Na+- K+-ATPase in rat type II pneumocytes. J Appl Physiol 60: 1584–1589, 1986.

44. Dejana E, Tournier-Lasserve E, Weinstein BM: The control of vascular integrity by endothelial cell junctions: molecular basis and pathological implications. Dev Cell 16: 209–221, 2009.

45. Lampugnani MG: Endothelial cell-to-cell junctions: adhesion and signaling in physiology and pathology. Cold Spring Harb Perspect Med 2(10): pii:a006528, 2012.

46. Collinet C, Lecuit T: Stability and dynamics of cell-cell junctions. Prog Mol Biol Transl Sci 116: 25–47, 2013.

47. Low FN: Electron microscopy of the rat lung. Anat Rec 113: 437–449, 1952.

48. Johnson LN, Koval M: Cross-talk between pulmonary injury, oxidant stress, and gap junctional communication. Antioxid Redox Signal 11: 355–367, 2009.

49. Stone KC, Mercer RR, Gehr P, et al: Allometric relationships of cell numbers and size in the mammalian lung. Am J Respir Cell Mol Biol 6: 235–243, 1992.

50. Weibel ER: The mystery of "non-nucleated plates" in the alveolar epithelium of the lung explained. Acta Anat (Basel) 78: 425–443, 1971.

51. Dahlin K, Mager EM, Allen L, et al: Identification of genes differentially expressed in rat alveolar type i cells. Am J Respir Cell Mol Biol 31: 309–316, 2004.

52. Gonzalez R, Yang YH, Griffin C, et al: Freshly isolated rat alveolar type I cells, type II cells, and cultured type II cells have distinct molecular phenotypes. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 288: L179–L189, 2005.

53. Frank JA: Claudins and alveolar epithelial barrier function in the lung. Ann N Y Acad Sci 1257:175–183, 2012.

54. LaFemina MJ, Rokkam D, Chandrasena A, et al: Keratinocyte growth factor enhances barrier function without altering claudin expression in primary alveolar epithelial cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 299: L724–L734, 2010.

55. Damiano VV, Cohen A, Tsang AL, et al: A morphologic study of the influx of neutrophils into dog lung alveoli after lavage with sterile saline. Am J Pathol 100: 349–364, 1980.

56. Walker DC, Behzad AR, Chu F: Neutrophil migration through preexisting holes in the basal laminae of alveolar capillaries and epithelium during streptococcal pneumonia. Microvasc Res 50: 397–416, 1995.

57. Horsfield K, Cumming G: Morphology of the bronchial tree in man. J Appl Physiol 24: 373–383, 1968.

58. Ерохин В.В., Романова Л.К. Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2000.

59. Mercer RR, Russell ML, Roggli VL, et al: Cell number and distribution in human and rat airways. Am J Respir Cell Mol Biol 10: 613–624, 1994.

60. Burri PH: Structural aspects of prenatal and postnatal development and growth of the lung. In McDonald JA, editor: Lung growth and development, New York, Basel, Hong Kong, 1997, Marcel Dekker. P. 1–35.

61. Dobbs LG, Johnson MD, Vanderbilt J, et al: The great big alveolar TI cell: evolving concepts and paradigms. Cell Physiol Biochem 25: 55–62, 2010.

62. Mason RJ: Biology of alveolar type II cells. Respirology. 2006 Jan; Suppl: S12–S15.

63. Fehrenbach H: Alveolar epithelial type II cell: defender of the alveolus revisited. Respir Res 2: 33–46, 2001.

64. Castranova V, Rabovsky J, Tucker JH, Miles PR: The alveolar type II epithelial cell: a multifunctional pneumocyte. Toxicol Appl Pharmacol. 1988 May; 93(3): 472–483.

65. Goss V, Hunt AN, Postle AD: Regulation of lung surfactant phospholipid synthesis and metabolism. Biochim Biophys Acta 1831(2): 448–458: 2013.

66. Mason RJ, Dobbs LG, Greenleaf RD, et al: Alveolar type II cells. Fed Proc 36:2697–2702, 1977.

67. Batenburg JJ: Surfactant phospholipids: synthesis and storage. Am J Physiol 262: L367–L385, 1992.

68. Mason RJ, Pan T, Edeen KE, et al: Keratinocyte growth factor and the transcription factors C/EBPα, C/EBPδ, and SREBP-1c regulate fatty acid synthesis in alveolar type II cells. J Clin Invest 112: 244–255, 2003.

69. Ballard PL, Lee JW, Fang X, et al: Regulated gene expression in cultured type ii cells of adult human lung. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 299: L36–L50, 2010.

70. Chang Y, Edeen K, Lu X, et al: Keratinocyte growth factor induces lipogenesis in alveolar type ii cells through a sterol regulatory element binding protein-1c-dependent pathway. Am J Respir Cell Mol Biol 35: 268–274, 2006.

71. Akiyama J, Hoffman A, Brown C, et al: Tissue distribution of surfactant proteins A and D in the mouse. J Histochem Cytochem 50: 993–996, 2002.

72. Stahlman MT, Gray ME, Hull WM, et al: Immunolocalization of surfactant protein-D (SP-D) in human fetal, newborn, and adult tissues. J Histochem Cytochem 50:651–660, 2002.

73. Mason RJ, Williams MC, Widdicombe JH, et al: Transepithelial transport by pulmonary alveolar type II cells in primary culture. Proc Natl Acad Sci USA 79: 6033–6037, 1982.

74. Sugahara K, Caldwell JH, Mason RJ: Electrical currents flow out of domes formed by cultured epithelial cells. J Cell Biol 99: 1541–1546, 1984.

75. O'Brodovich H, Yang P, Gandhi S, et al: Amiloride-insensitive Na+ and fluid absorption in the mammalian distal lung. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 294: L401–L408, 2008.

76. Qian Z, Travanty EA, Oko L, et al: Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus. Am J Respir Cell Mol Biol 48: 742–748, 2013.

77. Wang J, Nikrad MP, Phang T, et al: Innate immune response to influenza a virus in differentiated human alveolar type II cells. Am J Respir Cell Mol Biol 45: 582–591, 2011.

78. Weinheimer VK, Becher A, Tonnies M, et al: Influenza a viruses target type II pneumocytes in the human lung. J Infect Dis 206: 1685–1694, 2012.

79. Kumar PA, Hu Y, Yamamoto Y, et al: Distal airway stem cells yield alveoli in vitro and during lung regeneration following H1N1 influenza infection. Cell 147: 525–538, 2011.

80. Tolle LB, Standiford TJ: Danger-associated molecular patterns (damps) in acute lung injury. J Pathol 229: 145–156, 2013.

81. Yamamoto K, Ferrari JD, Cao Y, et al: Type I alveolar epithelial cells mount innate immune responses during pneumococcal pneumonia. J Immunol 189: 2450–2459, 2012.

82. Wong MH, Chapin OC, Johnson MD: Lps-stimulated cytokine production in type I cells is modulated by the renin-angiotensin system. Am J Respir Cell Mol Biol 46: 641–650, 2012.

83. Bachofen M, Weibel ER: Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. Clin Chest Med 3: 35–56, 1982.

84. Campbell L, Hollins AJ, Al-Eid A, et al: Caveolin-1 expression and caveolae biogenesis during cell transdifferentiation in lung alveolar epithelial primary cultures. Biochem Biophys Res Commun 262: 744–751, 1999.

85. Parton RG, del Pozo MA: Caveolae as plasma membrane sensors, protectors and organizers. Nat Rev Mol Cell Biol 14: 98–112, 2013. 44.

86. Godin LM, Vergen J, Prakash YS, et al: Spatiotemporal dynamics of actin remodeling and endomembrane trafficking in alveolar epithelial type I cell wound healing. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 300: L615–L623, 2011.

87. Wang S, Singh RD, Godin L, et al: Endocytic response of type I alveolar epithelial cells to hypertonic stress. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 300: L560–L568, 2011.

88. Agostoni E, Miserocchi G, Bonanni MV: Thickness and pressure of the pleural liquid in some mammals. Respir Physiol 6: 245–256, 1969.

89. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Bastacky J, et al: No evidence for mesothelial cell contact across the costal pleural space of sheep. J Appl Physiol 70: 123–134, 1991.

90. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Roos PJ, et al: Structure, blood supply, and lymphatic vessels of the sheep's visceral pleura. Am J Anat 165: 277–294, 1982.

91. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Staub NC: The structure of the parietal pleura and its relationship to pleural liquid dynamics in sheep. Anat Rec 208: 401–409, 1984.

92. Boucher RC, Van Scott MR, Willumsen N, et al: 3. Epithelial injury. Mechanisms and cell biology of airway epithelial injury. Am Rev Respir Dis 138: S41–S44, 1988.

93. Lane BP, Gordon R: Regeneration of rat tracheal epithelium after mechanical injury. Proc Soc Exp Biol Med 145: 1139–1144, 1974.

94. Keenan KP, Combs JW, McDowell EM: Regeneration of hamster tracheal epithelium after mechanical injury. I. Focal lesions: quantitative morphologic study of cell proliferation. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol 41: 193–214, 1982.

95. Hook GE, Brody AR, Cameron GS, et al: Repopulation of denuded tracheas by Clara cells isolated from the lungs of rabbits. Exp Lung Res 12: 311–329, 1987.

96. Barkauskas CE, Cronce MJ, Rackley CR, et al: Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung. J Clin Invest 123: 3025–3036, 2013.

97. Rock JR, Barkauskas CE, Cronce MJ, etal: Multiple stromal populations contribute to pulmonary fibrosis without evidence for epithelial to mesenchymal transition. Proc Natl Acad Sci U S A 108: E1475–E1483, 2011.

98. Weiss DJ, Bates JH, Gilbert T, et al: Stem cells and cell therapies in lung biology and diseases: conference report. Ann Am Thorac Soc 10: S25–S44, 2013.

99. Evans MJ, Cabral LJ, Stephens RJ, et al: Renewal of alveolar epithelium in the rat following exposure to no2. Am J Pathol 70: 175–198, 1973.

100. Evans MJ, Cabral LJ, Stephens RJ, et al: Transformation of alveolar type ii cells to type i cells following exposure to nitrogen dioxide. Exp Mol Pathol 22: 145–150, 1975.

101. Adamson IYR, Bakowska J: Relationship of keratinocyte growth factor and hepatocyte growth factor levels in rat lung lavage fluid to epithelial cell regeneration after bleomycin. Am J Pathol 155: 949–954, 1999.

102. Adamson IYR, Bowden DH: The type 2 cell as progenitor of alveolar epithelial regeneration. Lab Invest 30: 35–42, 1974.

103. Adamson IYR, Hedgecock C, Bowden DH: Epithelial cell-fibroblast interactions in lung injury and repair. Am J Pathol 137: 385–392, 1990.

104. Kikkawa Y, Yoneda K: The type II epithelial cells of the lung. I. Method of isolation. Lab Invest 30: 76–84, 1974.

105. Gonzalez RF, Allen L, Dobbs LG: Rat alveolar type i cells proliferate, express oct-4, and exhibit phenotypic plasticity in vitro. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 297: L1045–L1055, 2009.

106. Wang S, Hubmayr RD: Type I alveolar epithelial phenotype in primary culture. Am J Respir Cell Mol Biol 44: 692–699, 2011.

107. Gonzalez RF, Dobbs LG: Isolation and culture of alveolar epithelial type I and type II cells from rat lungs. Methods Mol Biol 945: 145–159, 2013.

108. Lucas A.M., Douglas L.C. Principles underlying ciliary activity in the respiratory tract. II. A comparison of nasal clearance in man, monkey and other mammals. Arch. Otolaryngol. 1934. 20: 518–541.

109. Wunderer H., Morgenroth K., Weis G. The cleaning system of the airways: physiology, pathophysiology and effects of ambroxol. Med Monatsschr Pharm. 2009 Feb; 32(2): 42–47.

110. Morgenroth K, Bolz J. Morphological features of the interaction between mucus and surfactant on the bronchial mucosa. Respiration 1985; 47(3): 225–231.

111. Johnson MD, Widdicombe JH, Allen L, et al: Alveolar epithelial type I cells contain transport proteins and transport sodium, supporting an active role for type I cells in regulation of lung liquid homeostasis. Proc Natl Acad Sci USA 99: 1966–1971, 2002.

112. Бабак С.Л., Горбунова М.В., Малявин А.Г. Лекарственная терапия сухого/влажного кашля: современная клиническая парадигма. Consillium Medicum. Болезни органов дыхания (прил.) 2015; 14–20.

113. Wright JR: Immunoregulatory functions of surfactant proteins. Nat Rev Immunol 5: 58–68, 2005.

114. Pattle RE: Properties, function and origin of the alveolar lining layer. Nature 175: 1125–1126, 1955.

115. Miller W: The lung, ed 2, Springfield, IL, 1947, Charles C Thomas.

116. Sleigh M. Mucus Propulsion. In: The lung: Scientific Fundations / Ed.: R.G.Crystal, J.B.West et al. New York: Raven Press, Ltd, 1991. Vol. 1: 189–197.

117. Roussel P., Degand P., Lamblin G. et al. Biochemical definition of human tracheobronchial mucus. Lung 1978; 154: 241–260.

118. Joris L., Dab I., Quinton P.M. Elemental composition of human airway surface fluid in healthy and diseased airways // Amer. Rev. Respir. Dis. 1993; 148: 1633–1637.

119. Murray JF. The Normal Lung: The Basis for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Disease. Philadelphia: W.B.Saunders, 1986. P. 23–82.

120. Nadel J.A. New approaches to regulation of fluid secretion in airways. Chest (Suppl.) 1981; 80: 849–851.

121. Nadel J.A. Regulation of airway secretions. Chest 1985; 87 (1 suppl.): 111S–113S.

122. Каминская Г.О. Нереспираторные функции легких. В кн: Клеточная биология легких в норме и при патологии. / Под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. М.: Медицина, 2000. С. 57–71.

123. Creeth JM: Constituents of mucus and their separation. Br Med Bull 34(1): 17–24, 1978.

124. Robinson NP, Kyle H, Webber SE, et al: Electrolyte and other chemical concentrations in tracheal airway surface liquid and mucus. J Appl Physiol 66(5): 2129–2135, 1989.

125. Reid LM, Bhaskar KR: Macromolecular and lipid constituents of bronchial epithelial mucus. Symp Soc Exp Biol 43: 201–219, 1989.

126. Leikauf GD, Ueki IF, Nadel JA: Autonomic regulation of viscoelasticity of cat tracheal gland secretions. J Appl Physiol 56: 426–430, 1984.

127. Paul A, Picard J, Mergey M, et al: Glycoconjugates secreted by bovine tracheal cells in culture. Arch Biochem Biophys 260: 75–84, 1988.

128. Shelhamer JH, Marom Z, Kaliner M: Immunologic and neuropharmacologic stimulation of mucous glycoprotein release from human airways in vitro. J Clin Invest 66: 1400–1408, 1980.

129. Adler KB, Schwarz JE, Anderson WH, et al: Platelet activating factor stimulates secretion of mucin by explants of rodent airways in organ culture. Exp Lung Res 13: 25–43, 1987.

130. Maron Z, Shelhamer JH, Kaliner M: Effects of arachidonic acid, monohydroxyeicosatetraenoic acid and prostaglandins on the release of mucous glycoproteins from human airways in vitro. J Clin Invest 67: 1695–1702, 1981.

131. Seregni E, Botti C, Massaron S, et al: Structure, function and gene expression of epithelial mucins. Tumori 83(3): 625–632, 1997.

132. Sheehan JK, Thornton DJ, Somerville M, Carlstedt I. Mucin structure. The structure and heterogeneity of respiratory mucus glycoproteins. Am Rev Respir Dis. 1991 Sep; 144 (3 Pt 2): S4–S9.

133. Perez-Vilar J, Mabolo R. Gel-forming mucins. Notions from in vitro studies. Histol Histopathol. 2007 Apr; 22(4): 455–464.

134. Leikauf GD, Borchers MT, Prows DR, et al: Mucin apoprotein expression in COPD. Chest 121 (5 Suppl): 166S–182S, 2002.

135. Moniaux N, Escande F, Porchet N, et al: Structural organization and classification of the human mucin genes. Front Biosci 6: D1192–D1206, 2001.

136. Rogers D.F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. Respir Care. 2007 Sep; 52(9): 1176–1197.

137. Hovenberg HW, Davies JR, Carlstedt I: Different mucins are produced by the surface epithelium and the submucosa in human trachea: identification of MUC5AC as a major mucin from the goblet cells. Biochem J 318: 319–324, 1996.

138. Fahy JV. Goblet cell and mucin gene abnormalities in asthma. Chest 2002 Dec; 122 (6 Suppl.): 320S–326S.

139. Martínez-Antón A, Debolós C, Garrido M, Roca-Ferrer J, Barranco C, Alobid I, Xaubet A, Picado C, Mullol J. Mucin genes have different expression patterns in healthy and diseased upper airway mucosa. Clin Exp Allergy. 2006 Apr; 36(4): 448–457.

140. Kim S, Nadel JA: Role of neutrophils in mucus hypersecretion in COPD and implications for therapy. Treat Respir Med 3: 147–159, 2004.

141. Jeffery P, Zhu J. Mucin-producing elements and inflammatory cells. Novartis Found Symp. 2002; 248:51-68; discussion 68-75, 277–282.

142. Pilette C, Godding V, Kiss R, et al: Reduced epithelial expression of secretory component in small airways correlates with airflow obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 163: 185–194, 2001.

143. Groneberg DA, Eynott PR, Lim S, et al: Expression of respiratory mucins in fatal status asthmaticus and mild asthma. Histopathology 40(4): 367–373, 2002.

144. Davies JR, Hovenberg HW, Lindén CJ, et al: Mucins in airway secretions from healthy and chronic bronchitic subjects. Biochem J 313 (Pt 2): 431–439, 1996.

145. Shahzeidi S, Aujla PK, Nickola TJ, Chen Y, Alimam MZ, Rose MC. Temporal analysis of goblet cells and mucin gene expression in murine models of allergic asthma. Exp Lung Res. 2003 Dec: 549–565.

146. Groneberg DA, Eynott PR, Oates T, et al: Expression of MUC5AC and MUC5B mucins in normal and cystic fibrosis lung. Respir Med 96(2): 81–86, 2002.

147. Meezaman D, Charles P, Daskal E, et al: Cloning and analysis of cDNA encoding a major airway glycoprotein, human tracheobronchial mucin (MUC5). J Biol Chem 269(17): 12932–12939, 1994.

148. Takeyama K, Dabbagh K, Jeong Shim J, et al: Oxidative stress causes mucin synthesis via transactivation of epidermal growth factor receptor: role of neutrophils. J Immunol 164(3): 1546–1552, 2000.

149. Sharma P, Dudus L, Nielsen PA, et al: MUC5B and MUC7 are differentially expressed in mucous and serous cells of submucosal glands in human bronchial airways. Am J Respir Cell Mol Biol 19(1): 30–37, 1998.

150. Thornton DJ, Howard M, Khan N, et al: Identification of two glycoforms of the MUC5B mucin in human respiratory mucus. Evidence for a cysteine-rich sequence repeated within the molecule. J Biol Chem 272(14): 9561–9566, 1997.

151. Hays SR, Fahy JV: Characterizing mucous cell remodeling in cystic fibrosis: relationship to neutrophils. Am J Respir Crit Care Med 174(9): 1018–1024, 2006.

152. Davies JR, Svitacheva N, Lannefors L, et al: Identification of MUC5B, MUC5AC and small amounts of MUC2 mucins in cystic fibrosis airway secretions. Biochem J 344(Pt 2): 321–330, 1999.

153. Burgel PR, Montani D, Danel C, et al: A morphometric study of mucins and small airway plugging in cystic fibrosis. Thorax 62(2): 153–161, 2007.

154. Takeyama K, Fahy JV, Nadel JA: Relationship of epidermal growth factor receptors to goblet cell production in human bronchi. Am J Respir Crit Care Med 163(2): 511–516, 2001.

155. Chen Y, Zhao YH, Di YP, et al: Characterization of human mucin 5B gene expression in airway epithelium and the genomic clone of the amino-terminal and 5'-flanking region. Am J Respir Cell Mol Biol 25: 542–553, 2001.

156. Caramori G, Di Gregorio C, Carlstedt I, Casolari P, Guzzinati I, Adcock IM, Barnes PJ, Ciaccia A, Cavallesco G, Chung KF, et al. Mucin expression in peripheral airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Histopathology 2004 Nov; 45(5): 477–484.

157. Чикина С.Ю. Патология мукоцилиарного клиренса при различных бронхолегочных заболеваниях. В кн.: Мукоактивная терапия / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2006. С. 31–42.

158. Sha Q, Truong-Tran AQ, Plitt JR, et al: Activation of airway epithelial cells by toll-like receptor agonists. Am J Respir Cell Mol Biol 31: 358–364, 2004.

159. Takeyama K, Dabbagh K, Lee HM, et al: Epidermal growth factor system regulates mucin production in airways. Proc Natl Acad Sci USA 96: 3081–3086, 1999.

160. Tjabringa GS, Aarbiou J, Ninaber DK, et al: The antimicrobial peptide LL-37 activates innate immunity at the airway epithelial surface by transactivation of the epidermal growth factor receptor. J Immunol 171: 6690–6696, 2003.

161. Koff JL, Shao MX, Kim S, et al: Pseudomonas lipopolysaccharide accelerates wound repair via activation of a novel epithelial cell signaling cascade. J Immunol 177: 8693–8700, 2006.

162. Nakanaga T, Nadel JA, Ueki IF, et al: Regulation of interleukin-8 via an airway epithelial signaling cascade. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 292: L1289–L1296, 2007.

163. Koff JL, Shao MX, Ueki IF, et al: Multiple TLRs activate EGFR via a signaling cascade to produce innate immune responses in airway epithelium. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 294:L1068–L1075, 2008.

164. Cardell BS, Pearson RSB: Death in asthmatics. Thorax 14: 341–352, 1959.

165. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S: The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 350(26): 2645–2653, 2004

Информация об авторе

Молостова Татьяна Николаевна – к. м. н., ведущий специалист организационно-методического отдела по аллергологии-иммунологии и пульмонологии ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (916) 140-61-18; e-mail: molostovatatiana@yandex.ru (ORCID: *https://orcid.org/0009-0005-6917-170X*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-221-241

ГЛАВА 3. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Н.М. Ненашева, Ф.Ю. Гариб, А.П. Ризопулу

CHAPTER 3. IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF RESPIRATORY MEDICINE

Natal'ya M. Nenasheva, Firuz Yu. Garib, Anna P. Rizopulu

Иммунная система обеспечивает защиту от биологической агрессии, реализуемой патогенами и опухолями. Но иммунные процессы нередко представляют потенциальную опасность и могут лежать в основе патогенеза многочисленных болезней человека. Нарушения иммунорегуляции приводят к срыву иммунной толерантности и индуцированию хронического воспаления, аллергии и аутоиммунных процессов. Защита от патогенов состоит из двух типов реакций: врожденных и адаптивных.

Врожденный иммунитет

Врожденный иммунитет, также называемый естественным, опосредуется клетками и белками, которые готовы распознавать патогены и реагировать на них. Его механизмы немедленно включаются при распознавании инфекции, обеспечивают первую линию защиты и участвуют в удалении поврежденных клеток. Основными реакциями врожденного иммунитета являются воспаление и противовирусная защита [1, 2]. Патогены постоянно эволюционируют, чтобы противостоять врожденному иммунитету. В связи с этим защита от вызываемых ими инфекций требует привлечения дополнительных механизмов, обеспечиваемых адаптивным иммунным ответом, – более специализированных и мощных.

Как правило, механизмы врожденного иммунитета достаточно эффективны при защите от инфекций. Но если патоген не элиминирован, то дендритные клетки и макрофаги обрабатывают, т. е. процессируют, его антигены и презентуют Т-лимфоцитам. Адаптивный иммунный ответ развивается позднее и обусловлен необходимостью более специфичного воздействия на патоген путем активации и размножения Т- и В-лимфоцитов, как показано на рис. 1 [4].

Дыхательные пути от носоглотки до альвеолярной мембраны постоянно подвергаются воздействию аэрозолей, вирусов и бактерий, присутствующих во вдыхаемом воздухе. У взрослых эпителиальная поверхность респираторного тракта составляет > 100 м^2. В обоих легких насчитывается ≈ 300–350 млн альвеол, их общая площадь – от 35 до 90 м^2 (100–120 м^2

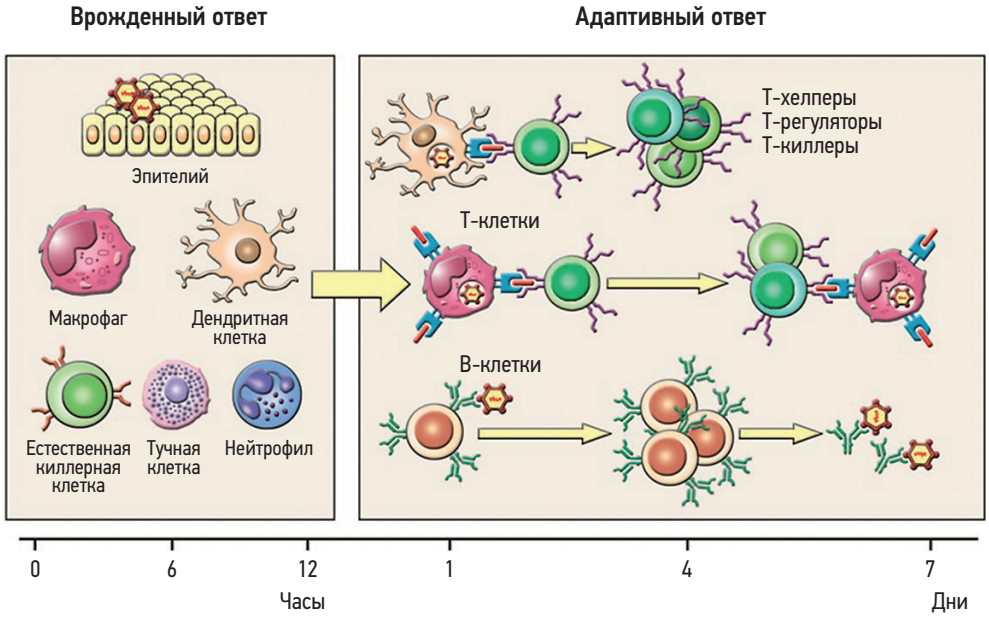


Рис. 1. Основные компоненты и кинетика реакций врожденной и адаптивной иммунных систем (по Хаитову Р.М., Гарибу Ф.Ю., 2020 [3])

при глубоком вдохе). Первая линия защиты по всему респираторному тракту формируется врожденной иммунной системой [5, 6].

Эпителий дыхательных путей осуществляет первичное взаимодействие с окружающей средой. Эпителиальный покров не только служит физическим барьером для патогенов, включая цилиарную активность и выработку слизи, но и способствует защите организма другими способами, секретируя цитокины (в т. ч. хемокины), антимикробные пептиды, ингибиторы протеиназ, сурфактантные белки и др. Системы рецепторного распознавания, используемые эпителиальными клетками для определения микроорганизмов и их продуктов, обладают определенной степенью специфичности и служат для быстрого и эффективного реагирования на определенный патоген [7].

Клеточные и гуморальные факторы врожденного иммунитета контролируются зародышевыми запрограммированными генами, вследствие чего их продукты быстро продуцируются и реагируют на возбудитель инфекции для его элиминации. Распознавание характерных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (*pathogen-associated molecular patterns*; PAMPs) происходит с помощью рецепторов клеток иммунной системы (*pattern recognition receptors*; PRRs). В основном это следующие типы рецепторов: *Toll*-подобные (*Toll-like receptors* – TLRs), NOD-подобные (*nucleotide oligomerizing domains (NOD)-like receptors* – NLRs) и RLR-подобные рецепторы (*retinoic acid-inducible gene I (RIG-I)-like receptors* – RLRs), как показано на рис. 2.

Усилению активности врожденного иммунитета способствует дополнительное распознавание теми же рецепторами «сигналов опасности» – молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждениями (*damage-associated molecular patterns* – DAMPs). Это вещества, продуцируемые клеткой в состоянии стресса: белки теплового шока, компоненты ядра, митохондрии и др. Достаточная специфичность распознавания и высокая активность факторов защиты часто обеспечивает удаление микроорганизмов на месте «входных ворот» [8].

Главные компоненты врожденного иммунитета представлены клетками эпителиального барьера слизистых оболочек респираторного тракта, фагоцитами, дендритными и тучными клетками, естественными киллерами, лимфоцитами врожденного иммунитета, а также гуморальными факторами: цитокинами, белками системы комплемента, антимикробными пептидами, сурфактантом и др. (табл. 1).

Различные растворимые белки, содержащиеся в плазме, помогают распознавать PAMPs и функционируют как медиаторы врожденного иммунитета. Цитокины **фактор некроза опухоли** (TNF) и **интерлейкин-1β** (IL-1β) индуцируют выработку белков острой фазы в гепатоцитах, включая представителей семейства пентраксинов (например, сывороточных амилоидов A и P и C-реактивного белка),

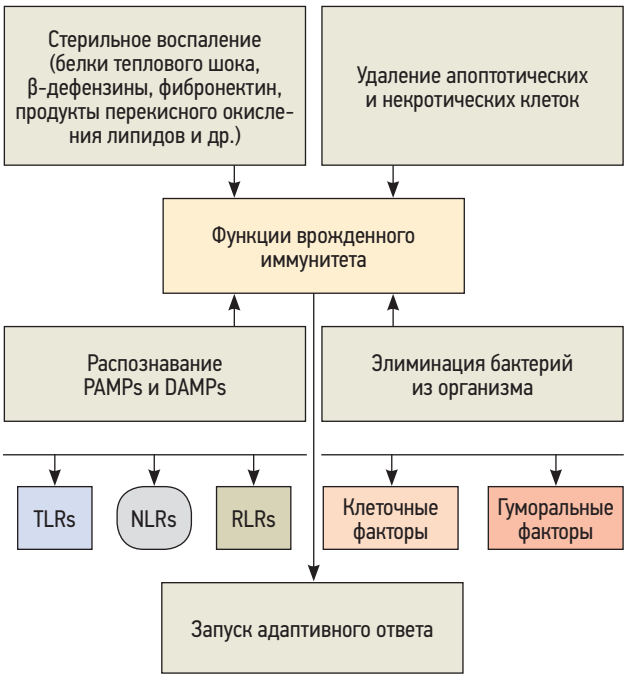


Рис. 2. Функции врожденного иммунитета (по Хаитову Р.М., Гарибу Ф.Ю., 2020 [3])

функционирующих как опсонины. Эти пентраксины связываются с компонентами бактериальной клеточной стенки и апоптотическими клетками, тем самым усиливая фагоцитоз. TNF и IL-1β также индуцируют выработку мононуклеарными фагоцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами IL-6, который является еще одним мощным индуктором белков острой фазы [4].

Липополисахаридсвязывающий белок (LBP) циркулирует в плазме. Он синтезируется печенью в ответ на инфекции, вызванные грамотрицательными бактериями. LBP связывается с липополисахаридом (LPS) и образует комплекс с CD14, который присоединяется к TLR4 и активирует сигнальный каскад фагоцитов.

Маннозосвязывающий лектин (MBL) относится к кальций-зависимым лектинам C-типа (коллектинам), вырабатываемым печенью в ответ на инфекцию. MBL связывается с углеводными остатками маннозы и фукозы, которые экспрессируются на поверхности микробных клеток, и с рецептором компонента комплемента C1q на макрофагах для усиления фагоцитоза. Кроме того, MBL активирует систему комплемента через лектиновый путь [4].

Фиколины – это белки плазмы, способные связываться с несколькими типами бактерий для последующей активации комплемента [3, 4].

Сурфактантные белки (SP)-A и -D являются коллектинами, экспрессируемыми в легких. Они могут связывать различные микробы и подавлять их рост, а также функционируют как опсонины, способствующие фагоцитозу альвеолярными макрофагами [5].

Система комплемента включает в себя набор белков плазмы, вызывающих разрушение микроорга-

Таблица 1. Компоненты врожденного иммунитета респираторного тракта и их функции

Компоненты	Основные функции
Клеточные компоненты	
Эпителий	Препятствие проникновению микроорганизмов
Интраэпителиальные лимфоциты	Киллинг микроорганизмов
Тучные клетки	Индукция воспаления
Нейтрофилы	Фагоцитоз и киллинг микроорганизмов
Альвеолярные макрофаги M1, M2	Ранний фагоцитоз и киллинг микроорганизмов; секреция провоспалительных цитокинов; регуляция воспаления, а также репарации тканей
Лимфоидные клетки врожденного иммунитета ILC и др.	Продукция цитокинов; содействие иммунному ответу; активация фагоцитов; иммунорегуляция
Естественные киллеры	Лизис инфицированных и опухолевых клеток; активация макрофагов
Эффекторные протеины	
Система комплемента	Киллинг микроорганизмов; опсонизация патогенов для фагоцитоза; хемотаксис лейкоцитов; воспаление
Коллектин (маннозосвязывающий лектин)	Опсонизация патогенов; активация комплемента по лектиновому пути
Сурфактант (содержится только в легких)	Уменьшение поверхностного натяжения в альвеолах; бактерицидная функция (белки SP-A и SP-D нейтрализуют токсичный липополисахарид грамотрицательных бактерий); стимуляция активности альвеолярных макрофагов; опсонизация фагоцитоза различных частиц макрофагами
Пентраксины (С-реактивный белок и др.)	Опсонизация патогенов для фагоцитоза; воспаление
Факторы свертывания	Отграничение инфицированной ткани

низмов и развитие воспаления. Активация комплемента может происходить 3 путями: классическим (CP), альтернативным (AP) и лектиновым (LP).

При *классическом пути* компонент комплемента C1 присоединяется к иммуноглобулинам (Ig) M, G1 или G3, связавшим антигены на поверхности микроорганизмов. Активированные C1 последовательно присоединяют компоненты комплемента C4b и C2b, которые образуют C3-конвертазу. C3-конвертаза расщепляет C3, образуя C3b. C3b ковалентно связывается с C4b2b, образуя C5-конвертазу. Затем C5-конвертаза активирует поздние стадии активации комплемента, что приводит к образованию комплекса мембранной атаки, включающего C5b-C9- с последующим цитолизом.

Лектиновый путь активируется MBL или фиколинами, связывающимися с микробными поверхностями. Затем MBL связывается с MBL-ассоциированными сериновыми протеазами (MASP)-1, -2 и -3. Они расщепляют C4 и C2 для активации каскада комплемента, как и в классическом пути активации комплемента [2, 4].

Альтернативный путь инициируется небольшими количествами C3b, спонтанно образующегося в плазме. Обычно C3b, остающийся не связанным с поверхностью бактериальной клетки, быстро гидролизуется и инактивируется. C3b, связанный с микробом, становится сайтом связывания фактора B. Последний расщепляется фактором D, образуя фактор Bb, который ковалентно связывается с C3b. В результате образуется C3-конвертаза, активирующая более поздние стадии активации комплемента, как в классическом пути.

Кроме того, компоненты комплемента функционируют как опсонины. Бактерии, покрытые C3, могут подвергаться фагоцитозу через рецепторы комплемента на фагоцитах (*CR3*).

В путях активации системы комплемента участвует множество регуляторных белков, подавляющих его действие: ингибитор C1-эстеразы, пропердин, фактор H, фактор I, CD55 и CD59 и др.

В большинстве случаев патогены удаляются факторами врожденного иммунитета в 1-е сут. микробной инвазии. На следующем этапе врожденный иммунный ответ индуцирует высокоспецифичные адаптивные иммунные реакции T- и B-лимфоцитами. Принципиально важно, что работа сложной многокомпонентной системы врожденного иммунитета подчинена эволюционно апробированному алгоритму, оптимизирующему деятельность всех компонентов с целью нейтрализации патогена. Взаимодействие врожденной и адаптивной иммунной системы, как правило, обеспечивает надежную защиту от патогенов [2].

Врожденные иммунные механизмы защищают респираторный тракт от множества микробных продуктов и других частиц, проникающих при вдохе. Крупные частицы оседают в носоглотке, на миндалинах и мукоцилиарной поверхности дыхательных путей, откуда выводятся движущей силой мукоцилиарной системы. Частицы размером $\leqslant$ 1 мкм, включая бактериальные и вирусные, попадают в альвеолы,

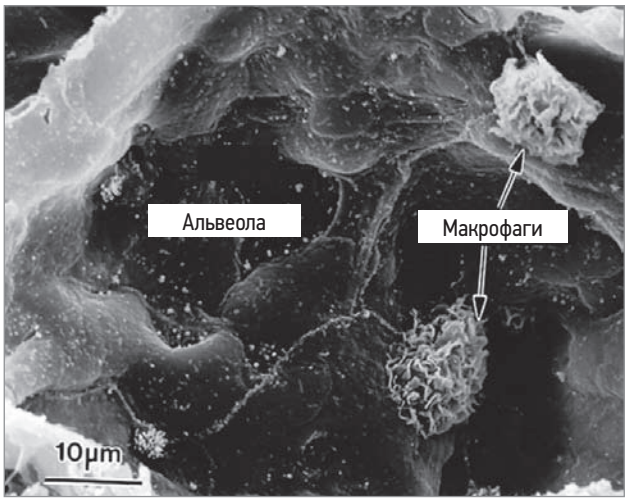


Рис. 3. Альвеолярная среда в легких (по Martin Th.R., Frevert Ch.W., 2005 [5])

на внутренней поверхности которых взаимодействуют с растворимыми компонентами альвеолярных жидкостей: Ig, комплементом, сурфактантом и др. В удалении частиц, попавших в альвеолы, особую роль играют альвеолярные макрофаги (рис. 3).

Альвеолярные макрофаги (АМ) – «сторожевые» фагоцитарные клетки врожденной иммунной системы в легких. Обычно в воздушном пространстве альвеол среди лейкоцитов 95% приходится на АМ, 1–4% на лимфоциты и ≈ 1% – на нейтрофилы [5]. Другие клетки проводящих дыхательных путей и альвеолярного окружения также могут распознавать микробные продукты с помощью поверхностных и цитозольных рецепторов PRRs, в т. ч. расположенных на наружных стенках альвеол и реснитчатом эпителии.

Продуцируемые макрофагами провоспалительные цитокины, в частности IL-8 и родственные хемокины семейства CXC, инициируют локализованную воспалительную реакцию, привлекая нейтрофилы из сети капилляров легких в альвеолярное пространство. АМ также играют важную роль в выработке хемокинов семейства CC, таких как MCP-1 и RANTES, Т-клетками, которые рекрутируют моноциты и лимфоциты в очаги воспаления в легких. АМ переносят микробные антигены в интерстиций и регионарные лимфатические узлы, где те поглощаются дендритными клетками и представляются антигенспецифическим Т-лимфоцитам для индукции адаптивных иммунных реакций [9, 10].

В последние годы все больший интерес в исследовании иммунитета и патогенеза легочных заболеваний вызывают **врожденные лимфоидные клетки** (*innate lymphoid cell* – ILC). К ним относятся естественные киллеры ILC1, ILC2, ILC3 и клетки-индукторы лимфоидной ткани LTi [2, 4]. ILC представляют собой популяции лимфоцитов, у которых отсутствуют Т-клеточные рецепторы (*T-cells receptor* – TCR), но они продуцируют цитокины, сходные с таковыми Т-лимфоцитов. ILC классифицируются на 3 группы, которые продуцируют интерферон (IFN)-γ, IL-5 или IL-17, – цитокины, характерные для Th1-, Th2- и Th17-субпопуляций Т-клеток соответственно. Поскольку ILC в основном находятся в тканях, считается, что там они обеспечивают раннюю защиту от инфекций, прежде чем Т-клетки активируются и мигрируют в инфицированных участок. ILC также могут быть ранними участниками воспалительных заболеваний. ILC играют решающую роль в поддержании гомеостаза и защитного иммунитета, а также являются важными посредниками между микробиотой и адаптивной иммунной системой. ILC интегрированы во все участки слизистой оболочки. Защита, опосредованная ими, характеризуется быстрым высвобождением цитокинов. Известно о важной роли ILC в развитии бронхиальной астмы (БА), хронической обструктивной болезни легких, фиброза легких и кистозного фиброза [11].

Естественные клетки-киллеры (*natural killers* – NK) – это лимфоциты, имеющие общего лимфоидного предшественника, который дает начало антигенспецифическим Т- и В-лимфоцитам. Однако NK проявляют врожденную киллерную активность, не обладая специфическими рецепторами к антигенам. Вместо этого у NK 2 типа рецепторов: ингибирующие и активирующие. Ингибирующие рецепторы NK распознают собственные молекулы главного комплекса гистосовместимости (*major histocompatibility complex* – MHC) I класса на здоровых клетках, что препятствует их разрушению. Снижение экспрессии молекул MHC I класса может свидетельствовать об инфицировании клетки, трансформации ее в опухоль или состоянии стресса, в связи с чем ингибирующий рецептор не срабатывает, и в результате включаются активирующие рецепторы и реализуется киллерная функция NK. Обычно эффекты ингибирующих рецепторов преобладают над активирующими рецепторами, предотвращая спонтанную активацию NK [3].

NK секретируют цитокины, в частности IFN-γ, активирующий макрофаги для уничтожения фагоцитированных микроорганизмов, что обеспечивают раннюю защиту от микробных инфекций.

ILC2 участвуют в обширных взаимодействиях с различными клетками в легких, включая иммунные и нейрональные. Цитокиновый профиль продуцируемых ILC2 позволяет отнести их к врожденным аналогам Th2-клеток, содействующим гуморальному адаптивному иммунному ответу. ILC2 интегрируют сигналы из своего микроокружения, экспрессируют разнообразный набор активирующих и ингибирующих рецепторов посредством секреции IL-4, IL-5, амфирегулина, а также IL-9 и IL-13, которые обеспечивают защиту от гельминтов в легких [9].

Обнаружено, что после повторного контакта с тем же (или другим) патогеном (т. н. тренированный иммунитет) такие клетки, как NK, макрофаги и ILC, способны эффективнее развивать иммунный ответ, проявляющийся повышенной экспрессией молекул

MHC и продукцией цитокинов. Это свидетельствует о феномене *локальной врожденной иммунной памяти*. Показано, что при респираторной вирусной инфекции происходит индукция АМ с устойчивым изменением поверхностных маркеров, экспрессии генов, метаболизма и антимикробной чувствительности. При повторной стимуляции АМ дополнительно продуцируют хемокины для нейтрофилов. Поддержание памяти макрофагов связано с секрецией IFN-γ эффекторными CD8 Т-клетками слизистой оболочки дыхательных путей на ранней стадии противовирусных реакций. Очевидно, что врожденная иммунная память может возникать и поддерживаться локально за счет долгоживущих резидентных макрофагов до тех пор, пока инициирующее повреждение не перестанет представлять опасность для организма [12, 13]. Наивные NK могут дифференцироваться и превращаться в NK памяти с увеличенной продолжительностью жизни и эффекторными функциями. Это осуществляется 3 основными путями: 1) антигенспецифической стимуляцией посредством еще не определенных рецепторов; 2) стимуляцией, вызванной цитомегаловирусом (CMV) с помощью Ly-49H у мышей и, возможно, NKG2C у человека; 3) стимуляцией, вызванной цитокинами. Формирование у ILC функции, подобной проявлениям иммунологической памяти, реализуется посредством стимуляции экспрессии рецепторов цитокинов, несмотря на отсутствие у них антигенспецифических рецепторов [14].

Растворимые компоненты дыхательных путей и альвеол играют важную роль во врожденной защите легких и включают в себя: лизоцим, обладающий литическим действием на бактериальные мембраны; лактоферрин, который исключает железо из метаболизма бактерий; IgA и IgG, опсонизирующие патогены; и дефензины – антимикробные пептиды, высвобождаемые из лейкоцитов и клеток респираторного эпителия.

Таблица 2. Цитокины врожденного иммунитета, их продуценты, мишени и функции (по Аббасу А.К. и др., 2022 [4])

Цитокин	Главные клеточные источники	Главные клеточные мишени и биологические эффекты
Фактор некроза опухоли (TNF)	Макрофаги, Т-клетки, тучные клетки	Эндотелиальные клетки: активация (воспаление, свертывание крови). Нейтрофилы: активация. Гипоталамус: лихорадка. Печень: синтез белков острой фазы. Мышцы, жировая ткань: катаболизм (кахексия). Многие типы клеток: апоптоз
Интерлейкин-1 (IL-1)	Макрофаги, дендритные клетки, эндотелиальные клетки, некоторые эпителиальные клетки, тучные клетки	Эндотелиальные клетки: активация (воспаление, свертывание крови). Гипоталамус: лихорадка. Печень: синтез белков острой фазы. Т-клетки: дифференцировка Т-хелперных клеток 17-го типа (Th17)
Хемокины	Макрофаги, дендритные клетки, эндотелиальные клетки, Т-лимфоциты, фибробласты, тромбоциты	Лейкоциты: увеличение аффинности интегринов, хемотаксис, активация
Интерлейкин-12 (IL-12)	Дендритные клетки, макрофаги	Естественные киллерные клетки (NK) и Т-клетки: продукция интерферона, повышение цитотоксической активности Т-клеток (дифференцировка в Th1-клетки)
Интерферон-γ (IFN-γ)	NK и Т-лимфоциты	Активация макрофагов. Стимуляция антительного ответа
Интерфероны I типа (IFN-α, IFN-β)	IFN-α: дендритные клетки, макрофаги. IFN-β: фибробласты, эпителиальные клетки	Все клетки: антивирусное состояние, повышение экспрессии MHC I класса. NK: активация
Интерлейкин-10 (IL-10)	Макрофаги, дендритные клетки, Т-клетки	Макрофаги и дендритные клетки: подавление продукции цитокинов, в т. ч. хемокинов, редуцирование экспрессии костимуляторных молекул и MHC II класса
Интерлейкин-6 (IL-6)	Макрофаги, эндотелиальные клетки, Т-клетки	Печень: синтез белков острой фазы. В-клетки: пролиферация в антителопродуцирующие клетки
Интерлейкин-15 (IL-15)	Макрофаги и др.	NK: пролиферация. Т-клетки: пролиферация
Интерлейкин-18 (IL-18)	Макрофаги	NK-клетки и Т-клетки: синтез IFN-γ.
Трансформирующий фактор роста-β (TGF-β)	Многие типы клеток	Ингибирование воспаления. Т-клетки: дифференцировка Т-хелперов в Th17, регуляторных Т-клеток

Примечание: MHC — главный комплекс гистосовместимости.

IgG – наиболее распространенный иммуноглобулин в альвеолярных жидкостях. Белки комплемента и белки, связанные с сурфактантом, служат дополнительными микробными опсонинами семейства коллектинов и способствуют фагоцитозу частиц. Липиды альвеолярного сурфактанта и белки SP-A и SP-D связывают токсичный LPS грамотрицательных бактерий. Кроме того, эти белки влияют на активность тучных и дендритных клеток, а также альвеолярных макрофагов. SP-D усиливает способность АМ к захвату и презентации антигенов, стимулируя адаптивный иммунитет.

Ранний этап воспаления индуцируют такие цитокины врожденного иммунитета, как TNF, IL-1, -6, -18, -33 и др. [4]. В табл. 2 приведены некоторые их важные характеристики. Следует отметить, что IFN-γ и трансформирующий фактор роста (TGF)-β являются цитокинами как врожденного, так и приобретенного иммунитета.

Воспалительный ответ

Основной механизм противодействия врожденной иммунной системы состоит в стимуляции острого воспаления. Оно проявляется накоплением лейкоцитов, белков плазмы и жидкости, которые выходят из сосудов в лежащий вне последних очаг инфекции или повреждения [15]. В обычных условиях лейкоциты и белки плазмы циркулируют в крови. Будучи рекрутированными в пораженное место, они выполняют различные эффекторные функции, направленные на уничтожение микроорганизмов и репарацию тканевых повреждений. Наиболее многочисленными лейкоцитами, мигрирующими из крови в очаги острого воспаления, обычно являются нейтрофилы. Однако со временем возрастает число моноцитов крови: в тканях они превращаются в макрофаги и при некоторых реакциях формируют доминирующую популяцию (рис. 4). Среди наиболее важных белков плазмы, поступающих в очаги воспаления, следует назвать белки комплемента, антитела и реагенты острой фазы. Рекрутинг этих компонентов крови в район воспаления зависит от обратимых изменений кровеносных сосудов в инфицированной или поврежденной ткани. Такие изменения включают в себя: усиление кровотока в тканях вследствие расширения артериол; повышение адгезивности лейкоцитов к эндотелию, выстилающему венулы; повышение проницаемости капилляров и венул для белков плазмы и жидкости. Все эти процессы индуцируются цитокинами и низкомолекулярными медиаторами – первоначально их образуют в тканях резидентные клетки (макрофаги, тучные и эндотелиальные клетки) в ответ на стимуляцию PAMPs и DAMPs. С течением воспалительного процесса источником медиаторов становятся вновь поступающие в очаг воспаления активированные лейкоциты и белки комплемента.

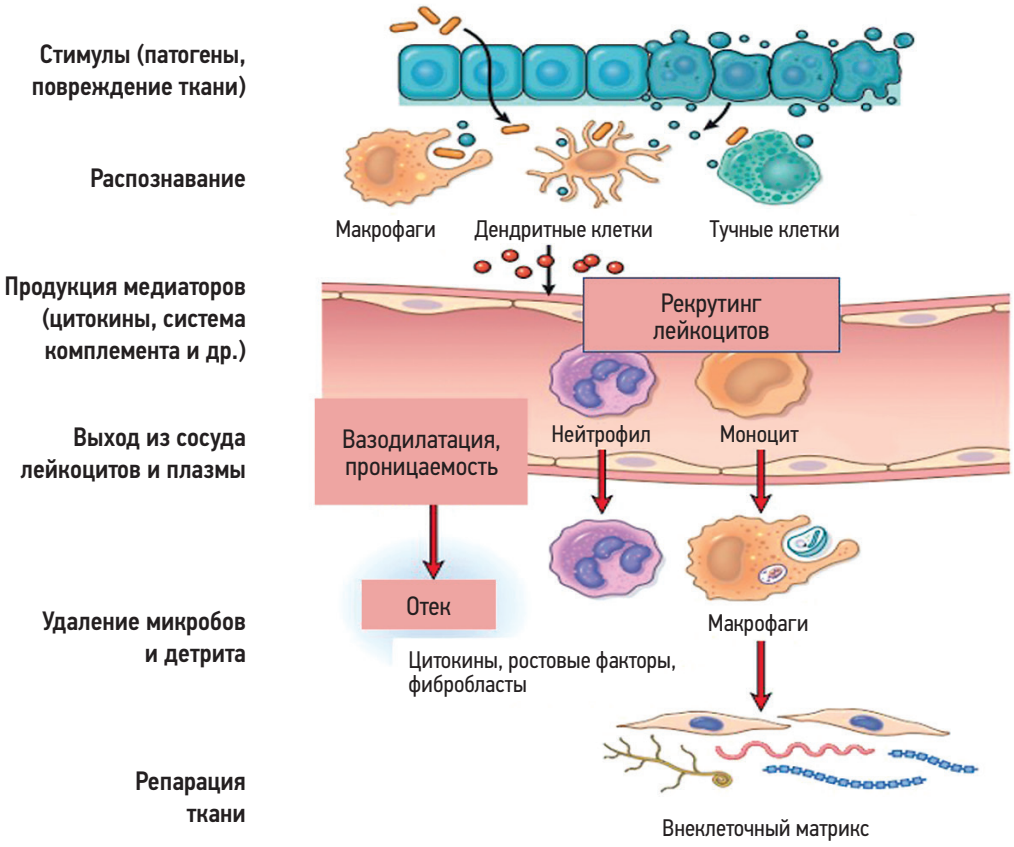


Рис. 4. Распознавание микроорганизмов и поврежденных клеток и выделение медиаторов, запускающих сосудистые и клеточные реакции воспаления с последующей репарацией (по Kumar V. et al., 2018 [15])

Острое воспаление развивается в течение минут или часов и длится сутками. Если при этом инфекция не элиминирована или поражение тканей попрежнему сохраняется, возникает хроническое воспаление. В таком случае обычно происходят рекрутинг и активация моноцитов и лимфоцитов. Участки хронического воспаления часто подвергаются ремоделированию тканей с ангиогенезом и фиброзом. Хотя хроническому воспалению способствует стимуляция врожденной иммунной системы, адаптивная тоже участвует в нем, поскольку цитокины, продуцируемые Т-клетками, служат мощными индукторами воспаления. Детальное описание различных медиаторов и патологических проявлений острого и хронического воспаления можно найти в руководствах по патологии. В рамках настоящей главы следует сфокусировать внимание на особых аспектах острого воспалительного процесса, имеющих прямое отношение к врожденному и адаптивному иммунитету и иммуноопосредованным воспалительным заболеваниям.

Интерфероны (IFN) представляют собой семейство цитокинов с противовирусной, антипролиферативной и противоопухолевой активностью. Также они влияют на врожденные и адаптивные иммунные реакции. Различают IFN I, II и III типов.

IFN I типа – это функционально и генетически схожие цитокины, которые объединяются в субсемейства α, β, ϰ, ε, ω/τ, δ/ζ. Они обладают общими биологическими свойствами: 1) осуществляют прямое противовирусное действие за счет индукции соответствующих генов; 2) активируют функции NK; 3) усиливают экспрессию молекул MHC I класса, повышающих презентацию антигенов цитотоксическим Т-лимфоцитам (CTL); 4) содействуют дифференцировке и усиливают киллерную активность CD8+ Т-лимфоцитов; 5) подавляют супрессорное действие FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов [16].

У IFN I типа 2 индуктора: 1) РНК вирусов, действующая соответственно через TLR3, комбинацию TLR7/TLR8; 2) бактериальная ДНК, которая содержит неметилированные мотивы *CpG*, служащие лигандом для TLR9. Вызывать продукцию IFN I типа могут также некоторые бактериальные молекулы, в частности LPC, рецептором для которого служит комплекс TLR4/CD14 [17, 18]. Другим стимулятором выработки IFN I типа являются внеклеточные ловушки нейтрофильных клеток (NETs). Они образуются в результате специфического пути гибели нейтрофильных клеток, называемого «НЕТоз». При этом нейтрофилы выдавливают ядерный материал (гистоны, гранулированный, деконденсированный хроматин и цитоплазматические белки) в виде паутины, которая обволакивает патогенные микроорганизмы.

В индукции генов IFN I типа принимают участие как MyD88-, так и TRIF-зависимые сигнальные пути. Ключевая роль при этом принадлежит транскрипционным интерфероновым регуляторным факторам IRF3 (для IFN-β) и IRF7 (для IFN-α). Для реализации противовирусного действия IFN необходима экспрессия интерферон-стимулированных генов (*interferon-stimulated gene* – ISG), которые проявляют широкий спектр активности. Многие ISG контролируют вирусную, бактериальную и паразитарную инфекции. Обладая общими биологическими свойствами, они связываются с рецептором одного типа IFN I. В результате сигнализации от рецептора IFN I типа транскрибируется > 300 ISG, продукты которых способствуют блокированию всех стадий жизненного цикла патогенов, в частности вирусов, – прикреплению, проникновению в клетку, трансляции вирусных белков, репликации, сборки и высвобождения в окружающую среду. Разрушение и блокирование вирусных РНК и ДНК происходит под воздействием эндонуклеаз и клеточных белков. Дополнительные ISG кодируют проапоптотические белки, приводящие при определенных условиях к гибели клеток. Наиболее изученными продуктами ISG, обладающими антивирусными свойствами, являются 2'-5'-олигоаденилатсинтаза (OAS), рибонуклеаза L (РНКаза L) и протеинкиназа (PKR), которые, действуя совместно, приводят к деградации вирусной РНК в цитозоле зараженной клетки [19].

Источниками IFN I типа являются плазмоцитоидные дендритные клетки (в первую очередь), моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки и фибробласты, а при вирусной инфекции – все инфицированные ядросодержащие клетки.

Вирусная инфекция может индуцировать экспрессию IFN III типа в различных клетках, но наибольшую способность проявляют активированные клетки слизистых оболочек. IFN I и III типа взаимодействуют со всеми клетками организма через соответствующие рецепторы.

IFN III типа имеют гомологию с генами цитокинов семейств IFN I типа и IL-10 [16]. Эти цитокины были названы IL-28A (IFN-λ3), IL-28B (IFN-λ1) и IL-29 (IFN-λ2) из-за их взаимодействия с рецепторами IL-28Rα (IFN-λR1) и IL-10R2 субъединицы рецептора IL-10. Проведение внутриклеточного сигнала от указанных рецепторов сходно с таковым IFN I типа. Продукция IFN III типа индуцируется поступлением сигналов от внутриклеточных рецепторов RLRs и TLRs, от ДНК-сенсора Ku70, а также от митохондриального антивирусного сигнального протеина (MAVS), локализованного во внешней мембране митохондрий и пероксисом.

Следовательно, врожденный иммунный ответ, опосредованный IFN I и III типов, контролируется определенными генами и обеспечивает надежную первую линию защиты от вторгающихся патогенов. После распознавания патогена и последующей продукции молекулы IFN связываются со своими рецепторами клеточной поверхности и запускают сигнальный каскад, который приводит к транскрипции сотен генов ISG, стимулируемых интерферонами. Такая защита эффективна в случае

Таблица 3. Направленная миграция клеток в зону воспаления под влиянием хемокинов (по Хаитову Р.М. и др., 2020 [3])

Воспалительное заболевание	Инфильтрат	Хемокины
Острый респираторный дистресс-синдром	Нейтрофилы	IL-8, GRO-α, -β, -γ, ENA-78
Бронхиальная астма	Эозинофилы, Т-лимфоциты, моноциты, базофилы	MCP-1, MCP-4, MIP-1α, RANTES
Бактериальная пневмония	Нейтрофилы	IL-8, ENA-78
Саркоидоз	Моноциты, Т-лимфоциты	IP-10
Гломерулонефриты	Моноциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы	MCP-1, RANTES, IP-10
Ревматоидный артрит	Моноциты, нейтрофилы	MCP-1, MIP-1α, IL-8, ENA-78
Атеросклероз	Т-лимфоциты, моноциты	MCP-1, MCP-4, IP-10
Синдром раздраженного кишечника	Моноциты, нейтрофилы, Т-лимфоциты, эозинофилы	MCP-1, MCP-4, MIP-1α, IP-10, IL-8
Псориаз	Т-лимфоциты, нейтрофилы	MCP-1, IP-10, MIG, GRO-β, IL-8
Бактериальные менингиты	Нейтрофилы, моноциты	IL-8, GRO-α, MCP-1, MIP-1α, MIP-1β
Вирусные менингиты	Т-лимфоциты, моноциты	MCP-1, IP-10

Примечание: IL – интерлейкины; GRO – рост-регулирующий онкоген; ENA-78 – эпителиальный нейтрофил-активирующий пептид-78; MCP – моноцитарный хемотаксический белок; MIP – макрофагальный воспалительный белок; RANTES – регулируемый активацией, нормально экспрессируемый и секретируемый Т-клетками; IP-10 – IFN-γ-индуцированный белок 10.

не только вирусов, но и внутриклеточных бактерий и паразитов [20].

Основная роль хемокинов состоит в направлении движения клеток для реализации их функций (табл. 3). Выделяют хемокин IL-8, который осуществляет целенаправленную миграцию нейтрофилов в зону взаимодействия макрофагов с патогеном. Клеточный состав воспалительного инфильтрата целиком зависит от типа хемокинов, участвующих в процессе. Например, при БА хемокины MCP-1, MCP-4, MIP-1α, RANTES привлекают в бронхиолы эозинофилы, Т-клетки, базофилы и моноциты, поддерживающие локальное воспаление.

Таким образом, клеточные и гуморальные факторы врожденного иммунитета распределены по всему респираторному тракту. Они быстро и достаточно эффективно распознают и элиминируют микробные частицы. В алгоритм иммунного ответа включен переход от реакций врожденного иммунитета к вовлечению более специфичного адаптивного ответа при недостаточной эффективности врожденных факторов защиты.

Адаптивный иммунитет

Адаптивная иммунная система, в отличие от ограниченного репертуара врожденной, может распознавать широкий спектр чужеродных веществ и обеспечивать высокоспецифичный и более эффективный иммунный ответ. Различают 2 типа адаптивного иммунитета. *Гуморальный* зависим от В-лимфоцитов, опосредуем антителами; обеспечивает защиту от внеклеточных патогенов, локализованных в крови, на поверхностях слизистых оболочек и в тканях. *Клеточно-опосредованный* иммунитет зависим от Т-лимфоцитов, направлен против внутриклеточных патогенов посредством цитотоксических и воспалительных реакций с участием растворимых белковых медиаторов – цитокинов.

Клетки и ткани адаптивной иммунной системы

Клетки адаптивной иммунной системы состоят:

- из лимфоцитов, имеющих специфические рецепторы к антигенам и запускающих иммунные реакции специализированных антигенпрезентирующих клеток (*antigen-presenting cell* – APC), которые захватывают и презентуют микробные и другие антигены лимфоцитам;
- различных эффекторных клеток, функция которых заключается в уничтожении микробов и других антигенов [21].

Т- и В-лимфоциты

Лимфоциты выявляются в кровотоке, лимфоидных органах и тканях. Несмотря на морфологическое сходство, они подразделяются на нескольких функционально и фенотипически различных популяций. Лимфоциты развиваются из лимфоидных предшественников в генеративных (центральных) лимфоидных органах; Т-лимфоциты созревают в тимусе, В-лимфоциты – в костном мозге. Каждый Т- или В-лимфоцит и их генерации формируют клон, представители которого экспрессируют специфичные рецепторы только к одной антигенной детерминанте. Общая популяция лимфоцитов, насчитывающая ≈ 500 млрд у человека, может распознавать миллионы антигенных эпитопов. Огромное разнообразие рецепторов антигена кодируется различными последовательностями ДНК, которые создаются во время созревания лимфоцитов путем рекомбинаций исходных – зародышевых генов с образованием функциональных генов рецепторов антигена. Рецепторы к антигенам на В-лимфоцитах представлены антителами, заякоренными в клеточной мембране (BCR). Т-клеточные рецепторы состоят из αβ- или γδ-цепей, входящих в состав TCR, что обеспечивает распознавание антигена и передачу сигнала.

Зрелые Т- и В-лимфоциты посредством крово- и лимфотока циркулируют через периферические лимфоидные органы – лимфатические узлы, селезенку, а также через слизистые оболочки и ткани и могут присутствовать в них. Чужеродные антигены с током лимфы поступают в эти органы, где непосредственно связываются с В-лимфоцитами в фолликулярных зонах. Для инициации Т-лимфоцитов дендритные клетки, захватив чужеродный материал из пограничных тканей, с током лимфы поступают в Т-зависимую зону, где презентуют антигенные детерминанты антигенспецифическим Т-лимфоцитам и управляют их дифференцировкой. Все лимфоциты в течение своей жизни проходят различные этапы развития от наивных клеток, экспрессирующих рецепторы, но не контактировавших с антигеном, до эффекторных лимфоцитов, индуцированных взаимодействием с антигеном с последующей активацией и реализацией эффекторных функций, и клеток иммунной памяти, которые сохраняются достаточно долго и после повторного контакта с антигеном развивают вторичный иммунный ответ быстрее и эффективнее [22].

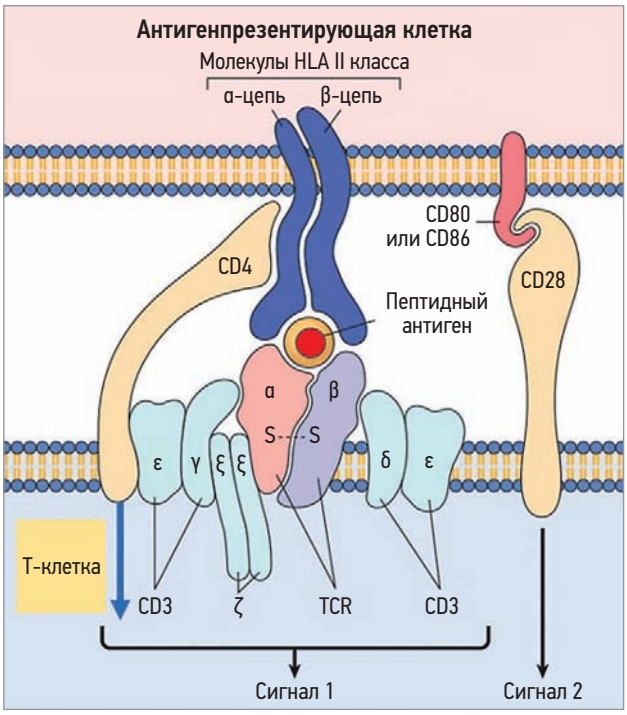


Рис. 5. Комплекс Т-клеточных рецепторов и другие молекулы, участвующие в активации Т-клеток (по Kumar V. et al., 2018 [15])
Примечание: гетеродимер Т-клеточного рецептора (TCR), состоящий из α- и β-цепей, распознает антиген в форме комплексов «пептид-HLA» (HLA – *human leukocyte antigens*, комплекс лейкоцитарных антигенов человека), экспрессируемых на антигенпрезентирующих клетках). Комплекс CD3 и ζ-цепи инициируют активирующие сигналы. Корецепторы CD4 и CD28 также участвуют в активации Т-клеток.

Т-лимфоциты

Происходящие из тимуса Т-лимфоциты в ответ на антиген дифференцируются на периферии в эффекторные клетки и содействуют синтезу антител против белковых антигенов В-клетками.

Т-клетки являются основной популяцией в периартериолярных зонах селезенки и межфолликулярных зонах лимфатических узлов, в периферической крови составляют в среднем 60–70% от общего числа лимфоцитов. Т-клетки не могут соединяться со свободными антигенами; подавляющее их большинство (> 95%) распознают только фрагменты пептидов, встроенные в молекулы MHC. Комплекс «пептид + MHC» взаимодействует с TCR, который представлен гетеродимером α- и β-цепей. Каждая цепь имеет вариабельный участок, который связывает определенную антигенную детерминанту, и закрепленную в наружной мембране константную область, которая взаимодействует с сигнальными молекулами. В состав TCR белки под общим обозначением CD3: γ-, δ-, ε-, а также ζ-цепи (рис. 5). Белки CD3 и ζ-цепи не распознают антигены, но после контакта TCR с антигеном инициируют внутриклеточные биохимические сигналы. Важно, что CD3-комплекс является маркером практически всех Т-лимфоцитов и используется для их идентификации [23, 24].

Т-клетки также экспрессируют ряд других молекул, которые выполняют важные функции в иммунных реакциях. Субпопуляции Т-лимфоцитов маркируются молекулами CD4 и CD8, выполняющими функцию корецепторов. В процессе распознавания антигена молекулы CD4 на Т-клетках связываются с инвариантными участками молекул MHC класса II на APC, а CD8 связывается с молекулами MHC I класса. CD4 экспрессируются на 50–60% Т-клеток, тогда как CD8 – на ≈ 40% Т-лимфоцитов. CD4- и CD8-несущие Т-клетки называются CD4+ и CD8+ соответственно, они выполняют разные, но перекрывающиеся функции [25].

Различные классы лимфоцитов адаптивной иммунной системы распознают отдельные типы антигенов и дифференцируются в эффекторные клетки, функция которых заключается в элиминации антигенов (рис. 6). В-лимфоциты распознают растворимые и антигены поверхности микробов и дифференцируются в антителосекретирующие клетки, называемые плазмоцитами. Как Т-хелперные (Th) клетки, так и цитотоксические Т-лимфоциты (CTL) распознают пептиды, которые образуются из белков внутриклеточных микробов, представленных на поверхности клетки молекулами MHC. Th-клетки определяют эти пептиды, презентированные на поверхности макрофагов или других APC, и секретируют цитокины, стимулирующие воспаление и другие различные механизмы иммунитета. CTL распознают пептиды, представленные инфицированными клетками любого типа (или опухолевыми), и убивают эти клетки. Регуляторные Т-клетки (Treg) ограничивают активацию других лимфоцитов, особенно Т-клеток, и предотвращают аутоиммунитет [3].

CD4+ Т-клетки секретируют растворимые молекулы (цитокины), которые содействуют В-лимфоцитам в выработке антител, а также помогают макрофагам уничтожать фагоцитированные

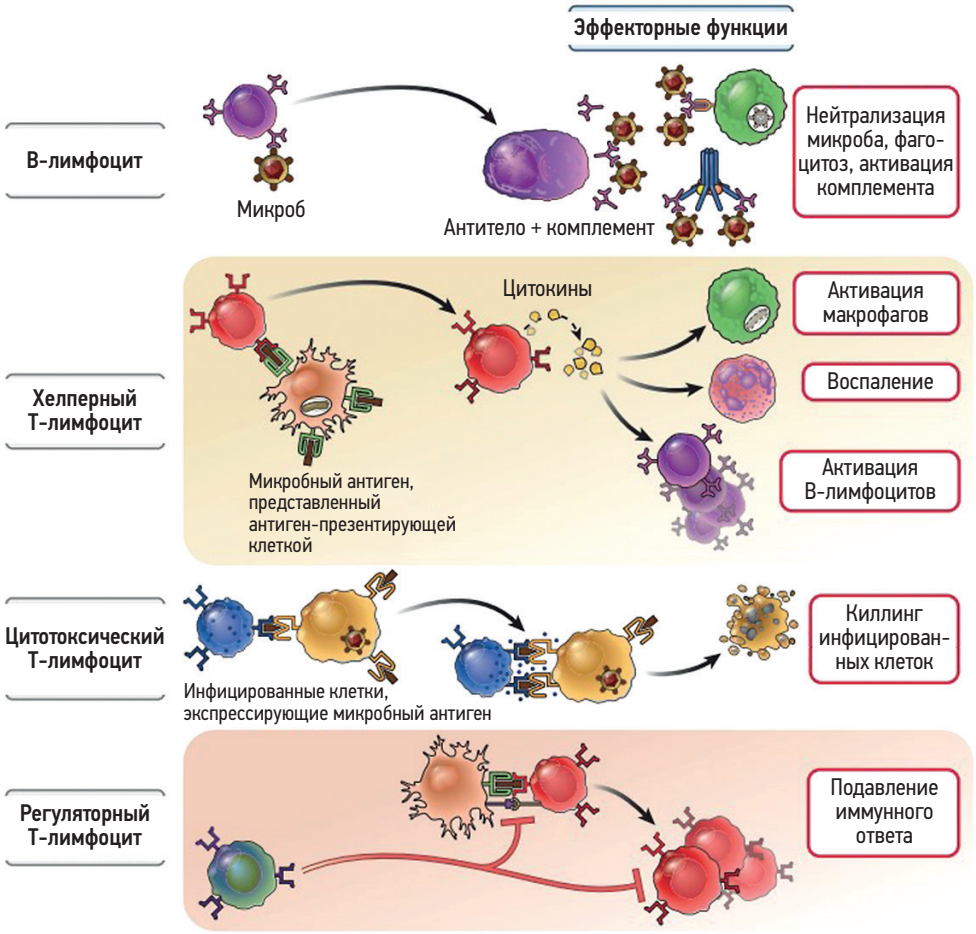


Рис. 6. Классы лимфоцитов

микроорганизмы и поддерживают хроническое воспаление. CD8+ Т-клетки также называют CTL. Они уничтожают опухолевые и инфицированные вирусом клетки и способны секретировать цитокины и ферменты гранзимы [26].

CD28, другие важные инвариантные белки на Т-клетках, функционируют как костимуляторы, соединяясь с соответствующими молекулами, расположенными на APC.

Treg – это Т-клетки, которые функционируют для подавления иммунных реакций и имеют большое значение для поддержания толерантности к собственным антигенам. Treg могут развиваться либо в тимусе, либо на периферии и жизненно важны для поддержания толерантности в качестве противовеса эффекторным Т-клеткам. В случае генерации тимусом Treg экспрессируют Foxp3 и образуются в соответствии со специализированной комбинацией Т-клеточных рецепторов и костимулирующих сигналов. Экстратимическое развитие CD4+ Treg и CD8+ Treg может быть вызвано множеством различных условий, таких как высокая концентрация TGF-β, IL-10 или других особых обстоятельств, связанных с праймингом антигена. Сигналы, которые контролируют дифференцировку γδT-клеток и естественных Т-киллеров (NKT) в клетки с регуляторными свойствами, определены менее четко [27].

Количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих TCR, представленных α- и β-цепями, составляет основную популяцию Т-клеток в периферической крови. Напротив, значительная популяция Т-клеток, связанных с кожей и слизистыми оболочками (легкие, желудочно-кишечный тракт и др.), экспрессируют TCR, состоящие из γ и δ-цепей. Эти γδT-клетки, как правило, не экспрессируют CD4 или CD8, распознают небелковые молекулы (например, бактериальные липогликаны) и способны прямо взаимодействовать с патогеном.

Другая небольшая популяция Т-лимфоцитов экспрессирует маркеры как Т-клеток, так и NK. Эти т. н. NKT распознают микробные гликолипиды и могут играть определенную роль в защите от инфекций. Антигенные рецепторы γδT-клеток и NKT менее разнообразны, чем рецепторы αβT-клеток, и могут распознавать антигены в составе молекул CD1, т. е. презентация антигенов происходит независимо от молекул MHC. Сигналы, которые контролируют дифференцировку γδT-клеток и NKT в клетки с регуляторными свойствами, определены не столь отчетливо [27].

Функция молекул MHC – презентация пептидов для распознавания CD4+ и CD8+ αβT-лимфоцитами. У каждого человека Т-клетки распознают только пептиды, экспонируемые молекулами MHC –

разумеется, это единственные молекулы MHC, с которыми обычно контактируют Т-клетки [28].

MHC у человека также носит название «комплекс лейкоцитарных антигенов человека» (HLA) и контролируется кластером генов на 6-й хромосоме (рис. 7). В зависимости от химической структуры, распределения в тканях и функции продукты гена MHC делятся на 2 основные категории: MHC I класса и MHC II класса [29].

Классические молекулы MHC класса I (MHC I) экспрессируются на всех клетках организма и кодируются 3 локусами: HLA-A, HLA-B и HLA-C (рис. 8) [30]. Каждая из этих молекул состоит из полиморфной α-цепи, нековалентно связанной с инвариантным полипептидом β_2-микроглобулина (кодируемым отдельным геном на 15-й хромосоме). Внеклеточная часть α-цепи содержит углубление, в котором закрепляются чужеродные и собственные пептиды для их презентации αβТ-лимфоцитам, и консервативную область – она связывает корецептор CD8, гарантируя, что только цитотоксические Т-клетки могут реагировать на пептиды, экспонируемые молекулами MHC I. Как правило, молекулы MHC I связывают и представляют пептиды, приготовленные из собственных и чужеродных белков (вирусные и опухолевые антигены), которые содержатся в цитозоле клетки [31].

Молекулы MHC II класса (MHC II) кодируются генами в регионе HLA-D, который включает в себя 3 субрегиона: DP, молекулы DQ и DR. Они представляют собой гетеродимеры нековалентно связанных α- и β-субъединиц (рис. 7) [32].

В отличие от молекул MHC I, которые экспрессируются на всех ядросодержащих клетках, экспрессия молекул MHC II ограничена несколькими типами – главным образом «профессиональными» APC: дендритными клетками, макрофагами и В-лимфоцитами. Внеклеточная часть молекул MHC II содержит углубление для закрепления антигенных пептидов и константную область, с которой связывается корецептор CD4. Как правило, молекулы MHC II взаимодействуют с пептидами, приготовленными из белков экзогенного происхождения, например, из фагоцитированных микроорганизмов. Это свойство позволяет CD4+ Т-клеткам распознавать внеклеточные патогены и реагировать на них.

Несколько других важных белков, включая компоненты комплемента (C2, C3, фактор B) и цитокины (TNF, лимфотоксин) также кодируются в локусе MHC.

Классические гены *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1* и *HLADPB1* являются наиболее полиморфными из всех известных на сегодняшний день генов человека. Общее количество аллелей в генах HLA I и II классов превышает 30 тыс. Каждый индивид экспрессирует уникальный набор генов HLA. Полагают, что полиморфизм генов MHC сформировался в процессе эволюции для обеспечения иммунного ответа практически на любой патоген, встречающийся в окружающей среде. Гены HLA

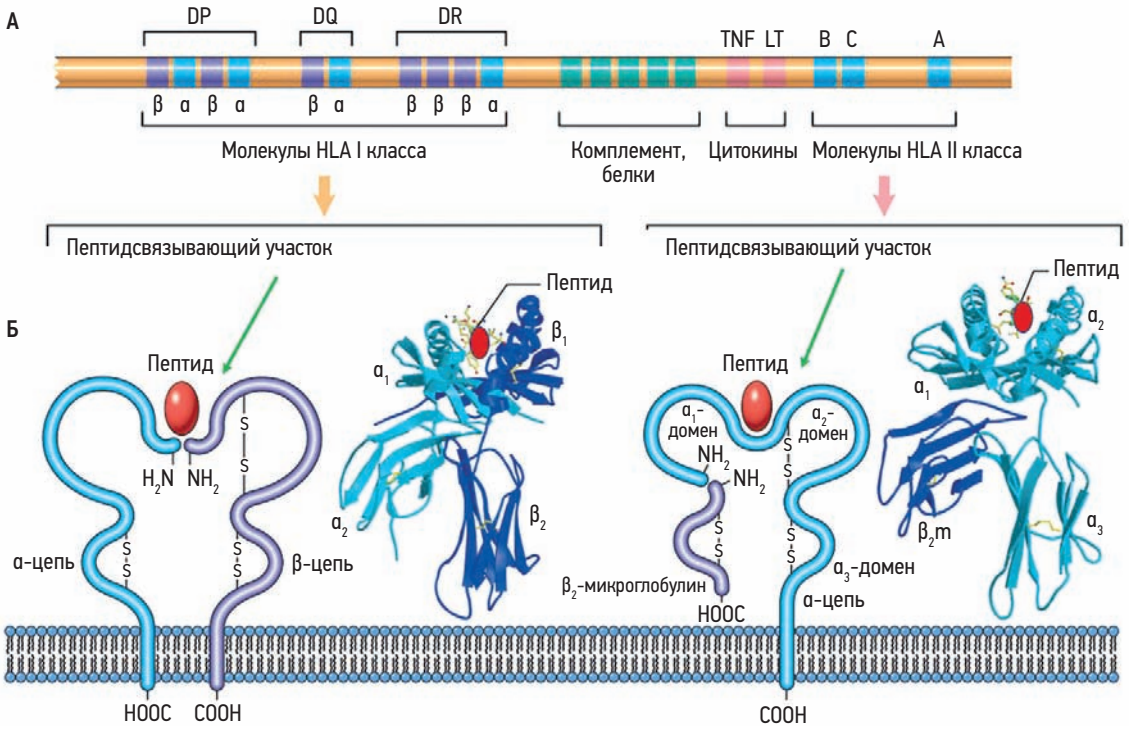


Рис. 7. Комплекс лейкоцитарных антигенов человека и структура его молекул: А – расположение генов; Б – принципиальные схемы и кристаллические структуры молекул лейкоцитарных антигенов человека классов I и II (по Kumar V. et al., 2018 [15])

Примечание: HLA — комплекс лейкоцитарных антигенов человека. Относительные местоположения, размеры и расстояния между генами не подлежат масштабированию. Гены, которые кодируют несколько белков, участвующих в процессинге антигена (TAP-транспортер, компоненты протеасомы и HLA-DM), расположены в области класса II и не показаны на рисунке.

тесно связаны на 6-й хромосоме, поэтому передаются едиными блоками от родителей к потомству. Каждый набор материнских и отцовских генов комплекса HLA называется HLA-гаплотипом [28]. В связи с этим вероятность наследования у братьев и сестер одинаковых гаплотипов HLA составляет 25%. У неродственных индивидов вероятность подобного совпадения очень мала, что создает большие препятствия для оптимального подбора пары «донор–реципиент» в случае трансплантации. В то же время различия по системам HLA между матерью и отцом оптимизируют формирование иммунной толерантности, необходимой для вынашивания плода.

Наследование определенных аллелей MHC может обеспечить защиту от патогена или повысить чувствительность к нему [33]. От способности конкретного аллеля MHC связывать определенные пептидные антигены патогена зависит распознавание этого патогена Т-клетками и реализация эффективного иммунного ответа у данного человека. При наследовании некоторых генов HLA развивается гиперчувствительность к определенным антигенам в виде аллергической реакции.

Доказано, что многие аутоиммунные заболевания связаны с определенными аллелями HLA: например, у больных анкилозирующим спондилоартритом в 90–95% случаев выявляется аллель *HLA-B-27*.

B-лимфоциты

B-лимфоциты дифференцируются в костном мозге и являются медиаторами адаптивного гуморального иммунитета путем синтеза антител. Популяция составляют 10–20% от циркулирующих в периферической крови лимфоцитов. B-клетки также присутствуют в костном мозге и в фолликулах периферических лимфоидных органов.

B-лимфоциты распознают антиген с помощью мембраносвязанных антител класса IgM, экспрессируемого на поверхности вместе с сигнальными молекулами, которые образуют комплекс B-клеточного рецептора (BCR), как показано на рис. 8. В то время как основная популяция Т-клеток определяет только пептидные антигены в комплексе с MHC, B-лимфоциты без участия MHC реагируют на большое число различных молекул, включая белки, липиды, полисахариды, нуклеиновые кислоты и небольшие химические вещества (гаптены). Как и в случае TCR, каждая B-клетка экспрессирует уникальный рецептор к антигену, который формируется в результате генетических рекомбинаций между зародышевыми генами при дифференцировке B-лимфоцитов в костном мозге. B-клетки экспрессируют несколько инвариантных молекул, отвечающих за передачу сигнала и активацию данных лимфоцитов. Некоторые являются сигнальными молекулами в составе BCR, например CD21 (другое название – рецептор комплемента 2-го типа CR2) [34].

После стимуляции B-лимфоциты клонируются и дифференцируются в плазматические клетки, которые секретируют большое количество антител (Ig) [35]. Существует 5 классов (изотипов) Ig: IgM, IgD, IgG, IgA и IgE. Антитела класса IgM первыми продуцируются после контакта с антигеном. IgD экспрессируется на поверхности зрелых B-клеток до контакта с антигеном, но секретируется на очень низких уровнях. IgG составляет ≈ 80% от содержания всех иммуноглобулинов в кровотоке. Эти антитела имеют высокую специфичностью к антигенам. IgA является основным изотипом в секрете слизистых оболочек. IgE присутствует и циркулирует в очень низких концентрациях, поскольку прикрепляется к поверхности тучных клеток. Указанные изотипы иммуноглобулинов различаются также по своей способности активировать комплемент и рекрутировать воспалительные клетки и, таким образом, играют различную роль в защите организма от инфекций [36].

Как видно на рис. 8, BCR обеспечивает специфическое связывание антигена и обусловливает клональную принадлежность B-клетки. Основным компонентом BCR является молекула мембранного иммуноглобулина (антител); на наивных B-клетках это мономерный IgM и IgD. Рецептор отличается от антител соответствующей специфичности наличием трансмембранного и цитоплазматического участков. Сигнальную функцию рецептора выполняют два гетеродимера Igα/Igβ (CD79A/CD79B), цитоплазматическая часть которых связана с Src-тирозинкиназами Fyn, Lyn и Blk и с киназой Syk. Вспомогательными структурами BCR являются молекулы CD19, CD21 и CD81, существенно усиливающие активность сигнала, генерируемого данным комплексом. С молекулой CD19 связаны Src-тирозинкиназы Lyn и Fyn, а также липидная киназа PI3K, что определяет ее сигнальную функцию. CD21 является рецептором для компонента комплемента C3d (CR2), участвующим в распознавании комплексов «антиген + антитело + C3b». Молекула CD81 4-кратно пронизывает мембрану; она также связана с Src-киназами.

B1- и B-клетки маргинальной зоны

Популяции B1- и B-клеток маргинальной зоны (MZ) были охарактеризованы как врожденные B-лимфоциты. Они экспрессируют рецепторы антигена, обогащенные последовательностью зародышевой линии. Эти типы клеток были в основном изучены на мышах. Их идентичность у людей менее ясна. B1- и MZ-B-клетки могут функционировать как APC, но не развиваются в B-клетки памяти, в отличие от обычных B-лимфоитов. B1- и MZ-B-клетки имеют общие характеристики: они являются основным источником естественных антител; экспрессируют высокие поверхностные уровни IgM и низкие поверхностные уровни IgD; быстро активируются микроорганизмами через PAMPs для выработки большого количества естественных антител. B1- и MZ-B-клетки продуцируют IL-10 при активации, который может подавлять иммунные реакции. Есте-

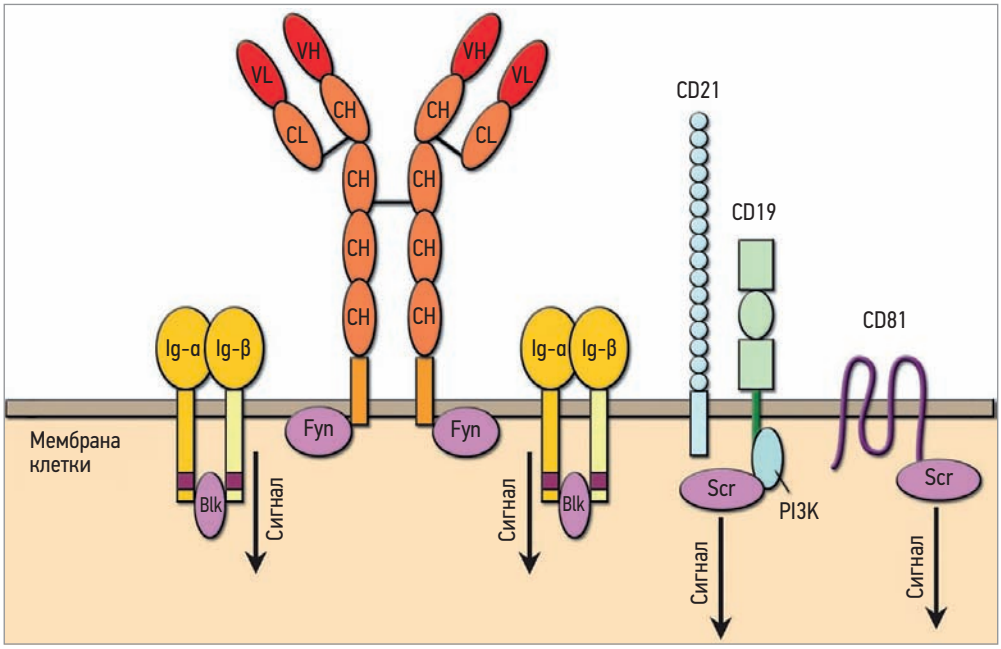


Рис. 8. Схема В-клеточного рецептора и связанных с ним молекул (по Хаитову Р.М., Гарибу Ф.Ю., 2020 [3])

ственные антитела, вырабатываемые B1- и MZ-B-клетками, функционируют как первая линия защиты от вторжения микробов [37].

Антигенпрезентирующие клетки

Иммунная система содержит несколько типов APC, специализирующихся на захвате антигенов, их переработке и представлении наивным Т-лимфоцитам: дендритные клетки (ДК), макрофаги и В-лимфоциты.

ДК наиболее важны для инициации Т-клеточных реакций против белковых и гликопротеиновых антигенов. Эти клетки имеют многочисленные тонкие древовидные цитоплазматические отростки, по которым и получили свое название. ДК расположены интерэпителиально и субэпителиально в пограничных тканях кишечника, легких, кожи и др., т. е. в местах проникновения микроорганизмов. ДК экспрессируют ≈ 100 рецепторов врожденного иммунитета для захвата патогенов, включая TLR, лектиновые рецепторы С-типа и др. После захвата патогена ДК процессируют антиген, выносят его на поверхность отростков в составе молекул MHC, с током лимфы поступают в лимфатический узел и закрепляются в Т-зависимой зоне. В эту область постоянно прибывают наивные Т-лимфоциты, несущие рецепторы к разным антигенам, в т. ч. к антигенным детерминантам, презентуемым ДК [28].

Одна субпопуляция – плазмоцитоидных ДК – циркулирует в крови посредством лимфоидных органов и является основным источником противовирусного IFN I типа (IFNαβ). Другая субпопуляция – фолликулярных ДК – присутствует в зародышевых центрах лимфоидных фолликулов селезенки и лимфатических узлов. Эти клетки несут Fc-рецепторы для IgG и рецепторы для C3b и потому могут улавливать антиген, связанный с антителами и/или белками комплемента. Важно, что фолликулярные ДК презентуют В-лимфоцитам антигены в составе иммунных комплексов, отбирая таким образом высокоспецифичные В-клетки, которые в последующем трансформируются в долгоживущие плазматические клетки и клетки иммунной памяти [35].

Макрофаги поглощают микроорганизмы и подготавливают антигенные детерминанты для распознавания и активации Т-лимфоцитов. Эти Т-клетки, в свою очередь, продуцируют цитокины для усиления способности макрофагов разрушать захваченные патогены. В-лимфоциты также представляют процессированные антигенные детерминанты Th-клеткам и получают сигналы к переключению синтеза антител с более высокой специфичностью от IgM к IgG, IgA, IgE классов, а также к дифференцировке в плазматические и клетки иммунной памяти.

Органы и ткани иммунной системы

Иммунная система объединяет кроветворную и лимфатическую системы (рис. 10). Ткани иммунной системы состоят из генеративных (также называемых первичными или центральными) лимфоидных органов, в которых Т- и В-лимфоциты созревают и приобретают способность реагировать на антигены, и периферических (или вторичных) лимфоидных органов, в которых инициируются адаптивные иммунные реакции на патогены. Основными генеративными лимфоидными органами являются:

- тимус – здесь развиваются Т-клетки;
- кроветворный костный мозг – здесь вырабатываются все клетки крови, где созревают В-лимфоциты и практически все другие клетки иммунной системы [21, 38].

Периферические лимфоидные органы

Периферические лимфоидные органы организованы таким образом, чтобы оптимизировать взаимодействия между клетками иммунной системы

и антигеном для развития адаптивных иммунных реакций. Растворимые антигены поступают в фолликулы (В-зависимые зоны), где распознаются В-лимфоцитами, а процессированные антигены представляются дендритными клетками Т-лимфоцитам в Т-зависимой зоне.

Лимфатические узлы – это инкапсулированные, высокоорганизованные скопления лимфоцитов и клеток врожденного иммунитета, которые расположены по ходу лимфатических сосудов (рис. 9).

Резидентные тканевые дендритные клетки захватывают антигенный материал, экспрессируют антигенные эпитопы и с током лимфы поступают в лимфатические узлы. Таким образом, антигены (например, микроорганизмы, которые проникают через эпителий или колонизируют ткани) концентрируются в дренирующих лимфатических узлах.

Селезенка играет важную роль в иммунных реакциях на антигены, переносимые с кровью. Кровь фильтруется в селезенке, протекая через сеть синусоид, содержащих макрофаги, которые захватывают микроорганизмы и их продукты.

Лимфоидная система кожи и слизистых оболочек расположена под эпителием кожи и желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей соответственно. Она реагируют на антигены, которые проникают через эпителий.

Глоточные миндалины и пейеровы бляшки кишечника представляют собой 2 анатомически очерченные лимфоидные ткани в слизистой оболочке.

Большое количество присутствующих лимфоцитов в слизистых оболочках (уступающих только лимфатическим узлам) отражает огромную поверхность этих тканей. Например, площадь слизистой оболочки кишечника составляет 200–400 м^2, а респираторного тракта – 90–100 м^2.

В периферических лимфоидных органах Т- и В-лимфоциты распределены в разных, но тесно сопряженных областях (рис. 10). В лимфатических узлах В-клетки сосредоточены в фолликулах (В-зона), расположенных в коре лимфатического узла. Там они длительное время «ожидают» контакта с растворимым антигеном, поступающим с лимфой. В-клетки, активированные антигеном после его распознавания, пролиферируют и формируют новую структуру – герминативный центр. Здесь происходит их дальнейшая дифференцировка, имеющая целью повышение специфичности синтезируемых антител. Этому процессу содействует контакт с антигенами на отростках фолликулярных дендритных клеток, против которых развивается иммунный ответ.

Лимфатический узел содержит кору и мозговое вещество. В коре выделяют зоны с избирательной локализацией В-лимфоцитов (первичные фолликулы) и Т-лимфоцитов (паракортикальная зона). NK практически отсутствуют в лимфатических узлах. Во время иммунного ответа в фолликулах формируются зародышевые центры, в которых наряду с В-лимфоцитами присутствуют Т-клетки (фолликул становится вторичным). В медуллярных шнурах при этом накапливаются плазматические клетки. Афферентные лимфатические сосуды входят в узел со стороны коры, эфферентные выходят из ворот, т. е. мозговой части узла. Соответственно имеется

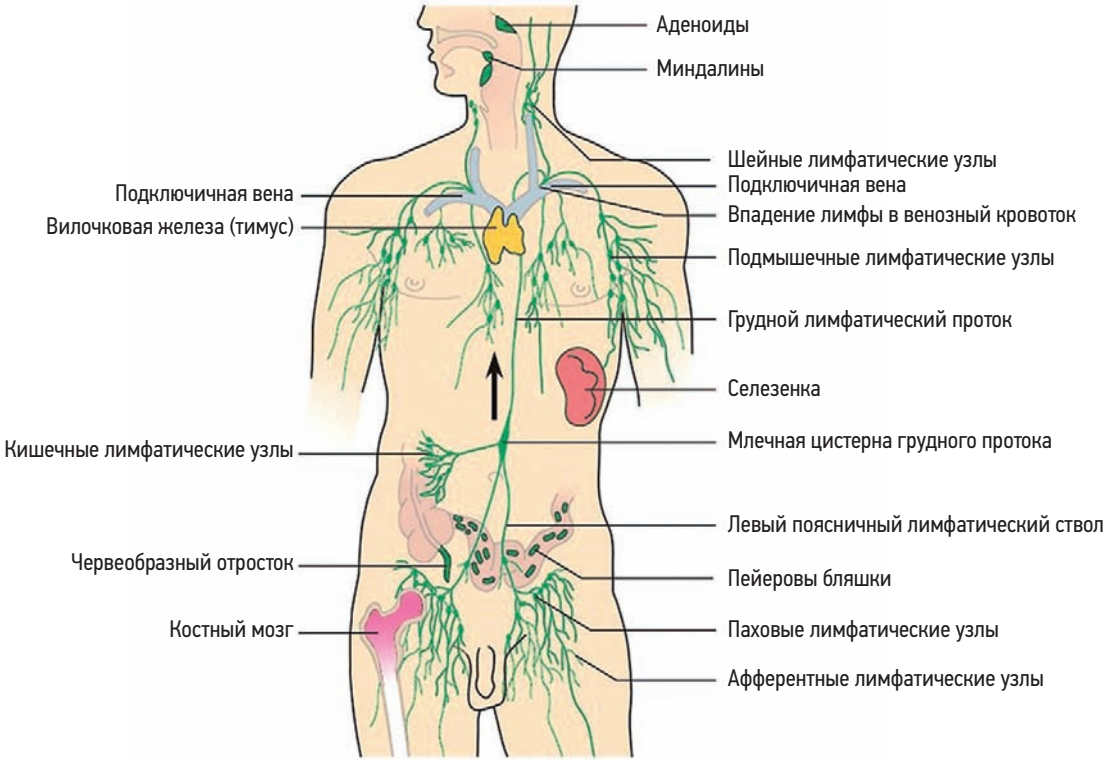


Рис. 9. Строение иммунной системы человека (по Хаитову Р.М., Гарибу Ф.Ю., 2020 [3])

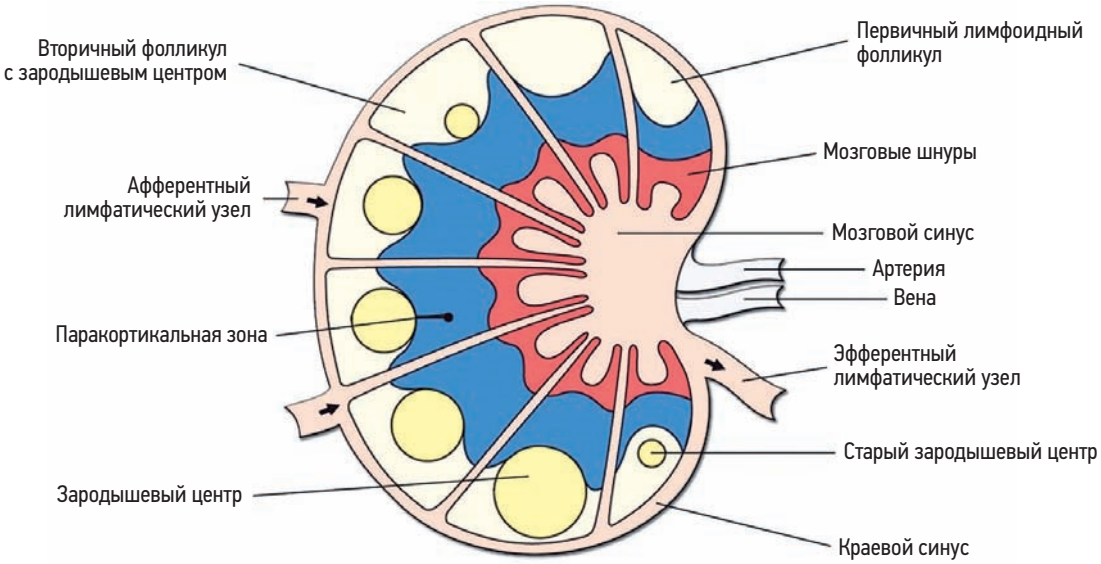


Рис. 10. Структура лимфатического узла

2 типа синусов — краевой и мозговой. И артерии, и вены локализуются в воротной части лимфатического узла [3].

Т-лимфоциты постоянно мигрируют через Т-зависимую зону, расположенную в парафолликулярной области, что обеспечивает их контакт с антигенами, процессированными дендритными клетками, поступившими в эту зону [28]. В селезенке Т-клетки сосредоточены в периартериолярных лимфоидных оболочках, окружающих мелкие артериолы, а В-клетки находятся в фолликулах.

Лимфоциты постоянно перемещаются между лимфоидными и другими тканями и оседают в определенных местах. Наивные лимфоциты мигрируют посредством крово- и лимфотока по периферическим лимфоидным органам, где концентрируются антигены и инициируются иммунные реакции, а эффекторные лимфоциты перемещаются к очагам инфекции.

Рециркуляция лимфоцитов обеспечивает функции наивных Т-клеток по «патрулированию» периферических лимфоидных органов в поисках антигенов. Эффекторные Т-клетки направляются в очаги инфекции. Напротив, плазматическим клеткам не нужно перемещаться к очагам инфекции, поскольку они выделяют антитела, транспортируемые с кровью и лимфой в отдаленные ткани [38].

Цитокины: молекулы – мессенджеры иммунной системы

Цитокины – это секретируемые белки, которые опосредуют иммунные и воспалительные реакции, обладают широким спектром действия и продуцируются клетками различных типов. Большинство цитокинов действуют на продуцирующие их клетки либо соседние, но некоторые (например, IL-1) оказывают системное действие [17]. Различные цитокины вносят вклад в определенные типы иммунных реакций.

При врожденных иммунных реакциях цитокины быстро вырабатываются после встречи с микроорганизмами и действуют, вызывая воспаление и антивирусный ответ. К таким белкам относятся TNF, IL-1, IL-12, IFN I типа, IFN-γ и хемокины [2, 3]. Основными источниками являются макрофаги, DC, ILC и NK; также их могут продуцировать эндотелиальные клетки и эпителиоциты.

При адаптивных иммунных реакциях цитокины вырабатываются главным образом активированными CD4+ Т-лимфоцитами для дальнейшей пролиферации и дифференцировки различных клеток и реализации эффекторных функций. Основные представители этой группы – IL-2, -4, -5 и -17, а также IFN-γ. Некоторые цитокины служат главным образом для регуляции иммунных реакций путем их ограничения: TGF-β, IL-10 и -35.

Существуют цитокины, влияющие на кроветворение. Их называют колониестимулирующими факторами, поскольку они стимулируют образование колоний клеток крови из предшественников костного мозга. Их функции заключаются в увеличении количества лейкоцитов при воспалении и восполнении пула лейкоцитов. Такие цитокины вырабатываются стромальными клетками костного мозга, Т-лимфоцитами, макрофагами и другими клетками. Примерами могут служить GM-CSF и IL-7 [4].

Исследования механизмов действия цитокинов позволяют разрабатывать принципиально новые подходы для молекулярно-таргетной терапии аутоиммунных, онкологических и других заболеваний. Подавление синтеза цитокинов может предотвращать негативные последствия воспаления и иммунных реакций, вызывающих повреждение тканей. Например, у пациентов с ревматоидным артритом отмечается выраженный противовоспалительный эффект при использовании антагонистов TNF. Многие другие антагонисты цитокинов в настоящее время

одобрены для лечения различных воспалительных заболеваний. И наоборот, цитокиновые препараты применяются для усиления кроветворения и повышения противовирусного действия [37].

Иммунные реакции

Адаптивные иммунные реакции развиваются поэтапно и включают в себя: распознавание антигена; активацию, пролиферацию и дифференцировку антигенспецифических лимфоцитов в эффекторные и клетки памяти; элиминацию антигена; снижение интенсивности реакции и сохранение клеток памяти.

Захват и распознавание антигенов

Микроорганизмы и другие антигены могут проникать в организм через эпителиальные барьеры, чаще через слизистые оболочки легких, желудочно-кишечного и урогенитального трактов. Они распознаются и захватываются резидентными дендритными клетками для переноса антигенного груза в регионарные лимфатические узлы (рис. 10), через которые постоянно циркулируют Т-клетки [37, 38]. ДК созревают и экспрессируют высокие уровни молекул HLA и костимуляторов. Антигены обрабатываются и выносятся на поверхность клетки в комплексе с молекулами HLA и CD1, которые презентуются антигенспецифическим наивным Т-клеткам. Наивные Т-клетки распознают антигены, активируются, пролиферируют и дифференцируются в эффекторные клетки и клетки памяти, которые мигрируют к очагам инфекции и выполняют различные функции в иммунитете. В процессе презентации антигена основными костимуляторами для Т-клеток являются белки B7 (CD80 и CD86), которые экспрессируются на APC и распознаются рецептором CD28 на наивных Т-клетках. CD4+ эффекторные Th-клетки содействуют разным типам иммунного ответа: клеточному, гуморальному и воспалительному. CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты (CTL) убивают инфицированные клетки [39, 40].

Клеточно-опосредованный иммунитет: активация Т-лимфоцитов и элиминация внутриклеточных микроорганизмов

Наивные Т-лимфоциты активируются антигеном и костимуляторными молекулами ДК или макрофагов в периферических лимфоидных органах, пролиферируют и дифференцируются в эффекторные клетки, которые мигрируют в любой участок, где присутствует антиген – микроорганизм (рис. 5). Одна из самых ранних реакций CD4+ Th-клеток состоит в секреции фактора роста цитокина IL-2 и экспрессии рецепторов к IL-2. Это обеспечивает клонирование антигенспецифичных Т-лимфоцитов, что приводит к увеличению их численности до ⩾ 100 тыс.

Когда CD4+ Th-клетки распознают антигены, они экспрессируют CD40L, который связывает CD40 макрофагов или B-клеток и активирует последние. Как показано на рис. 11, активированные CD4+ Т-лимфоциты дифференцируются в эффекторные клетки и секретируют цитокины и ферменты, посредством которых реализуются их различные функции [41].

Th-клетки 1-го типа (Th1) в основном секретируют цитокин IFN-γ, который является мощным активатором макрофагов, натуральных и Т-киллеров. Активированные макрофаги синтезируют антимикробные вещества, что приводит уничтожению фагоцитированных микроорганизмов, и секретируют провоспалительные цитокины, в частности IL-1 и TNF. Т-хелперы 2-го типа (Th2) продуцируют IL-4, который стимулирует B-клетки к дифференцировке в IgE-секретирующие плазматические клетки и индуцирует «альтернативный» путь активации макрофагов, который связан с восстановлением тканей и фиброзом. IL-5 активирует эозинофилы для уничтожения гельминтов, IL-13 стимулирует эпителиальные клетки слизистой оболочки к выделению слизи.

Th17-клетки рекрутируют нейтрофилы и моноциты для организации воспаления, направленного на уничтожение внеклеточных бактерий и грибов. Активированные CD8+ Т-клетки дифференцируются в CTL и убивают инфицированные или опухолевые клетки, несущие молекулы HLA I класса, тем самым устраняя скрытые резервуары инфекции.

Основной механизм уничтожения Т-киллерами обусловлен введением в клетку-мишень гранзимов с помощью перфорина. Перфорин связывается с плазматической мембраной клеток-мишеней и способствует проникновению гранзимов – протеаз, которые специфически расщепляют и тем самым активируют клеточные каспазы и эндонклеазу, индуцирующие апоптоз клеток-мишеней.

Активность Т-клеток в процессе презентации антигена регулируется балансом между костимулирующими и ингибирующими рецепторами. Основным костимулирующим рецептором является CD28, который взаимодействует с лигандом B7 на APC, что обеспечивает дополнительные активационные сигналы. Другие белки включают два ингибирующих рецептора CTLA-4 и PD-1, которые блокируют сигналы от TCR и CD28 и, таким образом, подавляют Т-клеточный ответ. Блокирование коингибиторов CTLA-4 и PD-1 специфическими моноклональными антителами показало высокую эффективность при лечении меланомы и рака легких. Данный терапевтический подход приводит к усилению противоопухолевых иммунных реакций, подавленных в процессе опухолевого роста.

Гуморальный адаптивный иммунитет: активация B-лимфоцитов и элиминация внеклеточных микробов

В лимфатических узлах и селезенке при активации антигеном B-лимфоциты пролиферируют, а затем дифференцируются в плазматические клетки, которые секретируют антитела 5 классов, выполняющих различные функции (рис. 12).

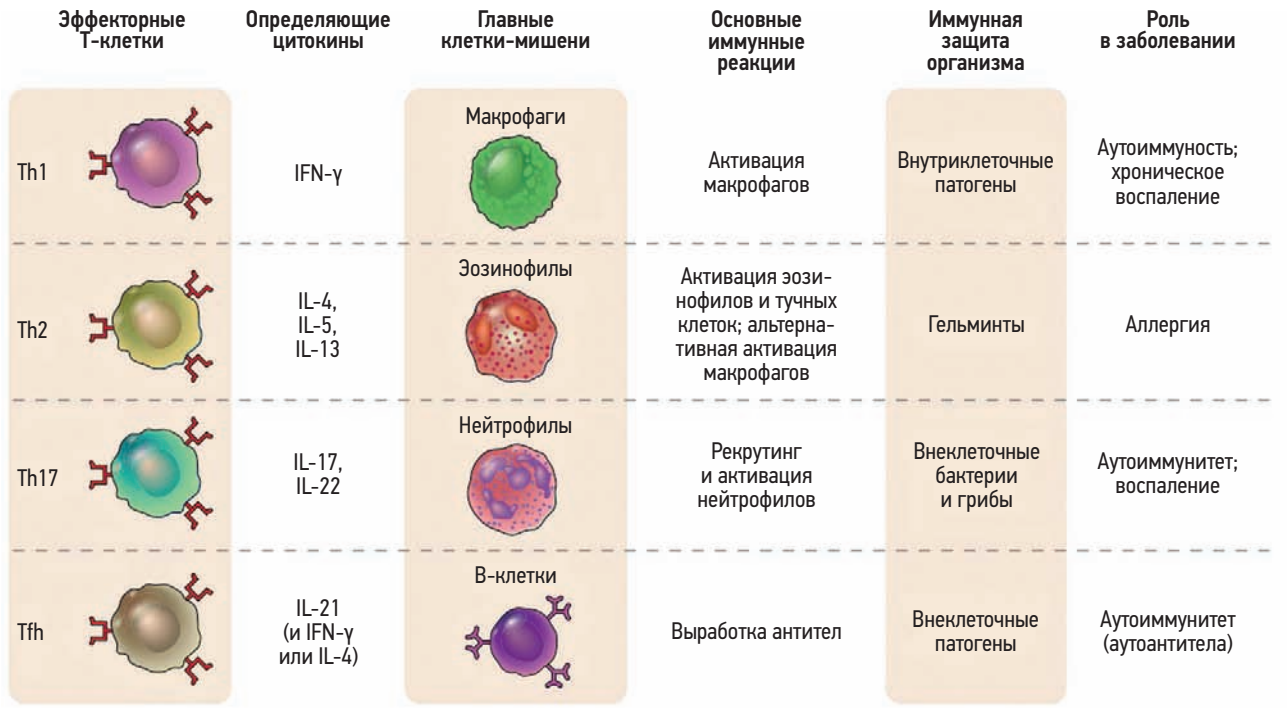


Рис. 11. Характеристики субпопуляций CD4+ Th-лимфоцитов (по Аббасу А.К. и др., 2022 [4])
Примечание: Tfh – фоликуллярная Th-клетка; IL – интерлейкин; INF – интерферон. Наивная CD4+ Т-клетка может дифференцироваться в субпопуляции, которая продуцирует различные цитокины, рекрутирующие и активирующие разные типы клеток (именуемые клетками-мишенями), и борется с различными типами инфекций в иммунной защите организма. Такие субпопуляции также задействованы при различных видах воспалительных заболеваний. Представлены основные различия между субпопуляциями Th1-, Th2-, Th17- и Tfh-клеток.

Существует 2 основных пути активации В-клеток [42]:

1. Не зависит от Т-клеток. Многие полисахаридные и липидные антигены имеют множество идентичных антигенных детерминант (эпитопов), которые способны одновременно захватывать и сшивать несколько молекул рецепторов на каждой В-клетке и инициировать процесс их активации без участия Th-клеток.
2. Зависит от Т-клеток. Помощь CD4+ Т-клеток требуется В-лимфоцитам для полноценного ответа на белковый антиген. В-клетки также действуют как APC: поглощают белковые антигены, процессируют их и выносят на поверхность антигенные детерминанты в комплексе с молекулами HLA II класса для взаимодействия с Th-клетками, которые экспрессируют CD40L, секретируют цитокины и тем самым активируют В-лимфоциты.

Часть клонов В-клеток дифференцируется в плазматические клетки, секретирующие антитела. Каждая плазматическая клетка выделяет антитела той же специфичности, что и рецепторы В-лимфоцитов, отреагировавших на данный антиген. Полисахариды и липиды стимулируют секрецию главным образом IgM [43]. Благодаря взаимодействию В- и Th-клеток белковые антигены индуцируют выработку антител различных классов (IgG, IgA и IgE), что связано с переключением генов, контролирующих синтез тяжелых цепей иммуноглобулинов [44].

Антитела выполняют различные функции. В частности, IgG опсонизирует микроорганизмы для фагоцитоза и способен к трансплацентарному переносу. IgA выносится на слизистую оболочку и блокирует присоединение к ней патогенов. IgE выполняет роль рецепторов к антигену на тучных клетках и эозинофилах для ответа на паразитарные патогены.

При длительном воздействии антигена в В-клетках происходят гиперсоматические мутации, в результате чего часть из них приобретает рецепторы с более высоким сродством к антигену. Этот процесс называется созреванием аффинности. Высокоспецифичные В-клетки отбираются и взаимодействуют с фолликулярными Th, что повышает качество гуморального иммунного ответа, обеспечивая дифференцировку долгоживущих плазматических клеток и клеток иммунной памяти [35, 45].

Гуморальный иммунный ответ реагирует на вторжение микробов многочисленными способами (рис. 12). Антитела нейтрализуют микроорганизмы и предотвращают заражение клеток. IgG опсонизирует микроорганизмы и содействует их фагоцитозу нейтрофилами и макрофагами, несущими Fc-рецептор. IgG и IgM классическим путем активируют систему комплемента, продукты которой способствуют фагоцитозу и уничтожению микробов. IgA секретируется в тканях слизистой оболочки и нейтрализует микробы в просветах дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (и других тканей слизистой оболочки). IgG активно транспортируется через плаценту и защищает новорожденного до тех пор, пока его иммунная система не станет зрелой. Это форма пассивного иммунитета. IgE распознает

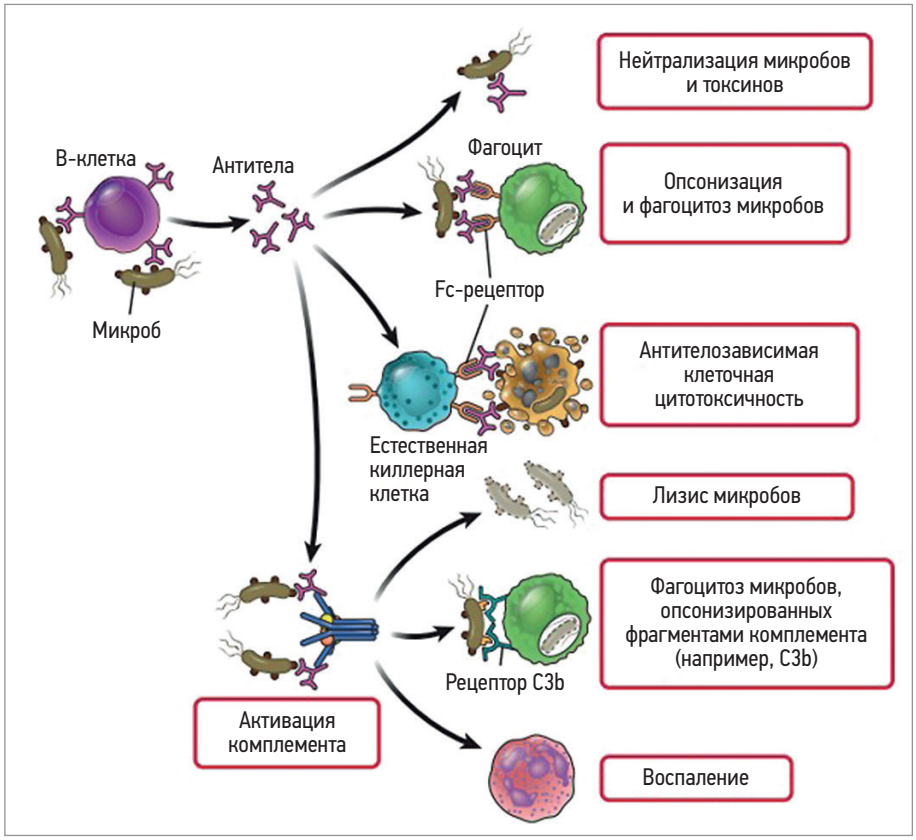


Рис. 12. Гуморальный адаптивный иммунитет (по Аббасу А.К. и др., 2022 [4])
Примечание: наивные В-лимфоциты распознают антигены и под влиянием Th-клеток активируются для пролиферации и дифференцировки в плазматические клетки, секретирующие антитела. Антитела различных классов тяжелых цепей (изотипов) выполняют разные эффекторные функции (справа).

гельминтозных паразитов и взаимодействует с тучными клетками и эозинофилами, которые уничтожают многоклеточных патогенов. Циркулирующие антитела класса IgG имеют период полураспада около 3 нед., что превышает период полураспада большинства белков крови, включая иммуноглобулины других классов, вследствие снижения катаболизма IgG. Часть долгоживущих плазматических клеток мигрируют из периферических лимфоидных органов в костный мозг, где продолжают вырабатывать антитела высокой специфичности класса IgG в течение нескольких лет [44].

B-регуляторные клетки

B-регуляторные клетки (Breg) незаменимы для поддержания толерантности и иммунного гомеостаза, хотя на их долю приходится < 10% B-клеток, циркулирующих у здоровых людей. Ингибиция иммунного ответа, опосредованная Breg, происходит главным образом за счет выработки IL-10, что часто используется в качестве маркера для идентификации клеток этого типа. Примечательно, что в различных популяциях < 20% B-клеток продуцируют IL-10 и подавляют иммунные реакции. Breg, вырабатывающие IL-10, обычно экспрессируют CD24, CD1d и различные уровни CD27, ингибируют активацию Th1-ответа и дифференцировку Th17-клеток, а также содействуют трансформации CD4+ T-клеток в супрессивные Treg и Treg 1-го типа [45]. Несмотря на то, что IL-10 является основным иммуносупрессорным цитокином, взаимодействие CD80 и CD86 с Breg усиливает ингибирование ответов Th1. Дифференцировка Breg индуцируется посредством воспалительных стимулов (через рецепторы TLR), костимулирующих сигналов (CD40, CD80, CD86), микробиоты и цитокинов (IFN-α/β, IL-1β, -6, -21 и B-клеточного активационного фактора). В настоящее время получены данные, позволяющие по-новому взглянуть на разнообразные фенотипические и функциональные популяции Breg. Различные заболевания, возникающие в результате нарушения гомеостаза Breg, подчеркивают важность иммуносупрессивных клеток этого типа [46].

Иммунная память

Иммунная память является кардинальной особенностью адаптивного иммунитета. Она определяется сохранением специфических T-лимфоцитов и плазматических клеток, продуцирующих антитела. Поддержание гуморального иммунитета также включает популяцию гомеостатически поддерживаемых B-клеток памяти, которые могут потребоваться для поддержания стабильного количества долгоживущих плазматических клеток с течением времени. Пул T-клеток памяти регулируется гомеостатическим делением низкого уровня, контролируемым цитокинами IL-7 и IL-15. Для выживания T-клеток памяти важен прежде всего IL-7, тогда как IL-15 имеет решающее значение для их пролиферации на низком уровне и поддержания размера клеточного пула [37, 47].

После элиминации патогена большинство эффекторных лимфоцитов погибают в результате апоптоза, что приводит иммунную систему в исходное гомеостатическое состояние. Однако некоторый процент

высокоспецифичных Т- и В-клеток иммунной памяти остается в организме. Как правило, при большинстве возбудителей инфекции клетки иммунной памяти сохраняются в течение 6–9 мес., при некоторых – до 2–3 лет, и в редких случаях – ⩾ 10 лет (оспа, корь). Численность клеток памяти превышает количество наивных клеток, несущих рецепторы к одинаковым антигенным детерминантам. Поэтому вторичный иммунный ответ при повторном воздействии антигена развивается быстрее, сильнее и специфичнее, т. е. эффективнее, чем первичный. В связи с этим целью повторной вакцинации является формирование пула Т- и В-лимфоцитов иммунной памяти.

Заключение

Ранняя реакция на микроорганизмы опосредуется врожденной иммунной системой, которая готова непосредственно реагировать на патогены. Компоненты врожденной иммунной системы включают эпителиальные барьеры, фагоциты, NK-клетки и белки плазмы (системы комплемента) и др. Врожденные иммунные реакции проявляются в виде фагоцитоза, воспаления и антивирусной защиты. В отличие от адаптивного, врожденный иммунитет не обладает антигенной специфичностью и иммунной памятью. Тем не менее последняя проявляется у макрофагов и киллеров в виде повышения экспрессии рецепторов врожденного иммунитета, синтеза цитокинов и усиления эффекторных функций при повторной встрече с патогеном.

Врожденная иммунная система использует конститутивные (исходно запрограммированные в генах) рецепторы нескольких семейств (TLR и др.) для распознавания консервативных чужеродных молекул микроорганизмов и «сигналов опасности», производимых поврежденными клетками организма. Т- и В-лимфоциты, являясь медиаторами адаптивного иммунитета, экспрессируют специфические рецепторы к различным антигенам. Т-клетки (происходящие из тимуса) экспрессируют TCR для распознавания антигена. Они реагируют на пептидные антигены в комплексе с молекулами MHC, представленными на поверхности антигенпрезентирующих клеток. NKT (происходящие из тимуса) также экспрессируют TCR, но распознают и реагируют на микробные гликолипиды, презентуемые в составе молекул CD1 (независимо от молекул HLA).

NK, происходящие из костного мозга, убивают инфицированные и опухолевые клетки. Эти естественные киллерные клетки распознают молекулы HLA с помощью ингибирующих рецепторов, обычно экспрессируемых на здоровых клетках, что предотвращает гибель нормальных клеток.

В-лимфоциты, происходящие из костного мозга, экспрессируют мембраносвязанные антитела, которые распознают широкий спектр антигенов. В-клетки активируются и дифференцируются в антителосекретирующие плазматические клетки и клетки иммунной памяти.

APC захватывают микроорганизмы и другие антигены, транспортируют их в лимфоидные органы и демонстрируют процессированные антигенные детерминанты наивным Т-лимфоцитам. Наиболее эффективными APC являются ДК, которые локализуются в эпителии пограничных тканей, ожидая встречи с патогеном.

Клетки иммунной системы производятся в центральных органах: костном мозге и тимусе. Периферические лимфоидные органы включают в себя лимфатические узлы, селезенку и лимфоидные ткани слизистой оболочки, в которых происходят распознавание антигена и реакция на него. Т- и В-лимфоциты активируются для пролиферации и дифференцировки в эффекторные клетки и клетки памяти. Все органы иммунной системы связаны посредством крово- и лимфотока, что позволяет иммунным клеткам мигрировать, рециркулировать и взаимодействовать.

Клеточно-опосредованный адаптивный иммунитет – это реакция Т-лимфоцитов, NK и макрофагов, направленная на борьбу с внутриклеточными и фагоцитированными патогенами. Гуморальный адаптивный иммунитет опосредуется антителами, которые секретируются В-лимфоцитами и плазматическими клетками. Он направлен против внеклеточных микроорганизмов.

CD4+ Th-клетки помогают В-лимфоцитам вырабатывать антитела, активируют макрофаги для уничтожения поглощенных микроорганизмов, стимулируют рекрутирование лейкоцитов и регулируют иммунные реакции на антигены. Функции CD4+ Т-клеток опосредуются секретируемыми цитокинами и экзосомами.

Цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты убивают инфицированные вирусом и опухолевые клетки, экспрессирующие в цитоплазме чужеродные антигены, а также могут продуцировать цитокины.

Защитные реакции адаптивного иммунитета развиваются медленно, но являются более мощными и специализированными, с формированием клеток иммунной памяти.

В процессе презентации под влиянием ДК происходит формирование нескольких субпопуляций Т-лимфоцитов: Th1 и CTL – для содействия клеточному иммунному ответу и его реализации; Th2 – для помощи в продукции антител В-клетками; Th17 – для поддержания хронического воспаления; Treg – для подавления иммунного ответа. Указанные субпопуляции дифференцируются, активируются или ингибируются под влиянием цитокинов, экзосом и других молекул.

Субпопуляции Т-лимфоцитов размножаются, и в течение нескольких дней каждая клетка дает клон численностью > 100 тыс. копий. В результате взаимодействия указанных Т-лимфоцитов с клетками врожденного и адаптивного иммунитета формируется преимущественный тип иммунного ответа, оптимальный для элиминации конкретного возбудителя – внеклеточного или внутриклеточного.

В процессе первичного адаптивного иммунного ответа на антиген отмечают несколько этапов: скрытую фазу, экспоненциальное накопление эффекторных продуктов (антител, Т-киллеров) и завершение. Удаление патогена и включение супрессорных механизмов приводит к резкому снижению числа участников иммунного ответа путем апоптоза. Сохраняются только несколько процентов Т- и В-лимфоцитов иммунной памяти.

Повторное внедрение патогена в организм вызывает вторичный иммунный ответ, который будет более быстрым, сильным и специфичным благодаря участию клеток иммунной памяти.

В процессе антительного иммунного ответа в В-лимфоцитах повышается точность рецептора к антигену. Для этого происходят гиперсоматические мутации в генах, контролирующих экспрессию антиген-специфических рецепторов, в результате которых у части В-клеток возрастает аффинность рецептора. Такие В-лимфоциты подлежат отбору, критерием которого служит их способность отрывать антигены возбудителя болезни от поверхности фолликулярных дендритных клеток с последующей презентацией антигенных детерминант Tfh-клетками. Под воздействием Tfh происходит дифференцировка В-лимфоцитов в В-клетки памяти и долгоживущие плазматические клетки иммунной системы.

Литература

1. Medzhitov R., Janeway Jr.CA. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. Science. 2002; 296(5566): 298–300.

2. McDonald D.R., Levy O. Innate Immunity. In: Rich R.R., Fleisher Th.A., Schroeder Jr. H.W., et al. (eds.). Clinical Immunology. Principles and Practice. 6th Edn. Elsevier Ltd. 2023: 39–53.

3. Хаитов Р.М., Гариб Ф.Ю. Иммунология. Атлас, 2-е издание, обновленное. ГЭОТАР-Медиа; 2020: 413 с.

4. Аббас А.К., Лихтман Э. Г., Пиллаи Ш. Основы иммунологии. Функции иммунной системы и их нарушения. Учебник; пер. с англ. под ред. Р.М. Хаитова, Ф.Ю. Гариба. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. doi: 10.33029/ 9704-6677-3-BIM-2022-1-408.

5. Martin Th.R., Frevert Ch.W. Innate Immunity in the Lungs. Proc Am Thorac Soc. 2005; 2(5): 403–411. doi: 10.1513/pats.200508-090JS.

6. Gasteiger G., D'Osualdo A., Schubert D.A. et al. Cellular Innate Immunity: An Old Game with New Players. J. Innate Immun. 2017; 9: 111–125. doi: 10.1159/000453397.

7. Bals R., Hiemstra P. Innate immunity in the lung: how epithelial cells fight against respiratory pathogens. European Respiratory Journal. 2004 23: 327–333; doi: 10.1183/09031936.03.00098803.

8. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. Science. 2002; 296(5566): 301–305.

9. Greene C.M., Hiemstra P.S. Innate Immunity of the Lung. J. Innate Immun. 2020; 12(1): 1–3. doi: 10.1159/000504621.

10. Kikkert M. Innate Immune Evasion by Human Respiratory RNA Viruses. J Innate Immun. 2020; 12(1): 4–20. doi: 10.1159/000503030.

11. Van der Ploega E.K., Mascaroc A.C., Huylebroecka D., et al. Group 2 Innate Lymphoid Cells in Human Respiratory Disorders. J. Innate Immun. 2020; 12: 47–62. doi: 10.1159/000496212.

12. Levy O., Netea M.G. Innate immune memory: implications for development of pediatric immunomodulatory agents and adjuvanted vaccines. Pediatr Res. 2014; 75(1–2): 184–188. doi: 10.1038/pr.2013.214.

13. Cooper M.A., Fehniger T.A., Colonna M. Is There Natural Killer Cell Memory and Can It Be Harnessed by Vaccination? Vaccination Strategies Based on NK Cell and ILC Memory. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018; 10(10): a029512. doi: 10.1101/cshperspect.a029512.

14. Gürtler C., Bowie A.G. Innate Immune Detection of Microbial Nucleic Acids. Trends Microbiol. 2013; 21: 413–420. doi: 10.1016/j.tim.2013.04.004.

15. Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C. Robbins basic pathology (eds.). 10th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, 2018: 68–77.

16. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб: Фолиант, 2018. С. 133–144.

17. Gresser I. Biologic Effects of Interferons. J. Investig. Dermatol. 1990; 95: 66–71. doi: 10.1111/1523-1747.ep12874776.

18. Takeuchi O., Akira S. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. Cell. 2010; 140: 805–820. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.022.

19. Infante B., Mercuri S., Strologo A.D., et al. Unraveling the Link between Interferon-α and Systemic Lupus Erythematosus: From the Molecular Mechanisms to Target Therapies. Int. J. Mol. Sci., 2022, 23(24): 15998; https://doi.org/10.3390/ijms232415998.

20. Schneider W.M., Chevillotte M.D., Rice Ch.M. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. Annu Rev Immunol. 2014; 32: 513–545. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120231.

21. Dorothy E. Lewis, Arthur W., et al. Organization of the Immune System. In: Rich R.R., Fleisher Th.A., Schroeder Jr. H.W., et al. (eds.). Clinical Immunology. Principles and Practice. 6th ed. Elsevier Ltd. 2023: 12–37.

23. Spits H. Development of alphabeta T cells in the human thymus. Nat Rev Immunol. 2002; 2(10): 760–772. DOI: 10.1038/nri913.

24. Schroeder Jr. H.W., Gapin L., Torres R.M. Antigen Receptor Genes, Gene Products, and Co-Receptors. In: Rich R.R., Fleisher Th.A., Schroeder Jr. H.W., et al. (eds.). Clinical Immunology. Principles and Practice. 6th Edn. Elsevier Ltd. 2023: 55–75.

25. Dong D., Zheng L., Lin J., et al. Structural basis of assembly of the human T cell receptor-CD3 complex. Nature. 2019; 573(7775): 1–9. doi: 10.1038/s41586-019-1537-0.

26. Gao GF, Rao Z, Bell JI. Molecular coordination of alphabeta T-cell receptors and coreceptors CD8

and CD4 in their recognition of peptide-MHC ligands. Trends Immunol. 2002; 23(8): 408–413. doi: 10.1016/s1471-4906(02)02282-2.

27. Wing J.B., Sakaguchi Sh. Regulatory Immune Cells. In: Rich R.R., Fleisher Th.A., Schroeder Jr. H.W., et al. (eds.). Clinical Immunology. Principles and Practice. 6th ed. Elsevier Ltd. 2023: 39–53.

28. Schroeder Jr. H.W., Rich R.R. Antigens and Antigen Presentation. In: Rich R.R., Fleisher Th.A., Schroeder Jr. H.W., et al. (eds.). Clinical Immunology. Principles and Practice. 6th ed. Elsevier Ltd. 2023: 93–105.

29. Kelly A., Trowsdale J. Genetics of antigen processing and presentation. Immunogenetics. 2019; 71(3): 161–170. doi: 10.1007/s00251-018-1082-2.

30. Shiina T., Hosomichi K., Inoko H., et al. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. J Hum Genet. 2009; 54(1): 15–39. doi: 10.1038/jhg.2008.5.

31. Praest P., Liaci A.M., Forster F., et al. New insights into the structure of the MHC class I peptide-loading complex and mechanisms of TAP inhibition by viral immune evasion proteins. Mol Immunol. 2019; 113: 103–114. doi: 10.1016/j.molimm.2018.03.020.

32. Artyomov M.N., Lis M., Devadas S., et al. CD4 and CD8 binding to MHC molecules primarily acts to enhance Lck delivery. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010; 107(39): 16916–16921. doi: 10.1073/pnas.1010568107.

33. Farh KK-H., Marson A., Zhu J., et al. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. Nature. 2015; 518(7539): 337–343. doi: 10.1038/nature13835.

34. Niiro H., Clark E.A. Regulation of B-cell fate by antigen-receptor signals. Nat Rev Immunol. 2002; 2(12): 945–956. doi: 10.1038/nri955.

35. Methot S.P., Di Noia J.M. Molecular mechanisms of somatic hypermutation and class switch recombination. Adv Immunol. 2017; 133: 37–87. doi: 10.1016/bs.ai.2016.11.002.

36. Schroeder Jr. H.W., Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. J Allergy Clin Immunol. 2010;125 (2 Suppl 2): S41–S52. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.046.

37. Murphy K., Weaver C., Berg L. (eds.). Janeway`s Immunobiology.10th ed. W. W Norton and Company, Inc. 2022; 94–105.

38. Collin M., Bigley V. Human dendritic cell subsets: an update. Immunol. 2018; 154(1): 3–20. doi: 10.1111/imm.12888.

39. Unanue E.R., Turk V., Neefjes J. Variations in MHC Class II Antigen Processing and Presentation in Health and Disease. Annu Rev Immunol. 2016; 34: 265–297. doi: 10.1146/annurev-immunol-041015-055420.

40. Schutte B.C., McCray Jr. P.B. [beta]-defensins in lung host defense. Annu Rev Physiol. 2002; 64: 709–748. doi: 10.1146/annurev.physiol.64.081501.134340.

41. Detrick B., Schmitz J.L., Hamilton R.G. (eds.) Manual of Molecular and Clinical Laboratory Immunology. 8th ed. ASM Press, Washington, DC, USA; 2016. ISBN: 978-1-683-67077-3.

42. Nutt S.L., Hodgkin P.D., Tarlinton D.M., et al. The generation of antibody-secreting plasma cells. Nat Rev Immunol. 2015; 15(3): 160–171. doi: 10.1038/nri3795.

43. Schroeder Jr. H.W., Radbruch A., Berek C. B-Cell Development and Differentiation. In: Rich R.R., Fleisher Th.A., Schroeder Jr. H.W., et al. (eds.). Clinical Immunology. Principles and Practice. 6th ed. Elsevier Ltd. 2023: 107–118.

44. Tangye S.G., Ma C.S. Regulation of the germinal center and humoral immunity by interleukin-21. J Exp Med. 2020; 2 17(1): e20191638. doi: 10.1084/jem.20191638.

45. Mauri C., Menon M. Human regulatory B cells in health and disease: therapeutic potential. J Clin Invest. 2017; 127(3): 772–779. doi: 10.1172/JCI85113.

46. Mauri C, Menon M. The expanding family of regulatory B cells. Int Immunol. 2015; 27(10): 479–486. doi: 10.1093/intimm/dxv038.

47. Mueller S.N., Rouse B.T. Host Defenses to Viruses. In: Rich R.R., Fleisher Th.A., Schroeder Jr. H.W., et al. (eds.). Clinical Immunology. Principles and Practice. 6th ed. Elsevier Ltd.; 2023: 320-330.

Информация об авторах

Ненашева Наталья Михайловна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 685-13-95: e-mail: nenashevanm@rmapo.ru

Гариб Фируз Юсупович – д. м. н., профессор кафедры аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 685-13-95: e-mail: fgarib@yandex.ru

Ризопулу Анна Панаётовна – д. б. н., референт Президиума Российской академии наук; e-mail: annarizopulu@inbox.ru

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-242-248

ГЛАВА 4. МУКОЗАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

О.А. Свитич, М.П. Костинов, И.А. Баранова, Н.О. Крюкова

CHAPTER 4. MUCOSAL IMMUNITY

Oxana A. Svitich, Mikhail P. Kostinov, Irina A. Baranova, Nadezhda O. Kryukova

Дыхательные пути представляют собой сложную систему, которая способствует насыщению крови кислородом, газообмену и одновременно образует физический и иммунологический барьер между внешней средой, кровью и тканями [1]. Верхние дыхательные пути (ВДП) включают в себя носовую полость, глотку и гортань, а также являются местом локализации лимфоидной ткани. Легочная паренхима, образованная респираторными бронхиолами, альвеолами и интерстициальным пространством, называется дыхательной зоной. Эти специализированные ткани являются основным местом газообмена между легкими и кровью и содержат самое большое сосудистое русло в организме [2]. Строгий баланс между дыхательной и иммунной системами крайне важен для защиты организма и поддержания гомеостаза.

Различные патологические состояния, в т. ч. бронхиальная астма, аллергия, острые или хронические заболевания легких, возникают из-за нарушения иммунной регуляции дыхательных путей. Кроме того, многочисленные инфекционные агенты, включая респираторные вирусные, бактериальные, грибковые и простейшие патогены, способны вызывать прямое повреждение барьерных участков и поддерживать длительные воспалительные реакции в тканях [3–5].

При разработке стратегии сдерживания эпидемического роста заболеваемости респираторными инфекциями, особенно в случае с новым, ранее неизвестным возбудителем, становится важным более глубокое понимание молекулярных механизмов формирования и активации иммунных реакций. Ключевую роль в защите от острых респираторных инфекций играет иммунная система слизистых оболочек, обеспечивающая первую линию защиты в месте «входных ворот» инфекции [6]. Активированный мукозальный иммунитет может предотвратить нисходящее распространение инфекции дыхательных путей, в частности тяжелые воспалительные заболевания бронхолегочного аппарата (бронхиты, пневмонии, абсцесс легкого) с развитием тяжелой дыхательной недостаточности. Это вызывает необходимость более тщательного и всестороннего изучения молекулярных механизмов врожденного мукозального иммунного ответа на заболевания ВДП как у детей, так и у взрослых.

Мукозальный иммунитет обеспечивает защиту на уровне слизистых оболочек. Известно, что у взрослого человека они занимают площадь в несколько сотен квадратных метров – примерно в 200 раз больше, чем кожа [7].

Дыхательные пути содержат большое количество иммунных клеток. Популяции структурных клеток, включая эпителиальные, эндотелиальные и мезенхимальные, образуют непрерывный физический барьер, охватывающий все дыхательные пути и ткани легких [8]. Реснитчатые эпителиальные клетки продуцируют факторы роста, являются важными сенсорами инфекции и повреждения тканей, секретируют антимикробные факторы, включая антимикробные пептиды (АМП), комплемент, муцины, интерфероны и цитокины [9]. Внутри паренхимы легких эпителиальные клетки формируют структуру альвеол и опосредуют газообмен с кровью, наряду с эндотелиальными клетками. Эндотелиальные клетки выстилают крупные и мелкие кровеносные сосуды легких и при воспалительном процессе обеспечивают проникновение иммунных клеток в легочную ткань. Мезенхимальные клетки заполняют пространство под эпителиальным слоем и в норме выполняют многочисленные функции, способствующие поддержанию гомеостаза, включая синтез компонентов внеклеточного матрикса и выработку факторов роста. Во время острого воспаления клетки данного типа продуцируют провоспалительные цитокины и хемокины, а также матриксные протеазы [8]. В дополнение к структурным, многочисленные нерециркулирующие, тканерезидентные иммунные клетки составляют специальный иммунный компартмент дыхательных путей. В их число входят альвеолярные макрофаги, врожденные лимфоидные клетки (*innate lymphoid cells* – ILC), нетрадиционные Т-клетки и резидентные лимфоциты [1].

Слизистые оболочки образуют первую линию защиту от патогенов, обеспечивая активацию как врожденного, так и адаптивного иммунитета, а также отвечают за формирование толерантности к собственной микрофлоре. После проникновения патогена клетки легочного интерстиция (интерсти-

циальные макрофаги, дендритные клетки – ДК) и системного кровотока (нейтрофилы, естественные киллерные клетки – NK, моноциты) мигрируют к месту повреждения. Адаптивные иммунные клетки, включая В-клетки плазмы и Т-клетки CD4 и CD8, обеспечивают антигенспецифические реакции во всей легочной ткани [1].

Морфологические особенности и функциональное обеспечение слизистых оболочек позволяют разделить их на 2 типа (рис. 1). К I типу относятся ткани дыхательной системы (полость носа, дыхательные пути, легкие), а также пищеварительной системы (тонкий и толстый кишечник), слизистые оболочки верхних отделов женской урогенитальной системы. Ко II типу принадлежат клетки роговицы, слизистых оболочек пищеварительной системы (ротовая полость, пищевод) и др.

У слизистых оболочек I типа (например, желудочно-кишечного, дыхательного и верхнего женского репродуктивного трактов) простой столбчатый эпителий. Бокаловидные клетки выделяют слизь, которая покрывает всю поверхность. Многие слизистые оболочки I типа содержат мукозоассоциированную лимфоидную ткань (*mucosa-associated lymphoid tissue* – MALT), состоящую из специализированных эпителиальных клеток, лимфоидных структур и иммунных молекул. MALT — самая большая часть иммунной системы, где на общей площади 400 м^2 (100 м^2 для легких, исключая бронхиальное дерево) располагаются около 50% иммунокомпетентных клеток как врожденного, так и приобретенного иммунитета [10]. В собственной пластинке слизистой оболочки располагаются организованные лимфоидные структуры в виде одиночных фолликулов (рис. 1). Они имеют в своем составе Т- и В- клеточные зоны, содержат ДК и макрофаги. Среди В-клеток преобладают те, что продуцируют иммуноглобулин (Ig) A [11]. MALT служит местом презентации антигена наивным Т- и В-клеткам, обеспечивая активацию адаптивного иммунного ответа слизистых оболочек.

В зависимости от анатомического расположения лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми, различают:

- TALT (*tear duct-associated lymphoid tissue*) – носоглотка, евстахиева труба, ухо;
- NALT (*nasopharynx-associated lymphoid tissue*) – носовая полость, рот и ротоглотка, конъюнктива;
- GALT (*gut-associated lymphoid tissue*) – слизистая пищеварительного тракта;
- SALT (*skin-associated lymphoid tissues*) – кожа (дерма);
- BALT (*bronchus-associated lymphoid tissue*) – эпителиоциты трахеи, бронхов, легких, грудных желез (у женщин) [8].

Структура MALT респираторной системы представлена на рис. 2.

Адаптивная иммунная система барьерных тканей тесно связана с регионарными лимфатическими образованиями (глоточными, небными, язычными миндалинами и др.). Антигенпрезентирующие клетки (*antigen-presenting cell* – APC) и антиген-реактивные Т- и В-лимфоциты поступают в лимфу, затем в кровь, а оттуда перемещаются в собственную пластинку слизистой оболочки. Направленная

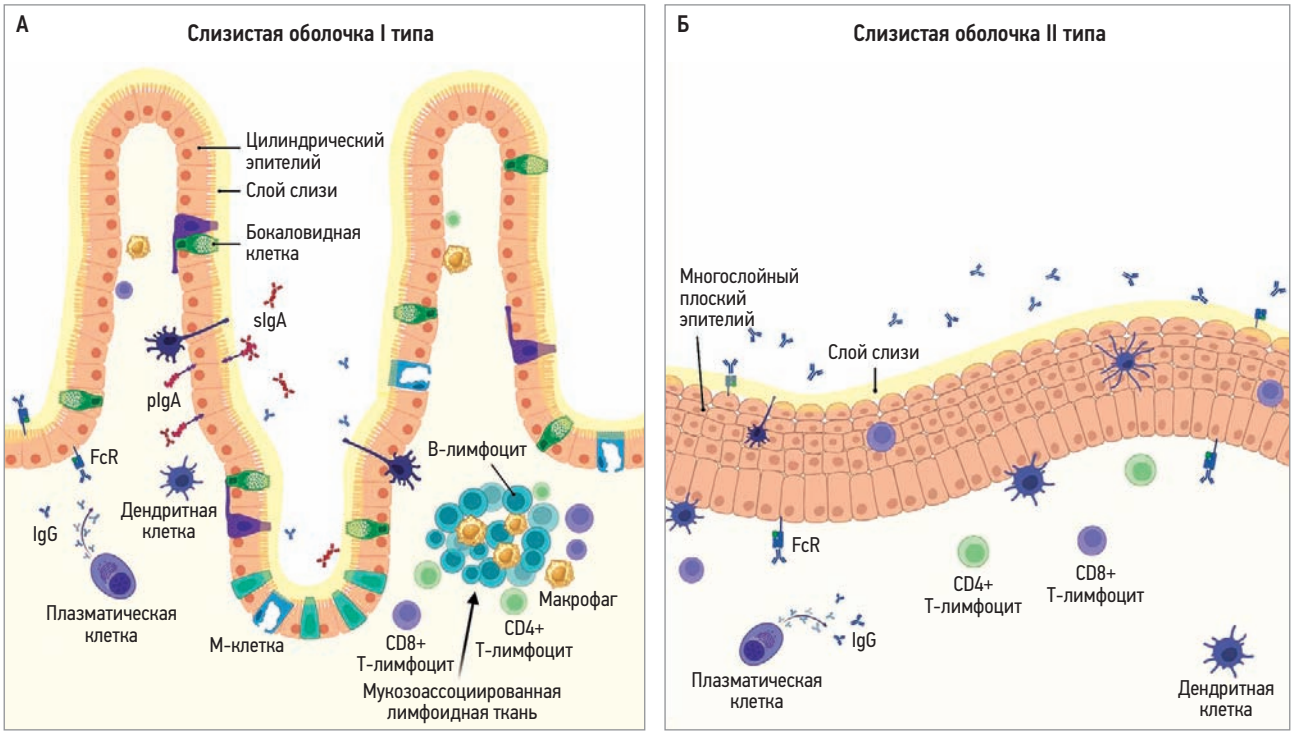


Рис. 1. Строение слизистых оболочек: А – I типа; Б – II типа
Примечание: sIgA – секреторный иммуноглобулин А (*secretory immunoglobulin A*); IgG – иммуноглобулин G; pIgR – полимерный рецептор иммуноглобулина (*polymeric immunoglobulin receptor*); FcR – Fc-рецептор; М-клетка – микроскладчатая клетка.

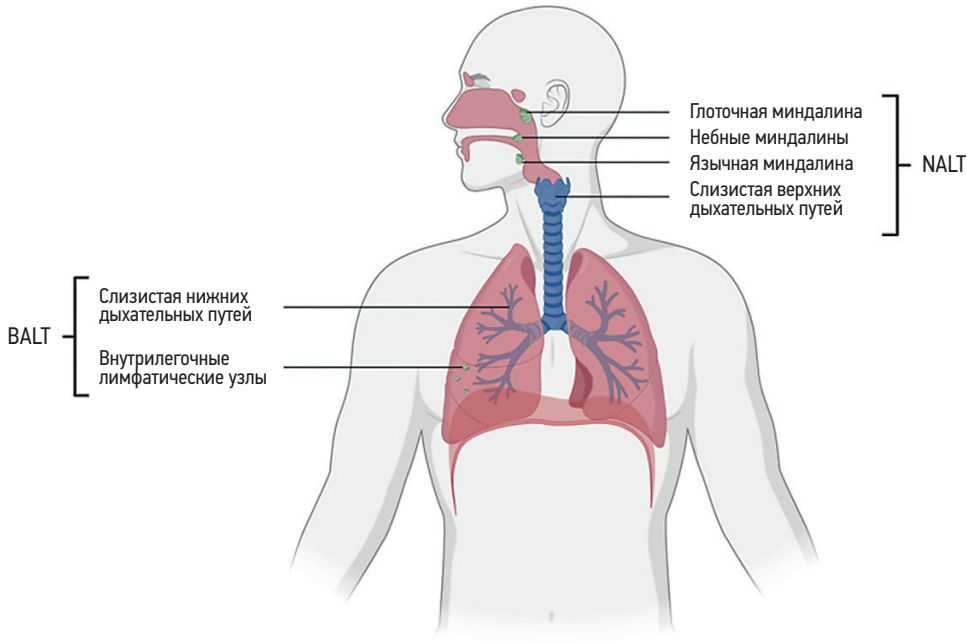


Рис. 2. Структура MALT респираторной системы
Примечание: NALT (*nasopharynx-associated lymphoid tissue*) – лимфоидная ткань, ассоциированная с носоглоткой; BALT (*bronchus-associated lymphoid tissue*) – лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами.

миграция осуществляется с помощью гуморальных факторов, таких как интегрин α4β7, хемокинный рецептор CCR9 (*C-C chemokine receptor type* 9) и др., а точками прикрепления служат хоминг-рецепторы клеток тканей [12]. В норме при отсутствии воспаления лимфоциты мигрируют предпочтительно в ту ткань, где впервые был обнаружен антиген, в связи с чем их хоминг-рецепторы специфичны к лигандам, находящимся на определенном участке слизистой оболочки [13]. Подобное взаимодействие обеспечивает единство всех структур MALT и «переключает» иммунный ответ с локального уровня на системный.

Эпителиальные клетки слизистой оболочки I типа экспрессируют полимерный неонатальный Ig-рецептор. Он позволяет транспортировать димерный IgA, секретируемый плазматическими клетками, на апикальную сторону эпителиальной мембраны в ответ на действие чужеродного агента. Это отличительная особенность слизистых оболочек данного типа. Часть рецептора связывается с IgA и затем расщепляется с образованием молекулы секреторного иммуноглобулина А (*secretory* IgA – sIgA). Фрагмент рецептора, называемый секреторным компонентом, необходим для поддержания стабильности молекулы sIgA [14].

Слизистые оболочки II типа (например, роговица, ротовая полость, пищевод и нижние женские репродуктивные пути) покрыты плоскими слоистыми эпителиальными клетками. Слизь выделяется близлежащими железами. Антигенные частицы захватываются APC и представляются иммунным клеткам интерстиция с дальнейшей афферентацией в регионарные лимфатические узлы.

Эпителий дыхательных путей и легочной паренхимы представляет собой непрерывный физический и иммунологический барьер, который образует границу раздела между просветом воздушного пространства и субэпителиальной дыхательной тканью. Эпителий состоит из клеток многих типов, включая стволовые клетки дыхательных путей, предшественники и промежуточные типы клеток, крупные секреторные бокаловидные и клубочковые, а также нейроэндокринные клетки [15, 16]. Секреторные клетки являются основными продуцентами белков муцина в дыхательных путях. Помимо этого, они также участвуют в заживлении ран и модуляции иммунитета и ответственны за секрецию АМП, противомикробных ферментов, а также ингибиторов бактериальных протеаз. Реснитчатые эпителиальные клетки регулируют барьерную функцию, ионный и парацеллюлярный транспорт, а также проницаемость посредством активности межклеточных соединений.

Слизь, вырабатываемая секреторными (бокаловидными) клетками, образована комплексом белков муцина, цитокинов, факторов комплемента, АМП, sIgA и комменсальных бактерий, которые выстилают дыхательные пути и участки барьера слизистой оболочки. Разнообразные гликопротеиновые комплексы (муцины) особенно важны в задержании патогена и предотвращении его проникновения в организм [17].

Недавно была доказана роль связывания и слияния мембран группы муциноподобных полипептидов, находящихся в дыхательных путях, в препятствии проникновению вируса гриппа в эпителиальную ткань [18]. И наоборот, при других респираторных вирусных инфекциях прикрепление вируса к сахарам муцина усиливает его адгезию и проникновение в клетки, а также способствует образованию и распространению вирусных частиц, что повышает

аэрозольную передачу. Интересно, что ранние лабораторные исследования вируса SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus* 2) предсказывали высокий риск его передачи из-за устойчивости в каплях слизи; однако такие значительные показатели распространения вируса в популяции ранее не регистрировались [19].

Липопротеиновый сурфактант – жизненно важный компонент альвеолярного пространства. Он состоит из липидов, фосфатидилхолина и сурфактантных белков (SF-A, -B, -C и -D), частично продуцируемых эпителиальными клетками дыхательных путей II типа и регулируемых АМП. В норме для поддержания гомеостаза сурфактант выстилает просвет альвеол, образуя границу раздела «воздух–жидкость», снижая поверхностное натяжение, предотвращая коллапс альвеол и облегчая газообмен. Сурфактант действует как опсонин, но также выполняет многочисленные иммуномодулирующие функции, включающие подавление активированных ДК и вовлечение *Toll*-подобных рецепторов (*Toll-like receptor* – TLR) для снижения секреции провоспалительных цитокинов. И наоборот, при непосредственном взаимодействии сурфактанта с иммунными клетками дыхательных путей, включая ДК и макрофаги, индуцируется активация и выработка воспалительных цитокинов и усиливается хемотаксис клеток [20].

Процесс воспаления в ткани легких представляет собой сложный и высокорегулируемый иммунный ответ на инфекцию. Повреждение ткани характеризуется повышенной проницаемостью сосудов и усиленной инфильтрацией воспалительных клеток тканевых пространств в верхнем и нижнем отделах дыхательных путей, а также в паренхиме легких. Этот процесс последовательно протекает от стадий инициации, эффекторной функции и иммунной ретрансляции до регенерации тканей в дальнейшем [1]. Острое воспаление в дыхательных путях опосредовано многочисленными клетками (структурными, нециркулирующими иммунными клетками-резидентами), а также задействованными врожденными и адаптивными реакциями, которые обеспечивают согласованность в устранении инфекции и в ограничении процессов повреждения тканей [21].

Особенностью MALT, позволяющей считать эту систему отдельной и самостоятельной, является «закон хоминга MALT». В соответствии с ним активация адаптивного иммунитета на любом уровне MALT запускает пул антиген-специфических клеток, часть которых остается на исходном уровне иммунного ответа, а часть выходит в системный кровоток и транспортируется в другие отделы MALT (происходит расселение — *хоминг*). Если проникновение патогена произошло в кишечнике (GALT), то в дальнейшем секретирующие патоген-специфические IgA B-лимфоциты могут обнаружиться в бронхолегочных лимфатических фолликулах (BALT). За счет этого механизма формируется глобальная защита всех барьерных тканей. Такая иммунологическая связь является одним из ведущих механизмов, посредством которых кишечник влияет на ось «кишечник–легкие» (рис. 3). Миграция иммунных клеток из желудочно-кишечного тракта в слизистую оболочку дыхательных путей способствует улучшению локального иммунного ответа при респираторных инфекциях [23].

Важная роль эпителия слизистой оболочки легких и дыхательных путей заключается в раннем выявлении повреждения ткани и развития патологического процесса. Эпителиальные клетки экспрессируют многочисленные паттерн-распознающие рецепторы (*pattern recognition receptors* – PRRs) и цитокиновые рецепторы, которые идентифицируют маркеры инфекции и формируют центральную ось регуляции, контролирующую воспаление в легких. Взаимодействие эпителиальных клеток с резидентными и циркулирующими иммунными необходимо для передачи сигнала от внешних раздражителей и повреждений на барьерных участках слизистой оболочки соответствующим иммунным клеткам с целью активации иммунного ответа.

Известно, что на этапе инициации уникальные молекулярные структуры, присутствующие на вирусах, бактериях, грибах, простейших или других патогенах, – в совокупности называемые ассоциированными с патогеном молекулярными паттернами (*pathogen-associated molecular pattern* – PAMPs) – обнаруживаются поверхностными, эндосомальными и другими PRRs, экспрессируемыми клетками эпителиальной ткани и иммунной системы. Это приводит к продукции эффекторных молекул [22]. После обнаружения повреждений дыхательных путей и легких эпителиальные, эндотелиальные и тканевые иммунные клетки секретируют факторы, которые формируют хемотаксический градиент, привлекая циркулирующие клетки врожденного иммунного ответа к месту повреждения. Эндотелиальные клетки увеличивают экспрессию молекул поверхностной адгезии, что позволяет выделять периферические иммунные клетки из крови [24].

Эндотелиальные и мезенхимальные клетки являются важными медиаторами воспаления, отвечающими за привлечение клеток и обеспечение местных иммунных реакций. Эндотелиальные клетки формируют выстилку кровеносных сосудов и в дыхательной системе играют роль регуляторов газообмена, а также физического барьера, регулирующего приток иммунных клеток. Многочисленные исследования показали, что эти клетки также участвуют в процессах иммунной толерантности, надзора, активного фагоцитоза, привлечения иммунных клеток с периферии и презентации антигена CD4/CD8- и iNKT-клеткам (инвариантным естественным киллерам) [23]. Мезенхимальные клетки, включающие фибробласты, клетки гладкой мускулатуры и другие типы стромальных клеток, являются неотъемлемыми структурами, образующими соединительную ткань и поддерживающими

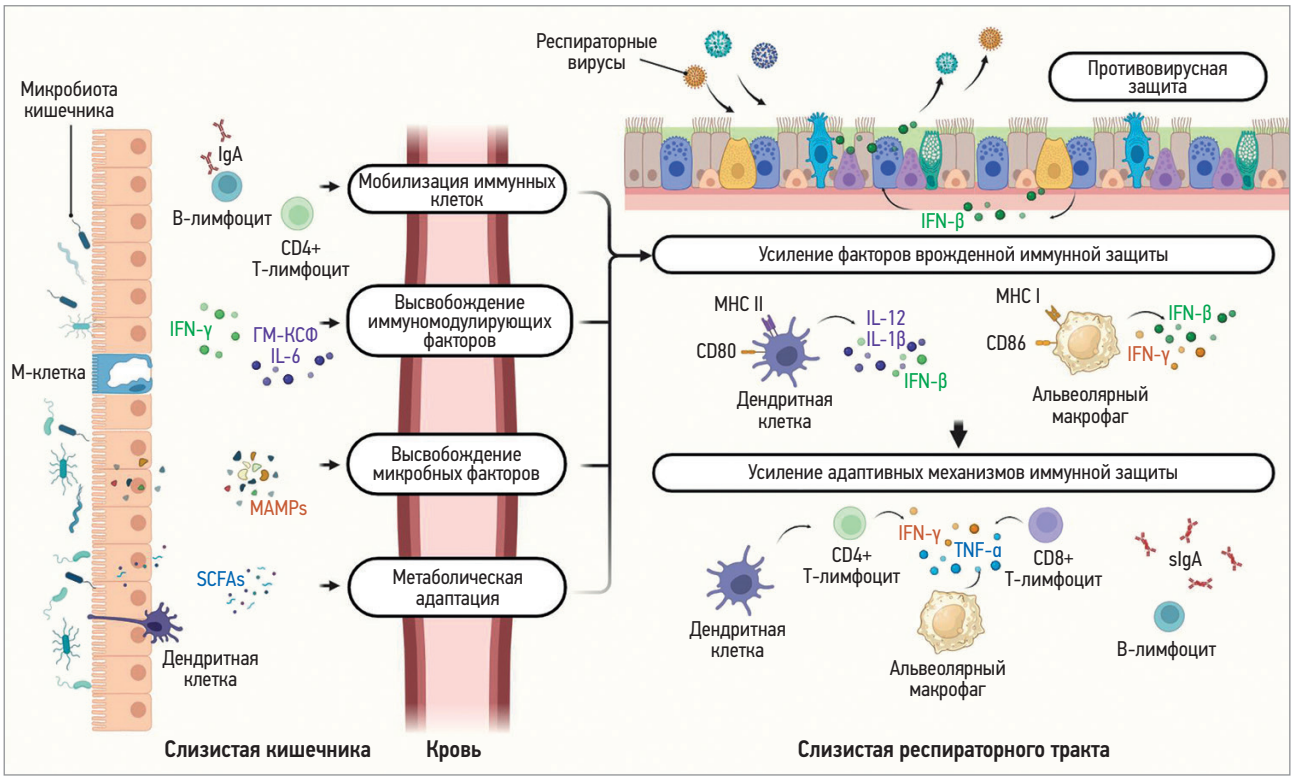


Рис. 3. Механизмы мукозального иммунитета слизистых кишечного и респираторного трактов
Примечание: sIgA (*secretory immunoglobulin A*) – секреторный иммуноглобулин А; М-клетка – микроскладчатая клетка; IFN – интерферон; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; IL– интерлейкин; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; MAMPs – связанные с микробами молекулярные паттерны (*microbe-associated molecular patterns*); SCFAs – короткоцепочечные жирные кислоты (*short-chain fatty acids*); ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; MHC I – главный комплекс гистосовместимости (*major histocompatibility complex*) I класса; MHC II – главный комплекс гистосовместимости II класса; CD 80/86 – кластер дифференцировки (*cluster of differentiation*).

нормальное функционирование легких, в т. ч. при их инфицировании и повреждении. В норме мезенхимальные клетки продуцируют факторы роста (сосудистый эндотелиальный, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий, а также фактор роста фибробластов) для стимуляции клеточной дифференцировки. Однако эти клетки также могут продуцировать воспалительные цитокины и хемокины и часто являются основными продуцентами IL (интерлейкина)-6 и CCL2, двух ключевых факторов формирования резистентности [25, 26].

Многие исследователи подчеркивают важность и гетерогенность привлекаемых извне клеток и внутриклеточных изменений на поврежденных участках. Сопряженное действие резидентных и рекрутируемых иммунных клеток обеспечивает элиминацию патогенов посредством опсонизации и последующего фагоцитоза, апоптоза, уничтожения инфицированных клеток посредством неспецифического (NK-клетки) или специфического (резидентные CD8+ Т-клетки) цитолиза и нейтрализации антителами [27]. При вирусном инфицировании активация генов эффекторных клеток, стимулируемых интерфероном (IFN), также ограничивает слияние вирусной частицы с клеточной мембраной – в частности, посредством усиления экспрессии PRR, запуская апоптоз клетки макроорганизма. Специализированные APC, преимущественно ДК дыхательных путей, захватывают патоген и презентируют его, активируя Т- и В-клетки.

Реакции врожденного иммунитета запускаются в течение нескольких минут или часов после обнаружения внеклеточных или цитозольных PAMPs, в то время как адаптивный иммунный ответ является высокоспецифичным и инициируется в течение нескольких дней или недель. Эти реакции включают в себя активацию CD8+ Т-клеток, отвечающих за прямое уничтожение инфицированных эпителиоцитов ДП и легких, и CD4-Т-клеток, стимулирующих дополнительную активацию врожденного и адаптивного цитолитического иммунитета (Th1) или В-клеточных реакций (Th2). В-лимфоциты, как показано на рис. 3, отвечают за выработку антител для нейтрализации патогенов или стимуляции дополнительных функциональных реакций в клетках врожденного иммунитета [28].

Запуск адаптивных, антигенспецифических иммунных реакций во время активной респираторной инфекции или поствакцинации происходит в лимфатических узлах, локализованных в слизистых NALT и BALT. Значимое звено адаптивного иммунного ответа в дыхательных путях включает в себя В-клеточный и гуморальный (антительный) ответ. Во время первичной инфекции или введения вакцины короткоживущие плазматические клетки секретируют низкоаффинные IgG и IgA в ткане-

вых участках, в то время как специализированные долгоживущие В-клетки образуются позже, дифференцируясь в плазматические клетки и секретируя специфические Ig. IgA более распространен в слизистой оболочке дыхательных путей; однако было показано, что как IgA, так и IgG связывают проникающие респираторные патогены посредством опсонофагоцитарной реакции и прямой или перекрестной нейтрализации. Fc-часть разных подтипов IgG также может запускать клеточные эффекторные функции, которые управляют иммунными реакциями, опосредованными антителами [27, 28]. После нейтрализации и обезвреживания патогена провоспалительные механизмы быстро заменяются противовоспалительными сигналами (преимущественно через гуморальные факторы – IL-10 и трансформирующий фактор роста-β), продуцируемыми макрофагами М-2 дыхательных путей, Т-регуляторными и другими клетками. Механизмы репарации тканей запускают процессы восстановления поврежденных клеток дыхательных путей и поддержания гомеостаза [29]. После разрешения воспалительной реакции субпопуляции В-лимфоцитов дифференцируются в покоящиеся клетки памяти и сохраняются в тканях дыхательных путей.

Таким образом, мукозальный иммунитет отвечает как за опосредованные симбиотические отношения между хозяином и эндогенными микроорганизмами, так и за функционирование в качестве первой линии физической и иммунологической защиты от вторжения патогенных микроорганизмов. Благодаря врожденному и приобретенному компонентам иммунная система слизистых оболочек респираторной системы поддерживает иммунологический гомеостаз на большой площади эпителиальной ткани – от полости рта и носа до дистальных респираторных отделов. За последние несколько лет представления о масштабах этой области значительно расширились в связи с развитием технологий и появлением новых вирусных патогенов, что стимулирует инновационные исследовательские проекты [30]. Последующие исследования в области пульмонологии должны охватывать генетические, иммунологические и эпидемиологические аспекты, а комплексный подход позволит оптимизировать тактику ведения пациентов с патологией дыхательной системы.

Литература

1. Mettelman R.C., Allen E.K., and Thomas P.G. Mucosal immune responses to infection and vaccination in the respiratory tract. Immunity, 2022. 55(5): 749–780. doi: 10.1016/j.immuni.2022.04.013.

2. Eldridge L. and Wagner E.M. Angiogenesis in the lung. J Physiol, 2019. 597(4): 1023–1032. DOI: 10.1113/JP275860.

3. Sharma V. and Cowan D.C. Obesity, Inflammation, and Severe Asthma: an Update. Curr Allergy Asthma Rep, 2021. 21(12): 46. doi: 10.1007/s11882-021-01024-9.

4. Ritzmann F., Lunding L.P., Bals R. et al. IL-17 Cytokines and Chronic Lung Diseases. Cells, 2022. 11(14). doi: 10.3390/cells11142132.

5. Myall K.J., Mukherjee B., Castanheira A.M. et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. Ann Am Thorac Soc, 2021. 18(5): 799–806. doi: 10.1513/annalsats.202008-1002oc.

6. Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C. et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. Sci Adv, 2020. 6(31). doi: 10.1126/sciadv.abc5801.

7. Козлов И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия. 2018: РМЖ 8(I): 19–27.

8. Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Воропаева Е.А. и др. Микробиоценозы открытых полостей и мукозальный иммунитет. Эффективная фармакотерапия. 2013; 27: 6–11.

9. Spassky N. and Meunier A. The development and functions of multiciliated epithelia. Nat Rev Mol Cell Biol. 2017. 18(7): 423–436. doi: 10.1038/nrm.2017.21.

10. Каннер Е.В., Горелов А.В., Печкуров Д.В. и др. Мукозальная иммунная система пищеварительного и респираторного трактов: возможности профилактики и лечения инфекционных заболеваний. Медицинский совет. 2019; 11: 100–107.

11. Coffey J.W., Gaiha G.D., and Traverso G. Oral Biologic Delivery: Advances Toward Oral Subunit, DNA, and mRNA Vaccines and the Potential for Mass Vaccination During Pandemics. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2021. 61: 517–540. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-030320-092348.

12. Kupferschmidt K. Fast-spreading U.K. virus variant raises alarms. Science, 2021. 371(6524): 9–10. doi: 10.1126/science.371.6524.9.

13. Campbell D.J. and Butcher E.C. Rapid acquisition of tissue-specific homing phenotypes by CD4(+) T cells activated in cutaneous or mucosal lymphoid tissues. J Exp Med, 2002. 195(1): 135–141. doi: 10.1084/jem.20011502.

14. Li Y., Jin L., and Chen T. The Effects of Secretory IgA in the Mucosal Immune System. Biomed Res Int, 2020. 2020: 2032057. doi: 10.1155/2020/2032057.

15. Хаитов М.Р., Ильина Н.И., Лусс Л.В., Бабахин А.А. Мукозальный иммунитет респираторного тракта и его роль при профессиональных патологиях. Медицина экстремальных ситуаций. 2017. 3(61): 8–24.

16. Branchfield K., Nantie L., Verheyden J. M. et al. Pulmonary neuroendocrine cells function as airway sensors to control lung immune response. Science, 2016. 351(6274): 707–710. doi: 10.1126/science.aad7969.

17. Ma J., Rubin B.K., and Voynow J.A. Mucins, Mucus, and Goblet Cells. Chest, 2018. 154(1): 169–176. doi: 10.1016/j.chest.2017.11.008.

18. Kaler L., Iverson E., Bader S.et al. Influenza A virus diffusion through mucus gel networks. Commun Biol, 2022. 5(1): 249. DOI: 10.1038/s42003-022-03204-3.

19. Delaveris C.S., Webster E.R., Banik S.M et al. Membrane-tethered mucin-like polypeptides sterically inhibit binding and slow fusion kinetics of influenza A virus. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020. 117(23): 12643–12650. doi: 10.1073/pnas.1921962117.

20. Pioselli B., Salomone F., Mazzola G. et al. Pulmonary Surfactant: A Unique Biomaterial with Life-saving Therapeutic Applications. Curr Med Chem, 2022. 29(3): 526–590. doi: 10.2174/0929867328666210825110421.

21. Goritzka M., Makris S., Kausar F. et al. Alveolar macrophage-derived type I interferons orchestrate innate immunity to RSV through recruitment of antiviral monocytes. J Exp Med, 2015. 212(5): 699–714. doi: 10.1084/jem.20140825.

22. Remick B.C., Gaidt M.M. and Vance R. E. Effector-Triggered Immunity. Annu Rev Immunol, 2023. 41: 453–481. doi: 10.1146/annurev-immunol-101721-031732.

23. Таранушенко Т.Е. Единство системы «кишечник–легкие» и роль полезной микробиоты в защите от инфекций. РМЖ. Мать и дитя, 2021. 4(4): 356–362. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-355-361.

24. Costa Monteiro A.C. and Matthay M.A. Are circulating endothelial cells the next target for transcriptome-level pathway analysis in ARDS? Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2023. 324(4): L393–L399. doi:10.1152/ajplung.00353.2022.

25. Zhang L., Gao S., White Z. et al. Single-cell transcriptomic profiling of lung endothelial cells identifies dynamic inflammatory and regenerative subpopulations. JCI Insight, 2022. 7(11). doi: 10.1172/jci.insight.158079.

26. Schupp J.C., Adams T.S., Cosme C. et al. Integrated Single-Cell Atlas of Endothelial Cells of the Human Lung. Circulation, 2021. 144(4): 286–302. doi: 10.1161/circulationaha.120.052318.

27. Greene C.M. and Hiemstra P.S. Innate Immunity of the Lung. J Innate Immun, 2020. 12(1): 1–3. DOI: 10.1159/000504621.

28. Muruganandah V. and Kupz A. Immune responses to bacterial lung infections and their implications for vaccination. Int Immunol, 2022. 34(5): 231–248. doi: 10.1093/intimm/dxab109.

29. Johansson C. and Kirsebom F.C.M. Neutrophils in respiratory viral infections. Mucosal Immunol, 2021. 14(4): 815–827. doi: 10.1038/s41385-021-00397-4.

30. Чучалин А.Г., Абрамова Н.Д, Ахматова Н.К. и др. Мукозальный иммунитет у пациентов с COVID-19: лечение и реабилитация / под ред. А.Г. Чучалина. М.: «Группа МДВ», 2022.

Информация об авторах

Свитич Оксана Анатольевна – д. м. н., профессор, член-корр. РАН, директор ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; тел: (495) 917-49-00; e-mail: svitichoa@yandex.ru (ORCID: *https://orcid.org/ 0000-0003-1757-8389*)

Костинов Михаил Петрович – д. м. н., член-корр. РАН; профессор ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; тел.: (495) 917-49-00; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-1382-9403*)

Баранова Ирина Александровна – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 780-08-16, e-mail: iribaranova@yandex.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-2469-7346*)

Крюкова Надежда Олеговна – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 780-08-16; e-mail: kryukovanadia@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-8167-0959*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-249-263

ГЛАВА 5. МАКРОФАГИ И ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ ЛЕГКИХ

Л.Н. Лепеха, М.В. Ерохина

CHAPTER 5. PULMONARY MACROPHAGES AND DENDRITIC CELLS

Larisa N. Lepekha, Maria V. Erokhina

Макрофаги легких (МЛ) – гетерогенная популяция, клетки которой отличаются по происхождению фенотипической и функциональной направленности [1, 2]. Они составляют ключевое звено в регуляции структурного гомеостаза как в норме, так и при развитии патологических процессов различного генеза, а также при заживлении [3]. МЛ действуют, реализуя свои фагоцитарную, секреторную и антигенпрезентирующую возможности. При этом моноцитарно-макрофагальные клетки способны изменять свое функционирование и фенотип в зависимости от действия факторов окружающей среды. Достижения последнего десятилетия в этой области знаний позволили сформулировать представление о пластичности макрофагов и дендритных клеток (ДК) в формировании реакций врожденного иммунитета, поддержании иммунологической толерантности и активации звеньев адаптивного иммунного ответа [4, 5]. Выявление механизмов, опосредующих многообразие функциональных изменений МЛ, позволит приблизиться к важной цели клеточной терапии – направленной регуляции участия макрофагальных элементов в патологических процессах органов дыхания.

Происхождение макрофагов

Согласно современной концепции, МЛ различаются в зависимости от локализации и источника происхождения, что отражается на их функциональных характеристиках и участии в регуляции физиологических и патологических процессов в органе. Одни макрофаги, резидентные, постоянно присутствуют в том или ином отделе легких, другие, свободные, появляются только в ходе воспалительного процесса. Среди резидентных (тканевых) макрофагов важное значение для нормального функционирования респираторного отдела легких имеют альвеолярные макрофаги (АМ), гистиоциты стромы (интерстициальные макрофаги – ИМ) и ДК [6].

В настоящее время установлено, что тканевые макрофаги образуются из предшественников, которые в раннем эмбриогенезе происходят из эндотелия капилляров желточного мешка и генетически отличаются от потомков гемопоэтических стволовых клеток миелоидного ростка [7]. Эмбриональные мононуклеары экспрессируют маркеры F4/80, макрофагально-маннозный рецептор (MMR) и колониестимулирующий фактор-1 рецептор (CSF-1R). Последний вместе с IL (интерлейкином)-34 контролирует дифференцировку мононуклеаров в резидентные МЛ [8]. Популяция зрелых тканевых макрофагов отличается способностью к самообновлению за счет пролиферации, регулируемой гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ) [9, 10].

Клетки-предшественники костного мозга и ДК продуцируются в эмбриональной печени. Время генерации монобластов и промоноцитов в костном мозге составляет 2–3 дня, после чего они поступают в кровь и составляют пул циркулирующих моноцитов. Последние гетерогенны по размеру, зернистости цитоплазмы, морфологии ядра и CD-маркерам. В крови человека моноциты делят на три основных подкласса в зависимости от экспрессии маркеров клеточной поверхности – CD14 и CD16 [11]:

- Моноциты CD14++ (*high*) и CD16– (отрицательные) представляют классическую субпопуляцию (85%).
- Моноциты CD14+ (положительные) и CD16++ (*high*) характеризуются более высокой экспрессией главного комплекса гистосовместимости II класса (MHC II) и относятся к неклассической субпопуляции (10%).
- Моноциты CD14+ и CD16+ составляют промежуточный тип (5%).

Соотношение указанных субпопуляций меняется в условиях развития воспалительного процесса, отражая в первую очередь характер течения заболевания. Так, значительное снижение в популяции относительного процентного содержания классических моноцитов и повышение промежуточных наблюдается при умеренном и особенно остром развитии бронхиальной астмы [12]. При активном туберкулезе легких, наоборот, уровень неклассических моноцитов в крови увеличивается в 2 раза [13]. При этом заболевание сопровождается повышенной экспрессией рецептора CD163, что может служить дополнительным маркером перехода воспалительного процесса в более тяжелую форму. Близкое состояние моноцитов отмечено при острой форме саркоидоза органов дыхания, где, по мнению исследователей,

промежуточная субпопуляция несет в себе мощный противовоспалительный потенциал [5].

Популяция классических моноцитов поступает в различные отделы органов дыхания в ответ на появление макрофагального хемотаксического белка-1 и дифференцируется в резидентные макрофаги [14], тогда как промежуточный пул моноцитов формирует ДК миелоидного происхождения [15].

Классические моноциты являются короткоживущим источником для неклассических. Моноциты CD14++ и CD16– могут заходить в микроциркуляторную сеть легкого и лимфатические узлы без дифференцировки в тканевые макрофаги или ДК [7]. Попадая в интерстициальную ткань, они сохраняют способность к 1–2 делениям. Если данные моноциты не будут простимулированы, произойдет их запрограммированная гибель (апоптоз). При наличии индукторов дифференцировки моноциты активируются, перемещаются в зону гранулематозной реакции, где проходят все стадии созревания, приобретая признаки макрофагов воспаления (МВ).

Резидентные макрофаги

Резидентные МЛ обеспечивают структурный гомеостаз респираторного отдела, непосредственно выполняющего газообменную функцию легкого. Они обеспечивают независимый от иммунологических механизмов (врожденный) фагоцитоз чужеродного материала, попадающего на респираторную поверхность с воздухом или в интерстиций межальвеолярных перегородок со стороны крови. К ним относятся АМ, расположенные непосредственно на поверхности альвеолярного эпителия, а также ИМ, представленные гистиоцитами соединительной ткани.

АМ – самая большая и наиболее изученная субпопуляция МЛ [6, 16]. Расположение в гипофазе внеклеточной выстилки альвеол и тесная связь с мембранами сурфактанта (рис. 1) во многом определяют функциональную направленность этих клеток, их высокую поглотительную способность. Среди функций, которые АМ выполняют в респираторном отделе, следует выделить: 1) защиту внутриальвеолярного пространства от проникновения чужеродного материала; 2) участие в катаболизме и поддержании гомеостаза легочного сурфактанта; 3) подавление воспалительного процесса на поверхности респираторного эпителия.

О выраженной фагоцитарной функции АМ свидетельствует их ультраструктурная организация, отражающая преимущественное развитие мембран белоксинтезирующих структур и лизосомального аппарата, представленного большим количеством первичных и вторичных лизосом. Они содержат такие активные протеазы, как кислая фосфатаза, неспецифическая эстераза, арилсульфатаза, β-галактозидаза, β-глюкуронидаза. Поэтому АМ способны полностью переваривать денатурированные белки, иммунные комплексы, фрагменты слущенных эпителиоцитов, эритроциты и апоптозные клетки (рис. 2).

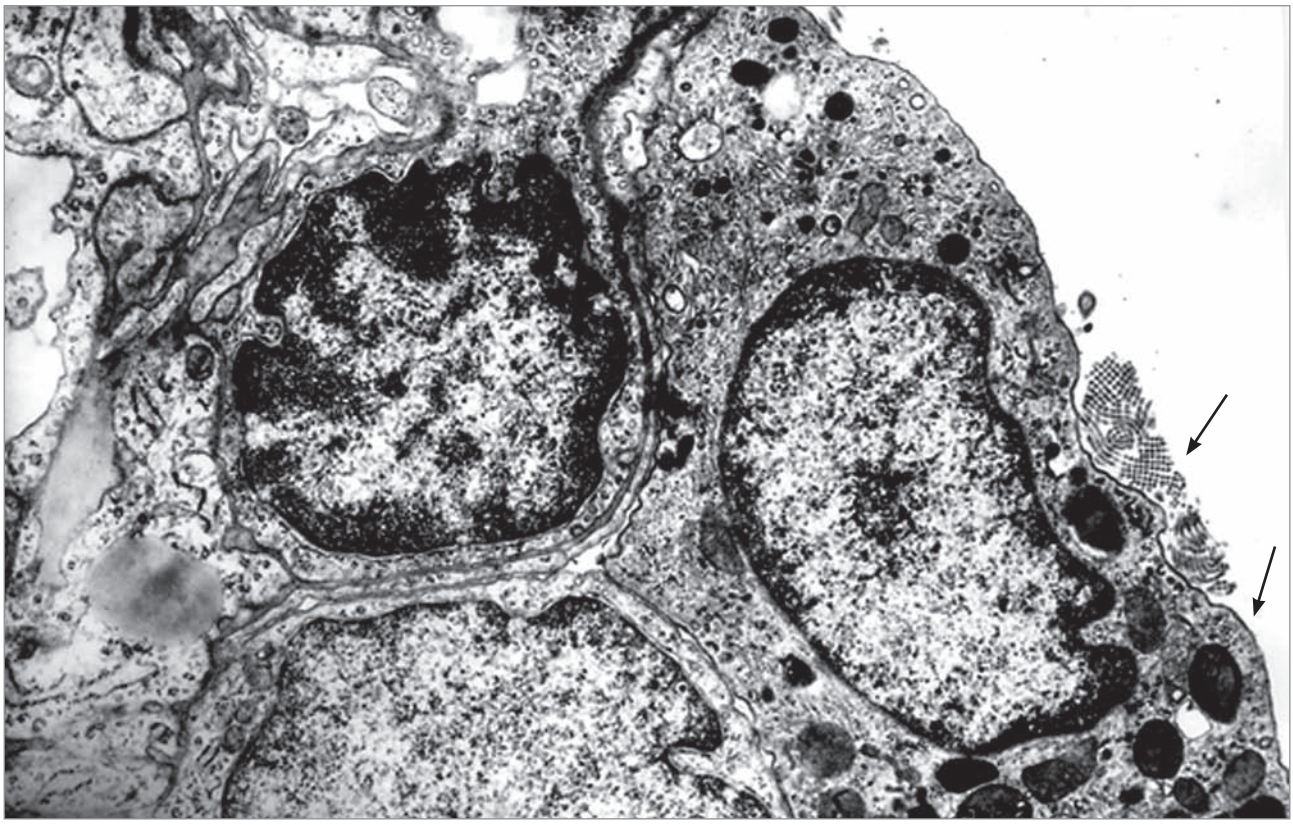


Рис. 1. Альвеолярный макрофаг, расположенный в гипофазе внеклеточной выстилки альвеол в тесном контакте с мембранами сурфактанта (обозначено стрелкой); × 14 500, трансмиссионная электронная микроскопия

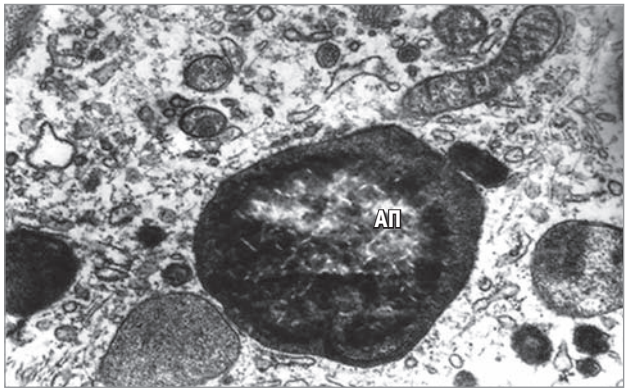


Рис. 2. Апоптотическое тельце в цитоплазме альвеолярного макрофага; × 52 000, трансмиссионная электронная микроскопия
Примечание: АП – апоптотическое тельце.

Частицы пыли, минерального масла, смолы (каолина) пассивно накапливаются в цитоплазме альвеолярных фагоцитов, которые затем дрейфуют с током сурфактанта и слизи в воздухоносные пути и ротовую полость.

Для АМ характерна высокая липазная и фосфолипазная активность, обеспечивающая постоянный катаболизм фосфолипопротеидов сурфактанта, мембранные структуры которого являются ультраструктурным маркером этих клеток (рис. 1). Считается, что избыточное накопление материала сурфактанта в альвеолах, возможность развития альвеолярного липопротеиноза связаны с выработкой аутоантител ГМ-КСФ [17], регулирующих фагоцитарную функцию АМ. Макрофаги используют продукты метаболизма сурфактанта для производства большой группы липидных витаминов и медиаторов (витамина Е, простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов), регулирующих межклеточные взаимодействия как внутри субпопуляции, так и с другими клеточными элементами и системами [6].

Высокая фагоцитарная активность АМ связана с наличием на их поверхности рецепторов CD35 и CD18/CD11C, распознающих фрагменты компонента С3 системы комплемента и рецепторы для Fc-фрагментов антител CD16, CD23, CD32 [18]. Опсонинами могут быть специфические сурфактантные белки SP-A и SP-D, а также некоторые неиммунные молекулы (например фибронектин и С-реактивный белок), которые также распознаются Fc-рецепторами. Кроме того, АМ экспрессируют MMR и *Toll*-подобные рецепторы (TLR), непосредственно взаимодействующие с липополисахаридами и пептидогликанами бактерий [2, 19].

Профессиональное участие АМ в механизмах апоптоза и особенно опсонин-зависимого фагоцитоза различных микроорганизмов с использованием специфических белков сурфактанта исключает презентацию антигенов интерстициальным ДК и значительно снижает риск развития воспалительного процесса на поверхности респираторного эпителия. Кроме того, только альвеолярные фагоциты обладают способностью напрямую активировать экспрессию FoxP3 на Т-лимфоцитах [20]. Последние усиливают выработку IL-10 и подавляют продукцию интерферона (IFN)-γ, тем самым способствуя развитию иммунологической толерантности.

Макрофаги интерстиция участвуют в защите респираторного отдела легких от проникновения с током крови различного абиогенного материала, который они фагоцитируют и долго сохраняют в своих фагосомах (рис. 3). Так, показано, что количество и размеры этих структур возрастают после внутривенного введения экспериментальным мышам наночастиц углерода (наноалмаза), которые проходят

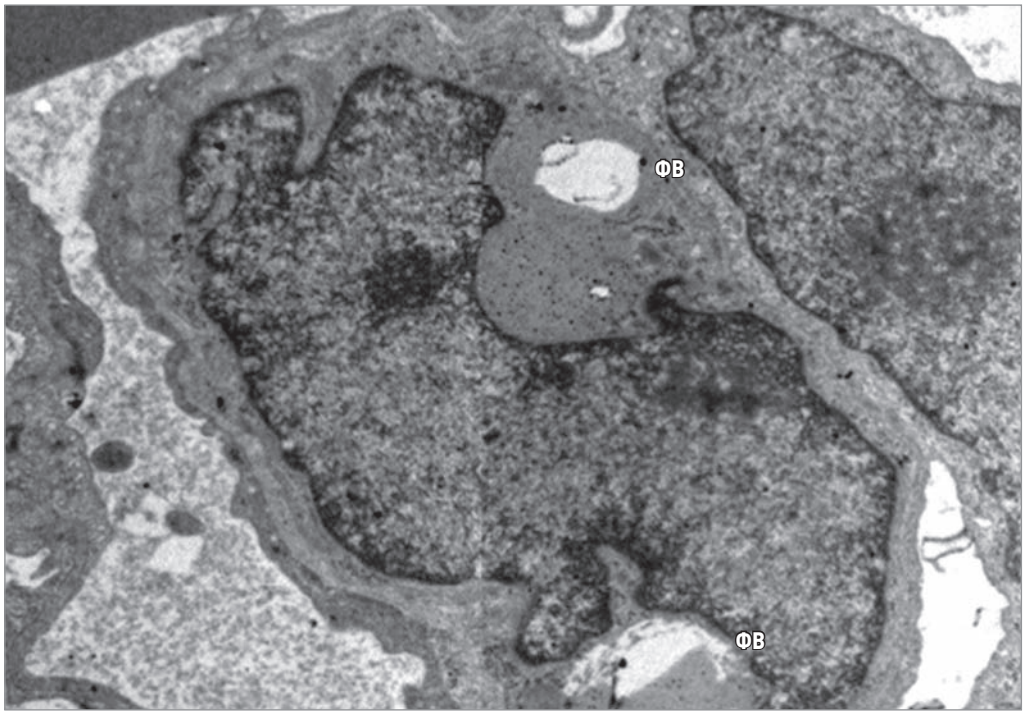


Рис. 3. Интерстициальный макрофаг, содержащий фагосомные вакуоли; × 13 000, трансмиссионная электронная микроскопия
Примечание: ФВ – фагосомная вакуоль.

через эндотелий и накапливаются в ИМ практически без существенных изменений ультраструктурной организации [6].

Известно, что ИМ отличаются низким содержанием фосфолипаз, хотя сохраняют некоторую активность кислой фосфатазы, неспецифической эстеразы и других протеаз. Количество лизосомоподобных гранул и митохондрий варьирует в разных ИМ, но в целом оно заметно меньше, чем у АМ. Наибольшего развития в цитоплазме ИМ достигают биосинтезирующие органеллы – канальцы гранулярной цитоплазматической сети и полирибосомы, которые распределены по всей клетке. Элементы комплекса Гольджи обычно представлены небольшим числом мелких везикул. В эктоплазме определяются варьирующиеся по числу и размеру гладкие и окаймленные пузырьки со светлым содержимым. Это указывает на определенную секреторную активность клеток, которая носит более выраженный характер, чем у АМ.

Секреторная активность ИМ связана с продукцией различных профиброгенных факторов, особенно макрофаг-зависимого фактора роста, фибронектина, IL-1, тромбоцитарного фактора роста, инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), и заметным утолщением интерстиция за счет продукции фибробластами фибриллярных белков [21]. После поглощения антигенов АМ могут выводиться из респираторного отдела. В отличие от них, накопившие фагоцитированный материал ИМ секретируют профиброгенные факторы, которые вызывают местный интерстициальный фиброз, препятствующий дальнейшему распространению чужеродного материала в регионе. Вместе с тем ИМ продуцируют не только ростовые факторы, но и вещества, блокирующие их синтез, – простагландины группы Е. Недостаточная их выработка приводит к массивному фиброзу легочной паренхимы, как это наблюдается при идиопатическом фиброзирующем альвеолите, силикозе, асбестозе и других профессиональных заболеваниях органов дыхания.

Макрофаги воспаления

МВ принимают непосредственное участие в формировании адаптивного иммунного ответа, вызывают развитие защитных механизмов, направленных как на элиминацию возбудителя за счет фагоцитоза, так и локализацию зоны воспаления путем ее фиброзирования. Возникающая при этом структурно-функциональная гетерогенность данных макрофагов связана со способностью изменять фенотип в зависимости от условий микроокружения, развития реакций клеточного (опосредованного действием различных субпопуляций Т-лимфоцитов) и/или гуморального (иммунокомплексного) иммунитета. Такая пластичность макрофагов проявляется в процессе поляризации, обеспечивающей многообразие их функциональных возможностей, участие в патогенезе различных заболеваний органов дыхания.

В настоящее время выделяют 2 основных способа поляризации МВ: классический, который происходит при контакте макрофага с активированным Т-хелпером 1-го типа (Th-1), и альтернативный, который связан с действием цитокинов, выделяемых Т-хелперами 2 типа (Th-2) [22]. В первом случае макрофаг приобретает фенотип М1 (провоспалительный), а во втором – фенотип М2 (противовоспалительный), как показано на рис. 4.

Поляризация фенотипа МВ зависит от специфики иммунного ответа на действие конкретного патогенного агента, цитокинового окружения, а также от стадии воспалительной реакции [23]. Классически активированные макрофаги фенотипа М1 формируются под влиянием основных провоспалительных цитокинов [24–26].

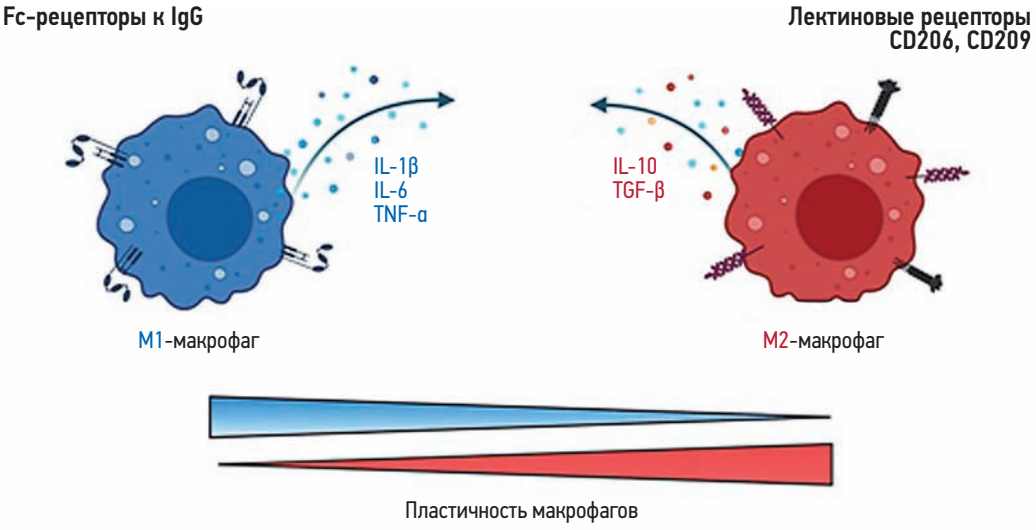


Рис. 4. Пластичность макрофагов М1 и М2
Примечание: IgG – иммуноглобулин G; IL – интерлейкин; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; TGF-β – трансформирующий фактор роста-β.

- IFN-γ стимулирует макрофаги к продукции IL-12 и костимулирующих молекул CD80 и CD86. Цитокины IL-6 и IL-12 в синергизме с этими молекулами усиливают пролиферацию Т-лимфоцитов и их дифференцировку.
- IL-15 индуцирует продукцию макрофагами дополнительного ростового фактора Т-лимфоцитов.
- Фактор подавления миграции макрофагов (MIF) в синергизме с фактором некроза опухоли (TNF)-α индуцирует продукцию макрофагами нитроксидных радикалов.
- Трансформирующий фактор роста-β (TGF-β) представляет собой фактор хемотаксиса для гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов.

Клетки М1 фенотипа вырабатывают большое количество IL-12 и IL-23 и слабо экспрессируют IL-10, а также являются активными продуцентами эффекторных молекул (активных форм кислорода (АФК) и метаболитов азота) и провоспалительных цитокинов, таких как IL-1β и TNF-α [27]. Альтернативная форма макрофагов с фенотипом М2 формируется в условиях действия противовоспалительных цитокинов.

- IL-10 снижает экспрессию CD80 и CD86, ингибирует продукцию и активность MIF, TNF-α, IL-12.
- IL-4 и TGF-β ингибируют секрецию монокинов, но не снижают экспрессию ко-стимулирующих молекул CD80 и CD86.
- IL-2 индуцирует продукцию макрофагами TGF-β, который ингибирует выработку нитроксидных радикалов и простагландина Е2, снижает экспрессию рецепторов для IL-2 на Т-лимфоцитах.
- Все противовоспалительные цитокины угнетают продукцию макрофагами нитроксидных радикалов.

Макрофаги с фенотипом М2 отличаются бóльшими, чем у М1, регуляторными возможностями, что позволяет выделить 3 их субпопуляции: М2а, М2в, М2с [27, 28]. М2а-клетки формируются в условиях повышенного содержания IL-4 и участвуют в развитии иммунологического ответа Th2: в первую очередь, при паразитарных инфекциях привлекают в очаг воспаления эозинофилы. М2в-макрофаги дифференцируются под действием иммунных комплексов, IL-1β, участвуют в подавлении реакции гиперчувствительности немедленного типа. М2с-клетки образуются под влиянием IL-10 и TGF-β, активно стимулируют процессы фибриллогенеза, ангиогенеза, регенерации и ремоделирования тканей, а также активируют рост опухоли.

Специфическим маркером М1-макрофагов является рецептор HLA-DR, который связан с представлением внеклеточных пептидов Т-лимфоцитам [29]. Индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) участвует в продукции NO, обеспечивающего прямое цитотоксическое действие на инфекцию [30]. Другими маркерами М1-макрофагов являются CD64, CD32, CD16 – рецепторы Fc-γ, инициирующие фагоцитоз и реакции иммуногенеза [31].

Основными маркерами М2-макрофагов являются MARCO-рецептор, MMR, металлопротеиназа-9. MARCO-рецептор опосредует опсонин-независимый фагоцитоз. MMR способствует привлечению в очаг воспаления эозинофилов и Th2-клеток [32, 33]. М2-макрофаги также экспрессируют IGF-1, обладают аргиназной активностью (продуцируют аргиназу-1 – Arg-1) и вырабатывают пролин, с помощью которого стимулируют восстановление внеклеточного матрикса. Arg-1 обеспечивает гидролиз L-аргинина, нарушает функции эффекторных Т-лимфоцитов и активирует регуляторные клетки [34, 35].

Характерно, что МВ с разной поляризационной направленностью различаются метаболической активностью и способами энергетического обеспечения клеток. В частности, липополисахариды бактерий активируют в М1-клетках более быстрый, гликолитический, путь получения аденозинтрифосфата и подавляют окислительное фосфорилирование в митохондриях [36, 37]. При этом промежуточные продукты пентозофосфатного цикла трикарбоновых кислот обеспечивают клетки активными формами кислорода, повышают экспрессию провоспалительных медиаторов и накопление цитрата, необходимого для синтеза жирных кислот, липидов, простагландинов [38].

В отличие от макрофагов фенотипа М1, в активированных М2-клетках происходит усиление процессов окислительного фосфорилирования, появляется субстрат для дыхательной цепи переноса электронов в митохондриях. Метаболизм глюкозы в этом случае переключается на глютаминолиз, что составляет характерную особенность М2-макрофагов [39]. Поляризация этих клеток поддерживается высокой активностью глутамат-аммиачной лигазы, превращающей глутамат в глутамин. Продукты окисления жирных кислот инициируют выработку АФК для дыхательной цепи.

Необходимо отметить, что при развитии ряда инфекционных заболеваний (цитомегаловирусная, стрептококковая пневмонии), злокачественных новообразований функциональный фенотип МВ может одновременно сочетать признаки классической и альтернативной активаций, т. е. имеет место смешанный фенотип М1/М2 [6]. Важно также подчеркнуть, что функциональный фенотип может включать макрофаги, еще не достигшие определенного уровня дифференцировки, как это наблюдается при прогрессировании диссеминированного туберкулеза легких, когда в условиях действия факторов специфического воспаления (интоксикация, гипоксия и др.) происходит задержка созревания мононуклеаров в зрелые клетки.

Дополнительной характеристикой М1- и М2-макрофагов является активность рецепторного фагоцитоза [40]. Данные о фагоцитарной активности разных фенотипов макрофагов немногочисленны. Отмечается, что для М1-клеток характерен

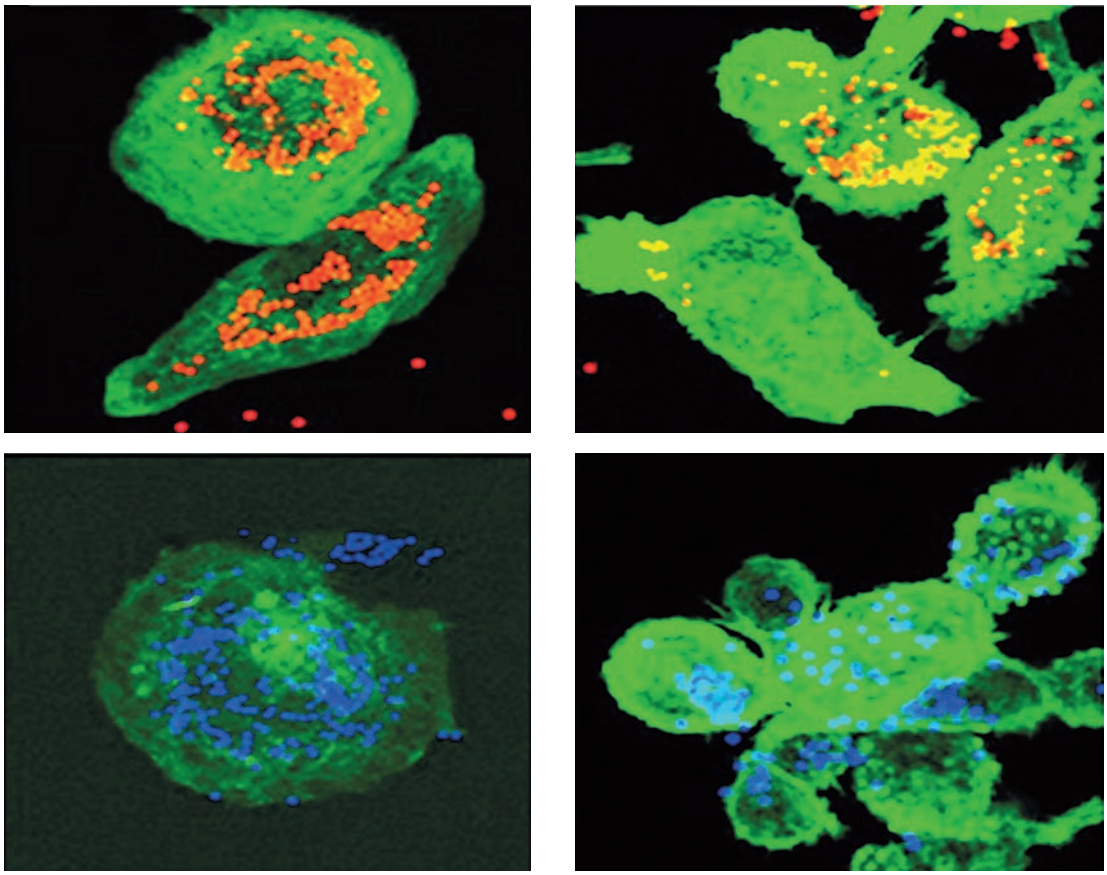


Рис. 5. Рецепторный фагоцитоз: локализация Fc- и Man-латексных частиц в макрофагах человека; диаметр частиц 1 мкм, масштабный отрезок 10 мкм, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия
Примечание: красный цвет – Fc-латексные частицы; синий цвет – Man-латексные частицы; зеленый цвет – маркирование актиновых микрофиламентов FITC-фаллоидином.

фагоцитоз через рецепторы FcR-семейства и рецепторы комплемента (CR), тогда как для М2-макрофагов – через «неопсониновые» рецепторы (ManR, DC-SIGN, Dectin-1, интегрины и *scavenger*-рецепторы). На рис. 5 приведены примеры рецепторного фагоцитоза макрофагами человека по пути М1 (красный цвет латексных шариков) и М2 (синий цвет латексных шариков).

Изучение молекулярных и клеточных механизмов, определяющих потенциальные возможности МВ, рассматривается как одна из перспективных стратегий, позволяющих повысить эффективность лечения при разных легочных заболеваниях. В связи с этим представляется актуальным определение активности белка множественной лекарственной устойчивости Р-гликопротеина (P-gp, ген *MDR1*) в провоспалительных (М1) макрофагах человека, так как активность P-gp может являться тем фактором, который будет снижать внутриклеточное накопление препаратов. В настоящее время известно не менее 300 субстратов P-gp, к которым относятся лекарственные вещества различного спектра действия. Следует отметить, что для макрофагов, и в большей степени для фенотипа М1, характерна высокая функциональная активность P-gp [41]. В то же время в М2-клетках активность данного белка-экспортера значительно ниже, что также ставит вопрос о разработке стратегий, связанных с репрограммированием макрофагов.

Дендритные клетки

За последние несколько лет вопросы происхождения и функциональной перестройки ДК получили дальнейшее развитие. В настоящее время выделяют 2 пути их дифференцировки: из циркулирующих моноцитов крови, имеющих костномозговое происхождение, или отдельной клетки-предшественника из эмбриональной печени [7].

В органах дыхания клетки-предшественники зрелых ДК заселяют слизистые оболочки воздухоносных путей, интерстициальную, периваскулярную и перибронхиолярную соединительную ткань. Установлено, что в легочной паренхиме здорового человека они составляют $\leqslant 1\%$, представлены 3 разновидностями, которые экспрессируют CDIa, CD11c или CD123+ [42]. При развитии воспалительного процесса количество антигенпрезентирующих клеток (*antigen-presenting cells* – APC) увеличивается за счет рекрутированных моноцитов крови и их дифференцировки в зрелые ДК, которые могут накапливаться в бронхоальвеолярном лаваже при лангергансоклеточном гистиоцитозе [43].

В респираторном отделе легких ДК располагаются в интерстиции, субэпителиально, так что их длин-

ные цитоплазматические отростки проникают между эпителиоцитов. При электронномикроскопическом исследовании в эктоплазме ДК видны многочисленные везикулы и мелкие вакуоли со светлым содержимым, хорошо развитые микротрубочки и микрофиламенты, тогда как лизосомальные включения и фагосомы встречаются крайне редко, главным образом у незрелых ДК [6]. Отсутствие выраженной фагоцитарной активности отличает их от АМ, а структурная организация цитоплазмы свидетельствует о преобладании пиноцитозной. С помощью микропиноцитоза ДК захватывают и перерабатывают антиген, являясь профессиональными АРС – связующим звеном между врожденным и приобретенным иммунитетом. Усиленная продукция МВ ростового фактора ГМ-КСФ при воспалительном процессе приводит к рекрутированию в легочную ткань моноцитов крови и их дифференцировке в ДК. С помощью TLR они захватывают фрагменты патогенов и после их переработки до простых пептидов (Ia-белки) встраивают в состав мембранных молекул MHC II [44]. Образующиеся при этом липопротеидные комплексы определяются под электронным микроскопом в виде характерных утолщений плазмолеммы, инвагинации которой в эктоплазму имеют вид палочковидных структур, получивших название гранул Бирбека (рис. 6Б). Так проходит 1-й этап созревания ДК, связанный с приобретением ими внутриклеточной активности и переработки захваченного антигена для дальнейшей презентации.

На 2-м этапе дифференцировка ДК происходит в региональных лимфатических узлах, куда они активно перемещаются в условиях действия провоспалительного цитокина IL-1 и TNF-γ. Здесь они превращаются в зрелые ДК, которые вместе с макрофагами выделяют цитокины, определяющие направление Т-хелперного ответа наивных CD4+ Т-лимфоцитов (рис. 7). В присутствии IL-12 и IL-18 доминирует ответ Th-1, а в присутствии IL-4, IL-5 и IL-13 – Th-2.

В случае Th1 клеточные реакции могут участвовать в органоспецифическом аутоиммунном ответе, например при сахарном диабете 1-го типа, ревматоидном артрите, что имеет место при массивной выработке IL-6 и TGF-β. Среди лимфоцитарных цитокинов важное значение имеют IFN-γ, TNF-α, а среди ингибирующих – TNF-β, IL-10 [45]. Если аэрогенные антигены не содержат молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами, то ДК не активируются, не выделяют провоспалительные цитокины и адаптивного иммунного ответа не происходит. При этом мигрирующие в лимфатические узлы клетки содержат в составе MHC II фрагменты аутологичных молекул и обеспечивают развитие толерантности к проникшему агенту.

Роль легочных макрофагов в патогенезе хронического воспаления

Макрофаги респираторной системы включаются в патогенез различных хронических заболеваний органов дыхания, где играют ключевую роль в прогрессировании воспалительного процесса или в заживлении. Начало заболевания может быть связано с несостоятельностью резидентных макрофагов при внедрении в легкие болезнетворных микроорганизмов.

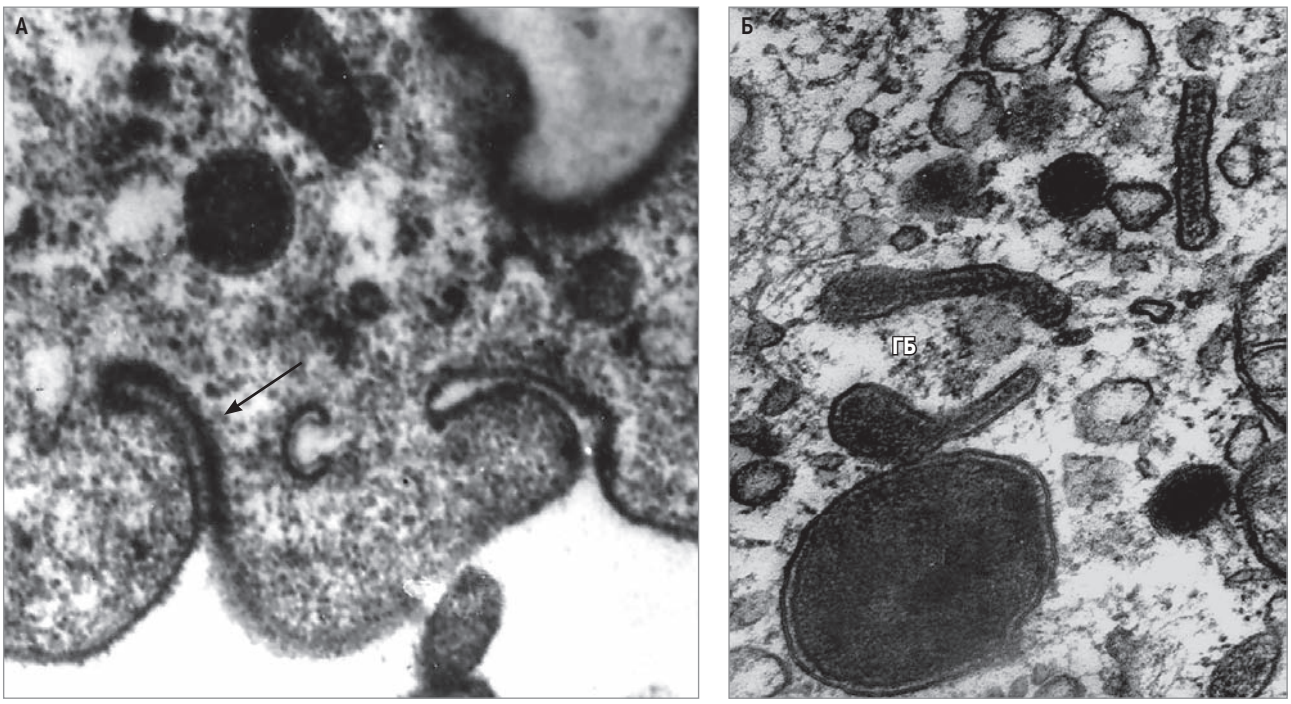


Рис. 6. Формирование специфических липопротеидных комплексов в дендритной клетке: А – характерное утолщение плазмолеммы; × 58 000, трансмиссионная электронная микроскопия; Б – сформированные гранулы Бирбека; × 50 600, трансмиссионная электронная микроскопия
Примечание: стрелкой обозначено характерное утолщение плазмолеммы.

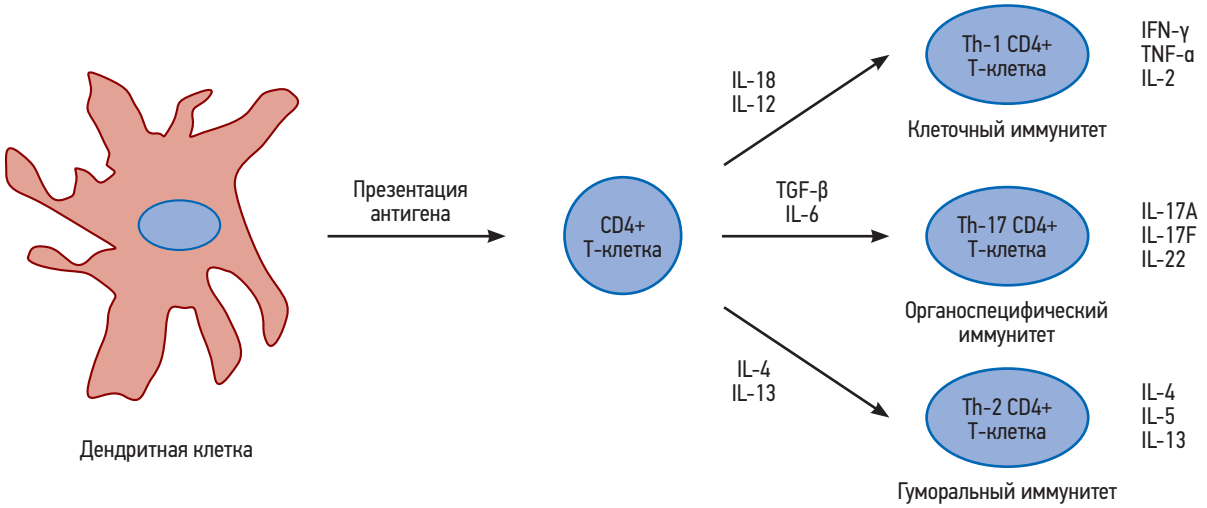


Рис. 7. Схема участия дендритных клеток в активации Т-хелперной реакции лимфоцитов
Примечание: IL – интерлейкин, TGF-β – трансформирующий фактор роста-β; IFN-γ – интерферон-γ; TNF-α – фактор некроза опухоли-α.

Типичным примером хронического инфекционного воспаления является гранулематозная реакция легких, вызванная *Mycobacterium tuberculosis*. Установлено, что палочковидные формы этого возбудителя могут долго находиться в цитоплазме АМ, где сохраняют свою жизнеспособность (рис. 8) и после разрушения одних фагоцитов попадают в другие, длительно персистируя в организме хозяина.

Низкая биоцидность макрофагов, расположенных на поверхности респираторного эпителия, и высокая устойчивость клеточных стенок возбудителя к ферментативному расщеплению являются причинами внутриклеточного паразитирования не только *M. tuberculosis*, но также *Leishmania, Legionella, Pseudomonas*. Патогенетически важно, что АМ с незавершенным фагоцитозом попадают в богатый сосудами интерстиций, где становятся центром привлечения лимфоцитов и циркулирующих моноцитов. Направленное продвижение мононуклеаров в зону гранулемогенеза связано с формированием градиента концентрации хемокинов, которые выделяют пораженные возбудителем резидентные макрофаги [46]. К ним относятся такие медиаторы воспаления, как TNF, IL-1, фактор активации тромбоцитов, макрофагальный хемокин, лейкотриены [47]. Одновременно сигнал к развитию гранулематозной реакции поступает на Т-лимфоциты и от ДК. Th-лимфоциты становятся эффекторами гиперчувствительности за-

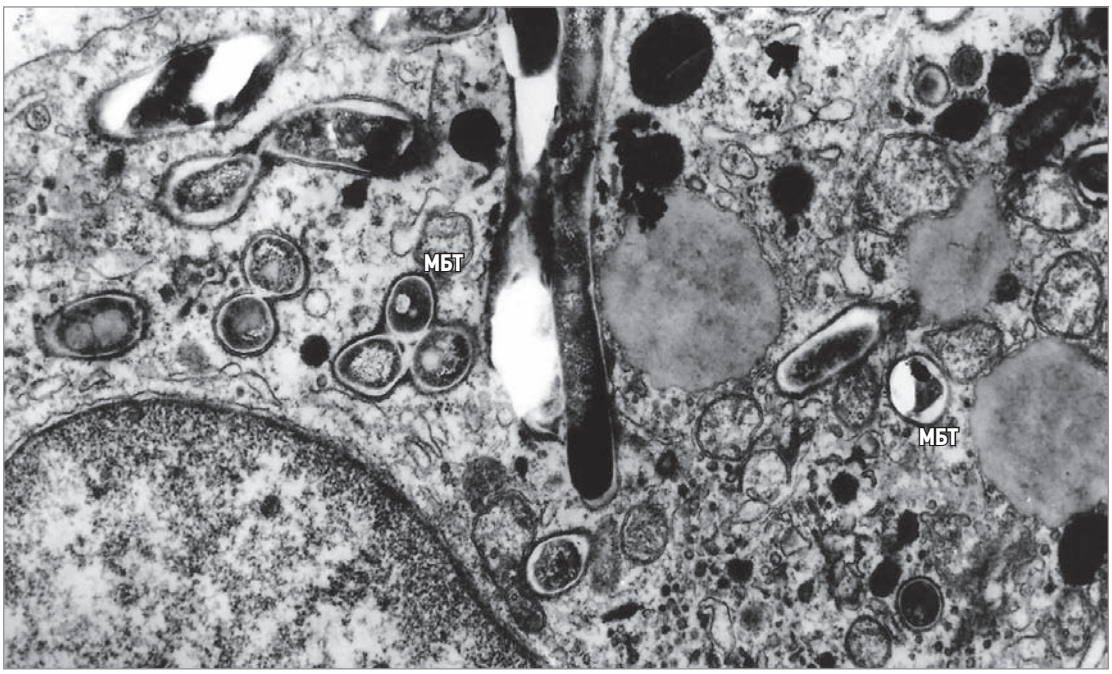


Рис. 8. Палочковидные формы *Mycobacterium tuberculosis* в цитоплазме альвеолярного макрофага; × 41 500, трансмиссионная электронная микроскопия
Примечание: МБТ – *M. tuberculosis.*

медленного типа. Среди цитокинов, которые они вырабатывают, важное значение для гранулемогенеза имеют фактор торможения миграции моноцитов и IL-2. Они ускоряют приток и закрепляют моноциты в очаге инфекции, регулируют их трансформацию в МВ.

В экспериментах на мышах, зараженных *M. tuberculosis*, показано, что на ранних сроках иммунного ответа в легких доминирует М1-поляризация МВ. При этом в скоплениях макрофагов обнаруживается высокая концентрация IFN-γ и iNOS с последующим образованием оксида азота (NO), токсичного для внутриклеточных форм возбудителя [48, 49]. Установлено, что в гранулемах, вызванных *M. tuberculosis*, присутствуют М1 и М2-макрофаги одновременно [50]. При этом первые концентрируются по периферии, тогда как вторые – более редкие, располагаются в центральной части гранулемы, т. е. там, где можно видеть эпителиоидные клетки [22]. В дальнейшем при прогрессировании туберкулезной инфекции имеет место преимущественное развитие Th2 по гуморальному типу, что, в свою очередь, приводит к дифференцировке МВ по М2-фенотипу. Последние характеризуются низкой выработкой NO и АФК, что не позволяет макрофагальным фагоцитам справиться с инфекцией [12, 51]. Очевидно, сами *M. tuberculosis* способны изменять фенотип макрофагов с М1 на более благоприятный для себя М2. В частности, в макрофагах, инфицированных *M. tuberculosis*, показано увеличение экспрессии, связанной с рецептором IL-1-киназы (IRAK-M) [52, 53]. Она блокирует передачу сигнала на TLR и рецептор TNF-связанного фактора (TRAF) [54]. Ингибирование IRAK-M с помощью SP-A способствует поляризации инфицированных мононуклеаров в направлении М1-фенотипа [55].

Можно также предположить, что на созревание и поляризацию МВ оказывают негативное влияние факторы, выделяемые самими *M. tuberculosis*. В частности, показано, что фактор вирулентности ESAT-6 переключает образование макрофагов М1 на М2 [56]. Известно, что у пациентов с активным диссеминированным туберкулезом легких (ДТЛ) в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) преобладают макрофаги фагоцитарного типа, но со слабой протеолитической активностью. Нарушение дифференцировки МВ может происходить на самых ранних ее стадиях, в результате чего в легких накапливаются молодые биосинтезирующие клетки. Они имеют элементы гранулярной цитоплазматической сети, содержат первичные лизосомы, но не проявляют признаков фагоцитоза (рис. 9). При использовании адсорбционных красителей биосинтезирующие макрофаги отличаются базофильной окраской цитоплазмы из-за высокого содержания рибонуклеопротеидов (рис. 10), поэтому при светооптическом анализе их легко выявить среди других макрофагальных элементов и подсчитать. Например, в составе макрофагальной формулы больных

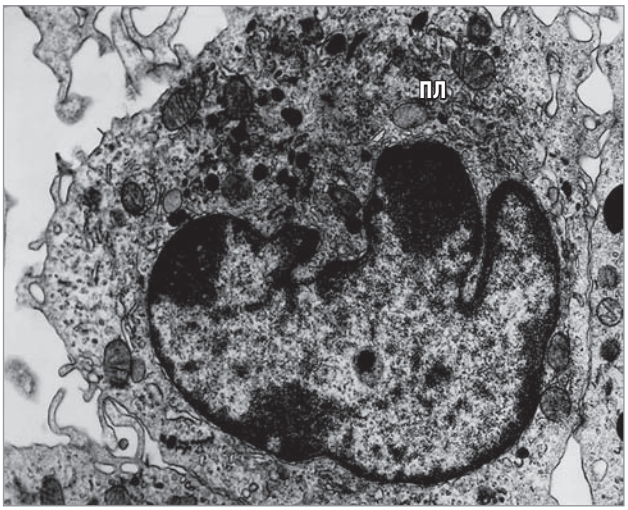


Рис. 9. Биосинтезирующий макрофаг, содержащий элементы цитоплазматической сети и первичные лизосомы; × 21 000, трансмиссионная электронная микроскопия
Примечание: ПЛ – первичные лизосомы.

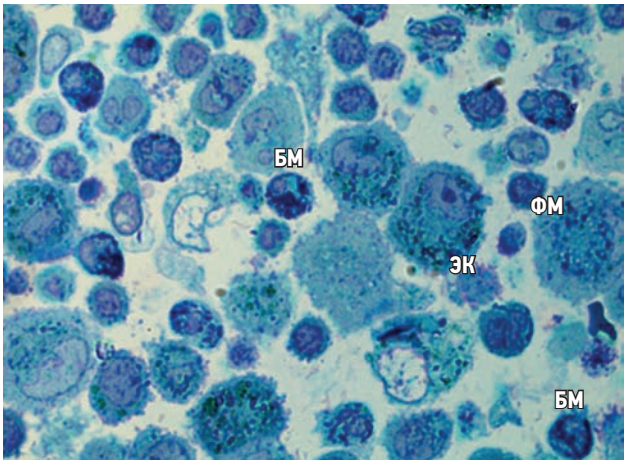


Рис. 10. Биосинтезирующие макрофаги, эпителиоидные клетки и зрелые фагоцитирующие макрофаги в клеточном осадке бронхоальвеолярного лаважа; × 1 000, световая микроскопия; окраска толуидиновым синим
Примечание: БМ – биосинтезирующие макрофаги; ЭК – эпителиоидные клетки; ФМ – зрелые фагоцитирующие макрофаги.

ДТЛ содержание биосинтезирующих макрофагов может достигать 38,08 ± 0,12% (в норме – 15,00 ± 0,97%), что является диагностическим признаком прогрессирования заболевания.

Нельзя не учитывать и тот факт, что возбудитель может изменять состояние рекрутированных моноцитов и влиять на их дифференцировку. Было показано, что в циркулирующих моноцитах CD16+, выделенных у больных туберкулезом, повышена экспрессия CD11b, TLR2, TLR5, CCR1, CCR2 и CCR5, а способность индуцировать активацию Т-лимфоцитов заметно снижена [57]. Макрофаги, которые дифференцируются из этих моноцитов, имеют М2-подобный статус активации с повышенной экспрессией CD163 [13, 50].

Также для усиления протеолитической активности макрофагов и завершения процесса фагоцитоза

необходим достаточный уровень интерферонов, продуцируемых при развитии Th1 иммунного ответа. В экспериментах на нокаутных животных IFN-γ (–/–) показано, что нарушение одного из этапов регуляции его синтеза либо удаление генов IL-1 или IL-18, стимулирующих секрецию этого цитокина, ведет к ослаблению противоинфекционной защиты органов дыхания [12, 58]. Поляризация МВ может меняться и под воздействием таких иммуносупрессивных цитокинов, как IL-10 и IL-4, характерных для Th2 иммунного ответа. Они ингибируют аутофагию в М2-макрофагах, замедляют реализацию фагоцитированного материала [59]. Имеются данные о наличии в БАЛ экспериментальных животных и людей, больных туберкулезом легких, значительного количества макрофагов с большим количеством фагоцитированного материала, но со слабым развитием лизосомального аппарата, т. е. с низкой протеолитической способностью. Эти данные со всей очевидностью указывают на необходимость подбора эффективной иммунотерапии, обеспечивающей целенаправленное репрограммирование макрофагов с М2- на М1-фенотип.

Такая возможность показана при хроническом бруцеллезе в экспериментах на мышах, зараженных *Brucella abortus*. Подавление рекомбинантными антагонистами выработки IL-10 и IL-4 в М2-макрофагах способствовало уничтожению возбудителя за счет активации IFN-γ и поляризации в М1-клетки [60]. У мышей, инфицированных *Shistosoma mansoni*, благоприятное развитие воспалительного процесса в легких сопровождалось повышенной реактивностью макрофагов, которые в присутствии специфических агонистов активировали экспрессию цитокинового ответа как в направлении М1-, так и М2-фенотипов [61].

Смешанный характер дифференцировки МВ в М1/М2-фенотип наблюдается при хроническом течении саркоидоза органов дыхания. Известное распространение получила гипотеза, согласно которой это системное заболевание возникает после воздействия невыявленного антигенного стимула на различные органы, и прежде всего легкие. В результате нарушается иммунный ответ, которым является реакция гиперчувствительности замедленного типа. Она представляет собой эффекторную фазу клеточно-опосредованного иммунного воспаления, включающего рекрутирование моноцитов из кровеносного русла в интерстициальную легочную ткань и формирование эпителиоидно-клеточных гранулем без некроза. Характерно, что начальные этапы формирования гранулематозной реакции при саркоидозе органов дыхания сопровождаются высоким содержанием в БАЛ провоспалительных цитокинов IL-8, -2 и -1β; это указывает на наличие в легких преимущественно М1-макрофагов [62]. К ним можно отнести гиперсекретирующие макрофаги – эпителиоидные клетки, количество которых в этот период более чем в 8 раз превышает норму.

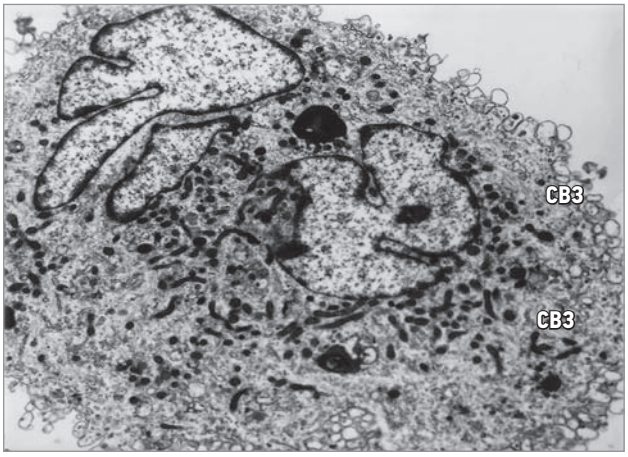


Рис. 11. Эпителиоидная клетка с многочисленными секреторными везикулами в эктоплазме; × 12 000, трансмиссионная электронная микроскопия
Примечание: СВЗ – секреторные везикулы.

Специальное изучение ультраструктурной организации этих клеток позволяет говорить о наличии у них выраженной секреторной активности. На это указывают следующие признаки: хорошо развитые вакуоли и везикулы пластинчатого комплекса; большое количество канальцев цитоплазматической сети и полирибосом (рис. 11).

В зрелых эпителиоидных клетках, кроме того, имеются хорошо выраженные тонкие микрофиламенты, образующие плотное кольцо вокруг клеточного ядра. Часть фибрилл переходит в цитоплазму и, очевидно, обеспечивает направленное перемещение везикул со светлым или темным содержимым из зоны пластинчатого комплекса на периферию, в эктоплазму, где их количество особенно велико. Везикулы постоянно сливаются с плазмолеммой, в результате чего эпителиоидные клетки имеют характерную «кружевную» изрезанность края. Такие гиперсекретирующие клетки обычно содержат 2–3 лопастных ядра и часто достигают значительных размеров (до 100 мкм).

При светооптическом анализе мазков из клеточного осадка БАЛ эпителиоидные клетки имеют слабобазофильную окраску цитоплазмы, обычно не содержат каких-либо фагосом и фагосомных вакуолей, имеют хорошо выраженное лопастное ядро с крупным ядрышком (рис. 12).

С секретирующими макрофагами связывают продукцию в гранулеме ростовых факторов и цитокинов, усиливающих аттракцию, пролиферацию и продукцию фибриллярных белков фибробластами интерстициальной ткани, формирующими вокруг гранулемы широкое фиброзное кольцо. Такие «штампованные» гранулемы не сливаются между собой и составляют диагностический признак заболевания, которое на этом этапе может подвергаться самоизлечению.

При рецидивирующем течении саркоидоза дифференцировка и созревание молодых макрофагов очевидно происходит не только в сторону секретор-

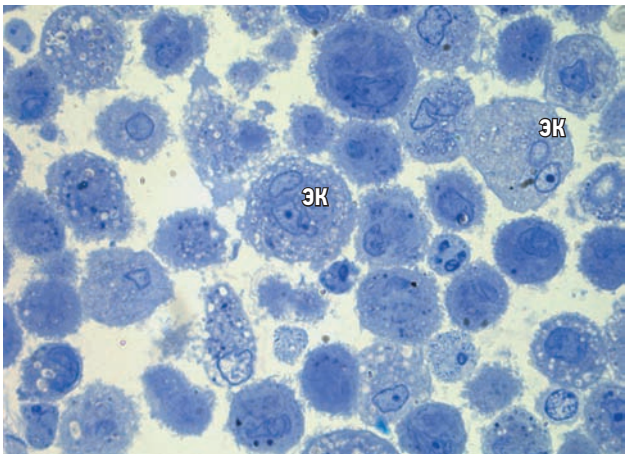


Рис. 12. Эпителиоидные клетки со слабобазофильной цитоплазмой в клеточном осадке бронхоальвеолярного лаважа; × 1000, световая микроскопия, окраска толуидиновым синим
Примечание: ЭК – эпителиоидные клетки.

ной, но и фагоцитарной активности. На это указывает достоверное повышение в макрофагальной формуле числа клеток с ультраструктурными признаками фагоцитоза и снижение – с признаками секреции. Параллельно в БАЛ значительно повышается содержание IL-4 и IL-5, что более характерно для М2-макрофагов. Вместе с тем, поскольку содержание М1-клеток остается повышенным по сравнению с нормой, следует думать о смешанной популяции макрофагов М1/М2 как прогностическом маркере рецидивирующего течения саркоидоза органов дыхания.

Возможности репрограммирования фенотипа макрофагов в терапевтических целях

Изучение возможности направленного репрограммирования макрофагов при различных заболеваниях легких имеет большой практический интерес. Активное воздействие на Th1 или Th2 иммунный ответ, т. е. активацию МЛ по классическому или альтернативному пути развития, должно способствовать наиболее полной реализации их защитной функции в поврежденных тканях и органах, а также своевременному переходу к их восстановлению. В настоящее время существует значительное число работ, в которых исследуются условия, обеспечивающие поляризацию МЛ в направлении М1-клеток с высоким провоспалительным потенциалом. В частности, недостаточная активность провоспалительных цитокинов в опухолевых тканях и преобладания среди макрофагов фенотипа М2 свидетельствовало о худшем прогнозе выживаемости пациентов [63–65]. Репрограммирование макрофагов в М1-фенотип обеспечивало распознавание и гибель опухолевых клеток, что рассматривается в качестве перспективной стратегии терапии опухолей различной локализации.

Поляризация макрофагов в направлении М1 обычно происходит при остром воспалительном процессе различного генеза. Например, активация М1-клеток у пациентов, зараженных *Listeria monocytogenes*, способствует внутриклеточному уничтожению бактерий в эксперименте и клинике [66]. Анализ причин смертей, вызванных *Streptococcus pneumonia*, также показал более благоприятный исход заболевания у молодых пациентов с высоким содержанием АМ с фенотипом CD11c+ и М1-макрофагов с фенотипом CD14+HLA-DR+ [67]. Вместе с тем подчеркивается, что слишком продолжительная дифференцировка в М1-макрофаги с высокой провоспалительной активностью нежелательна, так как может усиливать повреждающее воздействие воспаление на ткани органа.

В связи с этим нельзя не отметить недавнее сообщение о длительной экспрессии провоспалительных цитокинов после воздействия на легкие новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Показано, что у пациентов, перенесших COVID-19 даже в легкой форме, еще в течение 3–5 мес. в макрофагах сохраняется повышенная экспрессия генов воспаления и происходит выработка сигнальных молекул липидной природы (эйкозаноидов), которая усиливается под действием глюкокортикоидов [68]. При этом макрофаги активно реагируют не только на S-белок коронавируса, но и на бактериальные антигены. Репрограммирование макрофагов в М2-фенотип в этом случае необходимо, так как длительное сохранение их провоспалительных свойств может быть опасным для людей с хроническими заболеваниями легких при инфицировании другими патогенами.

В настоящее время изучаются различные факторы, которые в той или иной степени влияющих на ремоделирование фенотипа макрофага. Установлено, что формированию М1-клеток, помимо известных цитокинов Th1-ответа, способствуют липопротеины и липополисахариды, белок теплового шока, компоненты внеклеточного матрикса, тогда как развитию М2-фенотипа – глюкокортикоиды, иммунные комплексы, витамин D3, апоптотические клетки [69, 70].

В качестве природного фактора репрограммирования МФ сегодня рассматривают и специфические белки легочного сурфактанта, в частности его тяжелый белок SP-D. Установлено, что именно SP-D «узнаёт» широкий спектр патогенных микроорганизмов (бактерии, микобактерии, вирусы, грибы) и связывается с ними в качестве опсонизирующего фактора, повышающего эффективность макрофагального фагоцитоза [71, 72]. Показано, что, находясь в мономерной форме, SP-D способствует программированию МФ в М1-фенотип, а в мультимерной – в М2. Обнаруженные свойства SP-D-зависимого М1/М2-репрограммирования макрофагов требуют специального изучения, так как открывают новые возможности для коррекции структурно-функциональных нарушений респираторного отдела при различных заболеваниях органов дыхания.

В последнее десятилетие благодаря развитию транскриптомики, геномики, иммуномики наши знания о субпопуляциях макрофагов и ДК постоянно дополняются и расширяются. Большую роль в этом играют данные о миелоидных супрессорах (МС), представленных гетерогенной группой пластичных миелоидных клеток, которые образуются из незрелых миелоидных предшественников в костном мозге. МС редко выявляются у здоровых людей и обнаруживаются в крови при различных патологических состояниях. Эти клетки существуют в 2 субпопуляциях: моноцитарной (мо-МС, M-MDSC) и полиморфноядерной (пня-МС, PMN-MDSC). Первая считается более зрелой и экспрессирует на поверхности CD11b+, CD14+, HLA-DRlow/+, CD15–, тогда как вторая состоит из менее зрелых клеток, экспрессирующих CD11b+, CD15+ (или CD66b), CD14–, Lin–. Последствием дефектной дифференциации миелоидных клеток является образование моноцитов, макрофагов, ДК с супрессорной функцией [73]. Например, при туберкулезе легких выявлена прямая взаимосвязь между иммунологическим статусом пациентов и уровнем циркулирующих субпопуляций МС. В настоящее время роль и регуляция МС (MDSC) при заболеваниях легких не вполне ясна, что определяет повышенный интерес исследователей к их изучению при разнообразной патологии и особенно к выяснению механизмов их генеза.

Заключение

МЛ и ДК – гетерогенная популяция мононуклеаров, обеспечивающая единую систему защиты органа от экзогенных и эндогенных нарушителей тканевого гомеостаза. Резидентные ИМ и АМ участвуют в реакциях врожденного иммунитета, супрессируют развитие нежелательного воспаления на поверхности респираторного эпителия, адаптируют иммунитет к стабильному состоянию. Главным источником проили противовоспалительных цитокинов и хемокинов являются макрофаги воспаления, которые трансформируются в очаге инфекции из циркулирующих моноцитов. Вместе с антигенпрезентирующими ДК они запускают адаптивный иммунный ответ по клеточному (Th1) или гуморальному (Th2) типу. Бинарная M1/M2-концепция получила широкое распространение в оценке фенотипически разнонаправленных состояний макрофагов. Установлены важные функциональные характеристики макрофагов M1- и M2-фенотипов, которые различаются экспрессией поверхностных маркеров, продукцией цитокинов, способностью инициировать иммунный ответ и разрешать воспаление, обеспечивая ангиогенез и репарацию поврежденных тканей. В связи с этим актуальны всесторонние исследования факторов репрограммирования фенотипической пластичности макрофагов, что может составить основу нового направления в патогенетической терапии хронических воспалительных заболеваний органов дыхания. Показано нарушение баланса макрофагов M1/M2 при различных хронических патологических состояниях, что свидетельствует о необходимости использовать макрофаги в качестве мишени для разработки новых методов клеточной иммунотерапии. Полученные в последние годы данные подтверждают перспективность направленной регуляции клеточного гомеостаза в поврежденных тканях легкого.

Литература

1. Ginhoux F., Guilliams M., Naik S.H. Editorial: Dendritic Cell and Macrophage Nomenclature and Classification. Front. Immunol. 2016; 7: 168. doi: 10.3389/fimmu. 2016.00168.

2. Gordon S., Plüddemann A., Martinez Estrada F. Macrophage heterogeneity in tissues: phenotypic diversity and functions. Immunol Rev. 2014; 262(1): 36–55. doi: 10.1111/imr.12223.

3. Netea M.G., Joosten L.A., Latz E. et.al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. Science. 2016; 352 (6284): aaf1098. doi: 10.1126/science.aaf1098.

4. Чурина Е.Г., Ситникова А.В., Уразова О.И., Чумакова С.П., Винс М.В., Береснева А.Е., Новицкий В.В. Макрофаги при бактериальных болезнях легких: фенотип и функции. Бюллетень сибирской медицины; 2019; 18(6): 142–154. Доступно на: https://cyberleninka.ru/article/n/makrofagi-pri-bakterialnyh-boleznyah-legkih-fenotip-i-funktsii-obzor.

5. Sica A., Erreni M., Allavena P., Porta C. Macrophage polarization in pathology. Cell Mol Cell Mol Life Sci. 2015; 72(21): 4111–4126. doi: 10.1007/s00018-015-1995-y.

6. Лепеха Л.Н. Макрофаги и дендритные клетки легких. В кн.: Респираторная медицина. Руководство для врачей / под ред. Чучалина А.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. Т. 1: 103–116.

7. Schulz C., Gomez Perdiguero E., Chorro L. et.al. A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells. Science. 2012; 336(6077): 86–90. doi: 10.1126/science.1219179.

8. Wynn T.A., Chawla A., Pollard J.W. Macrophage bioilogy in development homeostasis and disease. Nature. 2013; 496(7446): 445–455. doi: 10.1038/nature12034.

9. Guilliams M., De Kleer I., Henri S. et.al. Alveolar macrophages develop from fetal monocytes that differentiate into long-lived cells in the first week of life via GM-CSF. J Exp Med. 2013; 210(10): 1977–1992. doi: 10.1084/jem.20131199.

10. Shibata Y., Berclaz P.Y., Chroneos Z.C. et.al. GM-CSF regulates alveolar macrophage differentiation and innate immunity in the lung through PU.1. Immunity. 2001; 15 (4): 557–567. doi: 10.1016/S1074-7613(01)00218;

11. Gordon S., Taylor P.R. Monocyte and macrophage heterogeneity. Nat Rev Immunol. 2005; 5(12): 953–964. doi: 10.1038/nri1733.

12. Leema G., Swapna U., Koustav G., Tobias S. Macrophage Polarization in Lung Biology and Diseases. In: Lung Inflammation. Ed. Kian Chung Ong: IntechOpen; 2014, 29–43. doi: 10.5772/57567.

13. Lastrucci C., Bénard A., Balboa L. et.al. Tuberculosis is associated with expansion of a motile, permissive and immunomodulatory CD16(+) monocyte population via the IL-10/STAT3 axis. Cell Res. 2015; 25(12): 1333–1351. doi: 10.1038/cr.2015.123.

14. Lavin Y., Winter D., Blecher-Gonen R. et.al. Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment. Cell. 2014; 159(6): 1312–1326. doi: 10.1016/j.cell.2014.11.018.

15. Youn J.I., Gabrilovich D.I. The biology of myeloid-derived suppressor cells: the blessing and the curse of morphological and functional heterogeneity. Eur J Immunol. 2010; 40(11): 2969–2975. doi: 10.1002/eji.201040895.

16. Hoeffel G., Ginhoux F. Ontogeny of Tissue-Resident Macrophages. Immunol. 2015; 6: 486. doi: 10.3389/fimmu. 2015.00486.

17. Hashimoto D., Chow A., Noizat C. et.al. Tissue-resident macrophages self-maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes. Immunity. 2013; 38 (4): 792–804. doi: 10.1016/j.immuni. 2013.04.004.

18. Ройт А., Бростофф Д., Мейл Д. Иммунология. М.: Мир; 2000.

19. Ma J., Chen T., Mandelin J. et.al. Regulation of macrophage activation. Cell Mol Life Sci. 2003; 60(11): 2334–2346. doi: 10.1007/s00018-003-3020-0.

20. Coleman M.M., Ruane D., Moran B. et.al. Alveolar Macrophages Contribute to Respiratory Tolerance by Inducing Foxp3 Expression in Naïve T Cells. Am J Respir Cell Mol Biol. 2013; 48(6): 773–780. doi: 10.1165/rcmb.2012-0263OC.

21. Adamson I.Y., Letourneau H.L., Bowden D.H. Comparison of alveolar and interstitial macrophages in fibroblast stimulation after silica and long or short asbestos. Lab Invest. 1991; 64(3): 339–344. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1848333.

22. Khan A., Singh V.K., Hunter R.L., Jagannath C. Macrophage heterogeneity and plasticity in tuberculosis. J Leukoc Biol. 2019; 106(2): 275–282. doi: 10.1002/jlb.mr0318-095rr.

23. Labonte A.C, Tosello-Trampont A.C., Hahn Y.S. The role of macrophage polarization in infectious and inflammatory diseases. Mol Cells. 2014; 37(4): 275–285. doi: 10.14348/molcells.2014.2374.

24. Mantovani A., Biswas S.K., Galdiero M.R. et.al. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and re-modeling. J Pathol. 2013; 229(2): 176–185. doi: 10.1002/path.4133.

25. Kapellos T.S., Iqbal A.J. Epigenetic Control of Macrophage Polarisation and Soluble Mediator Gene Expression during Inflammation. Mediators Inflamm. 2016; 2016: 6591703. doi: 10.1155/2016/6591703.

26. Cassetta L., Cassol E., Poli G. Macrophage polarization in health and disease. Scientific World Journal. 2011; 11: 2391–2402. doi:10.1100/2011/213962.

27. Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization. Front Biosci. 2008; 13: 453–461. doi: 10.2741/2692.

28. Kreider T., Anthony R.M., Urban Jr. J.F., Gause W.C. Alternatively activated macrophages in helminth infections. Curr Opin Immunol. 2007; 19(4): 448–453. doi: 10.1016/j.coi.2007.07.002.

29. Saraiva D.P., Jacinto A., Borralho P. et.al. HLA-DR in Cytotoxic T Lymphocytes Predicts Breast Cancer Patients' Response to Neoadjuvant Chemotherapy. Front Immunol. 2018; 9. doi: 10.3389/fimmu.2018.02605.

30. Xue Q., Yan Y., Zhang R., Xiong H. Regulation of iNOS on Immune Cells and Its Role in Diseases. Int J Mol Sci. 2018; 19(12). doi: 10.3390/ijms19123805.

31. Devaraj S., Chen X., Adams-Huet B., Jialal I. Increased expression of Fc-γ receptors on monocytes in patients with nascent metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(9): E1510–5. doi: 10.1210/jc.2013-2112.

32. Jing J., Yang I.V., Hui L. et.al. Role of macrophage receptor with collagenous structure in innate immune tolerance. J Immunol. 2013; 190(12): 6360–6367. doi: 10.4049/jimmunol.1202942.

33. McMillan S.J., Kearley J., Campbell J.D. et al. Matrix metalloproteinase- 9 deficiency results in enhanced allergen-induced airway inflammation. J Immunol. 2004; 172(4): 2586–2594. doi: 10.4049/jimmunol.172.4.2586.

34. Chávez-Galán L., Olleros M.L., Vesin D., Garcia I. Much More than M1 and M2 Macrophages, There are also CD169(+) and TCR(+) Macrophages. Front Immunol. 2015; 6: 263. doi: 10.3389/ fimmu.2015.00263.

35. Stoermer K.A., Burrack A., Oko L. et.al. Genetic ablation of arginase 1 in macrophages and neutrophils enhances clearance of an arthritogenic alphavirus. J Immunol. 2012; 189(8): 4047–4059. doi: 10.4049/jimmunol.1201240.

36. Oishi Y., Manabe I. Integrated regulation of the cellular metabolism and function of immune cells in adipose tissue. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2016; 43(3): 294–303. doi: 10.1111/1440-1681.12539.

37. Farmaki E., Kaza V., Chatzistamou I., Kiaris H. CCL8 Promotes Postpartum Breast Cancer by Recruiting M2 Macrophages. iScience. 2020; 23(6): 101217. doi: 10.1016/j.isci.2020.101217.

38. Infantino V., Convertini P., Cucci L. et.al. The mitochondrial citrate carrier: a new player in inflammation. Biochem J. 2011; 438(3): 433–436. doi: 10.1042/bj20111275.

39. Viola A., Munari F., Sánchez-Rodríguez R. et.al. The Metabolic Signature of Macrophage Responses. Front Immunol. 2019; 10: 1462. doi: 10.3389/fimmu.2019.01462.

40. Курынина А.В., Ерохина М.В., Макаревич О.А. и др. Пластичность фагоцитарной активности клеток человека линии THP-1 при макрофагальной дифференцировке. Биохимия. 2018; 83(3): 309–325. doi: 10.1134/S0006297918030021.

41. Павлова Е.Н., Ерохина М.В., Рыбалкина Е.Ю. и др. Влияние рифампицина на индукцию активности MDR1/P-gp в провоспалительных макрофагах

человека. Антибиотики и химиотерапия. 2022; 67 (3–4): 16–22. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-16-22.

42. Dzionek A., Fuchs A., Schmidt P. et al. BDCA-2, BDCA-3, and BDCA-4: three markers for distinct subsets of dendritic cells in human peripheral blood. J Immunol. 2000; 165(11): 6037–6046. doi: 10.4049/jimmunol.165.11.6037.

43. Vermaelen K., Pauwels R. Pulmonary dendritic cells. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172(5): 530–551. doi: 10.1164/rccm.200410-1384SO.

44. Blank F., Rothen-Rutishauser B., Gehr P. Dendritic cells and macrophages form a transepithelial network against foreign particulate antigens. Am J Respir Cell Mol Biol. 2007; 36(6): 669–677. doi: 10.1165/rcmb.2006-0234OC.

45. Tsirogianni A.K., Moutsopoulos N.M., Moutsopoulos H.M. Wound healing: immunological aspects. Injury. 2006; 37 Suppl. 1: S5–12. doi: 10.1016/j.injury.2006.02.035.

46. Cousseus L.M., Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 2002; 420(6917): 860–867. doi: 10.1038/nature01322.

47. Авербах М.М. Иммунологические и иммуноморфологические особенности гранулем при основных нозологических формах легочных гранулематозов. В кн.: Гранулематозные болезни легких / под ред. Шмелева Е. И. М.: Атмосфера, 2021: 12–42.

48. Benoit M., Desnues B., Mege J.L. Macrophage polarization in bacterial infections. J Immunol. 2008; 181(6): 3733–3739. doi: 10.4049/jimmunol.181.6.3733.

49. Redente E.F., Higgins D.M., Dwyer-Nield L.D. et al. Differential polarization of alveolar macrophages and bone marrow-derived monocytes following chemically and pathogen-induced chronic lung inflammation. J Leukoc Biol. 2010; 88(1): 159–168. doi: 10.1189/jlb.0609378.

50. Huang Z., Luo Q., Guo Y. et al. Mycobacterium tuberculosis-Induced Polarization of Human Macrophage Orchestrates the Formation and Development of Tuberculous Granulomas In Vitro. PLoS One. 2015; 10(6): e0129744. doi: 10.1371/journal.pone.0129744.

51. Martinez F.O., Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. F1000Prime Rep. 2014; 6: 13. doi: 10.12703/P6-13.

52. Marino S., Cilfone N.A., Mattila J.T. et al. Macrophage polarization drives granuloma outcome during Mycobacterium tuberculosis infection. Infect Immun. 2015; 83(1): 324–338. doi: 10.1128/IAI.02494-14.

53. Shen P., Li Q., Ma J. et al. IRAK-M alters the polarity of macrophages to facilitate the survival of Mycobacterium tuberculosis. BMC Microbiol. 2017; 17(1): 185. doi: 10.1186/s12866-017-1095-2.

54. Marakalala M.J., Raju R.M., Sharma K. et al. Inflammatory signaling in human tuberculosis granulomas is spatially organized. Nat Med. 2016; 22(5): 531–538. doi: 10.1038/nm.4073.

55. Nguyen H.A., Rajaram M.V., Meyer D.A., Schlesinger L.S. Pulmonary surfactant protein A and surfactant lipids upregulate IRAK-M, a negative regulator of TLR-mediated inflammation in human macrophages. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2012; 303(7): L608–16. doi: 10.1152/ajplung.00067.

56. Refai A., Gritli S., Barbouche M.R., Essafi M. Mycobacterium tuberculosis Virulent Factor ESAT-6 Drives Macrophage Differentiation Toward the Pro-inflammatory M1 Phenotype and Subsequently Switches It to the Anti-inflammatory M2 Phenotype. Front Cell Infect Microbiol. 2018; 8: 327. doi: 10.3389/fcimb.2018.00327.

57. Balboa L., Romero M.M., Basile J.I. et al. Paradoxical role of CD16+CCR2+CCR5+ monocytes in tuberculosis: efficient APC in pleural effusion but also mark disease severity in blood. J Leukoc Biol. 2011; 90(1): 69–75. doi: 10.1189/jlb.1010577.

58. Kahnert A., Seiler P., Stein M. et al. Alternative activation deprives macrophages of a coordinated defense program to Mycobacterium tuberculosis. Eur J Immunol. 2006; 36(3): 631–647. doi: 10.1002/eji.200535496.

59. Harris J., De Haro S.A., Master S.S. et al. T helper 2 cytokines inhibit autophagic control of intracellular Mycobacterium tuberculosis. Immunity. 2007; 27(3): 505-17. doi: 10.1016/j.immuni.2007.07.022.

60. Fernandes D.M., Jiang X., Jung J.H., Baldwin C.L. Comparison of T cell cytokines in resistant and susceptible mice infected with virulent Brucella abortus strain 2308. FEMS Immunol Med Microbiol. 1996; 16(3–4): 193–203. doi: 10.1111/j.1574-695X.1996.tb00136.x.

61. Joshi A.D., Raymond T., Coelho A.L. et al. A systemic granulomatous response to Schistosoma mansoni eggs alters responsiveness of bone-marrow- derived macrophages to Toll-like receptor agonists. J Leukoc Biol. 2008; 83(2): 314–324. doi: 10.1189/jlb.1007689.

62. Демьяненко Н.Г., Лепеха Л.Н., Шмелев Е.И. и др. Макрофагальный и цитокиновый спектры бронхоальвеолярного смыва при впервые выявленном и рецидивирующем саркоидозе органов дыхания. Туберкулез и болезни легких. 2016; 94(9): 59–64. doi: 10.21292/2075-1230-2016-94-9-59-64.

63. Medrek C., Pontén F., Jirström K., Leandersson K. The presence of tumor associated macrophages in tumor stroma as a prognostic marker for breast cancer patients. BMC Cancer. 2012; 12: 306. doi: 10.1186/1471-2407-12-306.

64. Xu L., Zhu Y., Chen L. et al. Prognostic value of diametrically polarized tumor-associated macrophages in renal cell carcinoma. Ann Surg Oncol. 2014; 21(9): 3142–3150. doi: 10.1245/s10434-014-3601-1.

65. Zhang W.J., Wang X.H., Gao S.T. et al. Tumor-associated macrophages correlate with phenomenon of epithelial-mesenchymal transition and contribute to poor prognosis in triple-negative breast cancer patients. J Surg Res. 2018; 222: 93–101. doi: 10.1016/j.jss.2017.09.035.

66. Shaughnessy L. M., Swanson J. A. The role of the activated macrophage in clearing Listeria monocytogenes infection. Front Biosci. 2007; 12: 2683–2692. doi: 10.2741/2364.

67. Menter T., Giefing-Kroell C., Grubeck-Loebenstein B., Tzankov A. Characterization of the inflammatory infiltrate in Streptococcus pneumoniae pneumonia

in young and elderly patients. Pathobiology. 2014; 81(3): 160–167. doi: 10.1159/000360165.

68. Bohnacker S, Hartung F, Henkel F. et al. Mild COVID-19 imprints a long-term inflammatory eicosanoid- and chemokine memory in monocyte-derived macrophages. Mucosal Immunol. 2022; 15(3): 515–524. doi: 10.1038/s41385-021-00482-8.

69. Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization. Front Biosci. 2008; 13: 453–461. doi: 10.2741/2692.

70. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. J Clin Invest. 2012 Mar;122(3): 787–795. doi: 10.1172/JCI59643.

71. Ерохин В.В, Лепеха Л.Н., Ерохина М.В., Ловачева О.В. Сурфактантная система при туберкулезе легких. М: ООО «Нью Терра»; 2013.

72. Jain D., Atochina-Vasserman E.N., Tomer Y . et al. Surfactant protein D protects against acute hyperoxic lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 178(8): 805–813. doi: 10.1164/rccm.200804-582OC.

73. Заботина Т.Н., Панчук И.О., Табаков Д.В. и др. Миелоидные супрессорные клетки: происхождение, фенотип, функции, механизмы взаимодействия с иммунными клетками при опухолевом росте. Практическая онкология. 2020; 21(3): 249–261. doi: 10.31917/2103249.

Информация об авторах

Лепеха Лариса Николаевна – д. б. н., профессор, главный научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «ЦНИИ туберкулеза»; тел.: (499) 785-91-79; e-mail: lep3@yandex.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-6894-2411*)

Ерохина Мария Владиславовна – д. б. н., доцент, заместитель зав. кафедрой клеточной биологии и гистологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», зав. лабораторией клеточной биологии отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии ФГБНУ «ЦНИИ туберкулеза»; тел.: (495) 939-45-67; e-mail: masha.erokhina@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-7256-4679*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-264-267

ГЛАВА 6. МИКРОБИОТА РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ

И.О. Стома

CHAPTER 6. MICROBIOTA OF RESPIRATORY SYSTEM

Igor O. Stoma

Известно, что число клеток в теле человека в 10 раз меньше, чем количество клеток населяющих его микроорганизмов. Всего десятилетие назад ошибочно считалось, что в здоровых легких микробиом отсутствует. Однако с внедрением инновационных молекулярно-генетических методов, в частности секвенирования нового поколения, стало очевидно, что там имеется определенное количество микроорганизмов, находящихся в сложных взаимоотношениях. Более того, в современной клинической практике невозможно игнорировать их взаимосвязь с рядом заболеваний (например, бронхиальной астмой (БА), муковисцидозом, пневмонией).

Патология дыхательных путей является одной из самых распространенных причин заболеваемости и летальности во всем мире. Вне зависимости от характера состояния, будто оно острым или хроническим, микроорганизмы непосредственно влияют на его течение и исход. Изучение микробиома требует особой методологической подготовки и знания терминологии, выработанной за время исследований (табл. 1).

Микробная топография респираторной системы

Что касается экологии микрооорганизмов, то респираторная система человека представляет собой последовательность ниш от ноздрей и рта к легким. Эти ниши населены самыми разными бактериями. На сегодняшний день в области знаний о респираторном микробиоме приняты следующие постулаты:

1. Бактериальные сообщества, обитающие в здоровых верхних и нижних дыхательных путях (ВДП и НДП), различаются.
2. Состав микробиома дыхательных путей у пациентов с респираторными заболеваниями отличается от такового у здоровых людей.

Микробиом легких определяется балансом 3 факторов: 1) микробной миграции в дыхательных путях, 2) элиминации микроорганизмов из дыхательных путей; 3) состояния местного воспроизводства представителей микробного сообщества, определяемого локальными условиями (табл. 2; рисунок).

Полость носа заселена относительно простым набором бактерий с небольшими различиями в составе у детей и взрослых. Представители *Corynebacterium, Propionibacterium* и *Staphylococcus spp.* являются первичными колонизаторами и сохраняют свое доминирование до взрослого возраста, когда к ним часто присоединяется род *Moraxella*. Профили микробиоты носа у детей значительно варьируются в зависимости от сезона, причем в осенне-зимний период часто преобладают *Proteobacteria* и *Fusobacteria*.

Микробиом носоглотки — динамичная экосистема, претерпевающая изменения и дифференцировку до достижения детьми 2 лет. На этом этапе бактериальное сообщество резко отличается от микробиома той же локализации у взрослых. Первоначально носоглотка заселяется представителями *Corynebacterium* и *Staphylococcus spp*., а впоследствии дополняется родом грамположительных бактерий *Dolosigranulum* (особенно у детей, находящихся на грудном вскармли-

Таблица 1. Терминология, используемая в области изучения микробиома

Термин	Определение
Микробиота	Набор микроорганизмов определенной локализации
Микробиом	Набор микроорганизмов, их генов и факторов внешней среды определенной локализации
Микобиом	Полный набор генов грибов в определенной локализации
Метатаксономика	Метод глубокой таксономической характеристики микробиоты, как правило, с помощью секвенирования гена *16S* рибосомной РНК
Метаболомика	Исследование как человеческих, так и микробных продуктов клеточного метаболизма в определенной локализации
Разнообразие микробиома	Количество различных видов и операционных таксономических единиц бактерий в образце

Таблица 2. Характеристика экологических ниш микробиома дыхательных путей (по Стома И.О., 2023 [1]; «Острые инфекции дыхательных путей у детей», 2020 [2])

Уровень дыхательных путей	pH	Площадь, $см^2$	Влажность, %	Температура, °C	Плотность микробиома, ед.$^{-1}$
Внешняя среда	–	–	45	23	10^{-1}
Полость носа	6,3	150	90	–	10^3
Носоглотка	7,0	9	90	34	10^3
Ротоглотка	7,2	8	90	–	10^5
Легкие	7,5	$7–10^5$	100	37	10^2

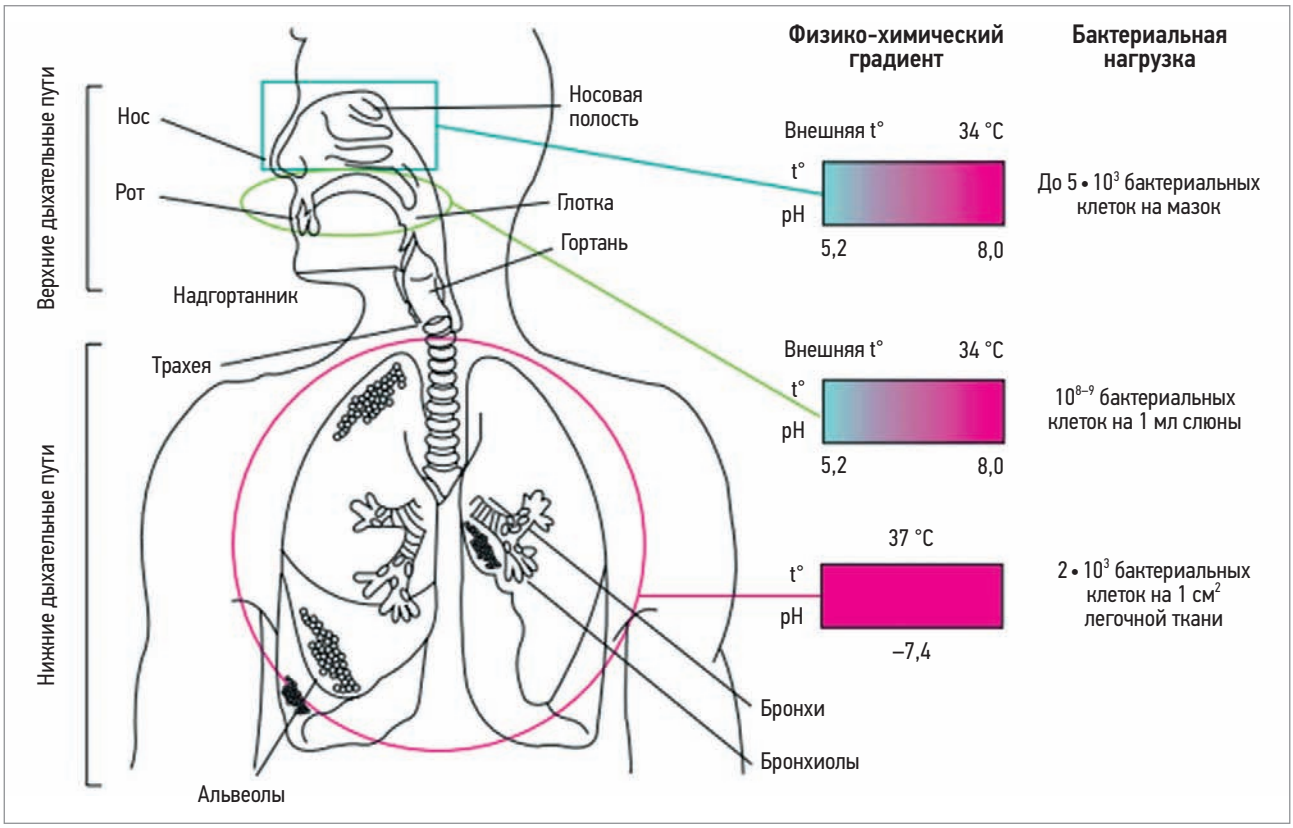


Рисунок. Бактериальная топография респираторной системы: физико-химический градиент и бактериальная нагрузка (по Стома И.О., 2023 [1])

вании), родами *Alloiococcus* и *Moraxella*. У взрослых же разнообразие видов в носоглотке обычно снижается, и доминируют обычно *Corynebacterium*.

Ротоглотка является анатомическим барьером между дыхательными путями и желудочно-кишечным трактом, что приводит к наличию в ней наиболее вариабельной бактериальной экосистемы. У здоровых взрослых в данной нише описаны: *Streptococcus spp*. (в т. ч. *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*), *Haemophilus spp.*, *Neisseria spp., Prevotella spp., Veillonella spp*. и *Leptotrichia spp.*

Состав микробиома **НДП** у здоровых взрослых значительно коррелирует с аналогичным составом ВДП, особенно ротоглотки. Однако он характеризуется гораздо более низкой плотностью бактерий, которая меняется от 10^5 на 1 мл в ротоглотке до $10^1–10^2$ в 1 мл бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) [3]. При этом у детей дополнительно к снижению плотности отмечается больший вклад микробиома носоглотки в композицию бактерий в легких.

ВДП представляют собой экологическую нишу для патобионтов: *S. pneumoniae, H. influenzae* и *S. aureus*. До 93% детей в возрасте до 2 лет оказываются колонизированы одним из патобионтов на уровне ВДП, что выявляется даже при оценке классическими культуральными методами. Таким образом, это фактически резидентные участники микробиома ВДП. Двойственная роль патобионтов в развитии респираторных заболеваний заключается в следующем: с одной стороны, колонизация ими является фактором риска инфекции, с другой – не обязательно приводит к инфекции. Более того, предполагается, что они обеспечивает устойчивость к приобретению новых патогенных штаммов.

Одна из ключевых особенностей респираторной микробной экосистемы – двунаправленность потоков между ВДП и НДП. НДП непрерывно подвергаются воздействию невысоких количеств микроорганизмов из ВДП. В другом направлении, снизу вверх, содержимое НДП постоянно продвигается к «выходу», чему способствуют механизмы мукоцилиарного клиренса и кашля [4]. Таким образом, сходство микробиома легких и глотки может объясняться постоянной, динамичной связью между этими 2 уровнями респираторной системы. Среди здоровых лиц, обследованных с помощью бронхоскопии, изменчивость бактериальных сообществ в разных нишах дыхательных путей одного человека была значительно меньше, чем изменчивость в целом между различными людьми [5]. Если привести конкретный пример, то бактериальный состав, идентифицированный в средней доле правого легкого, гораздо более подобен таковому в верхней доле левого легкого у одного и того же человека, чем микробному сообществу средней доли правого легкого другого индивида.

Образцами материала для оценки состава микробиома легких могут служить: материал бронхоскопии (браш-биопсия); мокрота; хирургический материал, полученный при операциях; мазки из носоглотки; эндотрахеальный аспират.

Среди факторов негативного воздействия на респираторный микробиом в раннем детском возрасте можно выделить: влияние внешней среды (кесарево сечение, искусственное вскармливание); наличие вирусных инфекций; микробное повреждение (воздействие антибиотиков); длительное воспаление.

Респираторный микробиом при патологии

При **острых респираторных вирусных инфекциях** изменения респираторного микробиома включают в себя повышенное содержание респираторных патогенов, таких как *Haemophilus influenza* типа b и *Streptococcus spp.*, а также снижение уровня «защитников»-комменсалов – *Corynebacterium, Dolosigranulum* и *Moraxella spp*. [6].

Что касается **БА**, то, согласно цивилизационной (гигиенической) теории, именно отсутствие микробной стимуляции в раннем детстве, обусловленное улучшенными санитарными условиями, ведет к росту нарушений, связанных с функцией иммунной системы [7]. Другими словами, у детей, которые с раннего возраста подвергаются воздействию различных микроорганизмов, вероятность развития аутоиммунных заболеваний впоследствии может значительно снижаться. Существуют исследования, в которых показана связь изменения микробного разнообразия, или состава микробиома, в раннем возрасте с последующим развитием аллергии и БА [8–11].

Пневмония долгое время считалась заболеванием с относительно простым патогенезом: по традиционным представлениям, патоген из внешней среды попадает в НДП и начинает там размножаться в прежде стерильной среде. По новой концепции легочного микробиома, данное заболевание можно определить уже с экологической точки зрения. Таким образом, пневмония – это острая потеря биоразнообразия микробиома легких из-за чрезмерного размножения одного или нескольких патогенных микроорганизмов, вызывающих воспаление и повреждение легочной ткани. Рассмотрение патогенеза в экологической перспективе особенно важно при лечении пациентов с уже существующими хроническими заболеваниями и с иммуносупрессией. Известно, что процедура интубации и искусственная вентиляция легких приводят к резкому изменению микробиома легких, и все это формирует патогенез вентилятор-ассоциированной пневмонии.

Микобиом респираторной системы

Микобиом дыхательных путей формируют все грибковые представители, персистирующие в данной области. В то время как внешнее воздействие на респираторную систему человека является повседневным и распространенным явлением, лишь очень немногие представители достаточно вирулентны, чтобы вызывать клинически значимые формы заболеваний у лиц с нормальным иммунитетом. Например, только ≈ 600 из 3–5 млн видов грибов на земле приводят к развитию патологических состояний у людей [12]. У здоровых индивидов микобиом легких состоит в основном из таких родов, как *Aspergillus, Fusarium, Cladosporium* и *Penicillium* [13–14], большинство из которых, по сути, являются транзитными для человека грибами из внешней среды. Особое внимание сосредоточено на изучении грибкового наполнения дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом, возможно, из-за сложных полимикробных сообществ у лиц с данной патологией. В ряде исследований показана обратная корреляция между разнообразием микобиома и прогрессированием этого заболевания, что может быть результатом нарушения микроокружения в легких (например, изменения состава и функции слизи) [15–16]. Что касается БА, то в образцах мокроты больных отмечалось повышенное содержание таких грибов, как *Malassezia pachydermatis, Psathyrella candolleana* и *Termitomyces clypeatus*, что достоверно выше, чем у здоровых субъектов из контрольной группы [14]. Более того, по другим данным, при тяжелом течении БА в БАЛ отмечалось более высокое содержание представителей отряда *Malasseziales* и *A. fumigatus*, чем у пациентов с легкой формой заболевания и здоровых лиц [17].

Литература

1. Стома И. О. Микробиом дыхательных путей: учебно-методическое пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. DOI: 10.33029/9704-7692-5-MIC-2023-1-104.

2. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство / под ред. Н.А. Геппе 2-е изд., обновл. М.: МедКом-Про, 2020.

3. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Freeman C.M. et al. Bacterial topography of the healthy human lower respiratory tract. MBio. 2017. 8: e02287–16.

4. Gleeson K., Eggli D.F., Maxwell S.L. Quantitative aspiration during sleep in normal subjects. Chest 1997; 111: 1266–1272.

5. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Freeman C.M. et al. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography. Ann. Am. Thorac. Soc. 2015; 12: 821–830.

6. Man W.H., van Houten M.A., Mérelle M.E. et al. Bacterial and viral microbiota, and host characteristics in children with lower respiratory tract infections: results from a matched case-control study. Lancet Respir. Med. 2018.

7. Bach J.-F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. The New Eng. J. of Med. 2002; 347 (12): 911–920.

8. Arrieta M.C., Stiemsma L.T., Dimitriu P.A. et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. Sci. Transl. Med. 2015; 7: 307ra152.

9. Fujimura K.E., Sitarik A.R., Havstad S. et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T-cell differentiation. Nat. Med. 2016; 22: 1187–1191.

10. Stiemsma L.T., Arrieta M.C., Dimitriu P.A. et al. Shifts in Lachnospira and Clostridium sp. in the 3-month stool microbiome are associated with preschool age asthma. Clin. Sci. 2016; 130: 2199–2207.

11. Abrahamsson T.R., Jakobsson H.E., Andersson A.F. et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. Clin. Exp. Allergy. 2014; 44: 842–850.

12. Hawksworth D.L. The magnitude of fungal diversity: the 1.5 million species estimate revisited. Mycol. Res. 2001; 105: 1422–1432.

13. Bittinger K., Charlson E.S., Loy E. et al. Improved characterization of medically relevant fungi in the human respiratory tract using next-generation sequencing. Gen. Biol. 2014; 15: 487.

14. Van Woerden H.C., Gregory C., Brown R. et al. Differences in fungi present in induced sputum samples from asthma patients and non-atopic controls: a community based case control study. BMC Infect. Dis. 2013; 13: 69.

15. Botterel F., Angebault C., Cabaret O. et al. Fungal and bacterial diversity of airway microbiota in adults with cystic fibrosis: concordance between conventional methods and ultra-deep sequencing, and their practical use in the clinical laboratory. Mycopathologia 2018; 183: 171–183.

16. Delhaes L., Monchy S., Fréalle E. et al. The airway microbiota in cystic fibrosis: a complex fungal and bacterial community — implications for therapeutic management. PLoS One 2012; 7: e36313.

17. Fraczek M.G., Chishimba L., Niven R.M. et al. Corticosteroid treatment is associated with increased filamentous fungal burden in allergic fungal disease. J. Allergy Clin. Immunol. 2018; 142: 407–414.

Информация об авторе

Стома Игорь Олегович – д. м. н., профессор, ректор учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», Республика Беларусь; тел.: (37529) 617-84-88; e-mail: igor.stoma@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-0483-7329*)

РАЗДЕЛ 4

ПАТОБИОЛОГИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-270-298

ГЛАВА 1. ОБЩАЯ И ЧАСТНАЯ ПАТОЛОГИЯ ЛЕГКИХ

А.Л. Черняев, М.В. Самсонова

CHAPTER 1. GENERAL AND CLINICAL PATHOLOGY OF THE LUNG

Andrey L. Cherniaev, Maria V. Samsonova

В основе патогенеза заболеваний, в том числе органов дыхания, лежат молекулярные и биохимические механизмы, в частности клеточное повреждение и клеточная смерть. От прогрессирования таких процессов зависит объем пораженных клеток, тканей и органов, а также течение болезни.

Основными причинами повреждения клеток являются:

1) гипоксия (аноксия);
2) иммунологические реакции;
3) действие биологических, физических и химических факторов;
4) генетические нарушения.

Повреждение респираторного тракта возникает под влиянием различных внешних и внутренних биохимических и физических факторов.

Клеточное повреждение и смерть клетки

Повреждение клетки, как правило, приводит к ее смерти. Однако в ряде случаев это не нарушает нормальную функцию органа или запускает различные процессы адаптации, сохраняющие функцию органа или системы. При повреждении клетки снижается ее функциональная активность, изменяются трансмембранный потенциал, энергия регенерации и гомеостатический контроль. Это влияет на процессы синтеза и секреции и ведет к нарушению клеточных взаимодействий, возбудимости и репродуктивной способности. Выделяют 2 типа гибели клеток: апоптоз и некроз.

Апоптоз – программируемая, или регулируемая, клеточная смерть – активируется 2 патологическими путями: внешним (рецептор-инициированным) или внутренним(митохондриальным). Оба они регулируются специфическими каскадами, ведущими к внутриклеточной деградации, фрагментации и фагоцитозу. Апоптоз – это физиологический механизм элиминации клеток: либо поврежденных, либо избыточных (появившихся в ходе онтогенеза). Он имеет важное значение для перестройки (ремоделирования) тканей при развитии и восстановлении органа, изменении его размера и дифференцировки в течение нормальной жизни [1]. Патологический апоптоз наблюдается при врожденной патологии, аутоиммунных заболеваниях и опухолевых процессах, сочетаясь с ишемией, реперфузией, различными инфекциями, острыми и хроническими дегенеративными заболеваниями [2]. Посредством электронной микроскопии в клетках, находящихся в состоянии апоптоза, выявляются конденсация и фрагментация, хроматин ядра четко очерчен и конденсирован, всегда имеются апоптозные тельца, плазматическая мембрана и митохондрии сохраняются долго.

В отличие от апоптоза, для **некрозе** наблюдается лизис цитоплазмы, плазматическая мембрана разрушается (лизируется) рано, митохондрии сморщиваются, содержат много кальция, выявляется пикноз ядер. Такое состояние возникает под прямым воздействием токсического агента или свободных радикалов, вызывающих пероксидацию липидных мембран [3].

Некроз и аутолиз наблюдаются в живом организме при воспалительных реакциях. Среди компонентов воспалительной реакции выделяют: 1) цитоплазматические белки, поступающие из кровеносных сосудов; 2) лизосомальные белки, которые содержатся в лейкоцитах, помогающих лизису клеток (гетеролизис). Аутолиз тканей после смерти человека (посмертные изменения) может быть связан с гетеролизисом в отсутствие воспаления.

При апоптозе фагоцитоз апоптозных телец макрофагами и другими фагоцитирующими клетками осуществляется без протеолитических ферментов и свободных радикалов. В случае некроза выделяют протеолиз, коагуляцию белка и кальцификацию. В легких можно наблюдать 3 типа некроза: коагуляционный, колликвационный, казеозный.

При *коагуляционном некрозе* (восковидном перерождении) происходят свертывание белков и необратимая их денатурация. В основе данного механизма лежит проникновение в омертвевшие ткани кальция, что активирует ферменты, свертывающие белки. Такое явление характерно для ишемии. При макроскопическом исследовании видно, что зона некроза отграничена, плотна и слегка выступает над поверхностью разреза в ранней стадии, а в поздней стадии размягчается и желтеет. Гистологически цитоплазма не воспринимает окраску гематоксилином и эозином в силу денатурации белка, наблюдается кариорексис (вслед за аутолизом ядра отмечаются

аутолиз и распад цитоплазмы). Как правило, лейкоциты отграничивают зону некроза [4].

При *колликвационном некрозе* происходит растворение мертвого поля. Большое значение в этом случае имеют гидролитические ферменты лейкоцитов. Колликвационный некроз, возникший в ходе бактериальной инфекции, приводит к формированию абсцессов. При исследовании такой ткани в мертвые клетки проникают любые красители, ядро и цитоплазма окрашиваются как инертные вещества. Микроскопически мертвые клетки и лейкоциты сконцентрированы в центральной зоне абсцесса, а фибробласты и гранулоциты – на периферии.

Казеозный (творожистый) некроз, по данным *И.В. Давыдовского*, относится к коагуляционному типу и возникает при микобактериальной и грибковой инфекции [4]. Другие авторы рассматривают этот механизм как сочетание коагуляционного и колликвационного некроза [5]. Макроскопически такой некроз желтоватого цвета, мягкий, гранулированный, отграничен от окружающих тканей. В центре наблюдается аморфный гранулярный материал – некроз, окруженный эпителиоидными клетками (эпителиоидными макрофагами) и гигантскими многоядерными клетками типа Пирогова–Лангханса в сочетании с фибробластами, плазматическими клетками, лимфоцитами и гистиоцитами (рис. 1).

Среди процессов адаптации, которые возникают, как правило, под действием внешних факторов, приводящих к повреждению клеток, тканей и органов, выделяют атрофию, гипертрофию, гиперплазию и метаплазию.

Атрофия – это процесс уменьшения органа и ткани из-за потери объема составляющими его клетками, а в далеко зашедших случаях – и потери их количества. Микроскопически в первую очередь сокращается объем цитоплазмы, а затем и ядра. Электронномикроскопически уменьшается число митохондрий, объема эндоплазматического ретикулума и число аутофагосом. Иногда при этом процессе наблюдается апоптоз. Атрофия не занимает заметного места в респираторной системе и наблюдается в эпителии бронха и его хрящевых пластинках, а иногда встречается при эмфиземе, в железах подслизистого слоя при синдроме Шегрена.

Гипертрофия – увеличение объема клетки вследствие усиления работы клетки и органа, что приводит к росту массы и повышению функции ткани или органа без клеточного деления. Объем клетки становится больше в силу того, что повышается синтез РНК и белков и нарастает количество клеточных органелл.

Гиперплазия – это увеличение объема ткани или органа, причиной которого является деление клеток с увеличением их количества. Довольно часто данный процесс сочетается с гипертрофией. В легких гипертрофия и гиперплазия желез подслизистого слоя происходит при хроническом бронхите, бронхиальной астме (БА) и муковисцидозе. Бокаловидноклеточная гиперплазия в бронхиальном эпителии свойственна катаральному воспалению (рис. 2), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и БА [6]. В случае БА выявляются гипертрофия и гиперплазия гладких мышц стенки бронха. Гиперплазия альвеолоцитов II типа (А-II) связана с повреждением альвеолярного эпителия, довольно часто – при идиопатическом фиброзирующем альвеолите (ИФА) [7].

Метаплазия – это переход одного типа клеток в другой. В эпителии она представляет собой, как правило, адаптационный процесс при хроническом раздражении или неспецифическом воспалении. В легких чаще всего встречается плоскоклеточная метаплазия: реснитчатые клетки замещаются стратифицированными плоскими (рис. 3). Такие изменения наблюдаются в бронхах и альвеолах при табакокурении, вирусной инфекции, бронхоэктатической болезни, при рентгено- и химиотерапии.

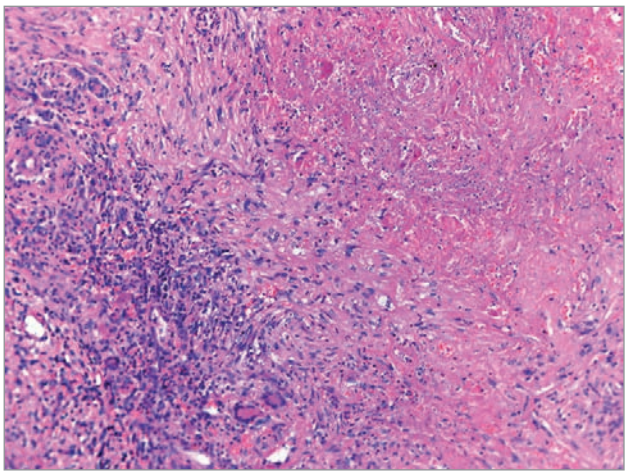


Рис. 1. Фрагмент туберкулезной гранулемы с некрозом в центре и наличием по периферии эпителиоидных клеток, лимфоцитов и гигантской многоядерной клетки Пирогова–Лангханса. Окраска гематоксилином и эозином

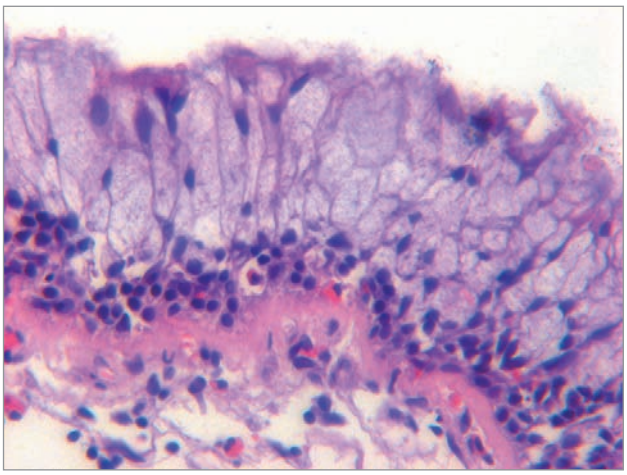


Рис. 2. Бокаловидноклеточная гиперплазия эпителия бронха. Окраска гематоксилином и эозином

Будучи адаптационной реакцией, метаплазия, тем не менее, оказывает протективное действие на секрецию бокаловидных клеток и движение слизи реснитчатыми клетками. В то же время при ХОБЛ в бронхиолах наблюдается метаплазия бокаловидных клеток [8]. Под влиянием внешних факторов, в частности табакокурения, возникает генотоксическое повреждение эпителиальных клеток в виде дисплазии (рис. 4). При этом наблюдаются атипичное увеличение ядер и рост клетки в размерах, что происходит вследствие множественного десмосомного повреждения, мутации генов и нарушения синтеза белков. В отличие от метаплазии, дисплазия повышает риск развития рака легких [9]. В легких выделяют слабую, умеренную и сильную дисплазию.

Одним из вариантов метаплазии мезенхимальных тканей является остеохондробластическая трахеобронхопатия – заболевание неизвестной этиологии, при котором образуются узелки из кости и хряща в собственной пластинке, а также в подслизистом слое трахеи и хрящевых бронхов [10, 11].

При разных видах повреждений внутри клеток аккумулируются нормальные и патологические метаболиты и пигменты, такие как *гемосидерин*, представляющий собой крупные, неправильной формы, изолированные частицы ферритина в альвеолярных макрофагах – сидерофагах (рис. 5). Присутствие гемосидерина наблюдается при кровоизлияниях, бурой индурации легких, сердечных пороках, альвеолярном геморрагическом синдроме (возникает при идиопатическом легочном гемосидерозе, гранулематозе Вегенера, системной красной волчанке, вено-окклюзионной болезни и после трансплантации легких).

Железо в сочетании с белком формирует асбестовые тельца (рис. 6) и другие минеральные частицы, в состав которых входят кремний, углерод, частицы пепла, железо в виде железистых телец. При гемолизе или болезнях печени в легких аккумулируются *желчные пигменты*. У новорожденных с респираторным дистресс-синдромом билирубин может быть обнаружен в гиалиновых мембранах (желтые гиалиновые мембраны) [12, 13].

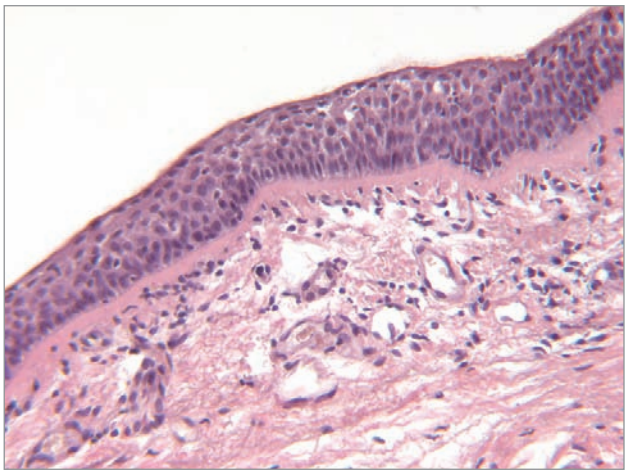


Рис. 3. Плоскоклеточная метаплазия эпителия бронха, умеренно выраженная лимфоидная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки. Окраска гематоксилином и эозином

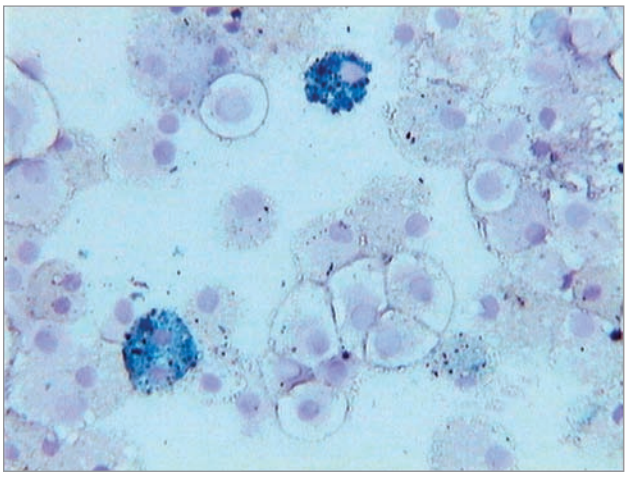


Рис. 5. Сидерофаги в бронхоальвеолярном лаваже. Окраска по Перлсу

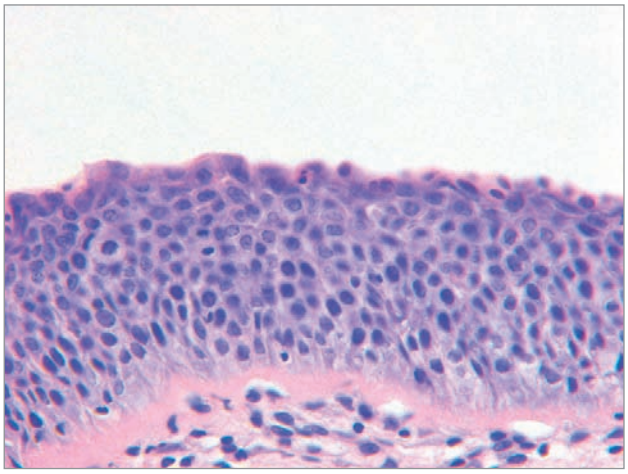


Рис. 4. Дисплазия II степени эпителия бронха; окраска гематоксилином и эозином

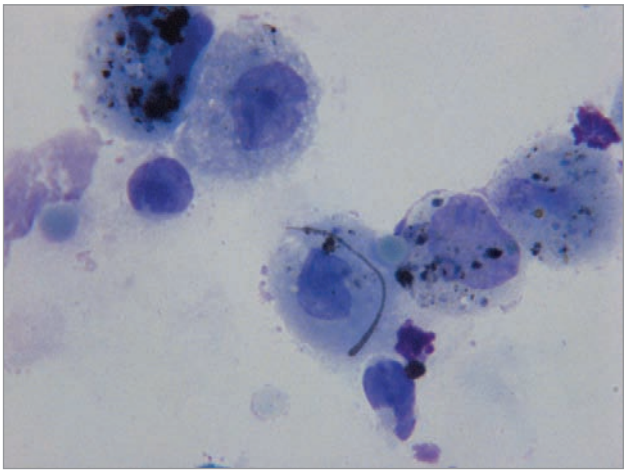


Рис. 6. Асбестовое тельце среди клеток бронхоальвеолярного лаважа; окраска по Романовскому

В легких встречаются дистрофические и метаболические *отложения кальция* (рис. 7). Образование кальцификатов в легких не сопровождается гиперкальциемией крови, но довольно часто наблюдаются при туберкулезе. При этом функция органа остается стабильной или изменяется незначительно. С возрастом наблюдаются дистрофические отложения кальция в хрящевых пластинках трахеи и бронхов; кальцификаты возможны при хроническом воспалении или после трансплантации легких. Также подобные отложения встречаются в стенках альвеол, бронхов и сосудов вследствие различных нарушений кальциевого обмена. Существует такое заболевание как альвеолярный микролитиаз, при котором имеет место отложение слоистых кальцификатов внутри альвеол и интерстиция. Окостенение может наблюдаться при очаговом амилоидозе легких, после перенесенных плевритов, иногда это идиопатические расстройства.

Выделяют диффузную, трахеобронхиальную, узловую и реже плевральную формы амилоидоза легких (рис. 8). Легкие вовлекаются в процесс при системном первичном и вторичном амилоидозе, который носит диффузный характер. Кроме того, легкие поражаются и при системном синильном амилоидозе [7, 14].

В легких могут накапливаться различные *жиры*. Такие состояния носят название эндогенной жировой пневмонии. Она связана с обструкцией дыхательных путей, а также нарушениями мукоцилиарного клиренса. Микроскопически внутри альвеол появляются альвеолярные макрофаги, содержащие жировые капли (липофаги). Иногда такие клетки обнаруживаются при хроническом интерстициальном воспалении с одновременной гиперплазией А-II, при бронхиолитах, бронхоэктатической болезни, муковисцидозе, токсическом действии лекарственных препаратов (в частности, амиодорона). Кроме того, при этих состояниях и при очаговых кровоизлияниях в клеточных мембранах накапливаются кристаллы холестерина (игольчатые структуры), чаще всего их можно обнаружить в гигантских многоядерных клетках.

При экзогенном поступлении липидов выраженность поражений легких зависит от вида и объема аспирированного (ингалированного) жирового вещества и длительности воздействия. Минеральные масла, получаемые из нефтепродуктов, и растительные масла вызывают минимальную воспалительную реакцию, которая заканчивается инкапсулированием масляных капель и формированием парафиномы, окруженной фиброзной тканью и гигантскими клетками инородных тел (рис. 9). Парафинома может создавать впечатление опухолевого процесса. Повторные массивные аспирации приводят к диффузной консолидации легочной ткани, что требует дифференциальной диагностики с лобарной пневмонией. В отличие от насыщенных растительных и минеральных масел, животные жиры, попадая в легкие,

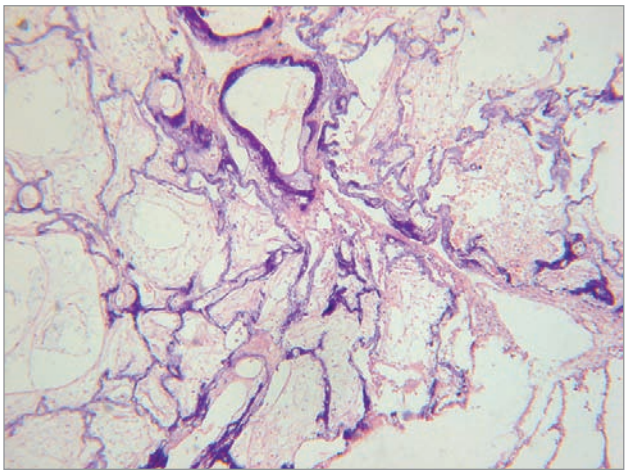


Рис. 7. Отложения кальция в зоне эпителиоидно-клеточной гранулемы. Окраска гематоксилином и эозином

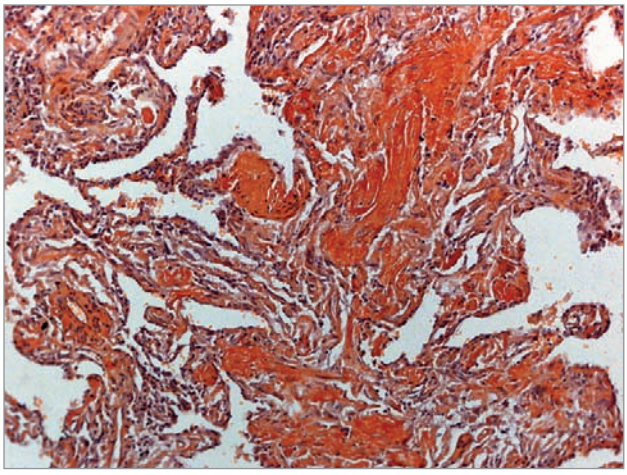


Рис. 8. Отложение амилоида в стенках артериол и в фиброзной ткани. Окраска гематоксилином и эозином

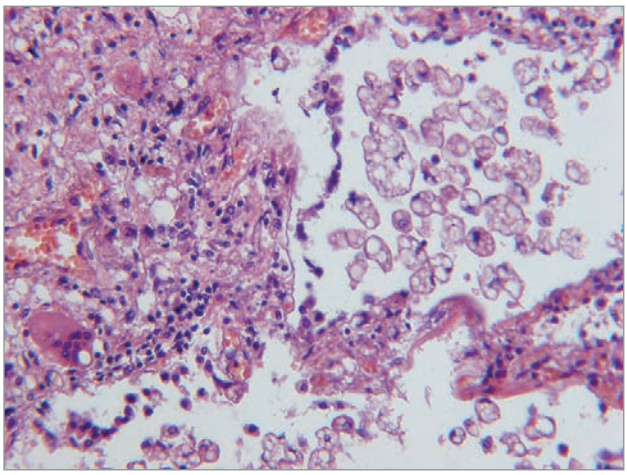


Рис. 9. Скопление липофагов в полости альвеол. Окраска суданом красным

гидролизуются легочными липазами с образованием свободных жирных кислот, которые являются мощными триггерами воспалительных реакций с локальным отеком и внутриальвеолярными кровоизлияниями. Затем жирные кислоты фагоцитируются

альвеолярными макрофагами, в цитоплазме которых в результате появляются включения жировых капель. «Нагруженные» жиром макрофаги по лимфатическим сосудам достигают межальвеолярных перегородок и аккумулируются в них. На более поздних стадиях может развиваться интерстициальный фиброз с уменьшением объема легких.

Воспаление

При остром воспалении в легких доминируют нейтрофилы, при хроническом – лимфоциты и макрофаги. Типичным проявлением острого экссудативного воспаления является пневмония.

Пневмония – острое инфекционное заболевание, основным общепатологическим признаком которого является воспаление дистальных отделов дыхательных путей, интерстиция и микроциркуляторного русла, вызванное бактериями, вирусами, грибами и простейшими. Клинико-патологические проявления пневмонии зависят от возбудителя, иммунного статуса организма, морфологических особенностей воспалительной реакции и объема поражения легочной ткани. При этом наблюдается полнокровие капилляров и повреждается эндотелий, что приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки и быстрому накоплению в альвеолах эритроцитов, нейтрофилов, фибрина. В некоторых случаях возникает некроз ткани с формированием абсцесса, отграниченного грануляционной тканью и макрофагами.

Выделяют долевую, интерстициальную и бронхопневмонию, а по распространенности – 1- и 2-стороннюю, ацинарную, сегментарную, полисегментарную, долевую, тотальную, милиарную (очаговую), очагово-сливную.

Патологическая анатомия пневмоний, вызванных разными возбудителями, имеет сходные, и отличительные признаки [6, 7, 15].

При *пневмококковой этиологии* заболевания морфологическая картина может быть представлена очагами серого либо красного опеченения или же их сочетанием (рис. 10). Это может быть связано с видом пневмококка и/или с реактивностью макроорганизма.

Абсцедирование для пневмококковой пневмонии нехарактерно. К появлению абсцессов приводят суперинфекция или ассоциация с другими возбудителями. Этиология очаговой пневмококковой пневмонии связана с менее вирулентными штаммами возбудителя и характерна для всех возрастов, но чаще встречается у детей.

В период прилива развивается внутриальвеолярный отек с единичными нейтрофилами в полостях альвеол. При красном опеченении в полостях альвеол выявляют большое число эритроцитов и лейкоцитов на фоне отека; при сером опеченении наблюдаются скопление нейтрофилов, отек и лейкоцитарная инфильтрация перегородок. Когда же течение пневмококковой пневмонии принимает затяжной характер, обнаруживается организация



Рис. 10. Лобарная плевропневмония, серое опеченение. Макропрепарат

фибрина в альвеолах с метаплазией альвеолярного эпителия и разрастанием в этих участках грануляционной, а затем и соединительной ткани в виде альвеолярных телец Массона (карнификация или организация).

Стафилококковая пневмония, как правило, является бронхопневмонией, при которой макроскопически видны фокусы кровоизлияний, сероватые участки некрозов неправильного очертания и абсцессы. В бронхах определяется серозно-гнойно-геморрагический экссудат со скоплением большого числа нейтрофилов, фагоцитированных и нефагоцитированных стафилококков. В случае затяжного течения возможно образование деструктивных бронхоэктазов, сетчатого и очагового пневмосклероза.

При *стрептококковой пневмонии* макроскопически имеет место спектр различных изменений от очаговой до лобарной пневмонии. Как правило, на разрезе очаги серо-пурпурного цвета, в бронхиолах определяется бесцветный экссудат. Для гистологической картины характерно наличие некрозов ткани со стрептококками по периферии. Дистальнее центра некроза фибрин, нейтрофилы, фрагменты их ядер в альвеолах сменяются серозным экссудатом без стрептококков. Характерно наличие гиалиновых мембран. Довольно часто некрозы в бронхах и брон-

хиолах преобладают над некрозами в респираторной части легких.

Клебсиеллезная пневмония носит лобарный характер и локализуется главным образом в задних отделах легких. При этом виде заболевания легочная ткань уплотнена, имеет серо-розовый или серый цвет. Выявляются обширные очаги безвоздушной ткани, нередко видны кровоизлияния. При макроскопическом исследовании поверхность разреза слегка зернистая или гладкая, с отделяемой тягучей слизистой розовой жидкостью. От ткани исходит запах, напоминающий запах пригорелого мяса. При гистологическом исследовании в бронхиолах и альвеолярных ходах обнаруживают рыхлый экссудат с преобладанием нейтрофилов и умеренной примесью серозной жидкости и фибрина (рис. 11). Также встречается множество клебсиелл, большая часть которых фагоцитирована нейтрофилами, по периферии в альвеолах – густой серозный экссудат с клебсиеллами. Часто наблюдаются лимфангиты и лимфадениты, а также инфаркты легкого, отграниченные лейкоцитарным валом.

Для *пневмонии, вызванной гемофильной палочкой*, характерно сочетание с выраженным трахеобронхитом. Макроскопически напоминает очаговую пневмококковую пневмонию, на разрезе ткани легких – очаги поражения серозно-красного цвета, с гладкой влажной поверхностью. Могут поражаться все доли легких, но чаще нижние отделы (47%). Гистологически в бронхах и бронхиолах определяется слизисто-гнойный экссудат. Их стенки инфильтрированы мононуклеарами, преимущественно лимфоцитами с примесью нейтрофилов и макрофагов. Наблюдаются очаги некроза эпителия, в окружающих альвеолах – отек и интерстициальные кровоизлияния. В мелких сосудах встречаются тромбы (чаще – в острой фазе воспаления).

Легионеллезная пневмония макроскопически может быть очаговой и лобарной. На разрезе легкие серовато-красные или сероватые с ржавым оттенком,

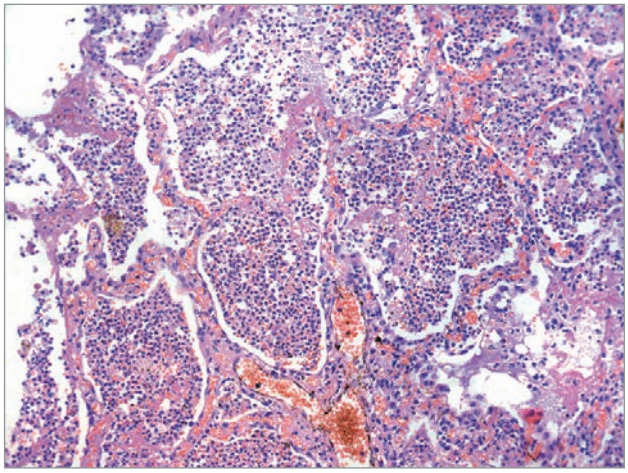


Рис. 11. Серое опеченение – массивные скопления нейтрофилов в полостях альвеол, отек межальвеолярных перегородок при лобарной пневмонии. Окраска гематоксилином и эозином

встречаются мелкие полости абсцессов. Довольно часто развивается серозный или серозно-фибринозный плеврит. Возможно распространение возбудителей по лимфатическим и кровеносным сосудам с поражением лимфоузлов, почек, сердца, кожи. Микроскопически в альвеолах экссудат состоит из нейтрофилов, макрофагов, отдельных эритроцитов, фибрина и серозной жидкости; встречаются гиалиновые мембраны; типичным считается значительный распад нейтрофилов с кариорексисом. Также при этом виде пневмонии обнаруживают тромбоз мелких вен. В зонах поражения можно встретить легионеллы, лежащие свободно, в цитоплазме лейкоцитов и макрофагов, иногда в просветах сосудов. Васкулиты встречаются в 30% наблюдений.

При *микоплазменной пневмонии* макроскопически, как правило, определяется поражение одной нижней доли, преимущественно перибронхиально, возможны субсегментарные ателектазы. Микроскопически в цитоплазме альвеолярного эпителия выявляют мелкие тельца, окруженные просветленной цитоплазмой; сами альвеолоциты и их ядра увеличены в размерах. Большинство клеток десквамируется в просвет, такие же изменения наблюдают в реснитчатых клетках бронхов. В просветах бронхов и альвеол – серозная жидкость с единичными или многочисленными эритроцитами, макрофагами и, возможно, небольшим числом нейтрофилов. Межальвеолярные перегородки полнокровны, местами утолщены, с ограниченными периваскулярными лимфоцитарными инфильтратами. Встречаются мелкие очаги дистелектазов.

При *хламидийной пневмонии* макроскопическое исследование чаще всего показывает очаговый характер, реже – долевой. Очаги поражения хорошо отграничены от неизмененной легочной ткани. Микроскопически в альвеолах обнаруживают серозный и фибринозный экссудат с примесью моноцитов, макрофагов и десквамированных альвеолоцитов. Также выявляют инфильтрацию межальвеолярных и междолевых перегородок моноцитами и нейтрофилами.

Пневмоцистная пневмония развивается чаще всего у лиц с иммунодефицитными состояниями, нередко этому способствует длительное лечение кортикостероидными препаратами. В начальной фазе заболевания пневмоцисты микроскопически обнаруживают на слизистой оболочке бронхиол, а в последующем – в альвеолярных ходах и альвеолах. В альвеолярном эпителии они присутствуют в виде большого скопления пенистых масс, окрашивающихся реактивом Шиффа и по Граму–Вейгерту (рис. 12). Помимо этого, в альвеолах встречаются единичные лейкоциты и макрофаги. На более поздней стадии вокруг компактных масс увеличивается число макрофагов. Встречаются очаговые ателектазы; имеют место расширение альвеол, полнокровие сосудов, а также перибронхиальные скопления плазмоцитов, лимфоцитов, макрофагов и отдельных лейкоцитов.

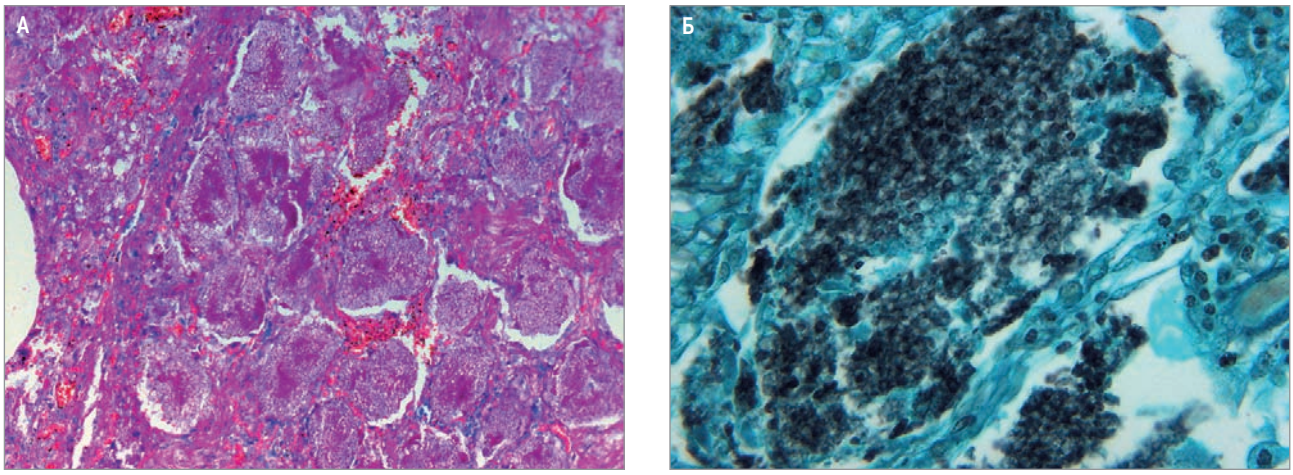


Рис. 12. Скопление пенистых масс в альвеолах при пневмоцистной пневмонии; ШИК-реакция: А – окраска гематоксилином и эозином; Б – окраска по Грокотту

Возможны участки изменений по типу фиброзирующего альвеолита [12].

При **микозах** грибы размножаются в просветах дыхательных путей и альвеол. Макроскопически пневмония при грибковом поражении проявляется в виде небольших безвоздушных очагов сероватого или красно-серого цвета, с четко отграниченными контурами. В местах концентрации грибов накапливаются лейкоциты, серозная жидкость. При прогрессировании процесса развиваются очаговые разрастания грануляционной ткани с эпителиоидными, лимфоидными и гигантскими многоядерными клетками. В цитоплазме последних иногда можно обнаружить грибы. Кроме того, в местах скопления грибов (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*) могут возникать зоны некроза вплоть до образования абсцессов (рис. 13). При аспергиллезе нередки центральные бронхоэктазы.

Повреждение легких возникает при многих **паразитарных инфекциях** и **гельминтозах**. В этом случае выделяют 5 типов инвазии:

1) внедрение паразита в ткань легких;
2) существование в легочной ткани в виде цист;
3) миграция паразита через легкие;
4) поступление в легкие в виде эмбола из периферических отделов тела человека;
5) проникновение в легкие напрямую из печени через диафрагму.

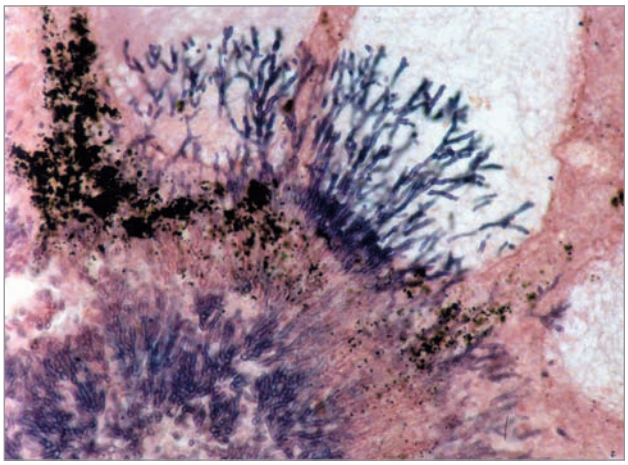


Рис. 13. Мицелий *Aspergillus spp.* в зоне пневмонии. Окраска гематоксилином и эозином

Острое повреждение легких

В понятие острого альвеолярного повреждения входят диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) и организующаяся пневмония с облитерирующим бронхиолитом. ДАП развивается при остром тяжелом повреждении легких вследствие действия различных токсических (органических и неорганических) агентов. К этиологическим факторам, вызывающим такие повреждения, относят инфекционные агенты (в частности, *Legionella, Mycoplasma, Rickettsia* и некоторые вирусы), токсичные пары и газы, некоторые лекарственные средства, радиацию. Такие же изменения в легких развиваются при сепсисе, шоковых и некоторых других состояниях. Под ДАП следует понимать патогистологические изменения в легких, развивающиеся при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) взрослых (синонимы – синдром острого повреждения легких, некардиогенный отек легких, «шоковое легкое», посттравматическая дыхательная недостаточность, постперфузионная дыхательная недостаточность, болезнь гиалиновых мембран и др.) [7, 16].

Гистологическая картина ДАП может быть различна, что связано с длительностью процесса. Условно можно выделить 2 фазы: 1) раннюю (острую или экссудативную), наблюдать которую можно преимущественно в 1-ю нед. после повреждения, характеризующуюся наличием отека и образования гиалиновых мембран; 2) позднюю (пролиферативную или организующуюся), при которой преобладают фиброзные изменения.

Ранние гистологические изменения острой фазы ДАП возникают в период 12–24 ч после повреждения и характеризуются интраальвеолярным отеком, возможно с кровоизлияниями и отложением фибри-

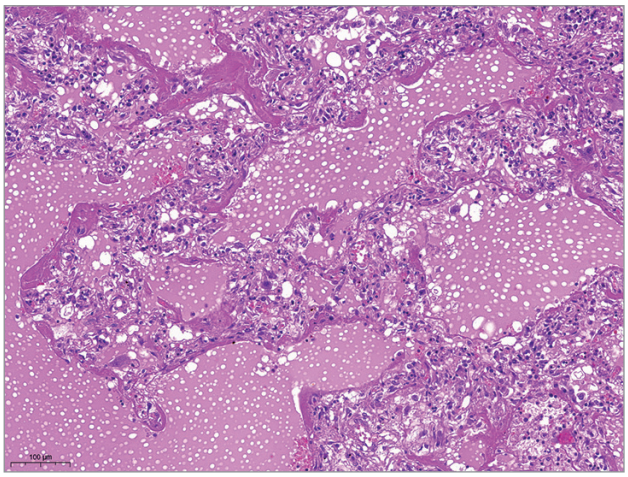


Рис. 14. Диффузное альвеолярное повреждение – экссудативная фаза: внутриальеолярный отек, гиалиновые мембраны. Окраска гематоксилином и эозином

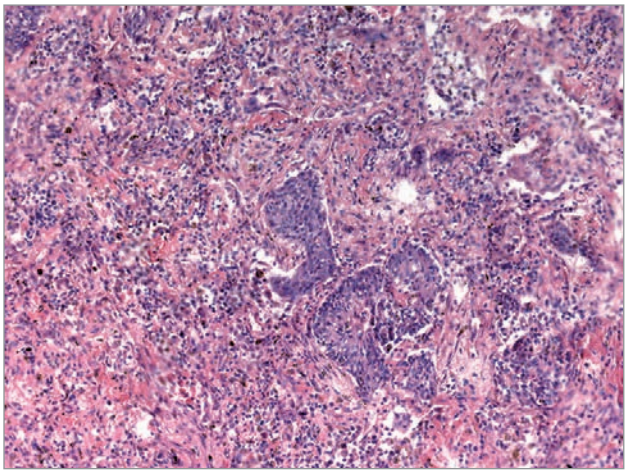


Рис. 15. Поздняя фаза – плоскоклеточная метаплазия внутриальвеолярного эпителия и умеренный интерстициальный фиброз. Окраска гематоксилином и эозином

на, и формирование гиалиновых мембран (рис. 14). Могут иметь место редкие инфильтраты в интерстиции, состоящие преимущественно из лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. Часто обнаруживаются фибриновые тромбы в альвеолярных капиллярах и легочных артериолах. К 3–7-му дню развивается пролиферация А-II в виде кубоидальных клеток, иногда с признаками атипии; возможно появление митозов. Считают, что пролиферирующие альвеолоциты препятствуют дальнейшему повреждению легких; впоследствии при разрешении процесса такие клетки могут дифференцироваться в А-I [12].

Поздняя фаза характеризуется пролиферацией фибробластов преимущественно в интерстиции, но иногда в просветах альвеол и бронхиол. Она начинается после 1-й нед. с начала повреждения, достигая максимума ко 2-й нед. Наблюдаются инфильтрация интерстиция и пролиферация альвеолоцитов, однако отек и гиалиновые мембраны выражены меньше, чем в остром периоде, т. к. во 2-й фазе они фагоцитируются альвеолярными макрофагами. Кроме того, можно обнаружить тромбы в капиллярах и артериолах; также описано развитие медиальной гипертрофии и интимального фиброза с возможной облитерацией сосудов [6].

При ДАП возникают повреждения бронхиального эпителия в виде некротических изменений в острой фазе с последующим восстановлением эпителия, иногда с бронхиолизацией эпителия прилежащих альвеол. Плоскоклеточная метаплазия эпителия, в т. ч. в альвеолах (рис. 15), с выраженной клеточной атипией наблюдается достаточно часто и может быть настолько выражена, что требует дифференциальной диагностики с неоплазией.

Еще одна составляющая острого повреждения легких – облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией (ОБОП). Основой патологии является разрастание гранулематозной ткани в просветах бронхиол и альвеол. Гранулематозные массы в альвеолах иногда могут захватывать всю дольку. При этом появляются гигантские многоядерные клетки, часто с кристаллами холестерина. В ряде наблюдений обнаруживаются только изменения в виде облитерирующего бронхиолита. При ОБОП не наблюдается гиалиновых мембран. Довольно часто этиология ДАП и ОБОП неизвестна. Исходом этих вариантов повреждения легких является фиброз легких [17].

Острое повреждение легких при вирусных пневмониях

Для вирусного поражения, особенно при *гриппе*, характерно нарушение микроциркуляторного русла в виде отека и диапедезных кровоизлияний. При вирусной пневмонии вследствие нарушения кровообращения, отека и кровоизлияния легкие имеют характерный вид: они увеличены в размерах, тяжелые, цианотичные, с резко выраженным отеком, консистенция ткани – разной плотности. Продуктивные изменения в легких приводят к тому, что они приобретают «резиновую плотность». Во всех наблюдениях в той или иной степени выражен геморрагический трахеобронхит. Тем не менее без вирусологического исследования патологоанатомическая диагностика такого рода пневмонии крайне затруднена [7, 12].

При гриппозной пневмонии, описанной выше, в первые 3 дня заболевания микроскопически преобладают: дистрофические изменения реснитчатых клеток с базофильными включениями в цитоплазме; десквамация клеток; отек; выраженная метаплазия эпителия; мононуклеарная инфильтрация. Выявляются гиалиновые мембраны. Бактериальные изменения присоединяются на 4–6-е сут. При тяжелой форме гриппа после подключения бактериальной инфекции возникает «большое пестрое гриппозное легкое» из-за появления очагов некроза, нередко встречается серозный или фибринозный плеврит, иногда эмпиема плевры.

Аденовирусная пневмония возникает, как правило, у детей в возрасте до 1 года. Гистологически экссудат

присутствует в альвеолах в виде хлопьев и комочков, содержит небольшое число макрофагов и лимфоидных клеток.

Пневмония, вызванная респираторно-синтициальным вирусом, также чаще встречается у детей раннего возраста и может носить эпидемический характер. Для этого вида заболевания характерно образование гигантских многоядерных клеток и синцития. Вначале поражаются бронхиолы, а затем более крупные бронхи. В межальвеолярных перегородках обнаруживают лимфоидные инфильтраты с деструкцией стенок альвеол.

Для **пневмонии при парагриппе** характерно преобладание пролиферативных изменений эпителия бронхов и альвеолоцитов: появление в бронхах клеток с пузырьковидным или пикнотическим ядром, подушкообразное разрастание эпителия; в альвеолах – серозно-десквамативный экссудат с клетками, имеющими 2–4 ядра. При этом ядра клеток глыбчатые, иногда с вакуолизацией, нередко они гиперхромны из-за перераспределения хроматина.

Цитомегаловирусная пневмония может развиваться внутриутробно у новорожденных, а у взрослых встречается при иммунодефицитных состояниях. В 59% наблюдений цитомегаловирусная инфекция носит генерализованный характер. По частоте поражения легкие занимают 2-е место после слюнных желез. Вирус размножается в эпителиальных клетках, при этом в бронхиолах и стенках альвеол появляются гигантские клетки (гигантоклеточный патоморфоз), измененные ядра которых напоминают совиный глаз. Диаметр таких клеток составляет 28–70 мкм. Они появляются через ⩾ 2 мес. после инфицирования. При цитомегаловирусной инфекции поражается интерстиций по типу альвеолита с лимфогистиоцитарной инфильтрацией и умеренным фиброзом, формируются аденоматозные структуры с пролиферацией и метаморфозом А-II. В просветах альвеол наблюдают скопления лимфоцитов, отечной жидкости, фибрина с наличием цитомегаловирусных клеток (рис. 16). Нередки васкулиты с цитомегаловирусным превращением клеток эндотелия.

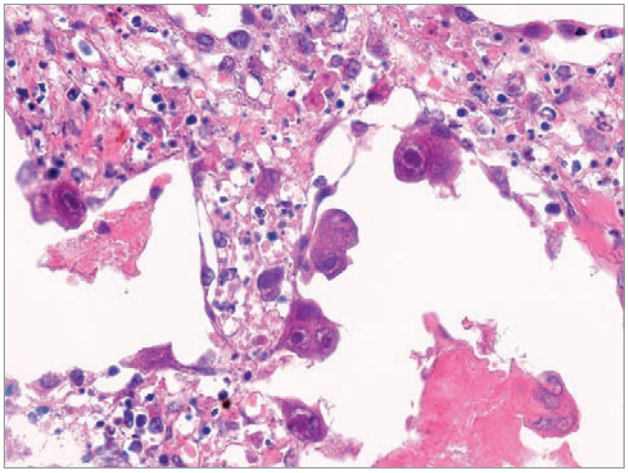


Рис. 16. Эритроциты и клетки типа «совиного глаза» в полости альвеолы при цитомегаловирусной пневмонии. Окраска гематоксилином и эозином

COVID-19

Следует уделить особое внимание патогистологическим изменениям в легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (*COronaVIrus Disease* 2019), вызванной вирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute *Respiratory Syndrome-related Coronavirus* 2).

В макроскопических наблюдениях имела место типичная картина «шокового легкого», как и при других вирусных пневмониях: лаковый вид темно-вишневой поверхности легких; «резиновая плотность» ткани, на разрезе от темно-вишневого до коричневато-красного цвета. С поверхностей разрезов стекала малиновая непрозрачная густая жидкость, с трудом выдавливаемая из ткани. Как правило, в передних отделах в небольшом числе наблюдений обнаруживались участки острого вздутия, встречались ателектазы (дистелектазы), геморрагические инфаркты, а также кровоизлияния различных размеров, которые местами сливались, иногда захватывая целые доли. У части пациентов выявлялись обтурирующие тромбы в ветвях легочных артерий и вен. На поздних сроках в пролиферативной фазе легкие были уплотнены, на разрезе в этих зонах ткань имела сероватый или серовато-желтый цвет.

При гистологическом исследовании в легких выявлялись признаки вирусной интерстициальной пневмонии в виде ДАП различных фаз [18, 19]. В экссудативной фазе ДАП имели место выраженный внутриальвеолярный отек и гиалиновые мембраны, выстилающие контуры респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и мешочков альвеол в виде полосок разной толщины [20–22]. Наблюдалось повреждение эпителия, связанное с вирусным воздействием, – десквамация бронхиального и бронхиолярного эпителия, А-I и А-II, пролиферация А-II (рис. 17). У большинства умерших обнаруживались признаки цитопатического повреждения эпителия с появлением уродливых альвеолоцитов, характеризующихся разнообразием форм и изменением ядра с появлением ядрышек, а также атипических митозов. В части клеток определялись просветления вокруг ядра в виде гало, а также округлые частицы в цитоплазме клеток. В просветах альвеол нередко встречались многоядерные уродливые альвеолоциты. Наряду с изменениями альвеолярного эпителия, среди десквамированного бронхиального эпителия наблюдались эпителиоциты с укрупненными ядрами. В единичных наблюдениях в просветах бронхов и бронхиол обнаруживался фибрин. У части умерших выявлено полнокровие сосудов (ветвей легочных артерий и вен, капилляров межальвеолярных перегородок) с повреждением и десквамацией эндотелиоцитов, со сладжами эритроцитов, организующимися и фибриновыми тромбами (рис. 18), очагами периваскулярных кровоизлияний, а также внутрибронхиолярное и внутриальвеолярное скопление эритроци-

тов. В $^{1}/_{3}$ летальных исходов обнаружены очаговые кровоизлияния и/или геморрагические инфаркты. В эндотелии сосудов у пациентов с COVID-19 наблюдалась выраженная экспрессия FVIII (рис. 6 и 18). Интерстициальное воспаление в этой фазе представлено лимфоидной инфильтрацией межальвеолярных перегородок. В части наблюдений отмечалось довольно выраженное внутриальвеолярное скопление лимфоцитов и макрофагов. В редких случаях, при наличии клинико-лабораторных признаков «цитокинового шторма», у умерших пациентов в цитоплазме альвеолярных макрофагов присутствовали фагоцитированные фрагменты клеток и эритроциты (рис. 19).

Пролиферативная фаза характеризовалась, наряду с описанными выше изменениями, появлением внутриальвеолярных скоплений фибрина разной степени зрелости, отеком межальвеолярных перегородок разной степени выраженности с инфильтрацией их лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами и единичными нейтрофилами. В этой фазе заболевания у части пациентов обнаружили миксоидный отек межальвеолярных перегородок и периваскулярной соединительной ткани, пролиферацию фибробластов в стенках и просветах альвеол, а также отложения коллагена в стенках альвеол. У части пациентов интерстициальное воспаление было довольно выраженным, что проявлялось резко выраженным утолщением межальвеолярных перегородок за счет лимфоидной инфильтрации. В этой фазе наблюдали организацию фибрина с появлением разрозненных фибробластов, разрастания фибробластической полиповидной ткани в просветах альвеол и респираторных бронхиол [22, 23]. Для этой фазы заболевания было характерно наличие репаративных изменений бронхиолярного и альвеолярного эпителия в виде пролиферации A-II и плоскоклеточной метаплазии. У части пациентов обнаружены очаговые участки молодой соединительной ткани в виде «клубочков» (рис. 20). Кроме того, встречались участки фиброателектазов, состоящих из нежной соединительной ткани с небольшим количеством

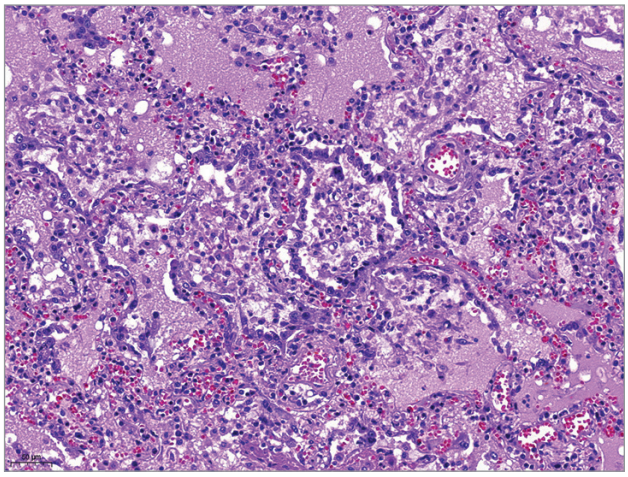


Рис. 17. Десквамация альвеолярного эпителия и внутриальвеолярный отек в экссудативной фазе диффузного альвеолярного повреждения при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином

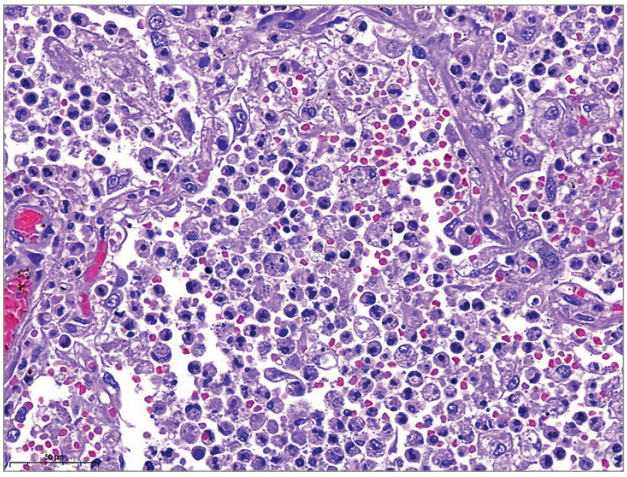


Рис. 19. Морфологическая картина «цитокинового шторма». Внутриальвеолярное скопление макрофагов с признаками фагоцитоза, апоптозных телец. Окраска гематоксилином и эозином

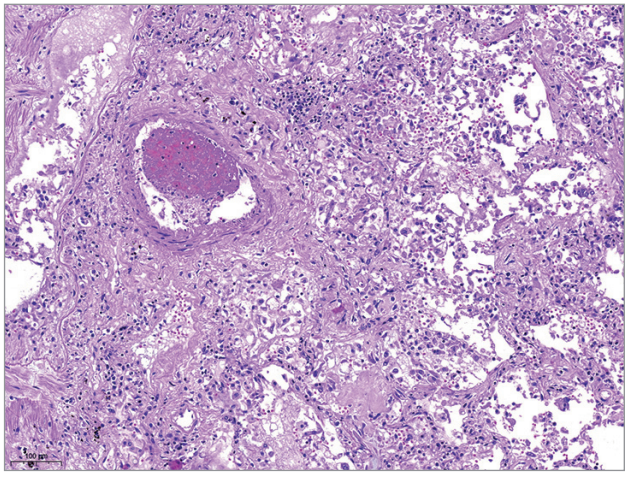


Рис. 18. Десквамация альвеолярного эпителия, тромб в ветви легочной артерии в экссудативной фазе диффузного альвеолярного повреждения при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином

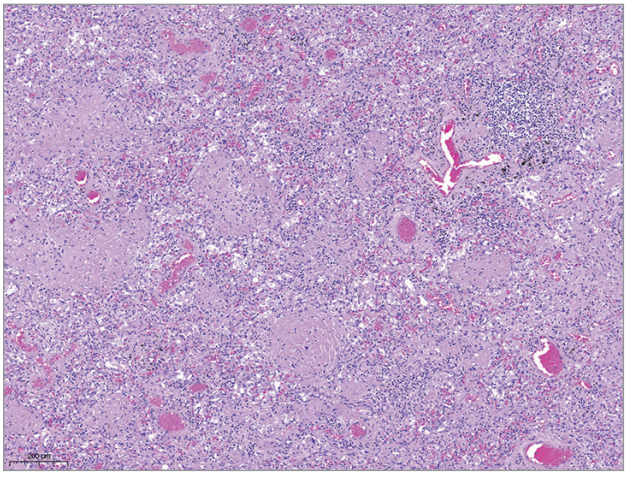


Рис. 20. Очаговые участки молодой соединительной ткани в виде «клубочков» в пролиферативной фазе диффузного альвеолярного повреждения при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином

коллагеновых волокон и пролиферацией гладких мышц. Однако выраженного фиброза с отложением коллагена не было обнаружено ни у одного умершего. В 13% наблюдений с признаками пролиферативной фазы ДАП в полостях альвеол среди десквамированных и метаплазированных альвеолоцитов выявлены фрагменты костной ткани. При инфекции COVID-19 в 42% наблюдений отмечалось сочетание экссудативной и пролиферативной фаз диффузного альвеолярного повреждения при длительности заболевания > 11 сут. В участках легкого с типичными признаками пролиферативных изменений выявлялись отек, гиалиновые мембраны и выраженная десквамация альвеолоцитов, в т. ч. с признаками цитопатических изменений, сидерофагов в просветах альвеол, а также отложение железосодержащего пигмента в эндотелии и стенке сосудов.

Гистологическими изменениями при всех фазах заболевания, косвенно свидетельствующими о нарушении коагуляции были: появление внутриальвеолярных кровоизлияний, тромбов в ветвях легочных артерий и вен; минимальные признаки иммуного васкулита в виде лимфоидной инфильтрации стенки сосуда, капиллярах межальвеолярных перегородок; сладжи эритроцитов в более чем трети наблюдений; в ветвях легочных артерий и вен – фибриново-эритроцитарные микротромбы и сладжи эритроцитов с частичным их лизисом, мегакариоциты [23–25]. У небольшой части умерших при отсутствии признаков вирусной интерстициальной пневмонии были выражены признаки внутрисосудистой легочной коагулопатии, характеризовавшейся наличием стазов и микротромбов в капиллярном русле, а также тромбозом ветвей легочной артерии и вен различного калибра, вплоть до сегментарных (рис. 21).

В единичных наблюдениях были выявлены изменения плевры в виде очаговой лимфоплазмоцитарной инфильтрации, соответствовавшие мелким белесоватым высыпаниям, которые определялись на висцеральной плевре при макроскопическом исследовании.

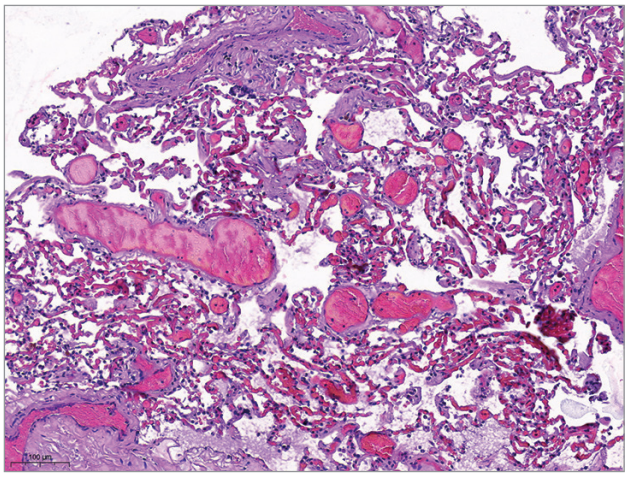


Рис. 21. Полнокровие сосудов, стазы и микротромбы в капиллярном русле при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином

Следует, однако, отметить, что патологические изменения в легких при COVID-19, несмотря на его особенности, сходны с таковыми, наблюдающимися при других вирусных инфекциях, особенно при гриппе [26]. Для установления диагноза той или иной вирусной пневмонии необходимо определение вируса методом полимеразной цепной реакции.

Хроническое повреждение легких

Диффузные паренхиматозные заболевания легких

Диффузные паренхиматозные заболевания легких (ДПЗЛ) – гетерогенная группа заболеваний с известной и неизвестной этиологией, характеризующаяся диффузным, как правило хроническим, поражением интерстиция легких и респираторных отделов (бронхиол и альвеол) [27].

Стереотипными патогистологическими изменениями являются развитие альвеолита в начале болезни и интерстициального фиброза в финале с формированием «сотового легкого», при котором интерстициальный фиброз сочетается с кистозной трансформацией терминальных и респираторных бронхиол. Вследствие этого появляются нарушения диффузионной способности легких за счет блока аэрогематического барьера. Возможно развитие вторичной прекапиллярной легочной гипертензии, гипертрофии правого желудочка сердца, что является морфологическим субстратом для формирования легочного сердца.

Известны ДПЗЛ с установленной этиологией: пневмокониозы; острые интерстициальные (межуточные) пневмонии, вызванные грибами, вирусами, пневмоцистами; экзогенный аллергический альвеолит, включая лекарственный.

Этиология большей части ДПЗЛ в настоящее время не установлена. К таким заболеваниям относят: ИФА; вторичный фиброзирующий альвеолит при ревматических болезнях, а также при инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, и легочных васкулитах; саркоидоз; идиопатический гемосидероз легких; эозинофильная пневмония; гистиоцитоз Х; альвеолярный протеиноз; альвеолярно-макрофагальная (десквамативная) пневмония.

Кроме того, существует разделение ДПЗЛ на заболевания, протекающие с интерстициальным воспалением и фиброзом без образованием гранулем и с образованием их. К последним относят саркоидоз, гистиоцитоз Х, гранулематозные васкулиты Вегенера и Чарджа–Стросс, бронхоцентрическую гранулему, пневмокониозы и экзогенный аллергический альвеолит, вызванный органической пылью. При ДПЗЛ диагноз должен ставиться коллегиально тремя основными специалистами: клиницистом, рентгенологом и патологоанатомом. Диагностика основывается на клинике с характерными симптомами, рентгенографии и компьютерной томографии высокого разрешения, на открытой биопсии легких,

выполняемой при малой торакотомии и медиастиноторакоскопии. При удачно взятой трансбронхиальной биопсии ее результативность не превышает 40% [27].

Идиопатические интерстициальные пневмонии

Согласно современной классификации [27], выделяют 2 группы идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП): основные и редкие.

К основным ИИП относятся:

- интерстициальный фиброз легких (ИФЛ; гистологически – обычная интерстициальная пневмония);
- неспецифическая интерстициальная пневмония;
- респираторный бронхиолит с интерстициальной легочной болезнью (РБИЛД);
- десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП);
- криптогенная организующаяся пневмония;
- острая интерстициальная пневмония.

Среди редких ИИП выделяются:

- лимфоидная интерстициальная пневмония;
- идиопатический плевропаренхимальный фиброэластоз;
- неклассифицируемые ИИП.

Обычная интерстициальная пневмония

Обычная интерстициальная пневмония (ОИП; клинический синоним – ИФЛ) – одна из наиболее часто встречающихся форм ИИП, составляющая ≈ 60% всех наблюдений и поражающая, как правило, лиц старше 60 лет. ОИП характеризуется прогрессирующим фиброзом, развивающимся преимущественно в периферических отделах и в нижних долях, конечной фазой развития которого является формирование «сотового легкого» (рис. 22) [28, 29]. Морфологической основой данного состояния является сочетание следующих признаков: 1) мозаичный фиброз; 2) фибробластические фокусы; 3) «сотовые» изменения и/или формирование рубцовых изменений. Основным патогистологическим признаком и главным диагностическим критерием при исследовании открытой биопсии легкого при ОИП является наличие гетерогенных изменений в легких в результате развития фиброзных, «сотовых» изменений, интерстициального воспаления и участков неизмененной легочной ткани. В зависимости от стадии заболевания выраженность описанных изменений может варьировать. При классической ОИП фиброзные изменения обычно превалируют над воспалительной инфильтрацией и характеризуются отложением коллагена. Воспалительная инфильтрация обычно нерезко выражена, редко – умеренная, представлена мелкими лимфоцитами, возможно с примесью плазматических клеток; иногда можно наблюдать скопления В-клеток. Фибробластические фокусы представляют собой мелкие очаги острого повреждения с наличием фибробластов и миофибробластов с нежно окрашенным межклеточным

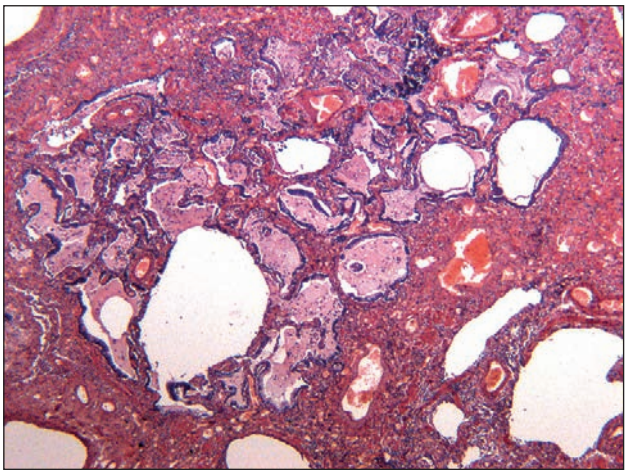


Рис. 22. Обычная интерстициальная пневмония с микросотовой дегенерацией. Окраска гематоксилином и эозином

веществом. Фибробластические фокусы не являются специфичным признаком ОИП, однако их наличие важно для установления диагноза. «Сотовые» изменения обнаруживаются в большинстве операционных биопсий и представляют собой расширенные воздушные пространства, обычно выстланные кубическим эпителием, среди очагов фиброза. Участки фиброза, не связанные с «сотами», – еще один из типичных гистологических признаков ОИП. В очагах фиброза и в стенках «сот» часто можно видеть гиперплазию гладких мышц, которая в части наблюдений может быть весьма выраженной. При ОИП возможно обнаружение плоскоклеточной метаплазии бронхиолярного эпителия, а также эпителия, выстилающего аденоматозные «сотовые» структуры, редко – оссификации, облитерирующего эндартериита. Однако эти изменения неспецифичные и развиваются вторично. При исследовании биопсий в фазу острого обострения ОИП имеет место сочетание картины ОИП с ДАП или реже – с организующейся пневмонией. ДАП при обострении ОИП мозаично, характеризуется утолщением межальвеолярных перегородок за счет фибробластов и миофибробластов с минимальной воспалительной инфильтрацией, выраженной гиперплазией А-II, иногда с признаками атипии, появлением гиалиновых мембран, фибриновых тромбов в мелких сосудах, плоскоклеточной метаплазией бронхиолярного эпителия.

Неспецифическая интерстициальная пневмония

Неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) характеризуется относительно однородными изменениями в легких в виде воспалительной инфильтрации межальвеолярных перегородок, которая преобладает при клеточном варианте. Воспалительный инфильтрат состоит из лимфоцитов с возможным наличием плазматических клеток. В ряде наблюдений при НСИП клеточность минимальна, при этом наблюдается фиброз, характеризующийся отложением коллагена в межальвеолярных перегородках и перибронхиолярно (рис. 23) [30]. Междольковые

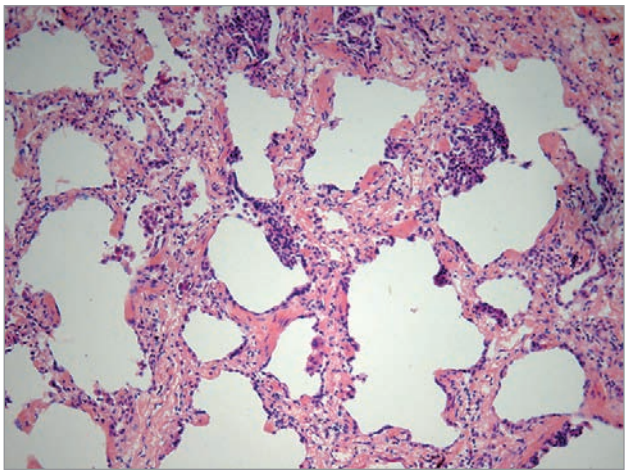


Рис. 23. Утолщение межальвеолярных перегородок за счет фиброза при неспецифической интерстициальной пневмонии. Окраска гематоксилином и эозином

септы и висцеральная плевра также могут быть вовлечены в процесс. Пролиферация гладких мышц при НСИП обычно менее выражена, чем при ОИП. Изменения при НСИП неспецифичны, аналогичную картину можно наблюдать в отдельных участках при ОИП и сочетании ДИП и респираторного бронхиолита с интерстициальной легочной болезнью (РБИЛД). В связи с этим диагноз НСИП может быть установлен лишь при исключении других форм ИФА. Основным отличительным признаком является отсутствие «сотовых» изменений при НСИП.

Криптогенная организующаяся пневмония (КОП)

Криптогенная организующаяся пневмония (КОП) характеризуется пролиферацией фибробластов или разрастанием грануляционной ткани в просветах бронхиол, альвеолярных ходов и альвеол (рис. 24). Этот вид заболевания может встречаться при различных патологических процессах в легких. Диагноз КОП устанавливают только клинически [31, 32].

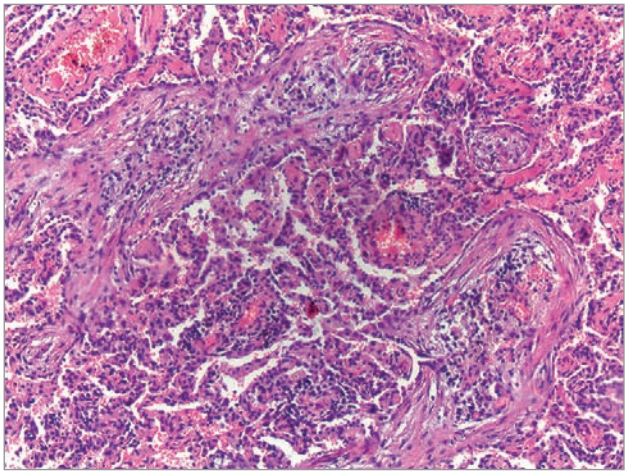


Рис. 24. Разрастания грануляционной ткани в просветах альвеол и респираторных бронхиол при криптогенной организующейся пневмонии. Окраска гематоксилином и эозином

Острая интерстициальная пневмония

Острая интерстициальная пневмония (ОсИП; синоним – болезнь Хаммана–Рича) характеризуется острым началом и быстро прогрессирующим течением. Этот вариант ИИП является аналогом ОРДС (патогистологически – ДАП), однако этиология остается неизвестной. При исследовании биопсии легкого при ОсИП гистологические изменения соответствуют ДАП, обычно в поздней фазе – фазе организации (см. рис. 15) [33]. Четких гистологических критериев дифференциальной диагностики ДАП и ОсИП не существует, последняя может быть уверенно диагностирована лишь при исключении всех возможных причин развития ДАП. Доминирующее изменение при ОсИП – выраженная пролиферация миофибробластов. Межальвеолярные перегородки утолщены, их архитектоника нарушена в связи с разрастанием вытянутых клеток, окруженных бледно окрашенной базофильной стромой. Основным отличительным признаком от ОИП является однообразие гистологической картины. В ряде наблюдений обнаруживается разрастание грануляционной ткани в просветах альвеол, что напоминает организующуюся пневмонию. Пролиферация фибробластов сопровождается пролиферацией А-II, часто с признаками атипии и четко визуализирующимися ядрышками. В части наблюдений в просветах альвеол можно видеть остатки гиалиновых мембран. Наличие множества фибриновых тромбов в просветах сосудов, а также плоскоклеточная метаплазия бронхиолярного эпителия являются типичными находками при этом заболевании.

Респираторный бронхиолит с интерстициальной легочной болезнью

РБИЛД характеризуется наличием пигментированных макрофагов (содержащих бурый пигмент) в просветах бронхиол и прилежащих альвеол (рис. 25). При малом увеличении хорошо видно, что изменения мозаичны, ограничены в основном дыха-

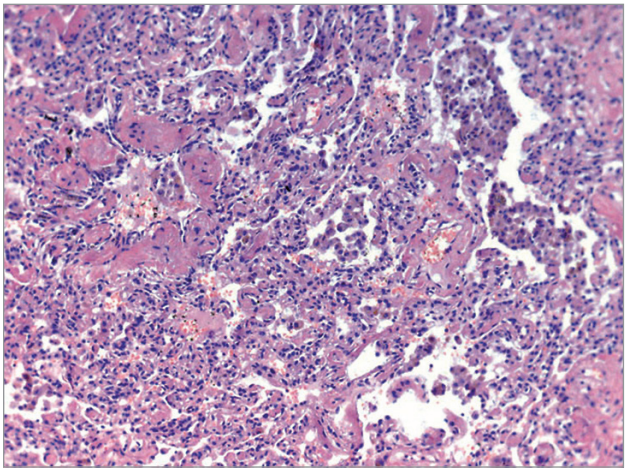


Рис. 25. Гипертрофия мышечной оболочки респираторной бронхиолы и внутриальвеолярные скопления пигментированных «бурых» макрофагов при респираторном бронхиолите с интерстициальной легочной болезнью. Окраска гематоксилином и эозином

тельными путями; при этом интерстициальное воспаление и фиброз не выражены, возможно наличие умеренно выраженного утолщения межальвеолярных перегородок, преимущественно перибронхиолярно, альвеолы по периферии ацинусов, как правило, не изменены [34]. Для РБИЛД характерна пролиферация гладких мышц в стенках респираторных бронхиол. Также возможно развитие центролобулярной эмфиземы.

ДИП и РБИЛД – два тесно связанных заболевания, которые, по мнению *A.-L. Katzenstein*, представляют собой фазы одно и того же процесса. ДИП и РБИЛД развиваются у лиц в возрасте 40–60 лет [35]. Большинство пациентов, страдающие этим заболеванием, являются курильщиками.

Десквамативная интерстициальная пневмония

При ДИП процесс более диффузный. В альвеолах обнаруживают пигментированные или пенистые макрофаги, с деквамированными альвеолоцитами, иногда полностью заполняющие просвет (рис. 26). Возможно незначительное утолщение межальвеолярных перегородок за счет пролиферации А-II типа и умеренно выраженного отложения коллагена, однако интерстициальное воспаление отсутствует или минимально [36]. Иногда встречаются лимфоидные скопления, возможно появление небольшого числа эозинофилов в просветах альвеол или в интерстиции. ДИП отличается от ОИП более мономорфной картиной изменений, преимущественно брохиолоцентричной локализацией, отсутствием выраженного фиброза и «сотовых» изменений.

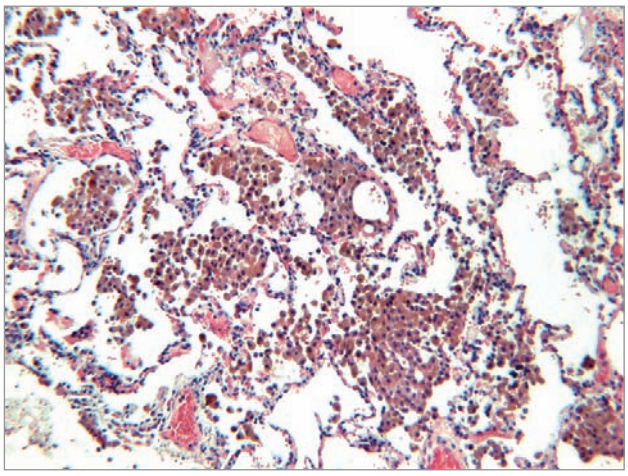


Рис. 26. Скопление «бурых» макрофагов в просветах альвеол при десквамативной интерстициальной пневмонии. Окраска гематоксилином и эозином

Лимфоидная интерстициальная пневмония

Лимфоидная интерстициальная пневмония (ЛИП) в настоящее время рассматривается как реактивная лимфоидная гиперплазия с преимущественным вовлечением в процесс интерстиция легких [37]. Инфильтраты при ЛИП состоят из мелких лимфоцитов, плазматических клеток, гистиоцитов и локализуются в утолщенных межальвеолярных перегородках, стенках бронхиол и периваскулярно. При этом заболевании нередко формируются лимфоидные фолликулы, иногда с герминативными центрами. Описанные изменения могут сопровождаться умеренно выраженным фиброзом и пролиферацией А-II. Как самостоятельное идиопатическое состояние ЛИП встречается крайне редко и, как правило, связано с вирусом Эпштейна–Барр, иммуносупрессивными состояниями или системными заболеваниями соединительной ткани. ЛИП следует дифференцировать с НСИП, лимфомой из мелких клеток.

Идиопатический плевропаренхимальный фиброэластоз

Это заболевание характеризуется развитием фиброза висцеральной плевры, преимущественно в верхних долях. При этом наблюдают скопления извитых коротких эластических волокон – как правило, дизориентированных (рис. 27). Фиброз распространяется на прилежащие альвеолы. Переход от утолщенных вследствие фиброза межальвеолярных перегородок к неизмененным альвеолам может быть достаточно резким.

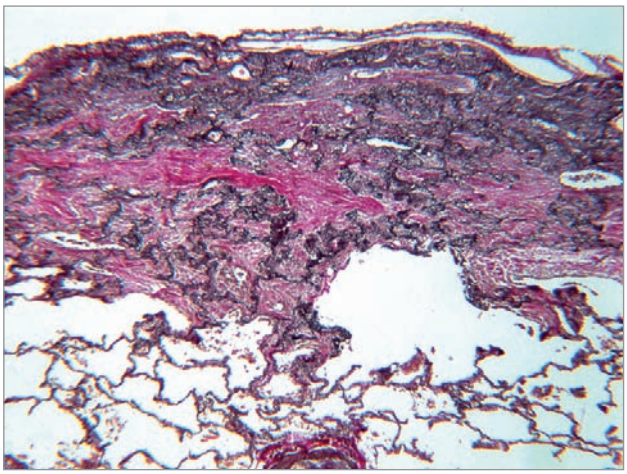


Рис. 27. Идиопатический плевропаренхимальный фиброэластоз. Окраска гематоксилином и эозином

Гистологическая картина, не укладывающаяся в описанные выше варианты, с сочетанием признаков, характерных для разных ИИП, может указывать на неклассифицируемый вариант. Чаще всего это происходит при проявлении аутоиммунных заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани или лекарственного поражения. Подобные недифференцируемые виды ИИП следует рассматривать в рамках мультидисциплинарного обсуждения.

Гиперчувствительный пневмонит

Гиперчувствительный пневмонит (ГП; синоним – экзогенный аллергический альвеолит) входит в группу диффузных паренхиматозных заболеваний легких с известной этиологий и относится к гранулематозам. В основе патогенеза ГП лежит развитие

иммунологической реакции легочной ткани по III (иммунокомплексному) и IV типу при ингаляции аллергена. Этиологическими факторами обычно являются термофильные бактерии, грибы, животные протеины. Другие бактерии и их продукты, амебы и некоторые химические вещества значительно реже вызывают развития этого заболевания [37].

ГП имеет гетерогенную клиническую картину и исход. Исторически было принято классифицировать его подтипы в зависимости от длительности заболевания на момент установления диагноза: острый, подострый или хронический. В соответствии с современными представлениями рекомендовано подразделять ГП на фиброзный и нефиброзный, что определяется преимущественным наличием или отсутствием фиброза по данным компьютерной томографии и гистологического исследования [37, 38].

Типичная гистологическая картина ГП включает 3 основных компонента: 1) бронхиолоцентричную клеточную (воспалительную) интерстициальную пневмонию, сочетающаяся с 2) клеточным бронхиолитом и 3) гранулематозным воспалением при отсутствии признаков альтернативного диагноза. Описанные признаки могут присутствовать в одном и том же гистологическом препарате, а у части пациентов – во фрагментах из разных участков легкого. Клеточный инфильтрат в бронхиолах, межальвеолярных перегородках и интерстиции представлен преимущественно лимфоцитами, может присутствовать небольшое число эозинофилов и плазматических клеток. Выраженные лимфоидные скопления, а также фолликулы с герминативными центрами, как правило, отсутствуют или немногочисленны. Наличие фолликулярной лимфоидной гиперплазии значительного числа плазматических клеток свидетельствует в пользу других заболеваний, в частности поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани или при иммунодефицитах. Хронический бронхиолит представлен воспалительной инфильтрацией такого же клеточного состава; перибронхиолярно могут присутствовать фокусы организующейся пневмонии. Хронический бронхиолит при ГП часто сочетается с т. н. перибронхиолярной метаплазией – утолщением перибронхиолярных межальвеолярных перегородок, эпителий которых замещается на бронхиолярный. В триаду необходимых для гистологической диагностики признаков входит также гранулематозное воспаление. Гранулемы при нефиброзном ГП представлены перибронхиолярными лимфогистиоцитарными скоплениями и/или гигантскими многоядерными клетками, преимущественно перибронхиолярно (рис. 28). Четко очерченные гранулемы, характерные для саркоидоза и некоторых инфекционных заболеваний, не встречаются; их отсутствие позволяет исключить диагноз ГП. При наличии хотя бы части из описанных гистологических признаков следует указывать на вероятный диагноз ГП.

Для фиброзного ГП характерна аналогичная триада признаков, в т. ч. интерстициальная пневмония и бронхиолит, но с признаками фиброза. Типичная гистологическая картина фиброзного ГП включает центриацинарный и подплевральный фиброз, а также «мостовидный» фиброз, при котором фиброзные участки распространяются между соседними центриацинарными и подплевральными зонами (рис. 29). Фиброзная интерстициальная пневмония может напоминать ОИП или фиброзную НСИП. Бронхиолярный фиброз часто характеризуется перибронхиолярной метаплазией – распространением бронхиолярного эпителия на прилежащие альвеолы (рис. 30). Бронхиолоцентричный фиброз и перибронхиолярная метаплазия не специфичны для ГП, но более выражены именно при этом заболевании. Фибробластические фокусы при ГП встречаются именно в бронхиолах, приводя впоследствии к полной их облитерации (рис. 31), что отличает это заболевание от ИФЛ. При анализе биопсии в одном из фрагментов легкого могут быть обнаружены типичные признаки нефиброзного ГП, а в других – признаки фиброза. В этих ситуациях следует тракто-

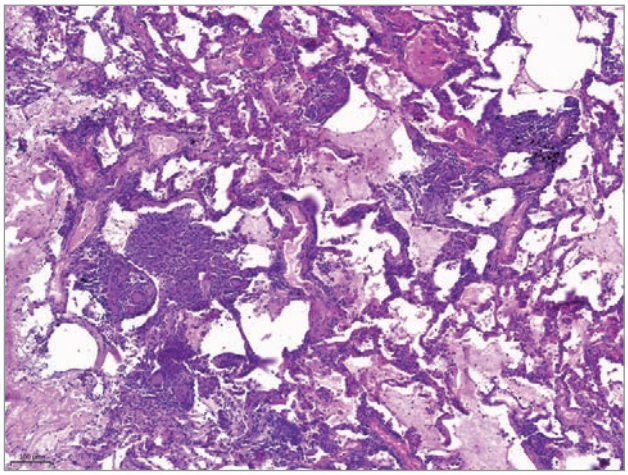


Рис. 28. Перибронхиолярные лимфогистиоцитарные гранулемы и клеточная интерстициальная пневмония при нефиброзном гиперчувствительном пневмоните. Окраска гематоксилином и эозином

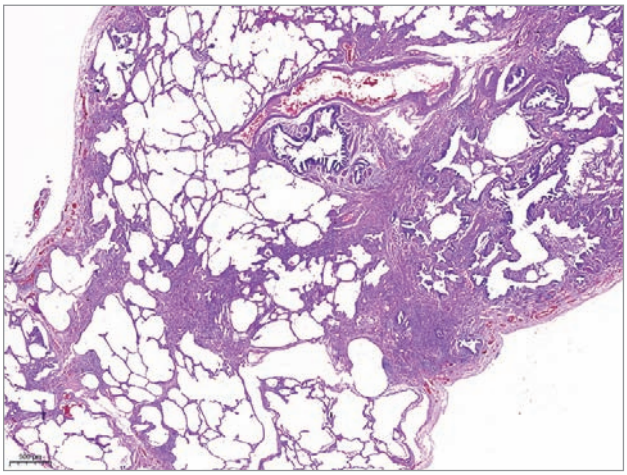


Рис. 29. «Мостовидный» фиброз при фиброзном гиперчувствительном пневмоните. Окраска гематоксилином и эозином

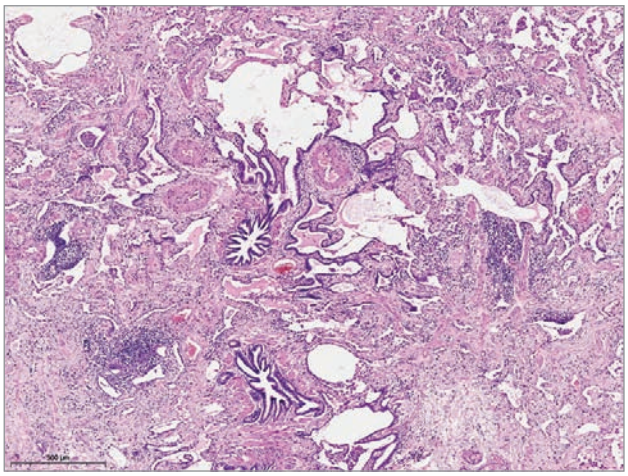


Рис. 30. Фиброз, перибронхиолярная метаплазия при фиброзном гиперчувствительном пневмоните. Окраска гематоксилином и эозином

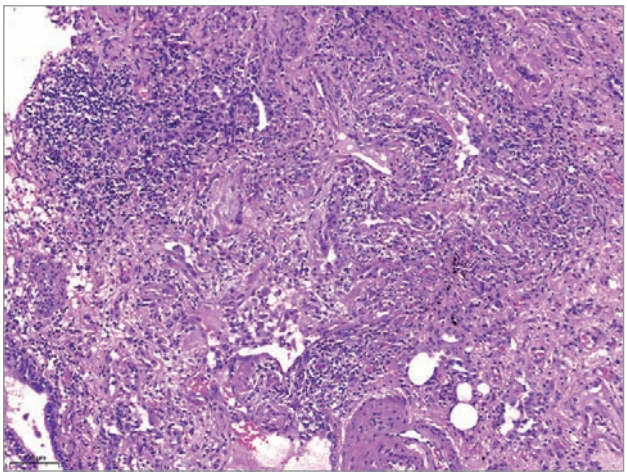


Рис. 31. «Кисетный» бронхиолит с облитерацией просветов бронхиол при фиброзном гиперчувствительном пневмоните. Окраска гематоксилином и эозином

вать изменения как вероятный диагноз фиброзного ГП. В любом случае, необходимо указывать на наличие фиброза, поскольку это определяет худший прогноз заболевания [38].

В клинической практике сложной задачей является дифференциальная диагностика фиброзного ГП и интерстициального фиброза легких, так как при двух этих заболеваниях морфологическая картина может быть сходной. На наш взгляд, имеется ряд признаков, которые помогают разграничить эти заболевания (табл. 1).

Хроническая обструктивная болезнь легких

ХОБЛ – заболевание преимущественно дистальных отделов бронхиального дерева, развивающееся в ответ на действие патогенных частиц и газов и характеризующееся продуктивным неспецифическим воспалением в период ремиссии и экссудативным воспалением в период обострения, приводящее к ограничению воздушного потока с вторичным изменением ацинуса.

Патологические изменения, характерные для ХОБЛ, обнаруживаются: в хрящевых (> 2 мм в диаметре) и дистальных бронхах (< 2 мм) 9–17-й генераций; в ацинусах, включающих респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы, мешочки, альвеолярную стенку; в легочных артериолах, венулах и капиллярах. Нейтрофилы вызывают катаральное, катарально-гнойное воспаление бронхиального эпителия в трахее, долевых, сегментарных, субсегментарных бронхах и бронхиолах диаметром до 2 мм. Воспаление в крупных бронхах характеризуется

Таблица 1. Патологоанатомическая дифференциальная диагностика ИФЛ и фиброзного ГП

Признак	Интерстициальный фиброз легких	Фиброзный гиперчувствительный пневмонит
Локализация фиброза	Мозаичный	Мозаичный
Характер фиброза	Плотный, коллагенизированный	Нежный
Фибробластические фокусы	Присутствуют, в стенках альвеол, бронхиол, «сот»	Присутствуют, преимущественно в стенках бронхиол
Воспалительная инфильтрация	Очаговая, нерезко выраженная (лимфоциты)	Возможна диффузная; Нерезко выраженная / умеренно выраженная / выраженная (лимфоциты, плазмоциты); могут встречаться лимфоидные скопления
Инфильтрация стенок бронхиол	Отсутствует	Присутствует часто (лимфоциты, плазмоциты, могут быть нейтрофилы, эозинофилы)
Облитерирующий бронхиолит	Редко	Обычно
«Сотовые» структуры	Присутствуют	Присутствуют
Гладкомышечная метаплазия	Может присутствовать, нерезко выраженная	Обычно, часто выраженная
Перибронхиолярная метаплазия	Отсутствует	Присутствует
Тракционные бронхиолоэктазы	Могут присутствовать	Могут присутствовать
Гистиоцитарные гранулемы	Отсутствуют	Редко
Гигантские клетки в фиброзе/просвете	Отсутствуют	Обычно

бокаловидноклеточной гиперплазией, гипертрофией и гиперплазией желез подслизистого слоя с гиперсекрецией слизи (рис. 32), лимфогистиоцитарной инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки. В бронхах и бронхиолах диаметром < 2 мм развивается продуктивное рецидивирующее (хроническое) воспаление с реструктуризацией составляющих элементов стенки, с увеличением числа бокаловидных клеток > 1%, лимфогистиоцитарной инфильтрацией и фиброзом всей стенки бронха, увеличением числа миофибробластов, увеличением объема коллагена, образованием рубцовой ткани и сокращением доли гладкомышечных клеток. Это приводит к ригидности стенки бронхиолы, сужению просвета и увеличению внутрибронхиального сопротивления, что влечет за собой фиксированную необратимую обструкцию дыхательных путей [6]. Увеличение остаточного объема в респираторной ткани легких приводит к изменению конфигурации альвеол [39–41], уменьшению площади альвеолярной поверхности на 75%, запустеванию капиллярного русла альвеолярной стенки и нарушению эластического каркаса межальвеолярных перегородок. Этими признаками характеризуется развитие центролобулярной и панлобулярной эмфиземы легких, которая на ранних стадиях захватывает верхние доли легких, а при прогрессировании процесса – все отделы легочной ткани.

Выделяются следующие виды эмфизем:

- центролобулярная (центроацинарная, проксимальноацинарная);
- панлобулярная (панацинарная, генерализованная);
- локализованная – локальная (буллезная, дистальноацинарная, парасептальная);
- перифокальная (иррегулярная, парацикатрициальная).

В зависимости от этиологии дифференцируют обструктивную и необструктивную эмфизему легких. Подобные явления происходят в старческом возрасте при отсутствии хронического обструктивного бронхита, но при падении эластичности легочной ткани вследствие деградации эластических волокон [41].

При длительно существующей тяжелой эмфиземе легких альвеолярные ходы превращаются в огромные полости, которые окружены сглаженными альвеолами (рис. 33). При исследовании толстых срезов эмфизематозных легких убедительно доказано, что разрывы межальвеолярных перегородок отсутствуют.

Резорбция эластических волокон, происходящая под действием эластаз, приводит к исчезновению резервной извилистости этих волокон, их раздвиганию и атрофии. Уменьшается число клеточных элементов межальвеолярных перегородок, происходит редукция капиллярного русла вплоть до полного их исчезновения. Накопление кислых мукополисахаридов приводит к последующему фиброзу альвеолярных перегородок.

Дискуссионным остается вопрос о взаимоотношении эластических и коллагеновых волокон в межальвеолярных перегородках на ранних стадиях обструктивной эмфиземы. Считается, что при выраженной тяжелой эмфиземе доля фиброза перегородок незначительна, в то время как в стенках респираторных бронхиол продуктивное воспаление приводит к более выраженному фиброзу, особенно у курильщиков. Собственно, этот фиброз респираторных бронхиол с метаплазией эпителия в сочетании с увеличением числа бокаловидных клеток (респираторный бронхиолит), с одной стороны, является важной причиной механической обструкции, а с другой – уменьшает число клеток Клара на единицу площади, ведет к снижению концентрации α_1-антитрипсина и, следовательно, нарушению баланса протеаз и антипротеаз.

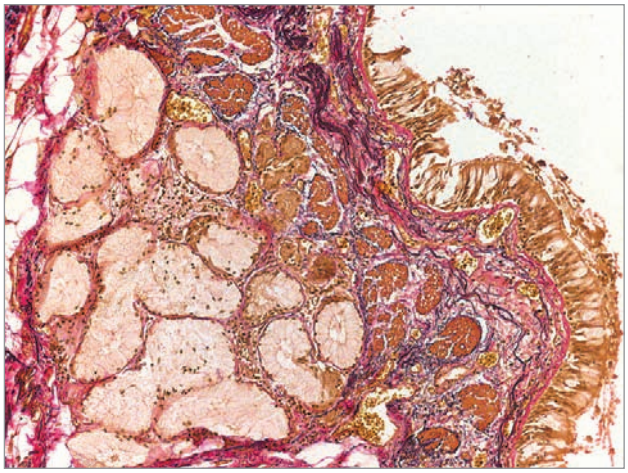


Рис. 32. Гипертрофия и гиперплазия желез подслизистого слоя. Окраска по Ван-Гизону

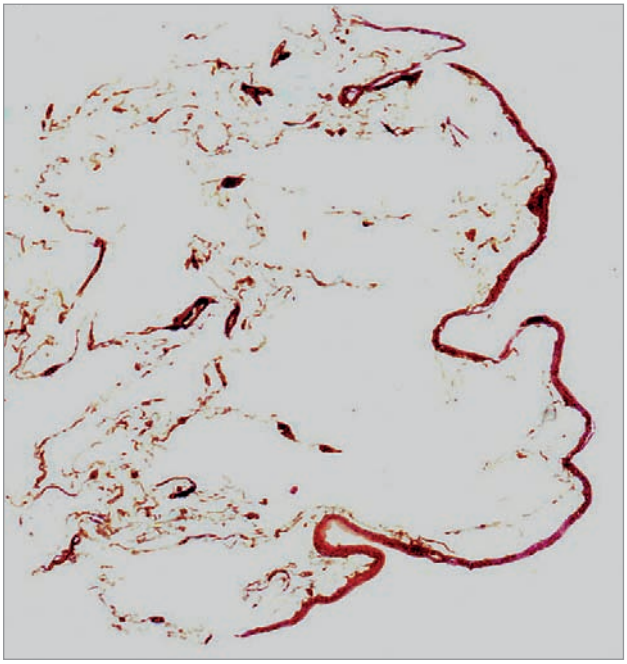


Рис. 33. Эмфизема легких; × 4. Окраска по Верхофф–Ван-Гизону

Дисбаланс эндогенных протеиназ и антипротеиназ, обусловленный генетическими факторами или влиянием воспалительных клеток и медиаторов, является основным механизмом деструкции стенок альвеол при эмфиземе. Существенное значение в развитии эмфиземы легких имеет оксидативный стресс [42].

Для ХОБЛ характерно развитие прекапиллярной гипертензиии с пролиферацией на начальных этапах интимы, а в последующем – гипетрофией мышечной оболочки артериол и венул, что приводит к утолщению стенки сосудов и уменьшению их просвета. По мере прогрессирования ХОБЛ накопление большого количества гладкомышечных клеток, протеогликанов и коллагена способствует дальнейшему утолщению сосудистой стенки (рис. 34). В результате изменения сосудистых стенок повышается давление в сосудах малого круга кровообращения, что вызывает усиление работы правого желудочка сердца и гипертрофию кардиомиоцитов, т. е. развитие т. н. легочного сердца.

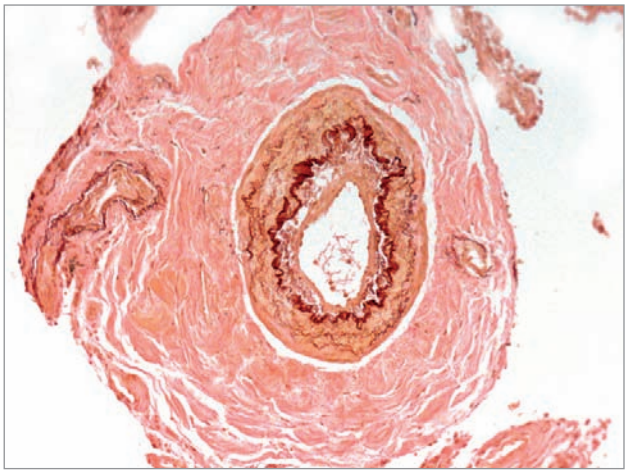


Рис. 34. Утолщение интимального и мышечного слоев ветви легочной артерии. Окраска по Верхофф–Ван-Гизону

Повреждения, вызванные гипоксией и аноксией

На клеточном уровне гипоксия и аноксия являются финальными причинами клеточного повреждения, вызванного физическими, химическими и биологическими воздействиями. На уровне органа гипоксия и аноксия реализуются ишемией, которая в легких чаще всего связана с тромбозом различными типами эмболии (см. рис. 18). Эмболия чаще всего вызывает внезапную смерть, причем повреждения в легких соответствуют зоне этого нарушения. Поскольку легкое снабжается кровью из большого и малого кругов кровообращения, эмболия легочной артерии вызывает аноксию. При шоке, застойной сердечной недостаточности, злокачественных опухолях, хронических заболеваниях легких и при эмболии (тромбоэмболии) в зоне дистальных сосудов развивается инфаркт. Он имеет форму треугольника, широкое основание которого захватывает плевру. Поначалу инфаркт гемморагический, в более поздние сроки приобретает коричневый, а потом и желтый цвет. При этом микроскопически имеет место коагуляционный некроз межальвеолярных перегородок. Инфаркт легких при появлении нейтрофилов переходит в инфаркт-пневмонию с очаговым фибриноидным плевритом и довольно часто возникающими в этой зоне абсцессами, которые появляются при септических эмболах, отражая таким образом септикопиемию. При организации инфарктов наблюдается разрастание грануляционной и фибриллярной ткани [43].

При травмах часто развивается жировая эмболия, приводящая к респираторным повреждениям вследствие обструкции капилляров и межальвеолярных перегородок. В эмболах при травмах можно обнаружит обломки кости, костный мозг, печень, кожу. Иногда эмболами могут служить амниотическая жидкость, клетки плоского эпителия, меконий, пушковый волос, децидуальная и трофобластическая ткань. В поздней стадии рака может возникать эмболия клетками опухоли. В редких случаях выраженного атеросклероза эмболы содержат кристаллы холестерина [44]. Лекарства и наркотики, вводимые внутривенно, могут определяться в эмболах; при этом периваскулярно может развиваться гранулематозная реакция. При длительной рецидивирующей тромбоэмболии возникает артериальная легочная гипертензия.

Повреждение легких, вызванное иммунологическими реакциями

Иммунологические реакции оказывают протективное действие. Однако иногда они вызывают повреждение клеток и тканей. Искаженная регуляция иммунной системы ведет к иммунологическим расстройствам, которые присутствуют при многих заболеваниях и вызывают патологические реакции легких. Наиболее часто используется классификация иммунных тканевых повреждений *R.R.A. Coombs* и *P.G.H. Gell* [45], согласно которой выделяются следующие реакции:

- анафилактическая;
- антителозависимая цитотоксическая;
- иммунокомплексная;
- клеточно-опосредованная.

Анафилактическая реакция (реакция гиперчувствительности I типа) возникает быстро после экспозиции антигена. В ее основе лежит появление антител иммуноглобулина (Ig) E с реакцией тучных клеток или базофилов. Это приводит к их дегрануляции, а также выработке таких медиаторов, как гистамин, растворимых факторов, тромбоцит-активированного фактора, лейкотриенов, простогландина, тромбоксана. Наиболее важна обусловленная гиперчувствительная реакция IgE в легких при атопической, экзогенной БА (рис. 35) [46]. Также антитела IgE могут играть медиаторную роль при некоторых типах профессиональной БА [47].

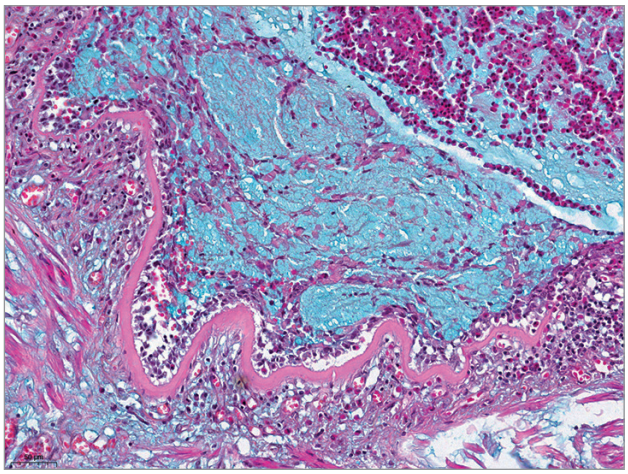


Рис. 35. Инфильтрация эозинофилами эпителия и всей стенки бронха, очаговое расплавление базальной мембраны при бронхиальной астме. Окраска по Крейбергу

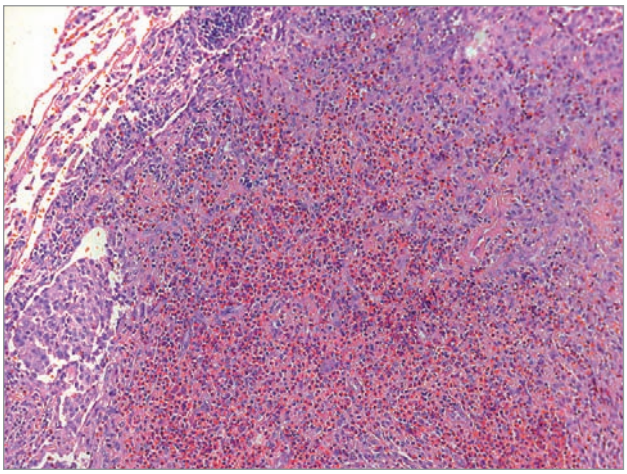


Рис. 36. Фрагмент эозинофильной гранулемы с умеренным фиброзом. Окраска гематоксилином и эозином

Антителозависимая цитотоксическая реакция (реакция гиперчувствительности II типа) возникает при действии антигенов на клеточные мембраны или соединительную ткань. Активация комплемента через классический путь ведет к деструкции клеток, приводя к их прямому лизису или повреждению соединительной ткани привлеченными нейтрофилами. Существует альтернативный путь: фагоциты или лимфоидные клетки могут повреждать клетки или ткани, если на них фиксируются антитела и комплемент. Антителозависимая цитотоксическая реакция характерна для синдрома Гудпасчера, когда IgG, иногда IgA и комплемент откладываются на базальной мембране альвеол [48].

Иммунокомплексная реакция (реакция гиперчувствительности III типа) обусловлена взаимодействием IgM, IgG, IgA с циркулирующими антигенами. Такие комплексы могут откладываться в ткани легких. Активация системы комплемента является результатом привлечения нейтрофилов, повреждения их ферментами и кислородными радикалами. Иммунокомплексная реакция развивается при коллагенозах (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, склеродермия, синдром Шегрена) и эозинофильной гранулеме с поражением легких (рис. 36).

Клеточно-опосредованная реакция (реакция гиперчувствительности IV типа) не связана с действием антител. В ее развитии участвуют прежде всего макрофагальные антигены и антиген-специфические Т-лимфоциты. При этом пролиферация лимфоцитов реализуется через специфические лимфокины и рекрутирование других лимфоцитов, макрофагов и фибробластов. Этот тип реакции возникает при гранулематозах (микобактериальные и грибковые инфекции, бериллиоз, саркоидоз, ГП) и клеточно-обусловленных васкулитах (синдром Бехчета, артериит Такаяси, гигантоклеточный артериит, узелковый периартериит) [49]. Также клеточно-опосредованная реакция может развиваться в ранние сроки после трансплантации легких, при этом воспалительные инфильтраты возникают периваскулярно и состоят в основном из лимфоцитов. При прогрессировании воспаления в инфильтратах выявляют эозинофилы и нейтрофилы, захватывающие межальвеолярные перегородки [50]. При хронической посттрансплантационной реакции отторжения лимфоциты появляются в собственной пластинке дыхательных путей, а их миграция через базальную мембрану эпителия приводит к его повреждению и развитию в исходе облитерирующего бронхиолита. Появление иммунокомпетентных лимфоцитов после трансплантации легких и частично при трансплантации костного мозга есть реакция множества тканей в результате болезни *graft-versus-host* («трансплантат против хозяина»), которая в легком проявляется в виде облитерирующего бронхиолита, бронхита или вено-окклюзионной болезни [51, 52].

Повреждение кровеносных сосудов в легких связано преимущественно с 3 патогенетическими механизмами:

1) повышением уровня *антинейтрофильных цитоплазматических антител* (ANCA) при гранулематозе Вегенера, синдроме Чарджа–Стросс, микроскопическом артериите;
2) *иммунокомплексной реакцией* при болезни Шёнлейна–Геноха, гиперсенситивном (гиперчувствительном) васкулите, эссенциальной смешанной криоглобулинемии, уртикарном васкулите;
3) *Т-клеточным медиаторным ответом* при болезни Бехчета, артериите Такаяси, гигантоклеточном артериите, узелковом периартериите, ANCA-ассоциированном васкулите. При этом антитела напрямую воздействуют на содержимое нейтрофильных гранул, что приводит к локальному повреждению эндотелиоцитов и тканевому повреждению.

Цитоплазматической мишенью ANCA является лизосомальная протеиназа-3 в азурофильных гранулах нейтрофилов и лизосомах моноцитов, что ха-

рактерно для гранулематоза Вегенера. К периферическим мишеням ANCA относят миелопероксидазу, эластазу, лактоферрин и ядерные антигены в нейтрофилах, что наблюдается при синдроме Чарджа–Стросс.

Повреждения, вызванные физическими агентами

Легочные повреждения происходят под действием таких физических факторов, как температура и атмосферное давление. При ожогах (у ожоговых больных) это псевдомембранозный трахеобронхит, некротический бронхит (рис. 37) и бронхиолит, интерстициальные и внутриальвеолярные кровоизлияния, фибриновые тромбы в мелких артериях и артериолах, локальные ателектазы и острое вздутие легких [53].

При гипотермии увеличивается легочное сосудистое сопротивление и бронхи расширяются. В случае умеренного повышения температуры увеличивается риск аспирации и пневмонии в результате повреждения мукоцилиарного клиренса. При этом наблюдаются петехиальные кровоизлияния, отек, тромбоз в сочетании с инфарктом [54], у детей – массивные легочные кровоизлияния. В ходе длительной адаптации в условиях Заполярья и Антарктиды у приезжего населения формируются северная легочная артериальная гипертензия и полярная одышка [55].

При баротравме происходят тромбоз сосудов, интерстициальные и внутриальвеолярные кровоизлияния, десквамация альвеолоцитов, субплевральные ателектазы в сочетании с острым вздутием легких, изолированные сужения просветов бронхиол со склерозом и кровоизлияния в стенках бронхиол. Это может приводить к развитию легочной интерстициальной эмфиземы, которая вызывает пневмоторакс и тромбоэмболию сосудов легочной артерии. Механическая вентиляция легких приводит к клинической баротравме, индуцирует отек легких посредством повреждения эндотелия микрососудов. В условиях высокогорья развивается острый высокогорный отек легких, генез которого малоизвестен и может быть связан с повреждением капилляров, воспалением и генетической чувствительностью [56–58].

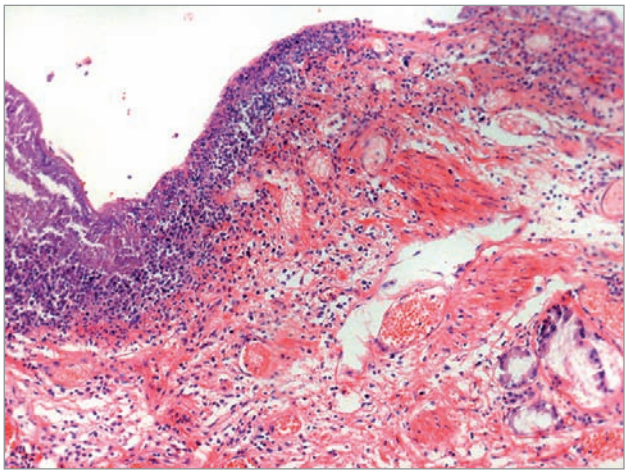


Рис. 37. Некротический бронхит. Окраска гематоксилином и эозином

Повреждение легких, вызванное химическими веществами

Легкие повреждаются под действием различных пылевых и газообразных соединений, содержащихся в атмосферном воздухе. Поскольку в легких происходит газообмен, то прежде всего страдают эндотелий капилляров, эпителиальная выстилка воздухопроводящих путей и альвеол. Воздействие на эти структуры может быть прямым, через медиаторы гиперчувствительности и через воспаление.

Зачастую такие заболевания легких обусловлены профессиональными вредностями: органической и неорганической пылью (пневмокониозы), газами, антигенами, дымами. При этом возникает острое повреждение легких в виде ДАП и ОБОП, а также хроническое – в виде интерстициального фиброза и эмфиземы легких.

Совместные исследования патологоанатомов и клиницистов позволяют выявить профессиональный маршрут больного, сопоставить его с морфологическими, рентгенологическими и функциональными показателями, а кроме того, идентифицировать химические элементы в легочной ткани при электронной микроскопии и масс-спектрометрии [59].

При действии лекарственных препаратов наблюдаются ДАД, ОБОП, НСИП и ОИП, легочные кровоизлияния, эозинофильная пневмония, иногда – лимфоидная интерстициальная пневмония, плексиформная артериопатия, веноокклюзионная болезнь. В патогенезе повреждения, обусловленного действием лекарств, играют роль гиперчувствительность, токсическое действие кислородных радикалов, генотоксическое повреждение эпителия, угнетение деградации коллагена, повреждение иммунной системы с развитием саркоидной реакции и стимуляция синтеза коллагена [60].

Повреждение легких при радиации

Чаще всего повреждение легких возникает при рентгенотерапии злокачественных новообразований, когда облучают грудную клетку, молочные железы, легкие, опухоли пищевода или проводят процедуры перед пересадкой костного мозга. У 10% пациентов через 3 мес. после облучения развивается клиническая картина заболевания в виде одышки, кашля, повышения температуры, болей в грудной клетке, хрипов.

В первые 2 мес. возникает ДАП с отеком межальвеолярных перегородок, некрозом А-I, формированием гиалиновых мембран, гиперплазией А-II, увеличением гиперхромных ядер. Повышается количество альвеолярных макрофагов, подвергаются деструкции эпителий бронхов и желез подслизистого слоя. Подобные изменения в легких описаны при

острой лучевой болезни у погибших ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС [61].

В период 2–9 мес. после облучения возникает облитерация капилляров, пролиферация фибробластов. После 9 мес. формируется интерстициальный фиброз, иногда с формированием «сот», в сосудах появляются интимальные пенистые клетки, наблюдаются миоэпителиальная пролиферация, гиалиноз стенок артериол, окостенение мышечного слоя. В эпителии бронхов отмечаются очаговая плоскоклеточная метаплазия и дисплазия, в некоторых случаях возникает ГП [7].

Бронхиолиты

При действии множества токсических и инфекционных факторов развивается бронхиолит – экссудативное и/или продуктивно-склеротическое воспаление бронхиол, приводящее к частичной или полной их непроходимости [62, 63].

Клиническая классификация бронхиолитов

Клиническая классификация бронхиолитов основана на этиологии заболевания [64].

1. *Постинфекционный бронхиолит* – острый, вызван респираторно-синцитиальным вирусом, аденовирусом, вирусом парагриппа, *Mycoplasma pneumoniae*. Такой вариант заболевания чаще встречается у детей.
2. *Ингаляционный бронхиолит* возникает из-за действия газов (CO, SO_2, NO_2, O_3), паров кислот, органической (зерновой) и неорганической пыли, курения (в т. ч. вейпов и электронных сигарет), ингаляций кокаина и т. д.
3. *Лекарственно-индуцированный бронхиолит* обусловлен действием пеницилламина, амиодарона, цефалоспоринов, интерферона, блеомицина и препаратов, содержащих золото.
4. *Идиопатический бронхиолит:*
   а) сочетается с другими заболеваниями (коллагеновые болезни, идиопатический легочный фиброз, ОРДС, язвенный колит, аспирационная пневмония, радиационный альвеолит, злокачественный гистиоцитоз и лимфома), а также с трансплантацией органов и тканей (костного мозга, комплекса «легкие–сердце») [65, 66];
   б) не сочетается с другими заболеваниями (криптогенный бронхиолит, КОП, РБИЛД).
5. *Облитерирующий бронхиолит* обусловлен ВИЧ-инфекцией, вирусом герпеса, цитомегаловирусом, *Aspergillus spp.*, *Legionella pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii*, *Klebsiella pneumoniay*.

Патогистологическая классификация бронхиолитов

В соответствие с патогистологической картиной выделяют острый (экссудативный) и хронический (продуктивно-склеротический) варианты бронхиолита.

В развитии экссудативного бронхиолита основную роль играют вирусы, бактерии, ингаляция токсических газов. При этом основные морфологические изменения связаны с некрозом эпителия, отеком стенки бронха, инфильтрацией ее полиморфно-ядерными лейкоцитами и небольшим числом лимфоцитов. Последние превалируют при вирусном поражении. Клинические симптомы при таком бронхиолите появляются в первые 24 ч и могут сохраняться в течение 5 нед. К таким бронхиолитам относят псевдомембранозный или некротический, гранулематозный (при наличии некротических гранулем). Все острые бронхиолиты в последующем, как правило, трансформируются в хронические, или происходит инволюция экссудативного воспаления.

Этиология возникновения хронического бронхиолита может быть связана с воздействием респираторно-синцитиального вируса, бактерий и грибов, с аллергической реакцией при аутоиммунных заболеваниях, с отторжением после трансплантации, с ингаляцией токсических веществ и различных видов пыли, с курением [67]. Кроме того, хронический бронхиолит может возникать при комбинации риносинусита с синдромом цилиарной недостаточности (синдром Картагенера). Для хронических бронхиолитов характерны наличие лимфоплазмоцитарной инфильтрации, бокаловидноклеточной гиперплазии и гиперплазии гладких мышц, фиброз базальной мембраны [68]. Среди хронических форм выделяют респираторный, фолликулярный, облитерирующий и диффузный панбронхиолит [67].

Одной из наиболее широко применяемых в клинической практике патогистологических классификаций является разделение хронических бронхиолитов на пролиферативные и констриктивные [67, 68]. К *пролиферативным* относят облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией. К констриктивным – респираторный бронхиолит (РБ), фолликулярный бронхиолит (ФБ), диффузный панбронхиолит (ДПБ), облитерирующий бронхиолит (ОБ). Морфологической основой пролиферативного бронхиолита является продуктивное воспаление с повреждением эпителия, разрастанием в респираторных бронхиолах и альвеолах грануляционной, а затем соединительной ткани, образование телец Массона.

Патогистологические изменения при *констриктивном бронхиолите* связаны с продуктивно-склеротическим воспалением, приводящим к развитию фиброзной ткани между эпителиальной выстилкой и мышечной оболочкой бронхиол с последующим сужением просвета и повышением ригидности стенки. В отдельных наблюдениях разрастание фиброзной ткани приводит к полному закрытию бронхиол. В определенном смысле разделение на пролиферативный и констриктивный бронхиолит является довольно условным.

Для пролиферативного бронхиолита характерны рестриктивный тип нарушения функции внешнего

дыхания (ФВД) и снижение диффузионной способности легких. При компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) обнаруживают консолидированные воспалительные инфильтраты в легочной ткани. В случае констриктивного бронхиолита имеют место обструктивный тип нарушения ФВД и признаки гипервоздушности легких. При КТВР могут выявляться признаки эмфиземы.

К хроническим бронхиолитам можно также отнести бронхиолоцентричный легочный фиброз, развивающийся, в частности, при ГП, а также бронхиолит при гистиоцитозе Х [67, 69].

Патогистологические формы бронхиолита

Острые клеточные бронхиолиты чаще встречаются у детей и характеризуются нейтрофильной, смешанной лимфолейкоцитарной или лимфоидной инфильтрацией в эпителии и стенке бронхиолы, обозначаемой как мезо- или панбронхит [67, 70]. В просветах бронхиол обнаруживают лейкоциты и клеточный детрит. Внутри этой группы бронхиолитов выделяют:

- псевдомембранозный, или острый некротический, бронхиолит (ПМБ);
- гранулематозный бронхиолит (ГБ).

Истинный ПМБ развивается при гриппе, парагриппе, при действии вируса герпеса, а кроме того, при вдыхании SO_2, NO_2, O_3 и других токсических газов и паров в высокой концентрации [67, 71]. Такой же тип бронхиолита возникает при синдроме Мендельсона.

В основе ПМБ лежит повреждение эпителия с развитием некроза с поражением или без поражения базальной мембраны. В клеточном инфильтрате преобладают лейкоциты и/или лимфоциты (рис. 38). Лимфоциты, как правило, преобладают при вирусной инфекции. Фибрин в сочетании с детритом покрывает эпителий бронхиол и заполняет их просвет. Кроме того, фибрин скапливается под базальной мембраной вокруг капилляров.

При повреждении базальной мембраны бронхиол возможно развитие облитерирующего бронхиолита с организующейся пневмонией. Это состояние потенциально обратимо. Если ПМБ не разрешается полностью, то в последующем он трансформируется в хронический облитерирующий бронхит с закрытием просветов бронхиол.

Эозинофильный бронхиолит сопровождает БА, наблюдается при паразитарной инфекции [72]. Он характеризуется наличием секрета и десквамированного эпителия в просвете бронхиол, оголением базальной мембраны и инфильтрацией стенки эозинофилами, тучными и плазматическими клетками, лимфоцитами (рис. 35). При астматическом бронхиолите наблюдается утолщение базальной мембраны в 1,5–2 раза.

Гранулематозный бронхиолит может быть как острым, так и хроническим. Характеризуется развитием туберкулезных, саркоидных, микобактериальных гранулем, реже – гранулем при листериозе и болезни Уиппла в стенках бронхиол с вовлечением в процесс эпителия бронхиол и формированием стеноза просвета на разных уровнях [67, 73].

Также выделяются хронические формы бронхиолита. **Облитерирующий бронхиолит** возникает из острого, если некротический процесс захватывает стенку бронхиолы на всю ее толщину или имеются очаги некроза стенки при мезо- или панбронхите [67, 70]. Организация таких фокальных некрозов приводит к врастанию в просвет фиброзной ткани в виде полипов (рис. 39). При этом в составе полипов имеются макрофаги (часто «пигментированные»), лимфоциты, фибробласты и миофибробласты. Облитерирующий бронхиолит также может начинаться с очагового повреждения эпителия и подслизистой ткани с разрушением базальной мембраны (например, при ГП, реакции «трансплантат против хозяина», аутоиммунных заболеваниях, при хроническом отторжении после трансплантации). Примером такого бронхиолита является т. н. кисетный бронхиолит, как правило встречающийся при ГП и характеризующийся образованием фибробластических фокусов в эпителии и стенках терминальных бронхиол.

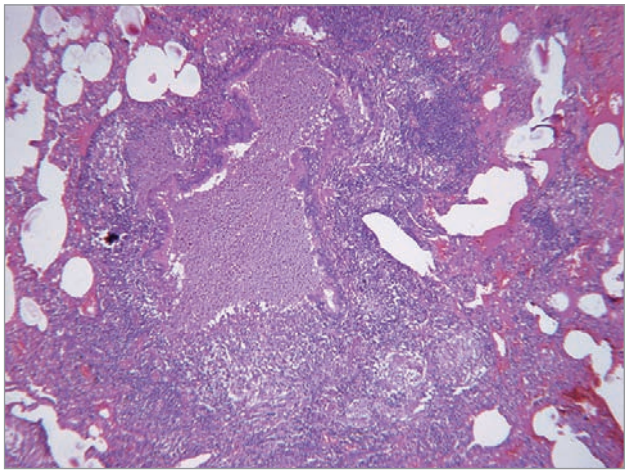


Рис. 38. Некротический бронхиолит. Окраска гематоксилином и эозином

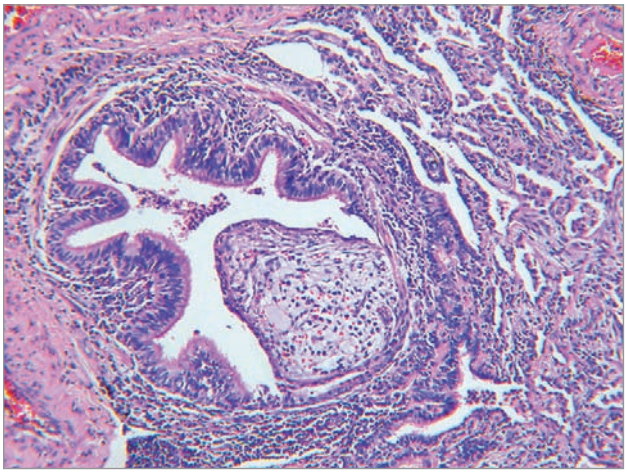


Рис. 39. Полипозный бронхиолит с обструкцией просвета, грануляционная ткань в просвете альвеол. Окраска гематоксилином и эозином

Описанные процессы могут приводит к полной облитерации бронхиол.

Облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией начинается с терминальных бронхиол, впоследствии переходит на респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы и мешочки. Повреждение альвеол происходит в последнюю очередь, процесс никогда не начинается с межальвеолярных перегородок. Такой вариант бронхиолита характеризуется врастанием грануляционной ткани в бронхиолы и альвеолы (см. рис. 24). В альвеолах появляются тельца Массона, в части альвеол скапливаются пенистые макрофаги, встречаются признаки интерстициального фиброза (фокально-узловая форма). В то же время архитектоника респираторной ткани сохраняется довольно долго. Облитерирующий бронхиолит может быть идиопатическим проявлением затяжной пневмонии, возникает при действии лекарств, а также при коллагеновых и аутоиммунных заболеваниях.

Констриктивный бронхиолит связан с продуктивно-склеротическим воспалением, приводящим к развитию фиброзной ткани между эпителиальной выстилкой и мышечной оболочкой бронхиол с последующим сужением просвета и повышением ригидности стенки. В отдельных наблюдениях разрастание фиброзной ткани приводит к полной облитерации просвета.

Респираторный бронхиолит с интерстициальной болезнью легких, по мнению исследователей, развивается у молодых людей – курильщиков не старше 35 лет, начавших курить в возрасте 7–9 лет [73]. Этот вариант заболевания локализуется в бронхиолоальвеолярной зоне, где находятся стволовые и булавовидные клетки, о чем свидетельствует обнаружение маркеров стволовых клеток, протеина С, апопротеина-10 (CC10) [67]. Морфологической основой респираторного бронхиолита является врастающая в респираторные бронхиолы грануляционная ткань при отсутствии некроза эпителия и стенки. Также характерны пигментированные «бурые» макрофаги, обнаруживаемые в просветах бронхиол и альвеол, во врастающей в просвет бронхиол грануляционной ткани, а также в перибронхиолярном интерстиции (рис. 25).

Фолликулярный бронхиолит довольно часто развивается у детей [74]. Его отличает гиперплазия лимфоидной ткани в стенках бронхиол вплоть до образования лимфоидных фолликулов (рис. 40). Лимфоидная инфильтрация стенок бронхиол является основной причиной развития обструкции. По мнению *S.A. Yousem et al.*, фолликулярный бронхиолит может являться составной частью других бронхиолитов [75].

Бронхоцентрический фиброз – сочетание бронхиолита с плоскоклеточной метаплазией эпителия, гладкомышечной метаплазией, перибронхиолярного и мостовидного фиброза. Такая патология наиболее характерна для ГП, может развиваться под действием других поллютантов и ингаляционных агентов и при аутоиммунных процессах.

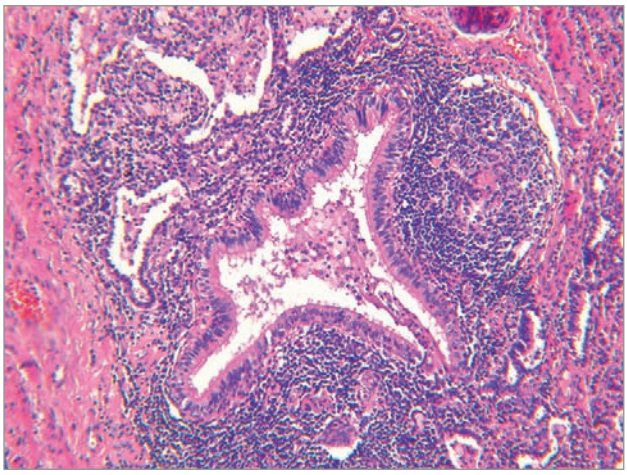


Рис. 40. Фолликулярный бронхиолит с сужением просвета. Окраска гематоксилином и эозином

Диффузный панбронхиолит – заболевание жителей тихоокеанского региона. Характеризуется развитием иммунной реакции, связанной с человеческим лейкоцитарным антигеном *HLA-BW-54* или другими *HLA*-генами 6-й хромосомы [76]. Как правило, у всех пациентов с таким бронхиолитом имеет место бактериальная инфекция. Поражаются оба легких, причем неравномерно. Гистологически стенки бронхиол инфильтрированы лимфоцитами, плазматическими клетками, моноцитами/макрофагами. Возможно развитие фолликулярного бронхиолита, который связан с бактериальной инфекцией. Последняя у пациентов с диффузным панбронхиолитом является, по всей вероятности, не причиной заболевания, а ее следствием: при наличии генетического дефекта не реализуется полноценная иммунная защита от микробной нагрузки.

Разделение хронического бронхиолита на облитерирующий и констриктивный варианты довольно условно. Оба они в конечном итоге могут привести к полной облитерации просвета и развитию центриацинарного фиброза.

Бронхиолит не является нозологической единицей. Различные его формы входят в структуру других заболеваний легких, в т. ч. ХОБЛ. Помимо описанных гистологических вариантов встречаются и другие поражения мелких дыхательных путей. Так, полиповидный облитерирующий бронхиолит может сопровождать бронхолегочную дисплазию, описанную у недоношенных новорожденных. Пылевой бронхиолит является частой профессиональной патологией, обусловленной воздействием смешанной пыли.

Редкие болезни легких

Лангергансоклеточный гистиоцитоз

Лангергансоклеточный гистиоцитоз (гистиоцитоз Х) входит в группу заболеваний, характеризующихся развитием эозинофильных гранулем. В отличие от локальной эозинофильной гранулемы, гистиоцитоз Х относят к диссеминированным болезням легких.

Клетки Лангерганса представляют собой тип регуляторных клеток макрофагальной системы, относящиеся к антиген-презентирующим клеткам. В норме такие гистиоциты обнаруживают в коже, слизистых оболочках, легких, тимусе, тимус-зависимых зонах лимфатических узлов и селезенки. Изменения антиген-презентирующих функций макрофагов приводит к накоплению иммунных комплексов, их отложению в стенках сосудов и терминальных бронхиол, а также к активации макрофагальной системы. Отмечают связь описанных изменений с курением [12].

Микроскопически заболевание характеризуется наличием характерных гранулем, как правило, звездчатой формы, распространяющихся вдоль альвеолярных септ. Эти гранулемы состоят из гистиоцитов, эозинофилов, плазматических клеток, лимфоцитов. Несмотря на название «эозинофильная гранулема», наличие эозинофилов в гранулеме не обязательно. Диагноз основывается на обнаружении скоплений гистиоцитов, которые представляют собой клетки с округлым, иногда складчатым ядром, невыраженными ядрышками и скудной, слегка эозинофильной цитоплазмой с нечеткими клеточными границами. При активном процессе такие клетки образуют гнездовидные скопления. Даже при наличии характерных звездчатых гранулем диагноз может быть подтвержден, только если будут обнаружены клетки Лангерганса (рис. 41, 42). Кроме интерстициального поражения для гистиоцитоза Х характерно скопление альвеолярных макрофагов в просвете альвеол. Таким образом, эта реакция напоминает изменения, наблюдающиеся при ДИП. Макрофаги, обнаруживаемые в альвеолах, обычно заполнены гранулярным веществом бурого или золотистого цвета. Скопления пигментированных макрофагов не специфичны и обычно располагаются вблизи гранулем, в фокусах фиброза или воспаления. Часто гистиоцитоз Х сопровождается развитием респираторного бронхиолита, при котором выявляют скопление пигментированных макрофагов в просвете дистальных бронхиол и прилежащих альвеол, что, по-видимому, связано с курением [6].

Помимо гранулем возможно обнаружение очаговых разрастаний фиброзной ткани в просвете альвеол. Впоследствии такие изменения приводят к образованию «сотового» легкого.

В участках гранулематозных изменений имеют место пролиферация интимы легочных артерий и инфильтрация их стенок эозинофилами или мононуклеарами. Это следует расценивать как вторичный реактивный васкулит.

Подтверждение диагноза гистиоцитоза Х возможно с помощью трансмиссионной электронной микроскопии, выявляющей в описанных клетках т. н. гранулы Бирбека, или Х-тельца. Для электронно-микроскопического анализа можно использовать как ткань легких, полученную при биопсии, так и клетки бронхоальвеолярного лаважа.

В последнее время альтернативой электронно-микроскопическому исследованию выступают иммуногистохимические методы. Клетки Лангерганса окрашиваются положительно при использовании антител анти-CD1a или антител к белку S-100. Следует, однако, помнить, что единичные клетки Лангерганса можно обнаружить при различных воспалительных заболеваниях легких и даже в норме [7].

Дифференциальную диагностику следует проводить с такими заболеваниями, как эозинофильная пневмония, ДИП и ОИП, а также с реактивным эозинофильным плевритом у лиц, страдающих спонтанными пневмотораксами, которые могут быть обусловлены различными причинами, в т. ч. эозинофильной гранулемой.

Лимфангиомиоматоз легких

Лимфангиомиоматоз легких (ЛАМ; лимфангиолейомиоматоз легких) – редкое заболевание, характеризующееся бессистемной (неупорядоченной) пролиферацией гладких мышц в интерстиции легких. При этом возможно внелегочное поражение лимфатических сосудов или торакальных или абдоминальных лимфоузлов. Заболевание описано только у женщин, чаще всего в репродуктивном возрасте,

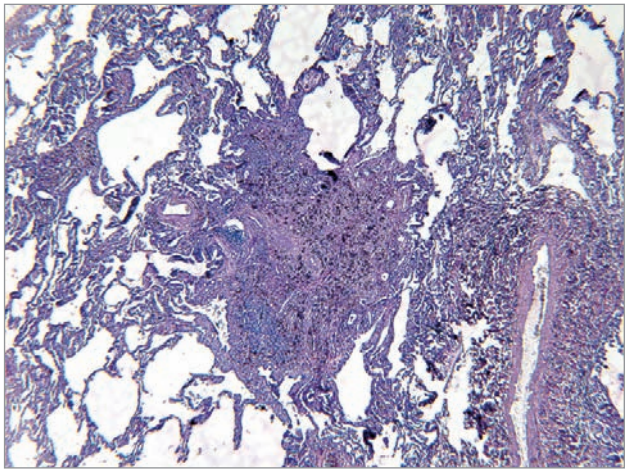


Рис. 41. Гранулема звездчатой формы. Окраска гематоксилином и эозином

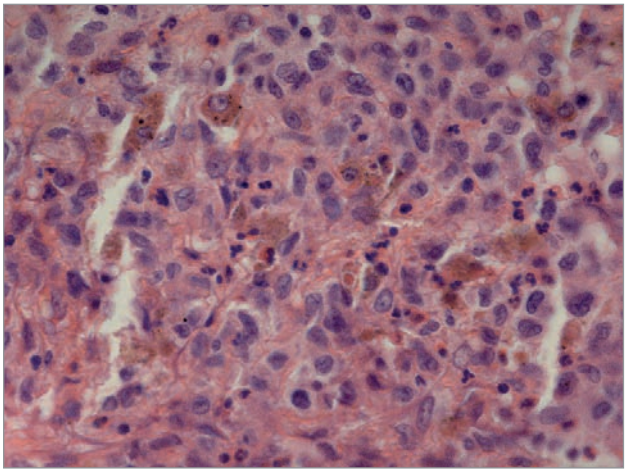


Рис. 42. Эозинофилы, гистиоциты и лимфоциты в гранулеме. Окраска гематоксилином и эозином

однако задокументированы редкие наблюдения заболевания в менопаузе [12].

Патогенез изучен недостаточно. Высказываются предположения о генетической детерминированности. Некоторые авторы относят ЛАМ к многофокусным гамартомным поражениям, в прогрессировании которых важную роль играют женские половые гормоны. Течение заболевания неуклонно прогрессирующее. Активизация процесса отмечается во время беременности и родов, а также в случае приема контрацептивных препаратов.

Макроскопически ЛАМ характеризуется наличием беспорядочно расположенных узелков, возможно развитие микрокистозных сотоподобных изменений. Хотя «лимфо-» предполагает поражение преимущественно лимфатической системы, пролиферация гладких мышц возможна и в других участках. Тонкие мышечные волокна обнаруживаются вокруг бронхиол, артерий, вен, лимфатических протоков, в межальвеолярных перегородках и плевре. Типичным для ЛАМ считают образование мелких воздушных кист с узелками гладкомышечной пролиферации (рис. 43), по крайней мере, в стенках этих образований. Предполагают, что они образуются вследствие воздушной ловушки в бронхиолах, сдавленных в результате пролиферации гладких мышц. Нарушение структуры эластических волокон в участках гладкомышечных разрастаний также может быть причиной образования таких кист. При длительно текущем заболевании возможно скопление гемосидерина, вследствие сдавления мелких вен. В таких случаях может происходить отложение железа с развитием гранулематозной реакции (т. н. эндогенный пневмокониоз). В редких случаях наблюдаются небольшие скопления округлых или овальных клеток, которые в специальной литературе описываются как миобластические фокусы, – как полагают, они происходят из гладких мышц [7].

Процесс пролиферации гладких мышц может захватывать и лимфатическую систему грудного или брюшного отделов. При этом наблюдается замещение паренхимы лимфоузлов, сдавление которых способно приводить к развитию хилоторакса.

Легочный альвеолярный протеиноз

Легочный альвеолярный протеиноз (легочный альвеолярный липопротеиноз, легочный альвеолярный фосфолипопротеиноз) – редкое заболевание, характеризующееся накоплением в альвеолах белково-липидного вещества и прогрессирующей дыхательной недостаточностью. Встречается как самостоятельная форма или может быть связано с другими патологиями, такими как иммунодефицитные состояния (СПИД, лечение цитотоксичными препаратами), опухоли (лейкозы, лимфомы, иногда солидные опухоли), воспалительные заболевания, вызванные различными инфекционными агентами (*Pneumocystis jirovecii, Cryptococcus neoformans* и др.)

Патогенез альвеолярного протеиноза остается неизвестным. Существующие гипотезы связывают возникновение заболевания с дефектом альвеолярного клиренса, выработкой избыточного количества сурфактанта, не обладающего поверхностно-активными свойствами, альвеолоцитами II типа. Возможно сочетание этих причин.

Макроскопически на поверхности легких определяются плотные серовато-белые бугорки в виде зерен. Гистологически обнаруживают альвеолы, заполненные эозинофильным гранулярным веществом, обычно ШИК-положительным (рис. 44). Нередко в альвеолах встречаются вакуолизированные пенистые макрофаги. На фоне эозинофильного вещества могут быть видны двоякопреломляющие кристаллы, вероятно, холестериновой природы. Характерна гиперплазия А-II, которые принимают кубоидальную форму. Как правило, архитектоника легочной ткани не изменена, однако в отдельных наблюдениях описанные изменения сопровождались интерстициальным фиброзом. Выраженные воспалительные изменения и наличие паренхиматозных очагов некроза свидетельствуют об инфекционном

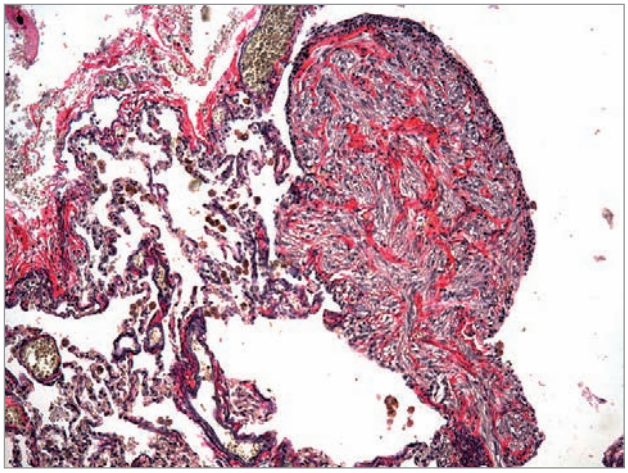


Рис. 43. Типичный гладкомышечный узелок в легочной ткани при лимфангиолейомиоматозе. Окраска по Верхофф–Ван-Гизону

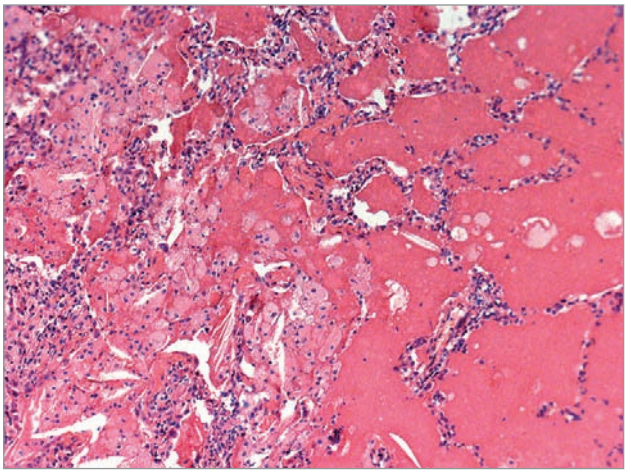


Рис. 44. Эозинофильное вещество и кристаллы в альвеолах при альвеолярном протеинозе. Окраска гематоксилином и эозином

осложнении. Дифференциальную диагностику следует проводить с отеком легкого, при котором обнаруживают эозинофильное вещество – в этом случае оно гомогенное, в отличие от состояния при протеинозе, не имеет гранулярной структуры, также не характерно наличие кристаллов и пенистых клеток. Следует дифференцировать заболевание с пневмоцистной пневмонией, при этом выполнение окраски метамином серебра по Гомори позволяет выявить микроорганизмы [12].

Врожденные (генетические) нарушения в легких

Легкие повреждаются первично при ряде генетических заболеваний или вторично – при нарушении функциональной активности клеток, дефектах соединительной ткани или вследствие инфекций [77].

Среди генетически обусловленных заболеваний наиболее распространены α_1-антитрипсиновая недостаточность, муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, семейный идиопатический фиброз, жировой протеиноз, недостаток сурфактанта (проявляющийся альвеолярным протеинозом), трахеобронхомегалия, синдром Вильямса–Кемпбелла с развитием бронхоэктазов (табл. 2).

Врожденная патология легких включает в себя: бронхогенные кисты, экстралобарную секвестрацию, кистозную аденоматоидную мальформацию, легочную лимфангиоэктазию, полиальвеолярные доли, гипервоздушность отделов (табл. 3).

Таблица 2. Генетически обусловленные заболевания с первичным поражением легких

Заболевание	Хромосома	Патогенез	Патология легких
α_1-антитрипсиновая недостаточность	14q32.1/АД	Протеазно-антипротеазный дисбаланс	Панацинарная эмфизема
Цилиарная дискинезия	Неизвестно/АР	Нарушение мукоцилиарного клиренса	Респираторные инфекции; бронхоэктазы
Муковисцидоз	7q31.2/АР	Нарушение транспорта хлора	Респираторные инфекции; бронхоэктазы
Семейный идиопатический фиброз	Неизвестно/АР	Неизвестно	Диффузный фиброз
Липопротеиноз (болезнь Урбаха–Вейта)	1q21/АР	Отложение липопротеина в верхних дыхательных путях вызывает утолщение слизистой и бронхиальной обструкции	Гиалинизированные или гранулярные отложения в подслизистой оболочке трахеи и бронхов
Дефицит сурфактанта	2p12-p11.2	Нарушение функции сурфактанта	Альвеолярный протеиноз
Трахеобронхомегалия (синдром Мунье–Куна)	Неизвестно/АР	Мешотчатые выпячивания между кольцами хряща вследствие атрофии эластических и гладких мышц приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса	Повторные респираторные инфекции
Синдром желтых ногтей	Неизвестно/неизвестно	Гипоплазия или обструкция лимфатических протоков, повышенная проницаемость сосудов	Плевральный выпот; бронхоэктазы; повторные респираторные инфекции
Синдром Вильямса–Кемпбелла	Неизвестно/неизвестно	Дефицит хрящевого каркаса субсегментарных бронхов с коллапсом альвеол	Бронхоэктазы; повторные легочные инфекции

Таблица 3. Патология врожденной кистозной болезни легких

Заболевание	Патология
Бронхогенные кисты	Кисты с фиброзно-мышечными стенками, с наличием хряща, выстланные псевдостратифицированным цилиндрическим эпителием, заполненные жидкостью
Внелегочная секвестрация	Легочная паренхима вне плевральной полости, кровоснабжение обычно системное
Врожденная кистозная аденоматоидная трансформация:	
тип I (65%)	Множественные кисты ≤ 10 см, выстланные псевдостратифицированным цилиндрическим эпителием, возможно наличие желез и хряща, скелетная мускулатура отсутствует
тип II (25%)	Однообразные кисты ≤ 2,5 см, выстланные кубическим или цилиндрическим эпителием, отсутствие желез и хряща, гладкая мускулатура – в 5%
тип III (10%)	Кисты ≤ 0,5 см, высланные кубическим эпителим, отсутствие хряща, желез, гладких мышц
Врожденная долевая гипервоздушность	Гипервоздушность дистальных отделов
Полиальвеолярная доля	Рост количества неизмененных альвеол с увеличением объема доли
Лимфангиоэктазия легких	Расширение септальных и субплевральных лимфатических протоков

Заключение

Патология трахеи, бронхов и респираторной ткани связана с действием множества факторов. При различной патологии в процесс в большей или меньшей степени вовлекаются различные отделы легких, содержащих огромное число специализированных клеток. Патологические изменения, происходящие в этом уникальном органе, могут развиваться на клеточном, тканевом и органном уровнях. Патологоанатомическая диагностика заболеваний легких основывается на макро- и микроскопическом исследовании с использованием световой, электронной, флюоресцентной микроскопии и с привлечением современных методов иммуногистохимии. Однако следует помнить, что зачастую для правильного установления диагноза следует учитывать клинические данные, а также результаты функциональных, рентгенологических и лабораторных методов исследования.

Литература

1. Lawen A. Apoptosis-an introduction. Bioessays 25: 888–896, 2003. DOI: 10.1002/bies.10329

2. Wyllie A.H. Apoptosis: An overview. Br Med Bull 53: 451–465, 1997. DOI: 10.1002/bies.10329

3. Kanduc D, Mittelman A, Serpico R, et al. Cell death: Apoptosis versus necrosis (review). Int J Oncol 2002; 21: 165–170. DOI: https://doi.org/10.3892/ijo.21.1.165

4. Давыдовский И.В. Общая патология человека. М., Медгиз. 1961. 125–143, 301–358.

5. Nishimura S. L., Finkbeiner W.E. General Features of Respiratory Pathology. In: Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 4th ed.

6. Thurlbeck W.M. Pathology of Lung. 2nd ed. / ed. W.M. Thurlbeck, A.M. Chung. New York: Thieme MedicalPublishes Inc., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1995.

7. Dail D.H., Hammer S.P. Pulmonary pathology. 2nd ed. New York; Budapest: Springer Verlag, 1993. 110–114.

8. Wright JL: Diseases of the small airways. Lung 179: 375–396, 2001. DOI: 10.1007/s004080000074

9. Auerbach O, Stout AP, Hammond EC, et al: Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. N Engl J Med 265: 253-267, 1961. DOI: 10.1056/NEJM196108102650601.

10. Leske V, Lazor R, Coetmeur D, et al: Tracheobronchopathia osteochondroplastica: A study of 41 patients. Medicine (Baltimore) 80:378-390, 2001. DOI: 10.1097/00005792-200111000-00004

11. Черняев А.Л, Белевский А.С., Самсонова М.В. Остеохондропластическая трахеобронхопатия. Пульмонология 1994; 2: 79–81.

12. Katzenstein A.-L. Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung diseases. 3rd ed. W.B. Saunders Company, 1997.

13. Valdes-Dapena MA, Nissim JE, Arey JB, et al. Yellow pulmonary hyaline membranes. J Pediatr 89: 128–130, 1976. DOI: 10.1016/s0022-3476(76)80947-x.

14. Kunze WP: Senile pulmonary amyloidosis. Pathol Res Pract 164: 413–422, 1979. DOI: 10.1016/S0344-0338(79)80058-8.

15. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия легких. Атлас / Гл. ред. серии РРО А.Г. Чучалин. 2-е изд., испр. и доп. М.: Атмосфера, 2011.

16. Чучалин А.Г. Синдром острого повреждения легких. Пульмонология 2007; 1: 5–11.

17. Colby T.V. Bronchiolitis: Pathological considerations. Am J Clin Pathol 109: 101–109, 1998. DOI: 10.1093/ajcp/109.1.101.

18. Gralinski L.E., Bankhead A. 3rd, Jeng S. et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. mBio. 2013; 4(4): pii e00271–13.

19. Li K., Wohlford-Lenane C., Perlman S. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. J Infect Dis 2016; 213(5): 712–722.

20. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A. et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. Lancet Infect. Dis. 2020. Published online June 8, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5.

21. Zhang H, Zhou P, Wei Y, et al. Histopathologic changes and SARS–CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. Ann Intern Med. 2020; [Epub ahead of print 12 March 2020]. DOI: https://doi.org/10.7326/M20-0533.

22. Schaller T., Hirschbühl K., Burkhardt K. et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. Research letter. JAMA. Published Online: May 21, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.8907.

23. Edler C., Schröder A.S., Aepfelbacher M. et al. Dying with SARS-CoV-2 infection—an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. International Journal of Legal Medicine. DOI: https://doi.org/10.1007/s00414-020-02317-w.

24. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. NEJM.org. May 21, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.

25. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. J Clin Virol 2020; 127: 104362. [PMID: 32305883]. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104362

26. Черняев А.Л., Зайратьянц О.В.2 Келли Е.И. и др. Патологическая анатомия гриппа A/H1N1. Архив патологии 2010; 3 (72): 3–6.

27. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Travis W.D., Costabel U., Hansell D. et al.; on behalf of the ATS/ERS. Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med, Vol 188, Iss. 6, 733–748, Sep 15, 2013.

28. Raghu G., Remy-Jardin M., Myers JL et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2018;198 (5): e44–e68. DOI: http://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST. PMID: 30168753.

29. Katzenstein A.L., Mukhopadhyay S., Myers J.L. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. Hum Pathol. 2008; 39(9): 1275–1294.

30. Flaherty K.R., Travis W.D., Colby T.V. et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2001; 164: 1722–1727. DOI: 10.1164/ajrccm.164.9.2103074.

31. Davison AG, Heard BE, McAllister WAC, Turner-Warwick ME. Cryptogenic organizing pneumonitis. Q. J. Med. 1983; 207: 382–394.

32. Kitaichi M. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). In: Takishima T, ed. Basic and clinical aspects of pulmonary fibrosis. Boca Raton, FL: CRC Press; 1994. 463–488.

33. Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. Am. J. Surg. Pathol. 1986. 10: 256–267.

34. Yousem SA, Colby TV, Gaensler EA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease and its relationship to desquamative interstitial pneumonia. Mayo Clin. Proc. 1989; 64: 1373–1380.

35. Katzenstein AL. Idiopathic interstitial pneumonia: classification and diagnosis. In: Churg A, Katzenstein A-LA, ed. The lung. Current concepts. 1st edition. Chapter 1. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. 1–31.

36. Nicholson AG, Wotherspoon AC, Diss TC et al. Reactive pulmonary lymphoid disorders. Histopathology 1995; 26: 405–412. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1995.tb00247.x.

37. Raghu G., Remy-Jardin M., Ryerson C. J. et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am. J. Respir. Crit Care Med. 2020; 202(3): e36–e69. DOI: https://doi.org/10.1164/rccm.202005-2032ST.

38. Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA. et al. Executive summary: diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2021; 160(2): 595–615. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.03.067. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33865835.

39. Thurlbeck WM, Wright JL. Chronic Airflow Obstruction. Hamilton, Ontario: BC Decker, 1999.

40. Popper H.H. Pathology of lung disease. Morphology – Pathogenesis – Etiology. 2nd ed. Springer Nature Switzerland AG 2021. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-55743-0.

41. Есипова И.К. Легкое в патологии. Новосибирск: Наука, Сиб. отд., 1975.

42. Lumsden A.B., McLean A., Lamb D. Goblet and Clara cells of human distal airways. Evidence for smoking induced changes in their number. Thorax 1984; 39: 844–849. DOI: 10.1136/thx.39.11.844

43. Dalen JE, Haffajee CI, Alpert JS, et al. Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction. N Engl J Med 1977; 296: 1431–1435. DOI: 10.1056/NEJM197706232962503.

44. Sabatine MS, Oelberg DA, Mark EJ, et al. Pulmonary cholesterol crystal embolization. Chest 1997; 112: 1687–1692. DOI: 10.1378/chest.112.6.1687.

45. Coombs RRA, Gell PGH: Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ (ed.): Clinical aspects of immunology, 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1975. 761–781.

46. Johannsson SGO: Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. Lancet 1967; 2: 951–953. DOI: 10.1016/s0140-6736(67)90792-1.

47. Wild LG, Lopez M. Occupational asthma caused by high-molecular-weight substances. Immunol Allergy Clin North Am 2003; 23: 235–250. DOI: 10.1016/s0889-8561(02)00083-8.

48. Koffler D, Sandson J, Carr R, et al. Immunologic studies concerning the pulmonary lesions in Goodpasture's syndrome. Am J Pathol 1969; 54: 293–305.

49. Daniele RP. The lungs: Response to immune injury. In: Daniele RP (ed.): Immunology and immunologic diseases of the lung. Boston: Blackwell Scientific, 1988. 187–191.

50. Stewart S. Lung pathology. In: Lung transplantation. The European Respiratory Monograph. Vol. 8. Monograph 26. 2003. 143–157.

51. Yousem SA. The histological spectrum of pulmonary graft-versus-host disease in bone marrow transplant recipients. Hum Pathol 1995; 26: 668–675. DOI: 10.1016/0046-8177(95)90174-4.

52. Travis W.D. Vasculitis. In: Dail and Hammar's Pulmonary Pathology. 3rd ed. / Ed. Philip T. Cagle, Armando E. Fraire, Joseph F. Tomashefski, Jr., Carol F. Farver. Springer Science+Business Media, LLC, 2008.

53. Sochor FM, Mallory GK. Lung lesions in patients dying of burns. Arch Pathol Lab Med 1963; 75: 303–308.

54. Uttley KFM. Death from cold. N Z Med J 1961; 47: 427–434.

55. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. М.: Медицина. 1985.

56. Hultgren HN. High-altitude pulmonary edema: Current concepts. Annu Rev Med 1996; 47: 267–284. DOI: 10.1146/annurev.med.47.1.267.

57. Исхаки Ю.Б., Жаворонков А.А., Ростовщиков А.С. Дыхательные пути и высокогорье. Душанбе: Ирфон, 1989.

58. Миррахимов М.М. Человек и горы. М.: Знание, 1978. 40–60.

59. Churg A, Green FHY (ed.). Pathology of occupational lung disease. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. Erasmus J, Erasmus J, McAdams HP, Rossi SE: Drug-induced lung injury. Semin Roentgenol 37: 72–81, 2002.

60. Rossi SE, Erasmus J, McAdams HP. Drug-induced lung injury. Semin Roentgenol 2002; 37: 72–81.

61. Власов П.А., Квачева Ю.В. Патология легких при остром радиационном поражении. В кн: Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС / Под ред. А.Г. Чучалина, А.Л. Черняева, С. Вуазена. М.: Грант, 1998. 65–75.

62. Epler G.R., Colby T.V., McLoud T.C. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. N. Engl. J. Med. 1985; 312: 152. DOI: 10.1056/NEJM198501173120304.

63. Чучалин А.Г., Черняев А.Л. Бронхиолиты: классификация, клиническая картина, патологическая анатомия. Тер. архив 2003; 78 (9): 69–73.

64. King T.E.Y. Bronchiolitis obliteralis. Lung 1989; 167: 69–93. DOI: 10.1007/BF02714935.

65. Burke C.M., Theodore J., Dawking K.D. et al. Post transplantant obliterative bronchiolitis and other late lung sequelae in human heart-lung transplantation. Chest 1984; 86: 824–829. DOI: 10.1378/chest.86.6.824.

66. Chang H., Wang J.S., Tseng H.H. et al. Histopathological study of Sauropsus androgynus-associated constrictive bronchiolitis obliterans: a new cause of constrictive bronchiolitis obliterans. Am. J. Surg. Pathol. 1997; 21: 35–42. DOI: 10.1097/00000478-199701000-00004.

67. Popper H.H. Pathology of lung. Morphology-Pathogenesis-Etiology. Berlin Heidelberg: Spriner of Verlag, 2017. 7–20, 84–102. DOI: 10.10007/978-3-662-504491-8_7.

68. Colby T.V. Bronchiolitis. Pathologic considerations. Am. J. Clin Pathol. 1998; 109: 101–109. DOI: 10.1093/ajcp/109.1.101.

69. Travis W.D., Colby T.V., Koss M.N. et al. Non-Neoplastic disorder of the lower respiratory tract. Atlas of nontumor pathology 2002: 368–380.

70. Есипова И.К. Легкое в патологии. Новосибирск: Наука, Сиб. отд., 1975.

71. Wang B., Peng Z., Zhang X. et al. Particulate matter, sulfur dioxide, and pulmonary function in never–smoking adults in Chongqing, China. Int. J. Occup. Environ. Health. 1999; 5: 14–19. DOI: 10.1179/oeh.1999.5.1.14.

72. Takayanagi N., Kanazawa M., Kawabata Y., Colby T.V. Chronic bronchiolitis with associated eosinophilic lung disease (eosinophilic bronchiolitis). Respiration 2001; 68: 319–322. DOI: 10.1159/000050518.

73. Niewhner D ., Kleinerman J., Rice D. Pathologic changes in peripheral airways of young cigarette smokers. N. Engl. J. Med. 1974; 291: 755–758. DOI: 10.1056/NEJM197410102911503.

74. Kinane T.B., Mansell A.L., Zwerdling R.G. et al. Follicular bronchiolitis in the pediatric population. Chest 1993; 104(4): 1183–1186. DOI: 10.1378/chest.104.4.1183.

75. Yousem S.A., Colby T.V., Carrington C.B. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. Am. Rev. Respir. Dis. 1985; 131: 770–777. DOI: 10.1016/0046-8177(95)90174-4.

76. Sugiyama Y. Diffuse panbronchiolitis. Clin Chest Med 1993; 14: 765–772.

77. Stocker J.T. Congenital and developmental diseases. In Dail DH, Hammar SP (eds.): Pulmonary Pathology (2nd ed). New York: Springer-Verlag, 1994. 155–190.

Информация об авторах

Черняев Андрей Львович – д. м. н., профессор, зав. отделом фундаментальной пульмонологии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; ведущий научный сотрудник ФГБНУ «НИИ морфологии человека»; профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел: (495) 465-58-59; e-mail: cheral12@gmail.com (ORCID: *http://orcid.org/0000-0002-0158-7056*)

Самсонова Мария Викторовна – д. м. н., зав. лабораторией патологической анатомии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы; тел: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: *http://orcid.org/0000-0001-8170-1260*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-299-317

ГЛАВА 2. РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ

В.А. Невзорова, Т.А. Бродская, Л.Г. Присеко

CHAPTER 2. ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN DEVELOPMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY CONDITIONS

Vera A. Nevzorova, Tat'yana A. Brodskaya, Lyudmila G. Priseko

Существуют несомненные доказательства участия сосудистого эндотелия в развитии местных и системных эффектов при воздействии патогенных частиц и газов в реализации всего каскада патогенетических событий при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Механизмы повреждения кровеносных сосудов продуктами горения табака в настоящее время активно изучаются и в целом описываются как достаточно универсальные. Доказана корреляция между интенсивностью курения табака и снижением функции легких [1]. В целом, последовательность событий, изменяющих функциональные свойства эндотелия, можно описать следующим образом. Повреждающие факторы (различные по характеру, интенсивности и продолжительности) активируют и/или повреждают эндотелий, постепенно истощая его компенсаторные возможности и приводя к аномальному (измененному) ответу на одни и те же повреждающие факторы и даже на обычные раздражители. Это приводит к длительной вазоконстрикции, повышению уровня адгезии и свертываемости, ослаблению барьерной функции, усилению клеточной пролиферации и ряду других последствий с определенной патофизиологической реализацией: росту напряжения сдвига на эндотелии (сосудистой гипертензии), отеку, утрате геометрии или ремоделированию сосудов и др.

Эндотелий справедливо считается связующим звеном «порочного круга» сосудистой дисфункции при ХОБЛ, которая наблюдается как на локальном, так и на системном уровне [1]. При кратковременном действии повреждающих агентов эндотелий выполняет защитную функцию, но при продолжительном повреждении начинает играть ключевую роль в патогенезе целого ряда системных эффектов за счет переключения активности эндотелиальных клеток на синтез оксидантов, вазоконстрикторов, агрегантов и тромбогенных факторов, приводя к эндотелиальной дисфункции (ЭД). Безусловно важным фактором инициации ЭД является **воспаление**. ЭД может развиваться вследствие активной трансэндотелиальной миграции нейтрофилов, которая регулируется мембранным белком MAC-1 и его взаимодействием с молекулой межклеточной адгезиии-1 (*intercellular adhesion molecul* – ICAM-1) на поверхности эндотелиальных клеток. Обнаружено, что при ХОБЛ высокий уровень ICAM-1 в сыворотке крови обратно пропорционально связан со снижением легочной функции и развитием эмфиземы [2]. Другая молекула клеточной адгезии, ELAM-1 (*endothelial-leukocyte adhesion molecule-1*), обеспечивает адгезию лейкоцитов (нейтрофилов, моноцитов и субпопуляции Т-клеток) к активированному сосудистому эндотелию в начальных фазах воспаления, а повышение ее сывороточного уровня отмечено у пациентов с ХОБЛ [3]. Помимо усиления транэндотелиальной миграции нейтрофилов значимую роль в нарушении целостности эндотелиальной выстилки сосудов при ХОБЛ играет усиление процессов апоптоза эндотелиальных клеток. Это происходит за счет блокады сосудистого эндотелиального фактора роста (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) [4], активации трансмембранного регулятора муковисцидоза (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* – CFTR) и антипротеазы SERPINF1, которая действует как ингибитор ангиогенеза, вызывая апоптоз эндотелиальных клеток [5]. Также установлено, что к прямому повреждению клеток и апоптозу могут приводить и активные формы кислорода (АФК), образующиеся в процессе окислительного стресса при ХОБЛ [4]. Об эндотелиальном апоптозе косвенно свидетельствует высокий уровень циркулирующих эндотелиальных микрочастиц (*endothelial microparticles* – EMPs) у пациентов с ХОБЛ. EMPs представляют собой небольшие везикулы, высвобождаемые из поврежденных или апоптотических эндотелиальных клеток, которые могут использоваться для измерения ЭД [6]. Показано, что у курильщиков содержание циркулирующих EMPs увеличивается уже на ранних стадиях ХОБЛ; у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ регистрируют высокий уровень EMPs, ассоциированный с прогрессирующем снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) [6, 7]. Устойчивыми и воспроизводимыми маркерами **системного воспаления** и сосудистой дисфункции при ХОБЛ признаются такие показатели, как повыше-

ние концентрации циркулирующих CD8+, интерлейкинов (IL)-6, -8, -1β, фактора некроза опухоли (TNF)-α, ICAM-1, E-селектина и острофазовых белков, включая С-реактивный белок (СРБ) [1, 6]. Рост концентрации СРБ играет важную роль в прогрессировании атеросклероза у больных ХОБЛ и является предиктором сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [8].

Большое значение в восстановлении эндотелиального слоя и поддержании его нормальной функции имеют предшественники эндотелиальных клеток (*endothelial progenitor cells* – EPCs). Они являются полипотентными стволовыми клетками и мобилизуются из костного мозга в циркулирующую кровь [9, 2]. На ранних этапах развития ЭД регистрируется повышение уровня EPCs. Предполагается, что сосудистое повреждение стимулирует выпуск EPCs из костного мозга как защитную реакцию организма, однако при развитии системной патологии продукция этих клеток истощается. У пациентов с ХОБЛ количество циркулирующих EPCs снижено [9]. Установлено, EPCs при ХОБЛ функционально неполноценные и их способность к мобилизации и восстановлению эндотелия резко ограничена, что продемонстрировано в экспериментах на животных и в клинических исследованиях [10]. Также показано, что низкий уровень циркулирующих EPCs является предиктором будущих сердечно-сосудистых событий [11], в т. ч. связанных с развитием клонального гемопоэза с неопределенным потенциалом [12].

ЭД во всем многообразии вносит значительный вклад в патогенез ХОБЛ начиная с ранних стадий заболевания [1, 13–15]. Тяжесть ЭД зависит от степени заболевания и связана со снижением $ОФВ_1$ и частыми обострениями [1, 15]. Проявления ЭД на ранних стадиях ХОБЛ наблюдаются в различных сосудистых бассейнах, включая сосуды малого и большого круга кровообращения [16, 17]. Установлено влияние ЭД на ухудшение переносимости физических нагрузок и потерю мышечной массы у пациентов с ХОБЛ [18], а также на риск развития ССО и хронической сердечной недостаточности [19–21].

Эндотелий участвует в развитии местных и системных эффектов как при воздействии табачного дыма, так и в дальнейшем – при формировании ХОБЛ [15]. Каскад событий, приводящих к изменению функциональных свойств эндотелия, инициируется избыточной активацией эндотелий-зависимых субстанций с постепенным истощением компенсаторных возможностей эндотелия и его искаженным ответом как на эти же повреждающие факторы, так и на обычные стимулы. Часть эффектов, в частности связанных с ренин-ангиотензиновой системой и участием эндотелия в процессах воспаления, имеют не только местное, но и системное значение [22]. На рис. 1 показаны место и роль функционального дисбаланса эндотелий-зависимых механизмов в патогенезе ХОБЛ (адаптировано по [15]).

Одним из значимых факторов инициации и усугубления ЭД при ХОБЛ является **оксидативный стресс**



Рис. 1. Курение, ХОБЛ и эндотелиальная дисфункция (по Nevzorova V., Brodskaya T., Zakharchuk N., 2018 [15])

(ОС) [23]. Ткань легких в большом количестве содержит субстрат перекисного окисления липидов – ненасыщенные жирные кислоты, продукты окисления которых стимулируют активность протеинкиназы-С, высвобождение кальция, снижают синтез оксида азота (NO), нарушают эндотелий-зависимую вазодилатацию, дезориентирует механизмы репликации эндотелиальных клеток и ангиогенеза, индуцируют апоптоз. Главными участниками ОС являются АФК – небольшие молекулы с исключительной реактивностью, обеспечиваемой наличием неспаренного электрона на внешнем электронном уровне. Наиболее важными из них являются гидроксильный радикал (OH^-), супероксидный анион-радикал (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), нитратный радикал (NO_3) и пероксинитрит ($ONOO^-$). АФК постоянно образуются в живой клетке как продукты нормального метаболизма кислорода и выступают медиаторами важных внутриклеточных сигнальных путей. Нормальные функции АФК включают в себя индукцию иммунной системы, мобилизацию систем ионного транспорта, запуск процессов программируемой клеточной смерти (апоптоза). АФК регулируют тонус сосудов путем влияния на эндотелий-зависимое расслабление, которое зависит от равновесия между O^{-2} и NO. Поскольку O^{-2} захватывает NO с образованием пероксинитрита $ONOO^-$, то в условиях усиленной генерации O^{-2}, характерных для ОС, равновесие смещается от вазодилататорного эффекта NO в сторону повреждающего действия $ONOO^-$. Химические реакции с участием $ONOO^-$ вызывают апоптоз сосудистых эндотелиоцитов, стимулирование воспалительных процессов, снижение механизмов защиты от других свободных радикалов, участвуют в перепрограммировании фенотипов гладкомышечных клеток и способствуют их пролиферации и гипертрофии. В больших количествах АФК способны разрушать такие биологически важные молекулы, как липиды, нуклеиновые кислоты и белки, что приводит к повреждению клеток и нарушению внутри- и внеклеточного гомеостаза.

Вклад курения в развитие ОС доказывается тем, что во время одной затяжки сигареты в легкие курильщика попадает множество молекул свободных радикалов, образующихся во время сгорания табака [24]. В свою очередь, в выдыхаемом воздухе у пациентов с ХОБЛ на фоне курения увеличивается концентрация H_2O_2, продуктов перекисного окисления липидов (8-изопростана, 4-гидроксиноненала и малондиальдегида), лейкотриена В4 и миелопероксидазы, особенно при обострении заболевания [25]. В пользу системного характера ОС при ХОБЛ свидетельствует факт повышенного содержания продуктов перекисного окисления липидов как в дыхательной, так и в скелетной мускулатуре.

Помимо активации ОС, в развитии ЭД при респираторной патологии задействовано изменение в системе антиоксидантов в виде нарушения ферментативных и неферментативных механизмов. К основным составляющим ферментативных механизмов относятся супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза-1, а неферментативных – глутатион, мочевая кислота, витамины С и Е. Основным антиоксидантом является супероксиддисмутаза, концентрация которой в норме на 2 порядка превышает содержание NO. Это создает препятствие для образования пероксинитрита $ONOO^-$, поэтому при физиологических условиях антиоксидантная система справляется с устранением избыточного синтеза O_2^-. Продемонстрировано, что курение сопровождается потерей фермента глутатионпероксидазы-1 в легких и способствует локальному воспалению в легочной ткани, а использование препарата эбселена, синтетического аналога глутатионпероксидазы, снижает его активность. При ХОБЛ наблюдается дисбаланс в системе антиоксидантов: в бронхоальвеолярной жидкости уменьшается содержание витамина С, глутатиона и глутатионпероксидазы-1 [25]. Помимо участия в развитии ЭД ряд генетических полиморфизмов внеклеточной супероксиддисмутазы одновременно связан со снижением легочной функции и риском развития ограничения воздушного потока, типичного для ХОБЛ [26].

Ситуационная и постоянная **гипоксемия** при респираторной патологии инициирует каскад патофизиологических механизмов, участвующих в развитии системной сосудистой дисфункции. В экспериментальных моделях на животных показано, что гипоксия сопровождается усилением процессов перекисного окисления липидов и снижением уровня антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы в миокардиальной ткани крыс [27]. Установлено, что гипоксия стимулирует макрофаги к тому, чтобы увеличивать продукцию пенистых клеток – основного элемента нестабильных атеросклеротических бляшек [28]. В ответ на гипоксию увеличивается экспрессия клеточных молекул адгезии ICAM-1 и Р-селектина на мембранах эндотелиальных клеток, что способствует адгезии лейкоцитов к активированному эндотелию, миграции нейтрофилов и провоспалительных цитокинов через сосудистую стенку, а также инициирует локальный воспалительный ответ [29, 30]. У больных ХОБЛ на фоне гипоксии повышаются агрегация тромбоцитов и синтез тромбоксана А2 и снижается выработка простациклина, что нарушает антитромбогенную активность эндотелия и может быть связано как с влиянием гипоксемии на метаболическую активность мембраны тромбоцитов, так и с нарушением функциональной активности эндотелия [31]. Одновременно гипоксия вносит вклад в суперпродукцию эндотелина-1. Дополняя и усиливая свободнорадикальное и перекисное окисление, упомянутый патологический каскад является связующей нитью в развитии системной сосудистой дисфункции. В специальной литературе активно обсуждается вопрос о связи процессов ремоделирования сосудов малого диаметра в ответ на воздействие табачного дыма с механизмами избыточного фибро-

образования, затрагивающего как в целом сосудистое русло, в т. ч. малого круга кровообращения, так и легочную паренхиму и миокард. В качестве объединяющего патогенетического механизма рассматривается процесс трансдифференцировки гладких миоцитов из эндотелиоцитов в результате процессов эндотелиально-мезенхимального перехода, накопления мезенхимальных клеток – предшественников миофибробластов, рекрутмента и дедифференцировки циркулирующих прогениторных клеток и др. [32].

Опыт собственных исследований и данные литературы позволяют говорить о важной роли **митохондриальной дисфункции** в развитии ЭД и системного сосудистого старения (рис. 2). Накопление клеточного пула с провоспалительным или «состаренным» фенотипом рассматривается в качестве маркера компенсаторных и дезадаптационных реакций в ответ на процессы клеточного повреждения при системном воспалении и считается одним из отличительных признаков старения тканей [10, 33].

Особенностями «состаренного» фенотипа клеток являются сокращение числа митохондрий и копий митохондриальной ДНК, а также потеря митохондриального белка в тканях. Помимо морфологических изменений происходит угнетение функции митохондрий, снижается активность их белков и ферментов, в частности ацилкарнитинтрансферазы и аденинну клеотидтранслазы. Изменения функций митохондрий могут быть вторичными – в ответ на гормональные, нейрогуморальные и прочие стимулы [34]. Такая трансформация связана связаны с нарушением структуры митохондрий и изменением их активности под влиянием особых генетических и фенотипических факторов. Имеются данные о снижении экспрессии митохондриальной ДНК в различной степени, а также о повышении уровня ее мутаций в разных условиях и в зависимости от типа клеток и тканей. Обсуждаются роль коактиваторов митохондриального биогенеза и особенности транскрипционных факторов, участвующих в генерации митохондрий [35].

Индикаторным показателем избыточного сосудистого старения при ХОБЛ является **повышение жесткости аорты**. Изменение биомеханических свойств крупных артерий как один из этапов сосудистого ремоделирования может быть оценено при исследовании скорости пульсовой волны (СПВ) и/или пульсового артериального давления (АД) и рассматривается как один из важных признаков доклинического поражения органов-мишеней, повышающе-

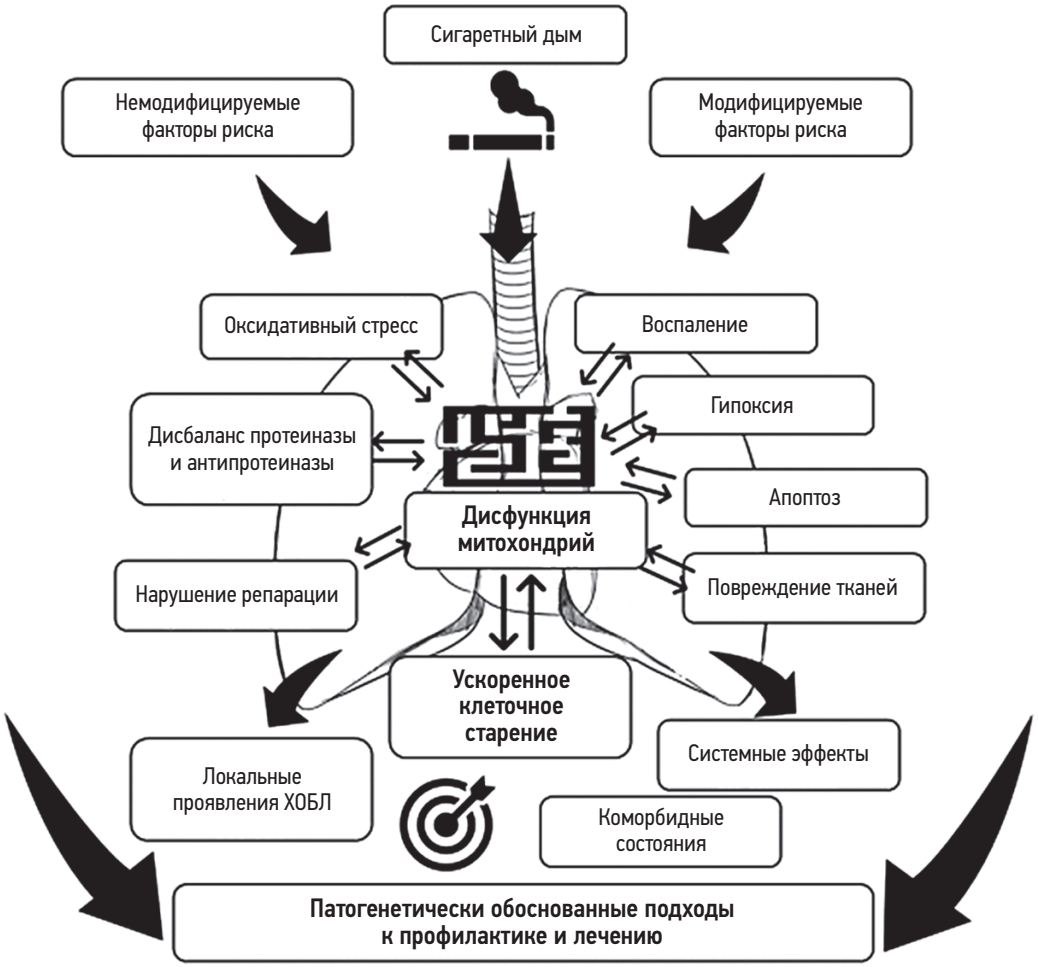


Рис. 2. Дисфункция митохондрий в развитии преждевременного сосудистого старения при ХОБЛ

го риск ССО [15]. В популяционном исследовании *Copenhagen County population* установлено, что с увеличением СПВ > 12 м/с риск возникновения ССО повышается на 50%. Также при ХОБЛ установлено повышение артериальной жесткости. Увеличение СПВ имеет отрицательную корреляционную зависимость с показателями $ОФВ_1$ и прямую – с частотой обострений ХОБЛ. Одной из ведущих причин повышенной артериальной жесткости при данном заболевании является системное воспаление. Установлена тесная прямая корреляция между уровнями СРБ, IL-6 и СПВ при ХОБЛ. Как важная особенность патогенеза ХОБЛ, нарушение механических свойств аорты и крупных артерий способствует прогрессированию поражения сердечно-сосудистой системы и увеличению кардиоваскулярного риска (КВР) [36, 37]. На рис. 3 представлена сравнительная картина патогенетических условий, приводящих к поражения сосудов у пациентов с ХОБЛ.

Все кровеносные сосуды, кроме истинных капилляров, содержат в своей структуре эластические, коллагеновые и гладкомышечные клетки (ГМК). В неизмененной или «нормальной» артериальной стенке эластичные волокна носят концентрический характер, расположены параллельно, кольцевые слои в них чередуются с ГМК и закреплены на эластичных и структурных волокнах с помощью гликопротеинов и интегринов, образуя эластичную ламеллу, или функциональную упругую единицу артериальной стенки. Основная функция ламеллы – расширяться во время систолы, сохраняя упругость и обеспечивая импульс давления. Эластичные волокна играют роль пассивного буфера, тогда как ГМК перераспределяют напряжение между волокнами в динамике благодаря своей способности сокращаться и расслабляться [38]. Эндотелиоциты аорты, легочных, коронарных, церебральных сосудов и артерий других бассейнов хотя и схожи анатомически, но существенно различаются генной и биохимической специфичностью, типами рецепторов, набором белков-предшественников, ферментов и трансмиттеров. Среди множества биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, важнейшим является NO. Еще в 1980 г. *Furchgott* и *Zavadzki* показали, что действие большинства веществ, влияющих на тонус сосудов, реализуется эндотелий-зависимым способом [39].

NO присутствует во всех эндотелиальных клетках независимо от размера и функции сосудов. Нормально функционирующий эндотелий непрерывно осуществляет базальную выработку NO с помощью эндотелиальной NO-синтазы из L-аргинина, что необходимо для поддержания физиологического базального тонуса сосудов, препятствующего их тоническому сокращению. Хроническая ЭД играет

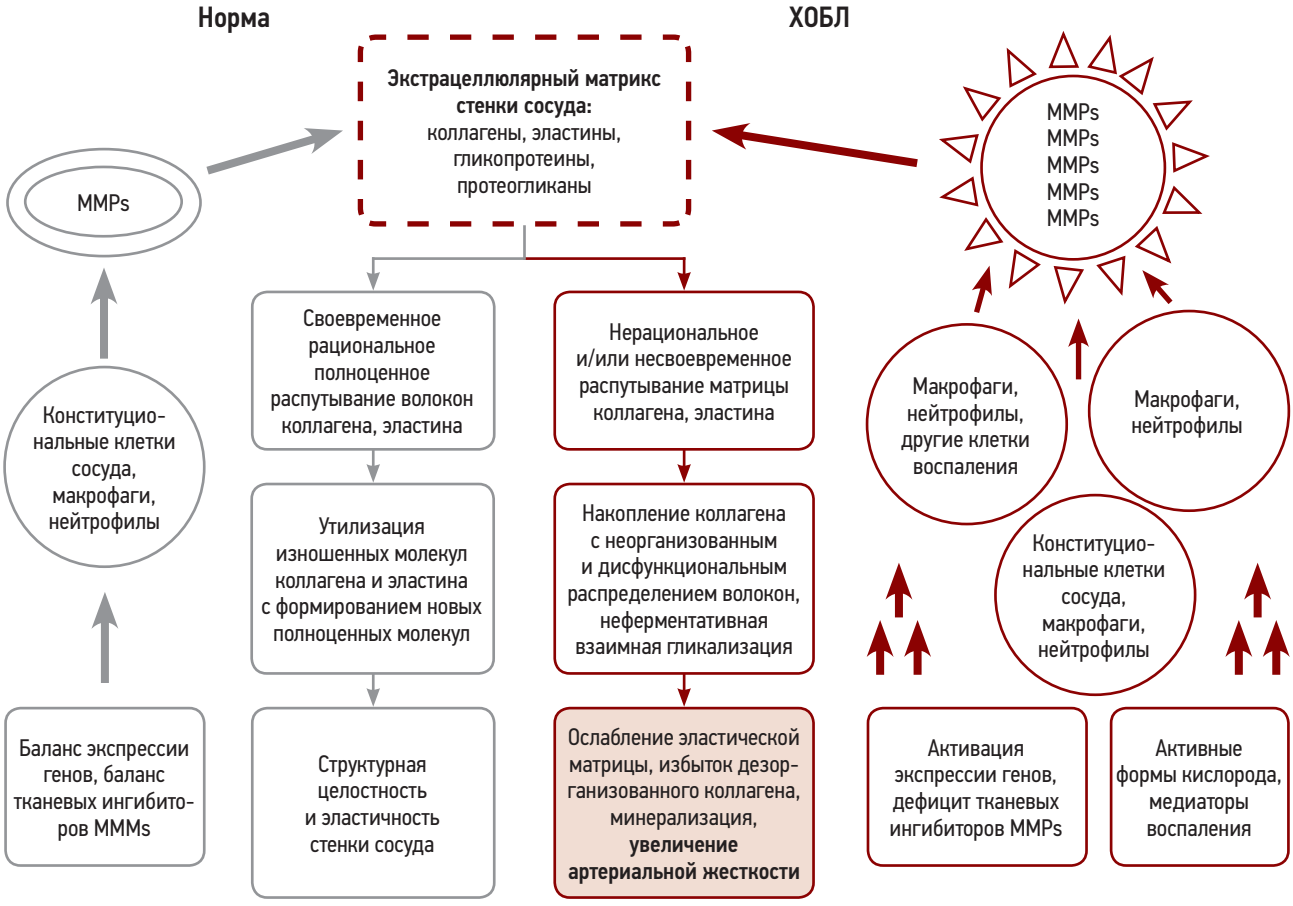


Рис. 3. Предпосылки формирования избыточной артериальной ригидности при ХОБЛ

ключевую роль в ремоделировании сосудов, которое начинается обычно как адаптивный процесс в ответ на изменение условий гемодинамики или активности тканевых и циркулирующих гуморальных факторов. Длительно существующая адаптация сменяется нарушением структуры сосудов в ответ на прямое повреждение атерогенными факторами, гемодинамической нагрузки, токсичными компонентами табачного дыма и метаболитами. Ремоделирование сосудов – активный процесс, включающий в себя, по крайней мере, 4 основных этапа: клеточную пролиферацию, гибель и миграцию клеток, а также синтез и деградацию внутриклеточного матрикса [40].

Состояние жесткости аорты признается основным интегральным показателем, имеющим четкую патофизиологическую связь с клиническими исходами: установлено, что СПВ (основной показатель артериальной жесткости) может быть лучшим предиктором сердечно-сосудистых событий по сравнению с такими известными факторами риска, как возраст, уровень АД, гиперхолестеринемия и сахарный диабет (СД). Косвенные индексы аортальной жесткости, такие как центральное (аортальное) АД и индекс аугментации, являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий и смертности даже после поправки на различные факторы КВР, включая массу миокарда левого желудочка и определение толщины комплекса интима-медиа при ультразвуковом исследовании сонных артерий. Исследования с оценкой СПВ позволили установить, что увеличение артериальной жесткости является предиктором КВР у практически здоровых лиц, у пациентов с СД, при конечной стадии почечной недостаточности и у пожилых людей.

Значительный вклад в развитие жесткости крупных артерий вносит **дисбаланс матриксных металлопротеиназ** (ММП) – известных регуляторов соединительно-тканного матрикса сосудистой стенки. Семейство ММП относится к протеолитическим ферментам, способным разрушать эластин, денатурировать фибриллярные коллагены и поддерживать баланс в составе экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) [41]. ММП являются ключевыми эффекторами тканевого ремоделирования: они экспрессируются во всех тканях на всех этапах онтогенеза; они секретируются в межклеточное пространство и функционируют как при физиологических, так и при патологических условиях. Основная биологическая роль ММП заключается в удалении компонентов ЭЦМ, что необходимо для протекания многих физиологических процессов: эмбриогенеза, морфогенеза, ангиогенеза, инволюции ткани, миграции, адгезии [42].

При развитии хронического системного воспаления экспрессия ММП сходна с экспрессией белков острой фазы и регулируется такими провоспалительными цитокинами, как TNF-α и -γ и IL-1β, а также СРБ, которые увеличивают выработку ММП макрофагами и эндотелиальными клетками. Другими факторами и физическими стимулами, которые также могут влиять на экспрессию ММП, являются курение и механическое напряжение сдвига сосудистой стенки. У пациентов с ХОБЛ сывороточный уровень ММП-9 и ее содержание в макрофагах выше в группе курильщиков [42]. В легочной ткани ММП экспрессируются рядом стромальных клеток, а также нейтрофилами и альвеолярными макрофагами – «ключевыми игроками» воспалительного ответа при ХОБЛ [43]. У пациентов с ХОБЛ обнаружено увеличение ММП-1, -8 и -9 в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) и мокроте, которое коррелирует с числом нейтрофилов в мокроте. Иммуноцитохимические исследования клеток БАЛ указывают на повышение активности ММП-2 и ММП-9 в макрофагах и нейтрофилах при обострении заболевания с наличием обратной зависимости от показателей $ОФВ_1$ [44, 45]. Увеличение уровня ММП происходит в ответ на изменение механического напряжения сосудистой стенки, а когда механическое равновесие восстанавливается, он возвращается к нормальным значениям [46]. Повышенный уровень ММП-9 обнаружен в сыворотке крови, БАЛ и мокроте у пациентов ХОБЛ с повышенной артериальной жесткостью [47]. Количество вновь синтезируемых ММП регулируется в основном на уровне транскрипции, а протеолитическая активность существующих ММП контролируется эндогенными активаторами и ингибиторами. Тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) играют центральную роль в поддержании их баланса. К настоящему времени описано 4 вида ТИМП, имеющих соответствующую нумерацию (ТИМП-1, -2, -3 и -4) и обладающих определенной специфичностью. Так, ТИМП-1 предпочтительно ингибирует ММП-1 и ММП-9, в то время как ТИМП-2 – ММП-2. Соответственно специфическое взаимодействие между ММП и ТИМП является ключевым моментом регуляции ремоделирования тканей [48]. ММП и их ТИМП обеспечивают ключевые позиции в процессах деградации экстрацеллюлярного матрикса и участвуют в развитии сосудистого ремоделирования при ХОБЛ, в т. ч. выполняя роль предикторов кардиоваскулярных событий [41].

Курение – доказанный фактор риска возникновения и прогрессирования хронической респираторной патологии: ХОБЛ, интерстициальных заболеваний и рака легких. По данным многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ, в России курят более 40% мужчин, а в некоторых регионах доля курящего мужского населения может превышать 70%. Среди российских женщин в последние 20 лет отмечается заметный рост распространения табакокурения: 12,6% в среднем по стране. Повреждающее действие табачного дыма на сосудистый эндотелий прежде всего реализуется через никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (нАхР) и их многочисленные подтипы. Основным повреждающим фактором при курении являются продукты сгорания табака. Табачный дым

содержит > 5 000 химических веществ [49]. Из них по крайней мере 200 токсичны и ядовиты для людей и животных (бензол, толуол, NO, формальдегид, анилин, синильная кислота и др.) и более чем 50 определены, как известные или возможные канцерогены для человека. В действии метаболитов табачного дыма на сосудистую стенку прежде всего участвует α7-подтип и α4β2-подтип нАхР-рецепторов, обеспечивающие скорость синаптической передачи и регуляцию сосудистого тонуса и контрактильную активность ГМК [50]. Никотин стимулирует выброс катехоламинов, что приводит к стимуляции β_1- и β_2-адренорецепторов, активации внутриклеточной гуанилатциклазы, повышению содержания циклического аденозинмонофосфата в ГМК клетках и развитию вазоконстрикции. Экспрессия нАхР установлена в эндотелиоцитах сосудов и направлена на синтез, транспортировку и метаболизм ацетилхолина [51]. Предполагается, что эндотелиальный пул нАхР обеспечивает участие никотина в ангиогенезе, эффекты которого зависят от продолжительности воздействия стимула и могут иметь разнонаправленный характер, т. е. либо усиливать его, либо вызывать рарефикацию или уменьшение количества капилляров. В процессе сгорания сигареты ряд веществ преобразуется в свободные радикалы, попадание которых в организм вызывает оксидативный стресс, системное воспаление и ЭД. Свободные радикалы табачного дыма вместе с перекисными соединениями составляют группу оксидантов, которые участвуют в реализации ОС и приводят к повреждению компонентов клетки и межклеточного вещества, в частности эндотелиоцитов и ГМК медии, стимулируя процессы их перепрограммирования.

Компоненты табачного дыма способны нарушать клеточную структуру и процессы межклеточного сигналинга за счет усиления процессов апоптоза, стимуляции перекисного окисления липидов в клеточной мембране, поломки нитей ДНК и РНК, нарушения дыхательной митохондриальной цепи [52]. Краткосрочная экспозиция табачного дыма способствует повреждающему действию его метаболитов на сосудистый эндотелий, а также активации симпатоадреналовой системы [53]. Хроническое воздействие табачного дыма приводит к снижению активности эндотелиальной NO-синтазы и синтеза NO, экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов, активации протеинкиназы С, усилению процессов перекисного окисления липидов с последующим стойким дезадаптивным ремоделированием сосудистой стенки.

Структурно-анатомические изменения в артериальной стенке при повреждающем действии табачного дыма характеризуются диффузным фиброэластическим утолщением интимы, изменением экстрацеллюлярного матрикса с повышением содержания и дезорганизацией коллагена, фрагментацией эластической мембраны, инфильтрацией стенок гладкими миоцитами, фиброзом и кальцификацией [54].

Если в отношении традиционного курения накоплено достаточно данных о роли в патогенезе ХОБЛ, то в отношении **альтернативных способов доставки никотина** (АСДН) признается, что их воздействие пока изучено недостаточно и мы находимся на стадии накопления научных данных [56–58]. Проблемой также является сложность определение точного стажа и интенсивности курения при использовании АСДН (электронных, нагревательных и жидкостных устройств), особенно в случае применения нескольких устройств последовательно или попеременно.

Нами были выполнены исследования, направленные на установление эффектов воздействия никотина на функциональное состояние сосудов при использовании различных средств его доставки. Обследованы 503 курящих пациентов в возрасте от 18 лет, пришедших на диспансеризацию. Среди них было 293 (58,3%) мужчины, средний возраст – 39 (25–55) лет. Всем участникам измеряли АД и сатурацию крови кислородом крови. Также проводилось специально подготовленное анкетирование. В качестве маркеров интенсивности курения использованы метаболиты табачного дыма (CO и COHb), концентрацию которых в выдыхаемом воздухе определяли посредством смокелайзера (*Micro Medical Micro CO*, *CareFusion*, США). Уровни содержания CO оценивались как низкий (концентрация CO 1–6 ppm, COHb – 0,16–0,96%) и средневысокий (уровень CO от 7 до ⩾ 20 ppm, COHb – от 1,12 до ⩾ 3,20%).

Среди участников исследования 67,4% лиц употребляли традиционные сигареты, а 32,6% – АСДН. Получены статистически значимые различия используемого средства доставки никотина в зависимости от пола респондента ($p = 0,017$); в каждой подгруппе более 50% составили мужчины (61,3 и 52,4%). По количеству сигарет/стиков/циклов в день преобладали случаи (68,6%), когда кратность потребления была от < 5 до 15. Отмечено, что 16,1% респондентов употребляли более 20 доз никотиновой продукции в сутки в виде сигарет и АСДН. Данные о длительности стажа курения были сгруппированы в 2 категории: 1) < 10 лет; 2) ⩾ 10 лет. В 1-ю категорию вошли 42,7% исследуемых (110 мужчин и 105 женщин), во 2-ю – 57,3% (183 мужчины и 105 женщин). Установлено, что в исследуемой популяции среди мужчин достоверно чаще встречаются лица со стажем курения > 10 лет ($p = 0,005$). В подгруппе участников в возрасте до 50 лет (табл. 1) стаж курения > 10 лет (34%; $n = 100$) был практически одинаково распространен вне зависимости от СДН ($p = 0,53$). Согласно использованной анкете установлено, что у длительно курящих лиц, вне зависимости от средств доставки никотина, хронические неинфекционные заболевания встречались достоверно чаще ($p < 0,001$). Среди курящих сигареты получено достоверно больше положительных ответов о наличии заболеваний дыхательной (29,9%; $n = 100$; $p < 0,001$) или сердечно-сосудистой системы (28,1%; $n = 94$; $p = 0,003$).

Таблица 1. Характеристика группы участников исследования

Показатели	Вся группа	Курящие сигареты	Использующие АСДН	*p*
Участники, *n* (%)	503 (100)	339 (66,4)	159 (33,6)	
Стаж курения > 10 лет, *n* (%)	288 (57,3)	208 (41,4)	80 (15,9)	0,003*
CO, ppm	14 [10–20]	15,5 [10–20]	11 [7–18]	< 0,001*
COHb, %	2 [1–3]	3 [2–3]	2 [1–3]	0,001*
Уровень CO:				
низкий, *n* (%)	80 (15,9)	37 (11,1)	43 (25,4)	< 0,001*
средневысокий, *n* (%)	423 (84,1)	297 (88,9)	126 (74,6)	< 0,001*
SaO_2, %	98 [97–99]	98 [97–99]	98 [98–99]	0,04*
САД, мм рт.ст.	128 [120–132]	129 [120–137]	127 [120–130]	0,002*
ДАД, мм рт.ст.	84 [80–90]	85 [80–90]	80 [78–90]	0,043*
ЧСС, уд./мин	78 [72–88]	79 [72–88]	78 [72–87]	0,66
Наличие АГ, *n* (%)	200 (39,8)	145 (28,8)	55 (11)	0,02*

Примечание: CO – угарный газ, COHb – карбоксигемоглобин, АГ – артериальная гипертензия, АСДН – альтернативные средства доставки никотина, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, SaO_2 – сатурация крови кислородом; * – различия между подгруппами курящих сигареты и АСДН статистически значимы при $p < 0,05$; количественные данные представлены как *Me* – медиана и [Q1; Q3] – интерквартильный размах.

Содержание метаболитов CO и COHb в выдыхаемом воздухе среди курящих сигареты и АСДН не различалось. Нами получено достоверное увеличение концентрации метаболитов табачного дыма у интенсивно курящих лиц ($p < 0,001$) без различий в зависимости от пола ($p = 0,472$ и $p = 0,171$). По данным исследований, у курильщиков мужского пола, проживающих в Шри-Ланке, обнаружена достоверно высокая концентрация CO и COHb в выдыхаемом воздухе, показана сильная положительная связь концентрации данных метаболитов и количеством выкуриваемых сигарет в день [17, 56]. В другой работе у курящих кальян выявлено превышение CO в выдыхаемом воздухе практически в 10 раз. На примере здоровых лиц в возрасте 21–39 лет получены данные о том, что повышение концентрации CO в 38 раз больше после курения горючего кальяна чем после электронного [59]. В свою очередь, при использовании электронного кальяна более выражено изменение маркеров ЭД с выраженным увеличением концентраций провоспалительных цитокинов. В нашем исследовании у использующих кальян установлено более высокое среднее содержание CO (13 ppm) в выдыхаемом воздухе по сравнению с другими пользователями АСДН, а уровень содержания CO у пользователей кальяна определялся как средневысокий. Нами получены повышенные значения концентрации CO у курильщиков, что согласуется с данными ряда других исследований. В то же время сведения других авторов неоднозначны: есть данные, что при моноиспользовании традиционных сигарет, в отличие от «двойных потребителей» и пользователей электронных устройств, уровень выдыхаемого CO значительно выше ($p = 0,029$). Высокие значения концентрации CO наблюдаются у тех, кто курит обычные сигареты и АСДН [60, 17].

В качестве скрининговой оценки ЭД использовалось измерение АД. Известно, что связь активного длительного (> 10 лет) курения сигарет ассоциирована с высоким риском развития ЭД, что подтверждается зависимостью САД и ДАД от содержания метаболитов табачного дыма [61]. В нашем исследовании подтверждена связь курения и наличия артериальной гипертензии (АГ) в обеих подгруппах, значения интерквартильного размаха САД и ДАД находились в позициях высокого нормального АД вне зависимости от средства доставки никотина. Между уровнем АД и концентрацией метаболитов табачного дыма получены достоверные корреляционные связи ($p < 0,005$). Шансы повышения АД напрямую возрастали в зависимости от увеличения интенсивности курения. Полученные результаты подкрепляют положения о связи курения с развитием ЭД (вне зависимости от варианта средства доставки никотина), а также о сопоставимом вреде традиционных и новых устройств для потребления табака и его производных.

Для изучения особенностей системного и регионального кровотока в ответ на воздействия продуктов никотина в зависимости от средств его доставки были обследованы 45 курящих пациентов без АГ и сердечно-сосудистых заболеваний (22 женщины, 23 мужчины; средний возраст – 25 (23–29) лет; средний стаж курения – 7 (4–10) лет) [62]. На ультразвуковом сканере *Samsung HS50* (Южная Корея) с помощью линейного (*LA3-14QAD*) и секторального (*PE2-4*) датчика было выполнено ультразвуковое триплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) на экстракраниальном и интракраниальном уровне с оценкой скоростных показателей. Для определения сосудистой реактивности проводили функциональные тесты: химические – ги-

поксическую (дилатационную) и гипероксическую (констрикторную) пробы; физические – компрессионный тест Гиллера (компрессия общей сонной артерии на протяжении 5 сердечных циклов) с оценкой коэффициента овершута по средней мозговой артерии (СМА) с двух сторон. Гипоксическая проба выполнялась с задержкой дыхания до 30 секунд, гипероксическая проба – с гипервентиляцией до 30 секунд. Нарушение сосудистой реактивности как маркер ЭД в виде снижения констрикторной и дилататорной способности СМА расценивалось при изменении скоростных показателей до пробы и после менее чем на 30% (увеличение при гипоксической пробе, снижение при гипероксической). Коэффициент овершута определялся с помощью соотношения средней скорости кровотока (ТАМХ – средняя по времени максимальная скорость кровотока) в СМА с 2 сторон до и после компрессии общей сонной артерии. За 2 ч до исследования пациенты исключали прием никотина. Повторное измерение АД и сканирование БЦА проводилось после курения (через 10–15 мин.) обычно используемых курительных устройств. По способу доставки никотина пациенты были разделены на 3 группы: в 1-ю вошли участники, курящие сигареты (n = 16; 35,6%; средний возраст – 26 (24–35) лет); во 2-ю – использующие электронную систему нагревания табака, ЭСНТ (n = 10; 22,2%; средний возраст – 28 лет); в 3-ю – применяющие электронную систему с жидкостью для нагревания, вейп (n = 19; 42,2%; средний возраст – 24 года).

Как показано в табл. 2, средние значения САД достоверно не отличались от способа доставки никотина как до, так после курения (p = 0,185 и p = 0,261). Однако, при построении корреляционной зависимости между уровнем АД до и после приема никотина во всех группах (рисунок 4) прослеживается достоверная, значимая прямая связь (p<0,001), что указывают на тесную связь между потреблением никотина независимо от формы доставки и повышением САД.

Следует отметить, что во всех группах обследуемых до курения и после него выявлялись лица с изолированной систолической АГ (ИСАГ): среднее значения – 142 и 147,2 мм рт. ст. у 11 и 49% от общего числа пациентов соответственно. Показатели диастолического АД во всех группах до и после курения не выходили за пределы рекомендованных значений. При этом не установлена статистически значимая разница в группах до и после приема никотина относительно числа пациентов с ИСАГ и уровня АД при p = 0,185 и 0,261 соответственно (табл. 3). После

Таблица 2. Показатели систолического АД в группах курильщиков

	1-я группа (сигареты, n = 16)		2-я группа (ЭСНТ, n = 10)		3-я группа (вейп, n = 19)	
Среднее САД, мм. рт. ст.	до курения, *Me* [Q1; Q3]	после курения, *Me* [Q1; Q3]	до курения, *Me* [Q1; Q3]	после курения, *Me* [Q1; Q3]	до курения, *Me* [Q1; Q3]	после курения, *Me* [Q1; Q3]
	120 [120; 130]	139 [133; 146]	110 [101; 128]	130 [120; 140]	120 [105; 130]	133 [125; 141]

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; *Me* – медиана; [Q1; Q3] – интерквартильный размах; различия статистически не значимы при p < 0,185 и p > 0,261.

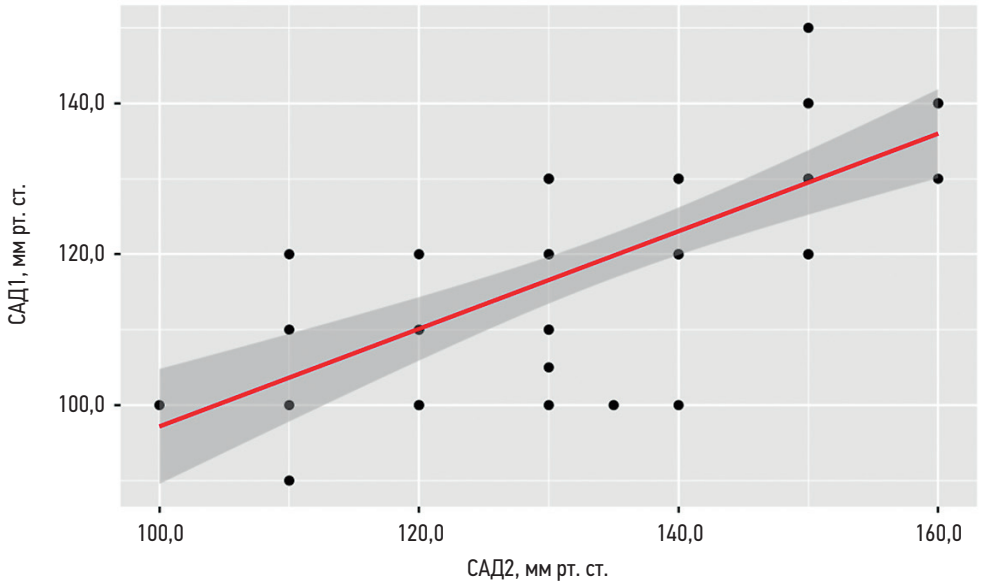


Рис. 4. График регрессионной функции, характеризующий зависимость систолическое артериального давления от приема никотина
Примечание: САД1 – среднее систолическое артериальное давление до приема никотина; САД2 – среднее систолическое артериальное давление после приема никотина (вне зависимости от способа доставки); коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ) = 0,699 с заметной теснотой связи по шкале Чеддока при p < 0,001.

Таблица 3. Артериальное давление и сосудодвигательная функция брахиоцефальных артерий в группах курильщиков

Показатель	Категории	Способ доставки никотина			*p*
		Сигареты	ЭСНТ	ЭС	
АД до курения	Нет ИСАГ, *n* (%)	13 (81,2)	9 (90,0)	18 (94,7)	0,446
	Есть ИСАГ, *n* (%)	3 (18,8)	1 (10,0)	1 (5,3)	
АД после курения	Нет ИСАГ, *n* (%)	6 (37,5)	6 (60,0)	11 (57,9)	0,396
	Есть ИСАГ, *n* (%)	10 (62,5)	4 (40,0)	8 (42,1)	
Вазоконстрикторная проба до курения, *n* (%)	Положительная	4 (25,0)	3 (30,0)	6 (31,6)	0,909
	Отрицательная	12 (75,0)	7 (70,0)	13 (68,4)	
Вазоконстрикторная проба после курения, *n* (%)	Положительная	0 (0,0)	2 (20,0)	1 (5,3)	0,131
	Отрицательная	16 (100,0)	8 (80,0)	18 (94,7)	
Вазодилататорная проба до курения, *n* (%)	Положительная	9 (56,2)	8 (80,0)	11 (57,9)	0,419
	Отрицательная	7 (43,8)	2 (20,0)	8 (42,1)	
Вазодилататорная проба после курения, *n* (%)	Положительная	5 (31,2)	5 (50,0)	10 (52,6)	0,413
	Отрицательная	11 (68,8)	5 (50,0)	9 (47,4)	

Примечание: ЭС – электронные сигареты; ЭСНТ – электронная система нагревания табака; статистически значимые различия не выявлены ($p > 0,05$).

употребления никотина число пациентов с ИСАГ было больше во всех 3 группах с достоверной разницей относительно периода до курения.

По данным ультразвукового исследования БЦА, на экстракраниальном уровне у всех обследованных отсутствовали признаки нарушения дифференцировки и/или утолщение комплекса интима-медиа и атеросклеротические бляшки. Очевидно, это связано с молодым возрастом участников исследования. При оценке сосудистой реактивности СМА с применением вазоконстрикторной и вазодилататорной проб у всех пациентов после курения определяли нарушение цереброваскулярной реактивности, проявляющееся в ограничении констрикторной, дилататорной либо одновременно констрикторной и дилататорной функций СМА (табл. 4). Статистически значимые различия по группам в зависимости от способа доставки никотина не выявлены. Были определены достоверные различия количества пациентов с ограничением констрикторной ($p = 0,020$) и дилататорной ($p < 0,001$) функций до и после курения, независимо от способа доставки никотина. Так, нарушение констрикторной функции СМА до курения было выявлено у 32 лиц (71%), а после курения – у 41 человека (91%). Ограничение дилататорной пробы отмечалось до курения у 20 человек (44%), после курения – у 27 человек (60%). Коэффициент овершута в СМА, отражающий состояние церебральной ауторегуляции, был рассчитан до и после курения при выполнении компрессионной пробы с 2 сторон (табл. 4). Не наблюдалось различий реактивности артерий в группах (до курения в левой СМА $p = 0,854$, в правой СМА $p = 0,184$, после курения в левой СМА $p = 0,445$, в правой СМА $p = 0,655$).

Наблюдающееся после курения увеличение числа лиц с ИСАГ обусловлено активацией симпатической

Таблица 4. Коэффициент овершута в правой и левой средних мозговых артериях до и после курения

	Категории	Коэффициент овершута в ПСМА до курения		*p*	Коэффициент овершута в ЛСМА до курения		*p*
		Me	Q_1; Q_3		*Me*	Q_1; Q_3	
Способ доставки никотина	Сигареты, *n* = 16	1,19	1,10; 1,22	0,184	1,19	1,12; 1,26	0,854
	ЭСНТ, *n* = 10	1,10	1,10; 1,20		1,21	1,14; 1,28	
	ЭС, *n* = 19	1,20	1,17; 1,30		1,19	1,13; 1,25	
		Коэффициент овершута в ПСМА после курения		*p*	Коэффициент овершута в ЛСМА после курения		*p*
		Me	Q_1; Q_3		*Me*	Q_1; Q_3	
Способ доставки никотина	Сигареты, *n* = 16	1,02	1,00; 1,10	0,655	1,00	1,00; 1,10	0,445
	ЭСНТ, *n* = 10	1,04	1,00; 1,10		1,10	1,00;1,21	
	ЭС, *n* = 19	1,09	1,00; 1,10		1,06	1,00;1,10	

Примечание: ПСМА – правая средняя мозговая артерия; ЛСМА – левая средняя мозговая артерия; ЭС – электронные сигареты; ЭСНТ – электронная система нагревания табака; *Me* – медиана; Q1; Q3 – интерквартильный размах; статистически значимые различия не выявлены ($p > 0,05$).

нервной системы. Имеются данные, что у курящих клиническое течение АГ имеет более неблагоприятный характер, повышается риск атеросклероза [63]. Согласно исследованиям, у длительно курящих лиц с ХОБЛ помимо значения факта употребления табака *per se* определен вклад прогрессирования снижения показателей воздушного потока в атеросклеротическое поражение БЦА [64]. Очевидно, длительное табакокурение обладает высоким атерогенным потенциалом и является значимым фактором прогрессирования кардиопульмонального континуума. По представленным данным, наличие признаков атеросклероза БЦА не было подтверждено, что может быть связано с молодым возрастом пациентов и стажем курения участников.

Согласно результатам изучения спектральной кривой в СМА с 2 сторон, показатели пиковой скорости кровотока не превышали нормативные значения во всех группах, независимо от способа доставки никотина. Однако проведение сосудодвигательных проб (гипер- и гипоксической) показало признаки недостаточного вазодилататорного и вазоконстрикторного резерва, что свидетельствует в пользу вклада курения, вне зависимости от его способа, в формировании сосудистой дисфункции в церебральных артериях у молодых лиц. Высокий интерес представляют описанные нами изменения показателей овершута, являющиеся непосредственными маркерами ауторегуляции мозгового кровотока [64]. Выявляемая разница в показателях овершута до и после курения отражает снижение саморегуляции АД у лиц даже с небольшим стажем курения. У курильщиков, независимо от способа доставки никотина, нарушение саморегуляции церебральных артерий происходит за счет нарушения констрикторной и дилататорной способности артерий, усиливающихся непосредственно после курения. Это соответствует ранее полученным результатам при изучении церебрального кровотока у пациентов с длительным стажем курения более старшей возрастной группы [64].

Эндотелий-зависимая регуляция осуществляется посредством сложного механизма, включающего синтез эндотелиоцитами вазодилататоров и вазоконстрикторов (таких как NO, простациклин, натриуретический пептид-С, брадикинин, эндотелины, ангиотензин), изменение соотношения которых приводит к нарушению функциональной активности эндотелия. Значимое увеличение количества эндотелиальных клеток-предшественниц в результате ЭД из-за курения различных средств было описано *L. Antoniewicz et al.* [65]. Использование ЭС потенцировало ЭД эквивалентно традиционному курению сигарет, что также показали результаты нашего исследования на примере церебральных артерий: вне зависимости от способа доставки никотина, наблюдались признаки развития ЭД. Доказательство наличия нарушений церебральной ауторегуляции у молодых курящих пациентов при любых способах курения является важным подтверждением целесообразности первичной профилактики в отношении таких лиц. Известно, что на суммарный риск, обусловленный курением, влияют его интенсивность и стаж. Хотя стаж курения в группе лиц, использующих вейпы, был достоверно ниже в сравнении с другими, показатели АД и церебральной ауторегуляции достоверно не отличались. Можно предположить, что данные результаты связаны с неконтролируемой дозой никотина, получаемого курильщиками, из-за распространенного заблуждения об отсутствии или меньшем вреде вейпов и ЭСНТ в сравнении с традиционными сигаретами. Отсутствие дозирования употребляемого никотина, а также возможность курить в общественных местах способствуют неконтролируемому потреблению ЭС и получению значительных пагубных эффектов при использовании вейпов и ЭСНТ. Также распространение электронных устройств способствует увеличению доли женщин среди курящих.

Итак, результаты показывают, что сигареты и ЭСДН оказывали сопоставимо значимое воздействие на повышение значений АД, увеличение содержания CO и COHb. Это свидетельствует о равном вреде традиционных сигарет и АСДН. При употреблении никотина, независимо от способа его доставки, у лиц молодого возраста наблюдаются признаки дисфункции церебральных артерий. Нарушение церебральной ауторегуляции, усиливающееся после приема никотина, на начальных этапах проявляется в ограничении констрикторной и дилататорной способности артерий и снижением коэффициента овершута. Широко распространенные в настоящее время электронные курительные средства (ЭСНТ, вейпы) не являются альтернативой отказа от курения и также провоцируют ЭД.

Существует четкая связь между курением и возникновением как ишемического, так и геморрагического инсульта, особенно в молодом возрасте; риск повышается в зависимости от количества выкуриваемых сигарет в день [67]. В целом курение ассоциируется с удвоением риска развития ишемического инсульта после поправки на другие факторы риска и с увеличением в 2–4 раза вероятности субарахноидального кровоизлияния. Очевидна связь между курением и формированием сосудистого ремоделирования в виде избыточной артериальной ригидности и более агрессивным течением атеросклероза – основных звеньев патогенеза цереброваскулярных заболеваний [66, 67]. Тесная связь между поражением атеросклерозом сонных артерий и интенсивностью курения установлена и в ряде наших исследований [61]. Прогрессирование атеросклероза на фоне курения сопровождается повышением артериальной ригидности, что приводит к нарушению биомеханических свойств сосудистой стенки и является важным предиктором в прогнозировании сердечно-сосудистого риска.

Описанные механизмы развития системной сосудистой дисфункции при ХОБЛ способствуют

формированию кардиопульмонального континуума, **ремоделированию сосудов с повышением их жесткости**, что приводит к ряду неблагоприятных патофизиологических последствий. Известно, что изменение механических свойств крупных артерий имеет четкую патофизиологическую связь с клиническими исходами сердечно-сосудистых заболеваний.

С целью изучения показателей жесткости аорты нами обследовано 126 пациентов ХОБЛ в возрасте 58,8 ± 4,6 года, из них 87 мужчин (69%). Диагноз ХОБЛ устанавливался по классификации, предложенной в Глобальной инициативе по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD) в зависимости от степени бронхиальной обструкции: ХОБЛ I степени установлена у 42 пациентов (33,3 %), составивших 1-ю группу; ХОБЛ II степени – у 53 (42,1%; 2-я группа); III степени – у 31 (24,6%; 3-я группа). Контрольная группа состояла из 45 практически здоровых некурящих добровольцев соответствующего пола и возраста. Оценка эластичности и функциональных свойств аорты проводилась методом неинвазивной артериографии с помощью артериографа *TensioClinic TL*1 (*TensioMed*, Венгрия) с высокочувствительным осциллометрическим пьезорезистивным датчиком и частотой дискретизации сигнала 200 Гц. Достоверность данной методики сравнима с инвазивной артериографией: показана полная идентичность пульсовых волн, зарегистрированных с аорты и плечевой артерии инвазивным и неинвазивным способами. Оценивали форму пульсовой кривой, ее амплитуду, длительность периода изгнания левого желудочка, время прохождения отраженной пульсовой волны по аорте, данные о величине АД, пульсового давления (ПД) и ЧСС. Определяли основные характеристики артериальной ригидности: скорость пульсовой волны в аорте (СПВА) и индекс аугментации (ИА), диастолический индекс площади коронарной перфузии (ИПД), индекс периода изгнания левого желудочка (ИПИ), систолической индекс площади коронарной перфузии (ИПС).

Анализ качественных и количественных характеристик пульсовой волны показал, что в целом по группе жесткость аорты при ХОБЛ была достоверно большей, чем у здоровых лиц (табл. 5). Нарушение механических свойств аорты у пациентов с ХОБЛ проявлялось в более высоких значениях основных показателей артериальной жесткости по сравнению со здоровыми людьми.

На рис. 5 показаны типичные формы аортальных пульсовых волн, полученных методом неинвазивной артериографии у пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц. У последних аортальная пульсовая волна характеризуется небольшой высотой, пик обратной пульсовой волны находится далеко позади пика прямой. У пациентов с обострением тяжелой ХОБЛ пик прямой волны усилен, заострен, пик возвратной волны приближен к пику прямой; соотношение прямой и возвратной волн резко нарушено. У больных тяжелой ХОБЛ стабильного течения амплитуда прямой пульсовой волны снижается по сравнению с периодом обострения, однако ее соотношение с обратной волной остается серьезно нарушенным.

Несмотря на достоверное превышение уровня артериальной жесткости у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами, увеличение жесткости аорты не прогрессировало параллельно с нарастанием степени тяжести заболевания. Е пациентов с I степенью ХОБЛ в фазе обострения СПВА и соотношение ИПС/ИПД были сопоставимы с контрольной группой ($p > 0,05$). Изменения касались только ИА, который снижался более на ⩾ 80 % ($p < 0,001$). Наиболее заметное ухудшение эластических свойств центральных артерий наблюдалось при обострении среднетяжелой ХОБЛ. Это проявлялось в повышении СПВА и ИА на > 60%, а также в нарушении соотношения индексов коронарной перфузии. При

Таблица 5. Основные показатели жесткости аорты у больных ХОБЛ по данным непрямой артериографии

Показатель	ХОБЛ I степени	ХОБЛ II степени	ХОБЛ III степени	Контроль
СПВА, м/с	6,16 ± 0,70	10,24 ± 1,20**	7,5 ± 1,5	6,2 ± 1,1
	5,9 ± 0,5	8,2 ± 1,8*, °°	7,7 ± 1,4	
ИА, %	–73,4 ± 6,7***	–15,2 ± 6,1***	–45,5 ± 6,5	–40,9 ± 8,1
	–62,7 ± 6,4***, °°°	–25,9 ± 5,2***, °°°	–36,7 ± 5,5°°	
ИПС/ИПД	0,945 ± 0,050	0,984 ± 0,15*	1,51 ± 0,02***	0,862 ± 0,150
	0,964 ± 0,080	0,894 ± 0,12*	1,088 ± 0,100*, °°°	
ИПИ, мс	416,5 ± 9,7	423,8 ± 11,6*	432,1 ± 12,8***	404,8 ± 9,1
	417,7 ± 10,5	413,9 ± 8,3	417 ± 10,8*, °	
SpO_2, %	92,5 ± 2,8*	83,20 ± 0,91***	72,50 ± 1,44***	96,3 ± 2,6
	95,8 ± 1,9	90,6 ± 1,3**, °°	84,8 ± 2,4***, °°°	

Примечание: СПВА – скорость пульсовой волны в аорте; ИА – индекс аугментации; ИПС – систолической индекс площади коронарной перфузии; ИПД – диастолической индекс площади коронарной перфузии; ИПИ – индекс периода изгнания левого желудочка. Достоверность различий: * – между каждой из групп больных ХОБЛ и контролем, ° – между периодом обострения и стабильного течения; * и ° – $p < 0,05$; ** и °° – $p < 0,01$; *** и °°° – $p < 0,001$.

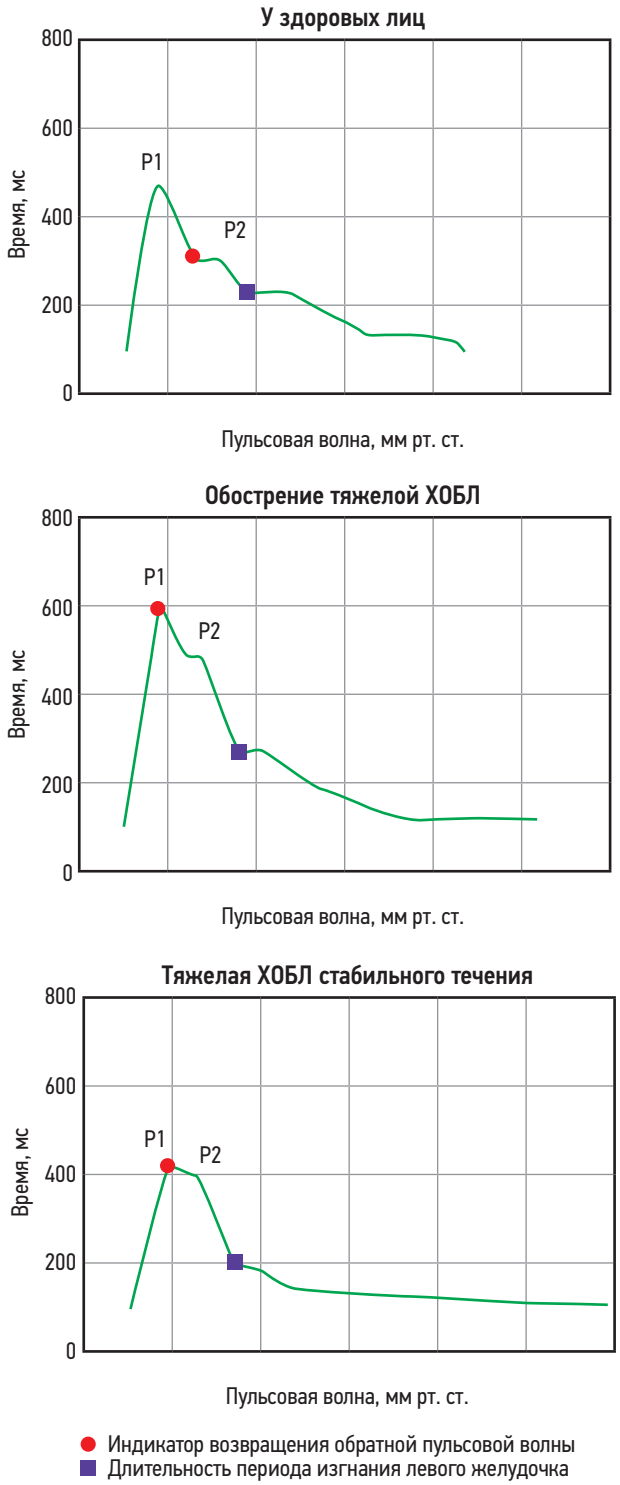


Рис. 5. Форма пульсовой волны в аорте у пациентов с ХОБЛ по данным непрямой артериографии
Примечание: P1 – пик прямой; P2 – пик обратной пульсовой волны; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

легком течении ХОБЛ главный показатель жесткости центральных артерий СПВА не был нарушен, но существенно изменялся ИА, тесно связанный с функциональным состоянием эндотелия периферического артериального русла. ИА в отрицательном диапазоне свидетельствует о поглощении значительной части возвратной пульсовой волны за счет хороших эластических свойств сосудистой стенки, а степень его снижения отражает демпфирующую способность сосудистого русла. Низкие отрицательные значения ИА указывают на высокую функциональную активность эндотелия. Снижение только ИА без иных достоверных изменений показателей ригидности артерий указывает на то, что сосудистая дисфункция у больных 1-й группы затрагивает главным образом периферические сосуды и связана с усилением функциональной активности эндотелия. Эти изменения можно истолковать как результат адаптационной реакции сосудистой системы (прежде всего эндотелия) на воздействие патогенетических факторов ХОБЛ. Отсутствие же заметной флюктуации этого показателя в фазах обострения и стабильного течения свидетельствует об устойчивости данной реакции, компенсирующей неблагоприятные сдвиги гемодинамики на начальных этапах ХОБЛ.

При обострении среднетяжелой ХОБЛ рост СПВА ассоциируется прежде всего с повышением ригидности центральных артерий. В этих случаях резко увеличивается ИА, характеризуя преждевременный возврат обратной пульсовой волны к сердцу и возрастание постнагрузки на миокард. Кроме того, соотношение ИПС/ИПД смещается в сторону ИПС, свидетельствуя об ухудшении условий коронарной перфузии у данной категории пациентов. При этом показатели жесткости центральных артерий и соотношение ИПС/ИПД существенно не меняются от периода обострения к стабильному течению ХОБЛ, что может свидетельствовать о необратимом характере изменений в стенках артерий и отражать высокую степень КВР. В ряде исследований продемонстрирована связь ХОБЛ и ишемической болезни сердца (ИБС) [6]. Причем ХОБЛ может выступать в качестве мощного фактора дестабилизации уже существующей ИБС и провоцировать развитие коронарного атеросклероза. В ситуации **коморбидности ХОБЛ и ССЗ** описываемые патогенетические механизмы, основой которых является ЭД, имеют особое значение взаимного отягощения. Схематично формирование «порочных кругов» сосудистой дисфункции при ХОБЛ показано на рис. 6.

При ХОБЛ создаются предпосылки не только для кардиоваскулярных, но и для цереброваскулярных осложнений, наиболее распространенным из которых является ишемический тип инсульта (около 80% всех острых нарушений мозгового кровообращения). Его основные причины – атеротромбоз церебральных артерий, кардиоэмболические осложнения и функциональная патология мозговых сосудов. Традиционные факторы риска инсульта включают возраст, мужской пол, расовую принадлежность, АГ, дислипидемию, фибрилляцию предсердий, СД и курение [69]. Кроме того, в настоящее время широко обсуждается связь ХОБЛ и инсульта. В исследовании *The Rotterdam Study* было показано увеличение относительного риска (ОР) как ишемического, так и геморрагического инсульта при ХОБЛ (относительный риск 1,27 и 1,70; 95%-ный



Рис. 6. Патофизиологические и клинические последствия избыточной жесткости аорты при ХОБЛ

доверительный интервал (95%-ный ДИ) 1,02–1,59 и 1,01–2,84 соответственно); также выяснилось, что тяжелое обострение ХОБЛ увеличивает риск в 6,6 раз [70]. В ряде иных исследований показана связь между снижением легочной функции и повышением риска инсульта, причем и у тех пациентов, которые никогда не курили [71]. Также при ХОБЛ установлен факт развития таких бессимптомных поражений головного мозга, как лакунарные инфаркты, что является предиктором церебральных катастроф и причиной компрометации когнитивных функций [72]. Показана связь между снижением $ОФВ_1$, атеросклерозом и поражением белого вещества мозга при ХОБЛ.

Причины, связывающие ХОБЛ и риск развития инсульта, пока не изучены окончательно. Известно, что ведущие патофизиологические процессы, лежащие в основе ХОБЛ в виде ЭД, системного воспаления и ОС напрямую повышают вероятность цереброваскулярных катастроф [69]. Процессы сосудистого ремоделирования распространяются на интра- и экстракраниальные сосуды, способствуют развитию их функциональных нарушений, срыву уникальных механизмов ауторегуляции мозгового кровотока и прогрессированию атеросклероза [73]. Данные изменения, как правило, возникают на фоне ЭД [74]. Кроме того, они ухудшают нейроваскулярную связь, которая обеспечивает адаптацию мозгового кровотока к нейронной активности. Наконец, вследствие этих факторов может нарушаться гематоэнцефалический барьер, что повышает риск геморрагических инсультов по типу паренхиматозного пропитывания.

В ряде многоцентровых исследований доказана связь между наличием ХОБЛ и риском развития мозговых катастроф, даже при отсутствии курения. В программном документе GOLD 2020 г. наличие умеренного когнитивного дефицита признается одним из системных проявлений ХОБЛ, механизмы развития которого не могут быть в полной мере объяснены ускоренным развитием атеросклероза мозговых сосудов и/или поражением белого вещества головного мозга, но имеют тесную связь с ограничением воздушного потока.

В условиях системного воспаления при ХОБЛ создается благоприятная ситуация для индукции процессов **атерогенеза** [75]. Вследствие повреждения эндотелиальной выстилки сосудов и бронхиального дерева синтезируются факторы, способные модифицировать состав липидов. Результатом является раннее поражение атеросклерозом каротидных артерий, которое связано со степенью редукции $ОФВ_1$. Риск развития атеросклероза обнаруживается и у некурящих пациентов с ХОБЛ – очевидно, вследствие системного воспаления, инициируемого респираторной дисфункцией и процессами гипоксии [70].

Согласно нашим данным, полученным у 100 условно здоровых курильщиков с индексом курения 17 ± 2 пачко-лет в возрасте $48{,}80 \pm 0{,}68$ года, из которых 55% составляли мужчины. Наличие АГ установлено в 28% случаев, ХОБЛ – в 18%, сочетание ХОБЛ и АГ – в 17%. Показатели спирометрии и данные анамнеза позволили отнести ХОБЛ к I степени, с малым количеством симптомов и низким риском обострений. По уровню АД и состоянию органов-мишеней обследованным диагностирована АГ I степени. Проведение триплексного сканирования сонных артерий и использование метода оценки выраженности атеросклероза по суммарной степени стенозов и количеству атеросклеротических бляшек позволили установить, что распространенность и суммарный процент атеросклеротических бляшек у «здоровых» курильщиков были минимальными и соответственно составляли 1,0 [0,0; 2,0] и 0% [0,0; 30,0]. В группе пациентов с АГ и в группе пациентов с ХОБЛ атеросклеротические бляшки определяются, но выраженность проявлений атеросклероза не отличалась от та-

ковых у «здоровых» курильщиков того же возраста. При сочетании АГ и ХОБЛ происходит достоверное увеличение как распространенности 2,0 [1,0; 3,5], так и суммарной степени стеноза атеросклеротических бляшек в среднем до 50% [15,0; 85,0] по отношению к курильщикам без АГ и ХОБЛ ($z = 2,51$ при $p = 0,01$; $z = 2,53$ при $p = 0,01$). То есть сочетание ХОБЛ и АГ является важным предиктором возникновения атеросклероза сонных артерий даже на самых ранних этапах развития заболеваний. Соответственно поиск атеросклероза в БЦА на начальных стадиях нарушения воздушного потока и АГ I степени у курящих лиц следует признать рекомендованным мероприятием, независимо от возраста, поскольку позволяет уточнить необходимость коррекции липидного обмена с целью первичной профилактики риска ССО.

Дуплексное сканирование сонных артерий у пациентов с различными спирометрическими степенями ХОБЛ и наличием и отсутствием АГ с расчетом степени стеноза сонных артерий, согласно методике ECST (*European Carotid Surgery Method*), показало: при I степени ХОБЛ атеросклеротические бляшки наблюдались у 33,3% пациентов, при II степени – у 58,9%, при III степени – у 86,9%, при IV – у 100% пациентов. Средняя степень стеноза в области атеросклеротических бляшек не имело статистически значимых различий у пациентов с разными степенями ограничения воздушного потока при ХОБЛ. Однако гемодинамически значимые стенозы > 50% не отмечались ни у одного пациента с ХОБЛ I степени и фиксировались у 15,4% больных ХОБЛ II степени, у 23,3% – III степени и у каждого 3-го пациента с ХОБЛ IV степени. Анализ частоты АГ при ХОБЛ свидетельствовал, что при I степени заболевания гипертензия не была зарегистрирована, при II и III степенях ее распространение составило 56,4 и 56,7% со средними цифрами АД 153,7 [148,0; 158,4] / 85,9 [78,9; 92,8] мм рт. ст. и 150,3 [146,8; 153,9] / 88,8 [84,6; 92,2] мм рт. ст. соответственно. При IV степени ХОБЛ АГ выявлена у всех пациентов, средние цифры АД составили 152,9 [144,6; 159,1] / 92,9 [85,2; 98,2] мм рт. ст. При отсутствии документированных сердечно-сосудистых заболеваний и состояний, приравненных к ним, вызывает интерес прогнозирование ССО с целью организации ранних адекватных профилактических мероприятий. Выполнена оценка вклада известных факторов в КВР у пациентов ХОБЛ с различной степенью ограничения воздушного потока (табл. 6). Конечной точкой оценки выбрано наличие атеросклероза сонных артерий. Установлен прямой вклад таких показателей как высокий уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов. Наибольший риск в развитии атеросклероза из показателей липидограммы продемонстрировали уровень ЛПНП и общего холестерина (ОР = 2,2; 95%-ный ДИ 1,29–3,75 и ОР = 2,1; 95% ДИ 1,12–3,81 соответственно), несколько меньшую – уровень триглицеридов (ОР = 1,4; 95%-ный ДИ 1,14–1,71). Помимо показателей липидного спектра, важными детерминантами развития атеросклероза сонных артерий являются и такие традиционные факторы риска, как мужской пол (ОР = 1,32; 95%-ный ДИ 1,05–1,66) и АГ (ОР = 2,9; 95%-ный ДИ 1,45–5,67).

Определенный вклад в прогрессирование ЭД и атеросклероза вносит анамнез частых обострений

Таблица 6. Вклад факторов кардиоваскулярного риска в развитие атеросклероза сонных артерий у пациентов с ХОБЛ

Фактор риска	ОР (95%-ный ДИ)	*p*
Мужской пол	1,32 (1,05–1,66)	< 0,05
Женский пол	0,8 (0,59–0,95)	< 0,05
Курение	1,1 (0,78–1,48)	< 0,05
Артериальная гипертензия	2,9 (1,45–5,67)	< 0,05
$ОФВ_1 \geq 80\%_{долж.}$ (при $ОФВ_1$/ФЖЕЛ < 0,70)	2,2 (1,05–4,68)	< 0,05
$ОФВ_1$ 50–80%$_{долж.}$	1,9 (1,09–3,35)	< 0,05
$ОФВ_1$ 30–50%$_{долж.}$	8,6 (1,22–60,07)	< 0,05
$ОФВ_1 < 30\%_{долж.}$	11,5 (1,71–77,5)	< 0,05
Частота обострений ХОБЛ*	1,7 (1,2–2,4)	< 0,05
Повышение ИМТ	1,1 (0,89–1,36)	< 0,05
Абдоминальное ожирение	1,5 (1,00–2,10)	< 0,05
Высокий уровень общего холестерина	2,1 (1,12–3,81)	< 0,05
Высокий уровень ЛПНП	2,2 (1,29–3,75)	< 0,05
Низкий уровень ЛПНП	0,9 (0,71–1,15)	> 0,05
Высокий уровень ТГ	1,4 (1,14–1,71)	< 0,05

Примечание: * – частота обострений ХОБЛ > 2 раз в год или 1 обострение в год, потребовавшее госпитализации; ИМТ – индекс массы тела; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ТГ – триглицериды; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

ХОБЛ; ОР при наличии этого фактора составляет 1,7 (95%-ный ДИ 1,2–2,4). Наибольшее значение в вероятность развития атеросклероза, согласно проведенным расчетам, вносит степень ограничения воздушного потока при ХОБЛ: чем меньше показатель $ОФВ_{1,}$ тем выше ОР атеросклероза. При этом наибольший риск отмечен в группах, где $ОФВ_1$ составил 30–50 и > $30\%_{долж.}$ (ОР = 8,6; 95%-ный ДИ 1,22–60,07 и ОР = 11,5; 95% ДИ 1,71–77,5 соответственно). Причем вклад данного показателя в несколько раз выше, чем других факторов риска, в частности дислипидемии и АГ. В ряде проспективных исследований показана связь между снижением легочных функций, кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью [78, 79]. Реализация патофизиологических проявлений ХОБЛ в виде прогрессивно протекающего системного воспаления, ОС, гипоксемии, ЭД создает условия для развития атеросклероза и кардиоваскулярных заболеваний [77].

Итак, эндотелий инициирует и модулирует основные патоморфологические процессы хронических заболеваний органов дыхания. В частности, его активация является важным фактором инициации, развития и персистенции воспаления и ремоделирования сосудов и тканей, а также способствует нарушению лимфообращения и развитию системных эффектов. Эндотелиальные клетки различных сосудов морфологически и функционально ориентированы на оптимальную регуляцию кровоснабжения органов за счет синтеза и высвобождения локально действующих медиаторов. Патология эндотелиальных клеток может развиваться избирательно: они чувствительны к гипоксии, воздействию табачного дыма (независимо от средств его доставки), продуктам воспалительной реакции, перекисного окисления, ишемическим нарушениям, отеку и др. Ремоделирование сосудов обычно начинается как адаптация к изменениям гемодинамики или активности тканевых и циркулирующих гуморальных факторов. Длительная адаптация сменяется ухудшением структуры сосудов в ответ на действие повреждающих факторов, в т. ч. токсических компонентов табачного дыма и его метаболитов, атерогенных факторов или изменения гемодинамической нагрузки. Большинство медицинских специалистов расценивают когнитивную дисфункцию при хронических никотин-ассоциированных заболеваниях как один из системных симптомов таких патологий, а также как существенную медицинскую и социально-экономическую проблему. Изучение особенностей ЭД, вызванной хроническим воздействием табачного дыма, актуально для поиска путей лечения прогрессирующего когнитивного дефицита и разработки персонализированных методов профилактики острых сосудистых событий.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2022 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf [Accessed: June 1, 2023].

2. Shukla S.D., Shastri M.D., Vanka S.K. et al. Targeting intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) to reduce rhinovirus-induced acute exacerbations in chronic respiratory diseases. Inflammopharmacology 2022; 30(3): 725–735. DOI:10.1007/s10787-022-00968-2.

3. Kechagia M., Papassotiriou I., Gourgoulianis K.I. Endocan and the respiratory system: a review. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2016; 11(1): 3179–3187. DOI:10.2147/COPD.S118692.

4. Bakakos P, Patentalakis G, Papi A. Vascular Biomarkers in Asthma and COPD. Curr Top Med Chem. 2016; 16(14): 1599–1609. DOI: 10.2174/1568026616666150930121157.

5. Burgel P.R., Roche N. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR): a missing link between smoking and chronic airway diseases? Eur. Respir. J. 2022$ 60(2): 2200898. DOI: 10.1183/13993003.00898-2022.

6. Kaźmierczak M., Ciebiada M., Pękala-Wojciechowska A. et al. Evaluation of Markers of Inflammation and Oxidative Stress in COPD Patients with or without Cardiovascular Comorbidities. Heart. Lung Circ. 2015; 24(8): 817–823. DOI:10.1016/j.hlc.2015.01.019.

7. Ma Y., He X., Liu X. et al. Endothelial Microparticles Derived from Primary Pulmonary Microvascular Endothelial Cells Mediate Lung Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Transferring microRNA-126. J. Inflamm. Res. 2022; 28(15): 1399–1411. DOI: 10.2147/JIR.S349818.

8. Fermont J.M., Masconi K.L., Jensen M.T. et al. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. Thorax 2019; 74(5): 439–446. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-211855.

9. Yang Q.C., Sun X., Wang Y.M. et al. Systematic and endothelial inflammation and endothelial progenitor cell levels in emphysematous rats exposed to intermittent hypoxia. Respir. Care. 2015; 60(2): 279–289. DOI: 10.4187/respcare.03492.

10. Doyle M.F., Tracy R.P., Parikh M.A. et al. Endothelial progenitor cells in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. PLoS One. 2017; 14; 12(3): e0173446. DOI: 10.1371/journal.pone.0173446.

11. Vaes A.W., Spruit M.A., Theunis J. et al. Endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of studies using flow mediated dilatation. Expert. Rev. Respir. Med. 2017; 11(12): 1021–1031. DOI:10.1080/17476348.2017.1389277.

12. Fadini G.P., Mehta A., Dhindsa D.S., et al. Circulating stem cells and cardiovascular outcomes: from basic science to the clinic. Eur. Heart. J. 2020; 41(44): 4271–4282. DOI:10.1093/eurheartj/ehz923.

13. Polverino F., Celli B.R., Owen C.A. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). Pulm. Circ. 2018; 8 (1): 2045894018758528. DOI: 10.1177/2045894018758528.

14. Zakharchuk N., Nevzorova V., Brodskaya T., Gonchar E. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Comorbidity. J. Lung Pulm. Respir. Res. 2018; 5 (1): 00153. DOI: 10.15406/jlprr.2018.05.00153.

15. Nevzorova V., Brodskaya T., Zakharchuk N. Smoking, Respiratory diseases and Endothelial Dysfunction. InTech. 2018. DOI: 10.5772/intechopen.73555.

16. Nevzorova V., Brodskaya T., Gilifanov E. Smoking and COPD: endothelium-related and neuro-mediated emphysema mechanisms. In book: Update in Respiratory Diseases. 2020. DOI: 10.5772/intechopen.85927.

17. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Васильева М.С., Лавренюк В.В. Нейроопосредованные и эндотелийзависимые механизмы формирования хронической обструктивной болезни легких. Терапевтический архив 2020; 92(3): 116–124. DOI: 10.26 442/00403660.2020.03.000347.

18. Vaes AW, Spruit MA, Theunis J, Wouters EFM, De Boever P. Peripheral endothelial function is positively associated with maximal aerobic capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir. Med. 2018; 142: 41-47. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.07.013.

19. Dugac A.V., Ruzic A., Samarzija M. et al. Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease. Med. Hypotheses. 2015; 84(2): 155–158. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.11.017.

20. Lahousse L., Niemeijer M.N., van den Berg M.E. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: the Rotterdam study. Eur. Heart J. 2015; 36 (27): 1754–1761. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv121.

21. Vaes A.W., Spruit M.A., Theunis J, et al. Endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of studies using flow mediated dilatation. Expert. Rev. Respir. Med. 2017; 11(12): 1021–1031. DOI:10.1080/17476348.2017.1389277.

22. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Васильева М.С., Лавренюк В.В. Нейроопосредованные и эндотелийзависимые механизмы формирования хронической обструктивной болезни легких. Терапевтический архив 2020; 92 (3): 116–124. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000347.

23. Taniguchi A., Tsuge M., Miyahara N., Tsukahara H. Reactive Oxygen Species and Antioxidative Defense in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Antioxidants (Basel). 2021; 10(10): 1537. DOI: 10.3390/antiox10101537.

24. Buculei I, Dobrin ME, Matei D, et al. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Induced by Smoking and Air Pollution: Correlation with Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. Toxics. 2022; 10(11): 681. DOI:10.3390/toxics10110681.

25. Kume H., Yamada R., Sato Y., Togawa R. Airway Smooth Muscle Regulated by Oxidative Stress in COPD. Antioxidants (Basel). 2023; 12(1): 142. DOI:10.3390/antiox12010142.

26. Albano G.D., Gagliardo R.P., Montalbano A.M., Profita M. Overview of the Mechanisms of Oxidative Stress: Impact in Inflammation of the Airway Diseases. Antioxidants (Basel) 2022; 11(11): 2237. DOI: 10.3390/antiox11112237.

27. Barbera J.A., Blanco I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advancesin pathophysiology and management. Drugs 2009; 69(9): 1153–1171. DOI: 10.2165/00003495-200969090-00002.

28. Alison J.A., McKeough Z.J., Johnston K. et al. Australian and New Zealand Pulmonary Rehabilitation Guidelines. Respirology 2017; 22 (4): 800–819. DOI: 10.1111/resp.13025.

29. Cazzola M., Calzetta L., Page C. et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. Eur. Respir. Rev. 2015; 24(137): 451–461. DOI: 10.1183/16000617.00002215.

30. Hajifathalian K., Ueda P., Lu Y. et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3(5): 339–355. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00081-9.

31. Xia N., Wang H., Nie X. Inhaled Long-Acting b2-Agonists Do Not Increase Fatal Cardiovascular Adverse Events in COPD: A Meta-Analysis. PLOS One 2015; 10 (9): e0137904. DOI: 10.1371/journal.pone.0137904.

32. Brodskaya T., Nevzorova V., Zakharchuk N., Repina N. Aortic stiffness and polymorphisms of collagen-1 type 1a gene in COPD patients. J. Lung Pulm. Respir. Res. 2018; 5(3): 81–85. DOI: 10.15406/jlprr.2018.05.00167.

33. Uijl A., Lund L.H., Vaartjes I. et al. A registry-based algorithm to predict ejection fraction in patients with heart failure. ESC Heart Fail. 2020; 7(5): 2388–2397. DOI: 10.1002/ehf2.1277911.

34. Dieffenbach P.B., Aravamudhan A., Fredenburgh L.E., Tschumperlin D.J. The Mechanobiology of Vascular Remodeling in the Aging Lung. Physiology (Bethesda). 2022; 37(1): 28–38. DOI:10.1152/physiol.00019.2021.

35. Невзорова В.А., Бродская Т.А., Плехова Н.Г. и др. Клеточный метаболизм и дисфункция митохондрий при хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2023; 33(1): 84–91. DOI:10.18093/0869-0189-2022-3108.

36. Weir-McCall J.R., Liu-Shiu-Cheong P.S., Struthers A.D. et al. Disconnection of pulmonary and systemic arterial stiffness in COPD. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2018; 13: 1755–1765. DOI:10.2147/COPD.S160077.

37. Чазова И.Е., Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным Национального регистра артериальной гипертонии). Терапевтический архив. 2019; 91 (3): 4–10. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000110.

38. Aaron C.P., Schwartz J.E., Bielinski S.J. et al. Intercellular adhesion molecule 1 and progression of percent

emphysema: the MESA Lung Study. Respir. Med. 2015; 109(2): 255–264. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.10.004.

39. Rogliani P., Matera M.G., Ora J. et al. The impact of dual bronchodilation on cardiovascular serious adverse events and mortality in COPD: a quantitative synthesis. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2017; 12: 3469–3485. DOI: 10.2147/COPD.S146338.

40. Ma Z., Mao C., Jia Y. et al. Extracellular matrix dynamics in vascular remodeling. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2020; 319(3): C481–C499. DOI:10.1152/ajpcell.00147.2020.

41. Muthusami R., Mahmoud M., Crawford E. et al. Assessment of chronic obstructive airways disease in heart failure: An analysis of current practice. Am. J. Respiratory Crit. Care Med. 2018; 197: 1244. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1

42. Chukowry P.S., Spittle D.A., Turner A.M. Small Airways Disease, Biomarkers and COPD: Where are We? Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2021; 16: 351–365. DOI: 10.2147/COPD.S280157.

43. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15(2): 4–19. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.

44. Vogiatzis I., Rochester C.L., Spruit M.A. et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Policy in Pulmonary Rehabilitation. Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement. Eur. Respir. J. 2016; 47 (5): 1336–1341. DOI: 10.1183/13993003.02151-2015.

45. Wu J., Saleh M.A., Kirabo A., et al. Immune activation caused by vascular oxidation promotes fibrosis and hypertension. J. Clin. Invest. 2016; 126(1): 50–67. DOI: 10.1172/JCI80761.

46. Hsu J.J., Lim J., Tintut Y., Demer L.L. Cell-matrix mechanics and pattern formation in inflammatory cardiovascular calcification. Heart. 2016; 102(21): 1710–1715. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309667.

47. Терегулов Ю.Э., Маянская С.Д., Терегулова Е.Т. Изменения эластических свойств артерий и гемодинамические процессы. Практическая медицина 2017; 2(103): 14–20.

48. Wang X., Khalil R.A. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. Adv. Pharmacol. 2018; 81: 241–330. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.08.002.

49. Silva D.R., Gazzana M.B., Knorst M.M. C-reactive protein levels in stable COPD patients: a case-control study. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2015; 10: 1719–1725. DOI: 10.2147/COPD.S87015.

50. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2016; 387(10022): 957–967. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.

51. Mehra M.R., Desai S.S., Kuy S. et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in COVID-19. N. Engl. J. Med. 2020; 382(25): e102. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621.

52. Effing T.W., Vercoulen J.H., Bourbeau J. et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. Eur. Respir. J. 2016; 48 (1): 46–54. DOI: 10.1183/13993003.00025-2016.

53. Ли В.В., Тимофеева Н.Ю., Задионченко В.С. и др. Современные аспекты ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2018; 14(3) 379–386. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-379-386.

54. Aurelio L. Morphological Alterations of the Heart and Blood Vessels from Tobacco Smoke: the Steps of the Damage. Journal of Cardiology and Therapy 2015; 2: 355–359. DOI: 10.17554/j.issn.2309-6861.2015.02.81.

55. Reinikovaite V., Rodriguez I.E., Karoor V. et al. The effects of electronic cigarette vapour on the lung: direct comparison to tobacco smoke. Eur. Respir. J. 2018; 51 (4): 1701661. DOI: 10.1183/13993003.01661-2017.

56. Singh K.P., Lawyer G., Muthumalage T. et al. Systemic biomarkers in electronic cigarette users: implications for noninvasive assessment of vaping-associated pulmonary injuries. ERJ Open Research. 2019; 5 (4): 00182–2019. DOI: 10.1183/23120541.00182-2019.

57. Münzel, T., Hahad, O., Kuntic, M., et al. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. European Heart Journal 2020; 41 (41): 4057–4070. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa460.

58. Son Y., Bhattarai C., Samburova V., Khlystov A. Carbonyls and carbon monoxide emissions from electronic cigarettes affected by device type and use patterns. Int. J. Environ. Res. Public Health 2020; 17(8): 2767. DOI: 10.3390/ijerph17082767.

59. Rezk-Hanna M., Gupta R., Nettle C.O. et al. Differential Effects of Electronic Hookah Vaping and Traditional Combustible Hookah Smoking on Oxidation, Inflammation, and Arterial Stiffness. Chest 2022; 161(1): 208–218. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.027.

60. Czoli C.D., Fong G.T., Goniewicz M.L., Hammond D. Biomarkers of exposure among “dual users” of tobacco cigarettes and electronic cigarettes in Canada. Nicotine & tobacco Research. 2019; 21 (9): 1259–1266. DOI: 10.1093/ntr/nty174.

61. Haptonstall K.P., Choroomi Y., Moheimani R. et al. Differential effects of tobacco cigarettes and electronic cigarettes on endothelial function in healthy young people. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2020; 319(3): H547–H556. DOI: 10.1152/ajpheart.00307.2020.

62. Невзорова В.А., Кондрашова Е.А., Присеко Л.Г. Сосудистая дисфункция у лиц молодого возраста при использовании различных средств доставки никотина. Сибирское медицинское обозрение. 2023; 5(143): 38–45.

63. Vestbo J., Dransfield M., Anderson J.A. et al. Impact of pre-enrolment medication use on clinical outcomes in SUMMIT. ERJ Open Research. 2019; 5: 00203–2018. DOI: 10.1183/23120541.00203-2018.

64. Markidan J., Cole J.W., Cronin C.A., et al. Smoking and Risk of Ischemic Stroke in Young Men. Stroke 2018; 49(5): 1276–1278. DOI: 10.1161/strokeaha.117.018859.

65. Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Бродская Т.А. и др. Оценка сердечно-сосудистого риска при хронической обструктивной болезни легких с использованием показателей спирометрии. Сибирское медицинское обозрение 2018; (2): 18–24. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-18-24.

66. Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Шапкина Е.Ю. и др. ХОБЛ и доклинические признаки поражения сердечно-сосудистой системы. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021; 2(2): 70–79. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-70-79.

67. Antoniewicz L., Bosson J.A., Kuhl J. et al. Electronic cigarettes increase endothelial progenitor cells in the blood of healthy volunteers. Atherosclerosis 2016; 255: 179–185. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.09.064.

68. Pan B., Jin X., Jun L. et al. The relationship between smoking and stroke: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019; 98(12): e14872. DOI: 10.1097/MD.0000000000014872.

69. Hinton W., McGovern A., Coyle R. et al. Incidence and prevalence of cardiovascular disease in English primary care: a cross-sectional and follow-up study of the Royal College of General Practitioners (RCGP) Research and Surveillance Centre (RSC). BMJ Open 2018; 8(8): e020282. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020282.

70. Kang M.J., Yoon C.M., Kim B.H. et al. Suppression of NLRX1 in chronic obstructive pulmonary disease. J. Clin. Invest. 2015; 125: 2458–2462. DOI: 10.1172/JCI71747.

71. Garvey C., Bayles M.P., Hamm L.F. et al. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: An official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. J. Cardiopulm. Rehabil. Prev. 2016; 36 (2): 75–83. DOI: 10.1097/HCR.0000000000000171.

72. Man WD-C., Kemp P., Moxham J., Polkey M.I. Skeletal muscle dysfunction in COPD: clinical and laboratory observations. Clin. Sci. (Lond). 2009; 117: 251–264. DOI: 10.1042/CS20080659.

73. Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Богданке Н.В. и др. Немедикаментозная реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертонией. Терапевтический архив 2016; 88 (8): 19–24. DOI: 10.17116/terarkh201688819-24.

74. Townsend R.R., Wilkinson I.B., Schiffrin E.L. et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension 2015; 66 (3): 698–722. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000033.

75. Layden J.E., Ghinai I., Pray I. et al. Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin. Preliminary Report. N. Engl. J. Med. 2020; 382 (10): 903–916. DOI: 10.1056/NEJMoa1911614.

76. Liang Y., Wang M., Xu X. et al. Reduced forced expiratory volume in 1 second percentage predicted is associated with diffuse coronary atherosclerosis in hospitalized patients undergoing coronary angiography. Am. J. Med. Sci. 2018; 355(4): 307–313. DOI:10.1016/j.amjms.2017.12.010.

77. Gonçalves J., Sanchez R., Pérez M. D. C. et al. Cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Canary Islands (CCECAN study). Clin. Investig. Arterioscler. 2017; 29 (4): 149–156. DOI: 10.1016/j.arteri.2017.01.003.

78. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких как модель преждевременного старения: патогенетическая роль митохондрий. Успехи геронтологии 2022; 35(2): 222–230. DOI: 10.34922/AE.2022.35.2.006.

79. Kim J.J., Kim D.B., Jang S.W., et al. Relationship between airflow obstruction and coronary atherosclerosis in asymptomatic individuals: evaluation by coronary CT angiography. Int. J. Cardiovasc. Imaging 2018; 34(4): 641–648. DOI: 10.1007/s10554-017-1259-z.

Информация об авторах

Невзорова Вера Афанасьевна – д. м. н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; главный внештатный специалист по терапии Дальневосточного федерального округа; тел.: (423) 240-23-63; e-mail: nevzorova@inbox.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-0117-0349*)

Бродская Татьяна Александровна – д. м. н., профессор департамента клинической медицины Школы медицины и наук о жизни ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»; e-mail: brodskaya.ta@dvfu.ru (ORCID: *https://orcid.org/ 0000-0002-9836-6339*)

Присеко Людмила Григорьевна – преподаватель Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (423) 45-26-38; e-mail: ludmilka.95.95@yandex.ru (ORCID: *https://orcid.org/ 0000-0002-3946-2064*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-318-329

ГЛАВА 3. БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА

А.Ф. Ванин

CHAPTER 3. BIOLOGICAL ROLE OF NITROUS OXIDE

Anatoly F. Vanin

В настоящее время установлено, что во всех представителях живого мира – человеке и животных, растениях и бактериях – непрерывно ферментативным путем продуцируется простейшее химическое соединение: монооксид азота, или, как его стали упрощенно называть, **оксид азота** (NO). Он функционирует в живых организмах в качестве одного из универсальных регуляторов разнообразных физиологических и биохимических процессов [1–3]. Примечательно (и это дает повод для размышления), что в данное соединение входят элементы, составляющие атмосферу Земли, – кислород и азот.

В организме человека и животных NO синтезируется только из одного вещества – аминокислоты аргинина при участии 3 гем-содержащих изозимов: эндотелиальной, нейрональной и индуцибельной NO-синтаз (eNOS, nNOS и iNOS соответственно) [1]. Эти ферменты катализируют окисление кислородом (O_2) аминогруппы в гуанидиновом остатке аргинина, что приводит к высвобождению из этого остатка молекулы NO и превращению аргинина в другую аминокислоту – цитруллин. Следует отметить, что eNOS и nNOS, представляют собой конститутивные ферменты, т. е. постоянно функционирующие в эндотелии сосудов и в нейронах соответственно. При этом iNOS локализуется в иммунокомпетентных клетках, где синтезируется («индуцируется») при активации иммунной системы. В присутствии O_2 данный фермент производит NO, который выступает одним из основных эффекторов системы клеточного иммунитета, губительно действующих на мишени иммунокомпетентных клеток – бактерии, злокачественные клетки, а также вирусы [4]. Что же касается eNOS и nNOS, то они продуцируют молекулы NO, оказывающие на клетки и ткани позитивное регуляторное действие [1].

Важно, что молекулы NO – это свободно-радикальные, а следовательно, чрезвычайно активные в химическом отношении агенты. Они легко вступают в различные химические реакции, что должно было бы приводить к их быстрому исчезновению. Это делало бы невозможным характерное для них паракринное действие, т. е. влияние на клетки и ткани, расположенные на значительном расстоянии от клеток, генерирующих NO [1]. Тем не менее в живых организмах обеспечивается стабилизация NO и его перенос на значительные расстояния. Это происходит благодаря способности оксида азота включаться в такие легко синтезируемые соединения, как S-нитрозотиолы (RS-NO) и динитрозильные комплексы железа (ДНКЖ) с тиолсодержащими лигандами [5].

В работах, проведенных на ряде клеточных структур, сопоставлялись уровни ДНКЖ и RS-NO, а также других соединений, возникающих в клетках и тканях из NO [6–8]. Было обнаружено, что ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами количественно доминируют среди других производных NO. Более того, проведенное нами сопоставление уровня этих комплексов и общего количество NO, продуцируемого в тканях животных *in vivo*, показало, что значительная часть этого агента (до 70%) может включаться в ДНКЖ [7, 8]. Таким образом, есть основания утверждать, что эти комплексы можно рассматривать в качестве «рабочей формы» эндогенного NO, обеспечивающей его стабилизацию и перенос к мишеням биологического действия с последующим высвобождением из ДНКЖ [9, 10]. Более того, включение молекул NO в такие комплексы сопровождается превращением половины этих молекул в катионы нитрозония (NO^+). Так ДНКЖ становятся донорами не только NO, но и NO^+ –определяющими соответственно регуляторное (позитивное) и цитотоксическое (негативное) действие комплексов, оба из которых обнаруживаются в живых организмах при запуске в них синтеза эндогенного NO [11].

Именно полная имитация биологического действия эндогенного NO, выполняемая ДНКЖ, окончательно подтверждает, что эти комплексы функционируют в живых организмах как «рабочая форма» NO. Поскольку ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами достаточно легко синтезировать химическим путем, их использование в качестве лекарственных средств – имитаторов природных ДНКЖ представляется вполне оправданным и целесообразным. В данной главе будут суммированы результаты биологических и медицинских испытаний этих химически синтезированных комплексов при сопоставлении их с действием NO, вводимого в организм в газообразной форме, у человека и животных.

Синтез ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами и способы получения потока газообразного NO

Разработаны 2 способа синтеза моноядерной формы ДНКЖ (М-ДНКЖ) с тиолсод ержащими лигандами: 1) с использованием газообразного NO; 2) с применением RS-NO (рис. 1 и 2).

В основе обоих процессов лежит реакция диспропорционирования молекул либо NO, либо RS-NO, попарно связывающихся с ионом Fe^{2+}, т. е. их взаимное одноэлектронное окисление-восстановление. В первом случае это приводит к появлению в лигандной сфере железа катиона нитрозония NO^+ и аниона нитроксила NO^-. Последний в результате протонирования превращается в молекулу нитроксила, которая выходит из комплекса с последующей дегидратацией димера HNO, приводящей к высвобождению из него закиси азота (N_2O). Что касается лигандного окружения железа, то в освободившееся в нем место включается нейтральная молекула NO. Это приводит к образованию из исходно диамагнитных комплексов $[(RS^-)_2Fe^{2+}(NO)_2]$ парамагнитных М-ДНКЖ, характеризующихся резонасной структурой их ионной формы $[(RS^-)_2Fe^{2+}(NO)(NO^+)]^+$ (схема на рис. 1). Аналогичный комплекс возникает и при реализации схемы, представленной на рис. 2, причем для нее характерно включение 3 молекул NO в процесс образования одного М-ДНКЖ. В данном случае М-ДНКЖ образуется при участии в процессе 2 молекул RS-NO.

Не будем останавливаться детально на реализации механизма, представленного на рис. 1, – она возможна исключительно в лабораторных, но не в промышленных условиях. Дело в том, что для газообразного NO, помещенного в баллон, из-за реакции диспропорционирования между молекулами NO происходит непрерывное их превращение в диоксид азота (NO_2) и N_2O, усиливающееся при повышении давления NO в баллоне. Это не позволяет применять газообразный NO для синтеза ДНКЖ в промышленных условиях. Однако такое возможно, и уже было реализовано, при использовании соответствующих RS-NO для получения ДНКЖ по схеме с рис. 2 [13]. Конкретный протокол такого синтеза – получения 2,5 мМ М-ДНКЖ с глутатионом в водном растворе, легко осуществимый в лабораторных условиях, приводится ниже [14].

К 10 мл дистиллированной воды последовательно добавляют 62 мг глутатиона (20 мМ), затем 28 мг $FeSO_4 \times 7H_2O$ (10 мМ) и после этого 6,9 мг $NaNO_2$ (10 мМ). После добавления первых 2 реагентов pH раствора снижается до 3,5. Таким образом, после введения нитрита, превращающегося при этих значениях pH в азотистую кислоту, начинается образование глутатионовых лигандов (GS-NO) по реакции 1:

$$HNO_2 + GSH \rightarrow GS\text{-}NO + H_2O. \quad (1)$$

Судя по нарастанию интенсивности полосы оптического поглощения GS-NO на 334 нм (с коэффициентом экстинкции $\varepsilon = 0{,}94\ M^{-1} \cdot см^{-1}$), для окончания реакции требуется 1–1,5 ч. После этого добавлением по каплям крепкой щелочи (NaOH) необходимо поднять pH раствора до 7,2–7,5. При этом розовая окраска раствора, характерная для GS-NO, сменится темно-коричневой, характерной для ДНКЖ с глутатионом. Этот раствор в течение 5–6 ч выдерживают на воздухе при комнатной температуре. За это время происходит осаждение не включившегося в ДНКЖ железа (10 мМ) в форме не растворимых в воде гидроокисных комплексов, удаляемых из раствора его фильтрацией на бумаге.

В итоге в растворе появляется так называемая биядерная форма ДНКЖ с глутатионом (Б-ДНКЖ-GSH), возникающая в результате обратимой конденсации 2 М-ДНКЖ. Данный механизм представлен на рис. 3.

Концентрация этих комплексов обычно определяется по интенсивности сигнала электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) при *g*-факторе центра этого сигнала, равном 2,03 – это значение характерно для М-ДНКЖ. Альтернативный способ –

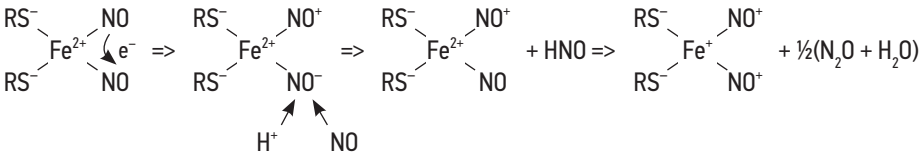


Рис. 1. Механизм образования М-ДНКЖ в реакции NO с Fe^{2+} и тиолсодержащими соединениями (по Vanin A.F. et al., 1997 [12])
Примечание: М-ДНКЖ – моноядерная форма динитрозильных комплексов железа; NO – оксид азота; Fe^{2+} – железо; RS^- – тиол-содержащие соединения.

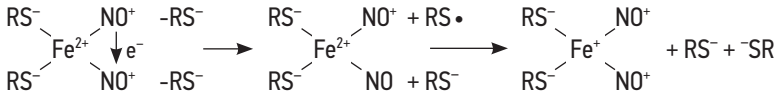


Рис. 2. Механизм образования М-ДНКЖ в реакции RS-NO с Fe^{2+} и тиолсодержащими соединениями (по Vanin A.F. et al., 1997 [12])
Примечание: М-ДНКЖ – моноядерная форма динитрозильных комплексов железа; RS-NO – S-нитрозотиол; NO – оксид азота; Fe^{2+} – железо; RS^- – тиолсодержащие соединения.

$$2[(RS^-)_2Fe^{2+}(NO)(NO^+)]^+ \leftrightarrow [(RS^-)_2Fe^{2+}{}_2(NO)_2(NO^+)_2]^{4+} + 2RS^-$$

Рис. 3. Образование Б-ДНКЖ-GSH в результате обратимой конденсации М-ДНКЖ
Примечание: М-ДНКЖ – моноядерная форма динитрозильных комплексов железа; Б-ДНКЖ-GSH – биядерная форма ДНКЖ с глутатионом.

оценка по интенсивности полосы оптического поглощения на 360 нм при $\varepsilon = 3700\ M^{-1} \cdot см^{-1}$ (в пересчете на 1 атом железа), присущего Б-ДНКЖ [15].

Для обеих форм ДНКЖ характерна резонансная структура железо-динитрозильного фрагмента (ЖДНФ) – $\mathbf{Fe^{2+}(NO)(NO^+)}$, нитрозильные лиганды в котором представлены поровну молекулами NO и катионами NO^+. Это и определяет способность М- и Б-ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами выступать в качестве доноров как NO, так и NO^+ [15].

В настоящее время в Московском технологическом университете им. Н.Э. Баумана (Москва) и Федеральном ядерном центре (г. Саров) созданы генераторы газообразного NO, образование этого агента в которых происходит в результате окисления в газовом разряде (в холодной плазме) атмосферного N_2 атмосферным O_2 по реакции 2:

$$N_2 + O_2 \rightarrow 2NO. \quad (2)$$

В обоих генераторах образуется струя газообразного NO, которую можно направить на объект воздействия: например, по дыхательному пути – в организм человека и животных [16, 17].

ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами как доноры NO и NO^+

Способность указанных комплексов выступать в качестве доноров молекул NO ни у кого не вызывает сомнений. Общепризнано, что включение этих молекул в ДНКЖ обеспечивает их защиту от воздействия активных агентов, например анионов супероксида, и естественным представляется высвобождение NO из данных комплексов при их распаде [18]. Более того, сами по себе ДНКЖ способны передавать NO на соединения, характеризующиеся более высоким сродством к NO. Среди таких соединений, например, гем-содержащие белки, в частности гуанилатциклаза – фермент, взаимодействие с которым оксида азота является одним из путей его включения в метаболические процессы в живых организмах [19]. Вопрос лишь в количестве молекул NO, высвобождающихся из каждого ЖДНФ, входящего в состав М- и Б-ДНКЖ. Стоит напомнить, что, согласно вышеприведенным данным, эти комплексы могут высвобождать, причем равноэффективно, не только молекулы NO, но и катионы NO^+ [11].

Наиболее убедительными в отношении доказательства такой способности ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами можно считать результаты наших опытов по оценке количества газообразного NO, высвобождавшегося из Б-ДНКЖ-GSH, что вызывается окислением его тиолсодержащих лигандов феррицианидом (FeCN). Уровень газообразного NO определялся по интенсивности 4 узких, эквидистантно расположенных полос оптического поглощения NO в пределах 194–224 нм (рис. 4).

16 мл 8 мМ раствора Б-ДНКЖ-GSH в 200 мМ HEPES-буфере (pH 7,4) помещали в модифицированный аппарат Тунберга, показанный на рис. 4 слева, с последующим откачиванием воздуха из аппарата и добавлением к раствору при 60 °C в анаэробных условиях 80 мМ FeCN. Последнее приводило к быстрому распаду Б-ДНКЖ, о чем свидетельствовало появление в газовой фазе 4 полос NO (кривые 2 и 3 на рис. 5).

Через 20 мин (кривая 3 на рис. 5) уровень высвобождавшегося NO достигал плато, которое, судя по сопоставлению кривых 3 и 5, соответствовало

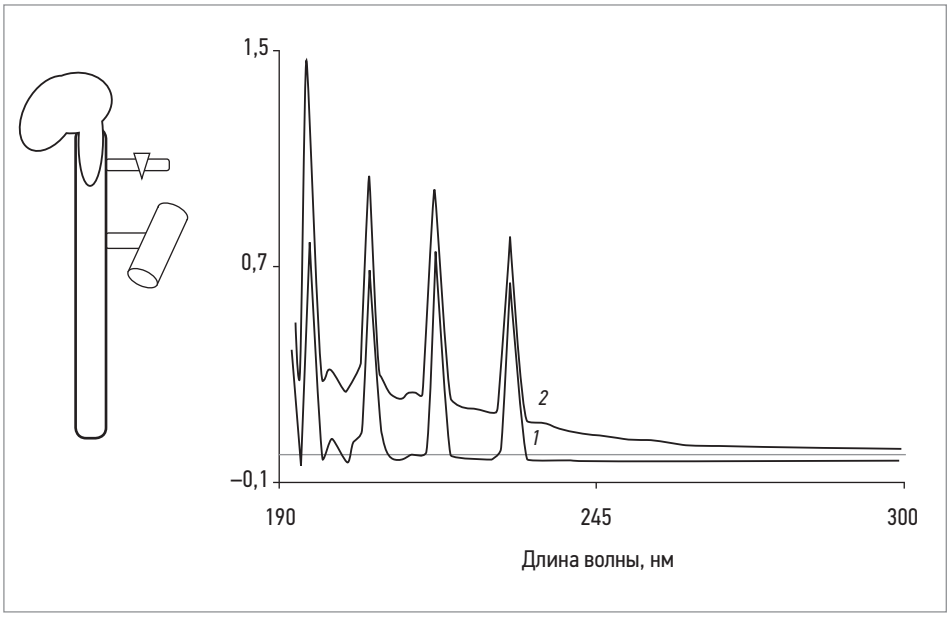


Рис. 4. Спектр оптического поглощения NO и суммарное оптическое поглощение газовой смеси NO и NO_2 (по Ванин А.Ф., 2022 [11])
Примечание: слева – схема модифицированного аппарата Тунберга, используемого для измерения оптического поглощения NO и NO_2 в газовой фазе; 1 – спектр оптического поглощения NO (4 эквидистантные узкие полосы); 2 – суммарное оптическое поглощение газовой смеси NO и NO_2.

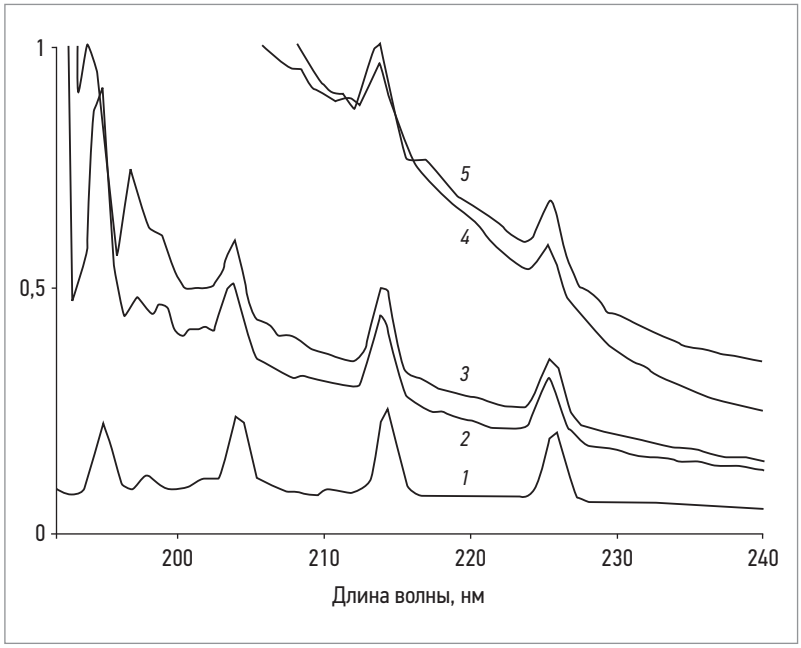


Рис. 5. Изменение оптического спектра газообразного NO, зарегистрированного в модифицированном аппарате Тунберга, в процессе распада Б-ДНКЖ-GSH (8 мМ, 16 мл) в 200 мМ ГЕПЕС буфере (pH 7,4), обусловленного введением в раствор этого комплекса в анаэробных условиях FeCN (80 мМ) (по Vanin A.F., 2019 [10])
Примечание: Б-ДНКЖ-GSH – биядерная форма динитрозильных комплексов железа с глутатионом; NO – оксид азота; FeCN – феррицианид; 2 и 3 – NO поглощения через 15 и 20 мин после добавления FeCN; 4 и 5 – первые две (из 4) полос NO поглощения через 15 и 20 мин после подкисления в анаэробных условиях раствора, соответствующего кривой 3; 1 – спектр поглощения стандартного газового образца NO (125 мМ в 100 мл свободного объема аппарата Тунберга)

120–130 мМ NO, что было равно половине нитрозильных лигандов в составе Б-ДНКЖ-GSH. В соответствии с вышеприведенными представлениями, вторая половина нитрозильных лигандов должна была высвободиться из Б-ДНКЖ в форме NO^+. В отсутствие тиолов, которые могли бы образовать соответствующие RS-NO с этими катионами, NO^+ должны были бы связаться с анионами гидроксила. В сильно забуференном (200 мМ) растворе HEPES это привело бы к появлению в растворе анионов нитрита при нейтральных значениях pH. Последнее можно было проверить, подкисляя раствор (естественно в анаэробных условиях), что вызвало бы превращение нитрита в молекулы азотистой кислоты с последующим высвобождением из них в результате диспропорционирования (согласно реакции 3) молекул NO и NO_2:

$$2HNO_2 \leftrightarrow NO + NO_2 + H_2O. \quad (3)$$

Последующий гидролиз аддукта NO_2 должен был приводить к равноэффективному образованию азотистой и азотной кислот. Последующее диспропорционирование молекул азотистой кислоты снова должно приводить к появлению NO и т. д. В результате до 70% нитрита в кислой среде должны были превращаться в NO, что и наблюдалось в эксперименте (кривые 4 и 5 на рис. 5).

Таким образом этот эксперимент полностью подтвердил представление о том, что ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами, действительно, могут выступать в качестве доноров как молекул NO, так и катионов NO^+. Такой же вывод можно было сделать из наших опытов, в которых распад ДНКЖ вызывался сильным подкислением их растворов. При этом протонирование тиоловой группы в тиолсодержащих лигандах приводило к разрыву связи лигандов с атомом железа. В ходе распада высвобождавшиеся катионы нитрозония могли связываться с тиоловыми группами с образованием S-нитрозотиолов, регистрируемых по полосе оптического поглощения на 334 нм.

Высвобождение катионов NO^+ из ДНКЖ с тиолсодержащитми лигандами можно было резко усилить, обрабатывая их производными дитиокарбамата. Последние из-за высокого сродства к железомононитрозильным группам перехватывают на себя эти группы из ЖДНФ, как показано на рис. 6. При этом образуются устойчивые ЭПР-детектируемые мононитрозильные комплексы железа (МНКЖ) с производными дитиокарбамата и высвобождаются из ДНКЖ катионы NO^+, связывающиеся с различными тиоловыми группами, в т. ч. в составе дитиокарбамата, с появлением соответствующих RS-NO.

Регуляторное действие ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами

В настоящее время накоплен значительный экспериментальный материал (табл. 1), который свидетельствует о способности ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами как доноров NO оказывать разнообразное регуляторное (позитивное) воздействие на живые организмы. Причем оно полностью имитирует аналогичное воздействие эндогенного NO (точнее, системы, включающей помимо молекул NO разнообразные его производные – ДНКЖ, RS-NO, органические и неорганические нитриты и нитраты). Этот результат находится в полном соответствии с выдвигаемым утверждением о том, что ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами следует рассматривать как основную «рабочую форму» системы эндогенного NO.

Если же учесть, что система эндогенного NO, а следовательно, и ее «рабочая форма» – ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами – функционируют практически во всех жизненных процессах, можно

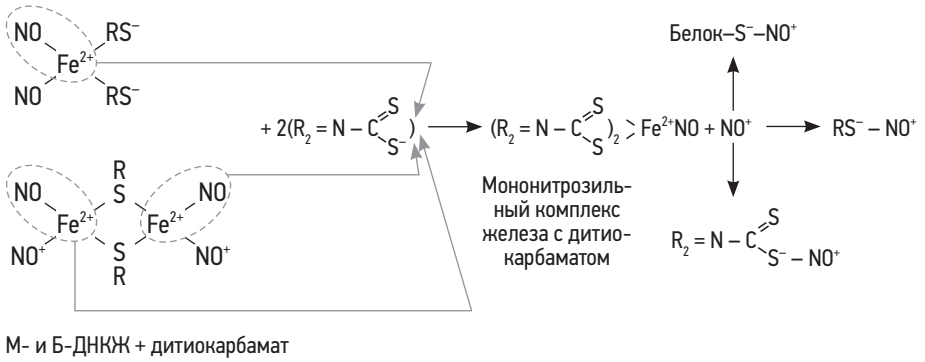


Рис. 6. Механизм разрушительного действия дитиокарбамата на М- и Б-ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами с высвобождением из них катионов нитрозония (по Vanin A.F. et al., 2021 [20])
Примечание: М- и Б-ДНКЖ – моноядерная и биядерная формы динитрозильных комплексов железа соответственно.

уверенно заявить: приведенный в табл. 1 перечень будет существенно расширен.

Для экзогенных ДНКЖ характерна более высокая эффективность в дозовом отношении, например, сосудорасширяющего и ранозаживляющего действия по сравнению с тем же действием газообразного NO. Первое иллюстрируется данными с рис. 7, где приведена дозовая зависимость релаксации изолированных кольцевых сегментов аорты крыс, вызванной газообразным NO, М-ДНКЖ с цистеином или ацетилхолином [51]. Как видно, М-ДНКЖ с цистеином в дозовом отношении был столь же эффективным, как эндогенный вазодилататор – ацетилхолин. Добавление гемоглобина как перехватчика NO угнетало вазодилатарную активность ДНКЖ и ацетилхолина.

В присутствии супероксиддисмутазы (SOD), снижающей уровень супероксида и тем самым предотвращающей гибель NO под его действием, вазодилататорный эффект ДНКЖ и ацетилхолина усиливался. Аналогично SOD влияла на вазодилататорное действие газообразного NO. При этом эффект приближался к аналогичному действию ДНКЖ в отсутствие SOD. Это означает, что включение NO в ДНКЖ обеспечивало его стабилизацию (защищало от действия супероксида), так же как SOD обеспечивала аналогичную защиту свободных молекул NO. Атропин стабилизировал действие ацетилхолина [51].

Что касается сопоставления ранозаживляющего действия NO и Б-ДНКЖ-GSH, то при одинаковой

Таблица 1. Регуляторное воздействие ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами на различные физиологические и биохимические процессы в живых организмах

Виды воздействия	Источник*
Мощное вазодилататорное и гипотензивное действие	13, 19, 22–25
Подавление агрегации тромбоцитов	26, 27
Повышение эластичности эритроцитов	28
Ускорение заживления кожных ран	29, 30
Повышение выживаемости животных при геморрагии	31
Пенис-эректильное действие	32
Антиапоптотическое действие на культуру нормальных клеток человека и животных	33, 34
Активация и подавление активности некоторых генов	35–39
Усиление когнитивной активности животных	40
Защита миелиновой оболочки нейронов при воспалительных процессах в головном мозге	41
Активация синтеза стрессорных белков	42, 43
Подавление фиброзного поражения почек и кавернозной ткани	44, 45
Антиоксидантное действие	18, 46, 47
Регуляция активности электрон-транспортных железо-серных белков	48
Регуляция входа железа в клетки и выхода из них	49
Стимуляция усвоения железа при заболевании пшеницы ржавчиной	2
Уменьшение некротической зоны при экспериментальном инфаркте миокарда	50

Примечание: * – см. список литературы в конце главы; ДНКЖ – динитрозильные комплексы железа.

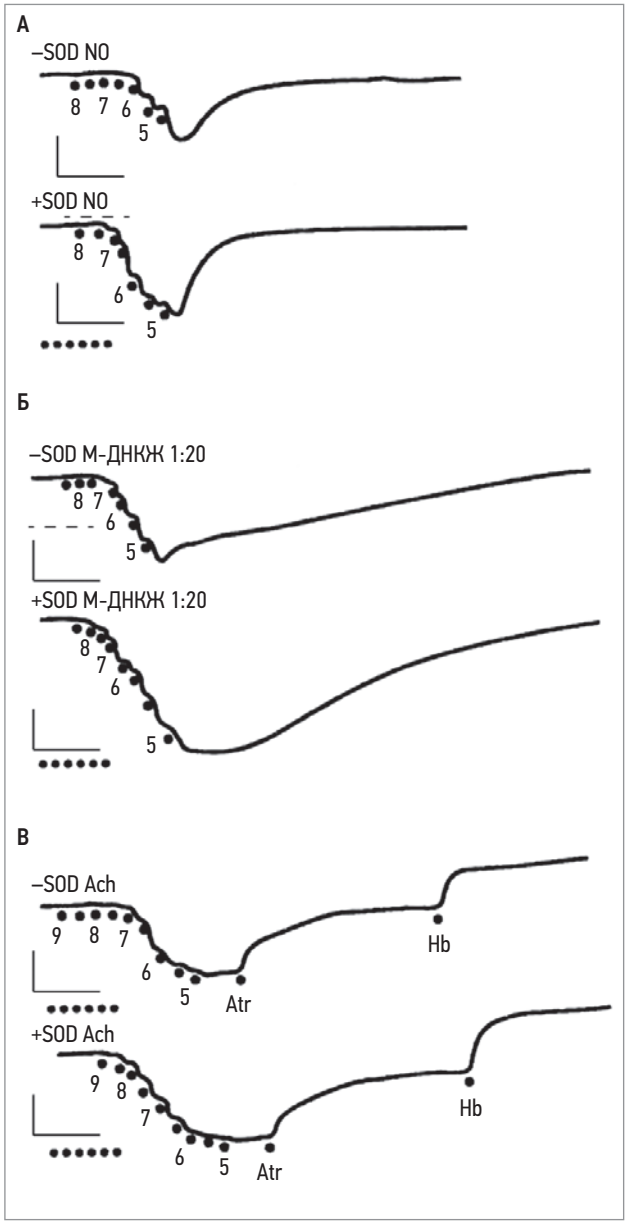


Рис. 7. Вазодилатарное действие в отсутствие и присутствии супероксмиддисмутазы на предварительно сокращенные норэпинефрином (10^{-7} М) изолированные кольцевые сегменты аорты крысы без удаления эндотелия: А – действие NO; Б – М-ДНКЖ с цистеином; В – ацетилхолина

Примечание: NO – оксид озота; М-ДНКЖ – моноядерная форма динитрозильных комплексов железа с цистеином; Ach – ацетилхолин; Atr – атропин; Hb – гемоглобин; –SOD и +SOD – супероксиддисмутаза; точками указаны моменты введения вазодилататоров (в log М), атропина (Atr, 10^{-5} М) или гемоглобина (Hb, 10^{-5} М). Вертикальная черта – 1 г, горизонтальная – 5 мин.

эффективности заживляющего действия этих агентов на кожные раны для Б-ДНКЖ она достигалась при концентрации, в 25 раз меньшей, чем для NO [52].

Высокая вазодилататорная активность ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами лежит в основе их эффективного гипотензивного действия на животных и человека. Включение в кровь путем внутривенного введения их растворов, действительно, приводит к выраженному снижению артериального давления (АД). Согласно нашим данным, приведенным, у человека 20%-ное снижение АД достигается при дозе Б-ДНКЖ-GSH 0,2 мкМ на 1 кг веса, у крыс – 1 мкМ/кг [13]. Казалось бы, в соответствии с данными рис. 7, аналогичное, возможно менее эффективное в дозовом отношении, действие должен был оказывать и молекулярный (газообразный) NO, вводимый в организм животных и человека по респираторному пути через легкие. Проведенные нами эксперименты показали, что через легкие молекулярный NO действительно поступает в кровь, т. е. в организм как животных, так и человека [16]. О поступлении NO в кровь можно было судить по регистрации в крови интенсивного сигнала ЭПР гем-нитрозильных комплексов гемоглобина. Однако при этом никакого снижения АД, вплоть до подачи в организм животных и человека потока газообразного NO в концентрации 2 000 ppm, обнаружено не было. Оно начинало регистрироваться только при одновременном введении в организм газообразного NO (по дыхательному пути) и растворов различных тиолов (внутривенным способом), причем дозозависимым от концентрации тиолов – GSH, N-ацетил-L-цистеина (NAC) или L-цистеина. Этот эффект иллюстрируется на рис. 8, где демонстрируется дозозависимое снижение АД у крысы при внутривенном введении глутатиона в дозах 1,6 мкМ/кг или 4,8 мкМ/кг, соответствующих повышению его концентрации в крови крыс на 20 и 60 мкМ, и одновременном введении животному потока газообразного NO в концентрации 1 000 ppm [53].

Ранее подобный эффект – резкое усиление под действием низкомолекулярных тиолов релаксации изолированных кольцевых препаратов аорты крыс, инкубированных с S-нитрозогемоглобином (SNO-Hb) – наблюдали *M. Wolzt et al.* [54], а также *Y. Zhang* и *N. Hogg* [55]. Предполагается, что низкомолекулярные тиолы (глутатион, цистеин и др.) перехватывали на себя катионы NO^+ с белковых S-нитрозотиолов. Образующиеся в результате низкомолекулярные RS-NO, собственно, начинали эффективно продуцировать NO, что приводило к усилению вазодилатации. Не удалось найти исследования того, реализуется ли этот механизм в организме животных, что должно проявляться усилением гипотензивной активности в эритроцитах посредством S-нитрозогемоглобина (SNO-Hb). По нашему мнению, такой механизм вряд ли возможен. Дело в том, что, например, глутатион вряд ли способен эффективно проникать сквозь мембрану эритроцитов с последующим перехватыванием на себя катиона NO^+, выходом GS-NO из эритроцитов и высвобождением NO из этого соединения.

Именно такое быстро реализующееся гипотензивное действие глутатиона мы наблюдали в наших опытах (рис. 8). Оно могло происходить по следующему пути: часть поступающих в кровь молекул газообразного NO, проникая в эритроциты, связывалась с гемоглобином как в форме гем-нитрозильных комплексов, так и в форме SNO-Hb,

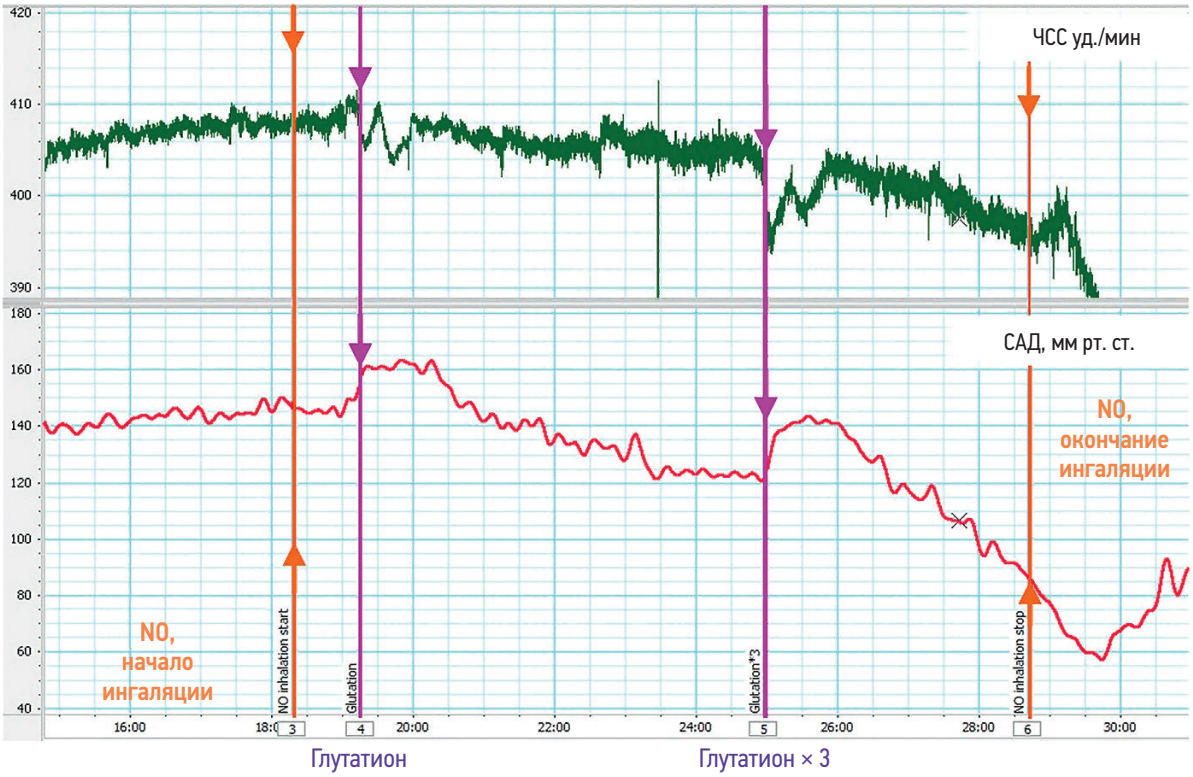


Рис. 8. Изменение среднего артериального давления у крысы в условиях ингаляции газообразного NO с последующим одновременным внутривенным введением глутатиона в дозе 1,6 мМ/кг или 4,8 мМ/кг (по Ванин А.Ф. и др., 2023 [53])
Примечание: NO – оксид азота; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – среднее артериальное давление.

не оказывая при этом заметного влияния на АД. Другая часть молекул NO вступала в реакции с ионами Fe^{3+} в молекулах трансферрина и восстанавливала ионы железа по механизму восстановительного нитрозирования до Fe^{2+}, в котором они способны связывать попарно молекулы NO и обеспечивать реакцию диспропорционирования между ними, аналогичную приведенной на рис. 1. Появляющиеся в ходе этой реакции катионы NO^+ в отсутствие тиолов могли связываться, например, с ионами хлора и образовывать сравнительно устойчивый нитрозохлорид. При добавлении тиолов это соединение могло бы инициировать образование как низкомолекулярных RS-NO, так и ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами. Оба этих соединения как доноры NO были способны инициировать эффект гипотензии.

Остается открытым вопрос, какой из 2 рассмотренных механизмов, связанных с наличием в крови гемового и негемового железа, ответственен за отраженный на рис. 8 эффект. Надеемся, что ответ на него дадут дальнейшие исследования.

Цитотоксическое воздействия ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами на биосистемы

В настоящее время большинство исследователей полагают, что цитотоксическое действие системы эндогенного NO обусловлено превращением NO в его реакции с анионом супероксида в пероксинитрит ($ONOO^-$). Это соединение, стабильное при щелочных значениях pH, протонируется при нейтральных («физиологических») знчениях pH с последующим распадом на гидроксильный радикал (OH) и диоксид азота, которые и оказывают цитотоксическое действие на живые организмы [56, 57]. Что касается аналогичного действия катионов нитрозония, о чем упоминалось в первом разделе этого обзора, впервые оно было продемонстрировано в работе английских исследователей [58] в их экспериментах на культуре фибробластов. В качестве донора NO^+ использовали нитропруссид натрия – $Na_2[(CN^-)_5Fe^{3+}NO^+]$. Оказалось, что в дозовом отношении катионы NO^+, высвобождающиеся из нитропруссида, в 40 раз более цитотоксичны, чем молекулы NO, вводившиеся в культуральную среду либо в форме газообразного NO, либо в составе его доноров – GS-NO или S-нитрозо-N-ацетил-L-цистеина (NAC-NO). При концентрации 20 мкМ катионы NO^+ вызывали апоптоз у 50% фибробластов уже через 2 ч после добавления нитропруссида. При этом молекулы NO при концентрации 800 мкМ оказывали аналогичное действие на клетки лишь через 24 ч после добавления в клеточную культуру газообразного NO, GS-NO или NAC-NO.

Следует отметить, что в этих экспериментах осталось невыясненным, было ли цитотоксическое действие нитропруссида обусловлено высвобождением из него анионов цианида. Более убедительные данные о цитотоксическом действии катио-

нов NO^+ были получены в работе в экспериментах по одновременной обработке опухолевых клеток линии *Jurkat* человека М-ДНКЖ с тиосульфатом и производным дитиокарбамата – N-метил-D,L-глюкаминдитиокарбаматом (МГД) [59]. Оказалось, что при действии этой смеси эффективность цитотоксикоза существенно превышала суммарный эффект М-ДНКЖ и МГД, рассчитанный при условии, что эти агенты не вступают в реакцию друг с другом. Между тем такая реакция, как показано на рис. 6, должна была произойти. С одной стороны, она привела бы к образованию устойчивых МНКЖ с МГД, «выводящих из игры» молекулы NO, которые исходно входили в состав М-ДНКЖ с тиосульфатом. С другой – реакция вызвала бы высвобождение из этих комплексов катионов NO^+, которые, очевидно, и оказывали, как полагают авторы, эффективное цитотоксическое действие на клетки *Jurkat* [59].

Подход с использованием производного дитиокарбамата для усиления цитотоксического действия ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами на биосистемы был использован нами при изучении совместного влияния этих агентов и производных дитиокарбамата на культуру опухолевых клеток MCF-7 человека и бактерии *Escherichia coli* [60, 61]. Было зафиксировано необычайно резкое (синэнергетическое) усиление цитотоксического действия ДНКЖ на эти биосистемы под влиянием производных дитиокарбамата – МГД и диэтилдитиокарбамата (ДЭТК). Это свидетельствует о том, что именно катионы NO^+, будучи производными одного из универсальных регуляторов метаболических процессов – NO, отвечают за цитотоксическое действие системы оксида азота, функционирующей во всех представителях живого мира.

В связи с этим естественным шагом была попытка выяснить, способны ли ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами подавить в присутствии производных дитиокарбамата размножение короновируса SARS-Cov-2, причем не в клеточной культуре, а в организме животных? Проверить такую возможность в экспериментах на сирийских хомячках вызвались сотрудники Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора РФ (пос. Кольцово Новосибирской обл.).

Животным, помещенным в закрытую камеру, подавали воздух и 10 мл распыленных в небулайзере 10 мМ растворов сначала Б-ДНКЖ-GSH в течение 30 мин, а затем, через полчаса, – ДЭТК в течение тех же 30 мин. Такое введение препаратов сирийским хомячкам, зараженным SARS-Cov-2, проводилось в течение 4 суток дважды в сутки. После этого животных забивали с последующим забором тканей носовой полости и легких для определения в них количества РНК вируса в гомогенатах тканей методом полимеразной цепной реакции с обратрой транскрипцией (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени через показатель Ct (число циклов) и методом титрования на культуре клеток *Vero* 6 (lg $TCID_{50}$/ml) [62].

Анализ результатов (табл. 2) показал, что только в тканях носовой полости при аэрозольном введении Б-ДНКЖ-GSH вирусная нагрузка достоверно снижалась в 16 раз по сравнению с контрольными животными (плацебо). При этом по инфекционному титру (lg $TCID_{50}$/ml) достоверное снижение вирусной нагрузки ни в ткани носовой полости, ни в тканях легких не обнаружено.

Лечебный эффект использованных препаратов заметно повышался при последовательном введении животным сначала Б-ДНКЖ-GSH, а затем ДЭТК. Судя по результатам ОТ-ПЦР (Ct), уровень РНК в тканях носовой полости снижался, как и при ингалировании только Б-ДНКЖ-GSH, в те же 16 раз. Однако при использовании комбинации препаратов лечебный эффект начинал проявляться и для тканей легкого: уровень РНК вируса снижался в них, по сравнению с плацебо, в 20 раз. При оценке эффективности лечения методом титрования вируса, по крайней мере для тканей носовой полости, получен еще более выраженный результат: титр вируса уменьшался, по сравнению с плацебо, в 200 раз, тогда как в тканях легких это снижение практически не менялось по сравнению с определением вирусной нагрузки методом ОТ-ПСР (в 20 раз) [62].

Результаты, полученные после аэрозольного введения зараженным хомячкам только ДЭТК или ДЭТК с последующей подачей Б-ДНКЖ-GSH, продемонстрировали полное отсутствие лечебного эффекта этих препаратов при таком способе их применения [62].

Таблица 2. Вирусная нагрузка в тканях носовой полости и тканях легких сирийских хомячков, интраназально инфицированных вирусом SARS-CoV-2

Соединение	Вирусная нагрузка в тканях носовой полости		Вирусная нагрузка в тканях легкого	
	lg $TCID_{50}$/ml	Ct	lg $TCID_{50}$/ml	Ct
Б-ДНКЖ-GSH	4,1 ± 0,5	23,83 ± 1,27	4,4 ± 0,8	20,67 ± 2,13
Б-ДНКЖ-GSH + ДЭТК	2,7 ± 0,4	27,28 ± 3,44	2,4 ± 0,4	30,33 ± 1,18
Плацебо	5,0 ± 0,5	19,80 ± 2,19	3,7 ± 0,4	25,96 ± 1,60

Примечание: Б-ДНКЖ-GSH – биядерная форма ДНКЖ с глутатионом; ДЭТК – диэтилдитиокарбамат. Более низкие пороговые значения числа циклов (Ct) указывают на более высокую вирусную нагрузку.

Основное, главное свойство катионов NO^+, определяющее их функциональную роль в живых организмах, – способность S-нитрозировать тиолы как низкомолекулярной, так и белковой природы [63]. Поэтому есть основание предполагать, что именно инициируемая катионами реакция S-нитрозирования разнообразных вирусных белков – протеаз, белков оболочки вируса, обратных транскриптаз, факторов транскрипции, а также протеаз хозяина – обеспечивает ослабление вирусной продукции в организме хозяина, являясь эффективным средством защиты организма животных и человека от вирусной инфекции, в т. ч. вызываемой вирусом SARS-CoV-2.

Встает вопрос, возможно ли получить такие ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами, которые бы сами по себе, без разрушительного действия на них других соединений (например, производных дитиокарбамата) высвобождали значительное количество NO^+, обеспечивая тем самым противовирусный эффект при том же SARS-CoV-2. Решению этой проблемы посвящен наш проект, реализуемый при поддержке Российского научного фонда. Предполагается, что, меняя тиоловые лиганды в ДНКЖ, можно будет найти такие слабо устойчивые ДНКЖ, которые сами по себе или под действием анионов супероксида или эндогенных хелаторов железа будут легко распадаться и высвобождать катионы NO^+, блокирующие вирусную инфекцию.

В ходе пандемии COVID-19 врачи *Е.В. Печенкин* и *А.В. Ковриженкин* (г. Ставрополь) проверили действие высокодозовой ингаляции газообразного NO на состояние больных средней и тяжелой тяжести, находившихся на высокопоточной оксигенации с сохраненным спонтанным дыханием [64]. Высокодозовую ингаляцию NO проводили в обе ноздри больного при его спонтанном дыхании с расстояния 8 см с концентрацией NO 1000 ppm в течение 5 мин 2–3 раза в день, чередуя во время сеанса лечение ингаляцией NO с высокопоточной оксигенацией. Кроме того, дополнительно таким же потоком NO с расстояния 8 см обрабатывали поверхность кожи спины в положении лежа на животе в течение 5 мин. Эти манипуляции проводили 2–3 раза в день в течение 5–10 суток до купирования признаков острого респираторного дистресс-синдрома.

В полном соответствии с вышеприведенными данными об отсутствии гипотензивного действия ингаляции животных и человека газообразным NO [16] аналогичная ингаляция пациентов с COVID-19 при концентрации NO в газовом потоке вплоть до 2000 ppm ни при каких условиях не приводила к заметному снижению системного АД. Что же касается подавления коронавирусной инфекции, то на 5–10-е сутки воздействия NO 18 пациентов, согласившихся на эту процедуру, избежали перехода на искусственную вентиляцию легких, выжили и выздоровели.

Не исключено, что этот результат был обусловлен генерацией катионов нитрозония NO^+ в крови пациентов в результате приведенной на рис. 1 реакции диспропорционирования молекул NO на атомах негемового железа. Интересно, что впервые этот процесс наблюдал ученый, открывший азот в составе атмосферы и обнаруживший его окисление до NO – великий *Джозеф Пристли*. Пропуская газовый NO над нагретыми опилками железа, он обнаружил превращение NO в диоксид и закись азота (NO_2 и N_2O) [65]. Легко показать, что это превращение обеспечивается гидролизом ионов NO^+ и NO^-, возникающих при диспропорционировании 2 молекул NO:

$$2NO \longleftrightarrow NO^+ + NO. \quad (4)$$

Введем в реакцию 4 молекулы воды. Для этого умножим обе части уравнения на 2 и введем в них по 2 молекулы воды:

$$4NO + 2H_2O \longleftrightarrow (2NO^+ + 2OH^-) + (2NO^- + 2H^+) \rightarrow (2HNO_2 + 2HNO) \rightarrow (H_2O + NO + NO_2) + (H_2O + N_2O). \quad (5)$$

Сократив в обеих частях 2 молекулы воды и молекулу NO, получаем стехиометрическое уравнение:

$$3NO = NO_2 + N_2O. \quad (6)$$

Это уравнение было получено экспериментальным путем при изучении превращения газообразного NO в NO_2 и N_2O при давлениях NO порядка нескольких десятков атмосфер, обеспечивающих сближение молекул NO и реакцию диспропорционирования между ними [65]. Такие же процессы поддерживаются атомами и ионами железа: связывая молекулы NO, они тем самым сближают их, делая возможной реакцию диспропорционирования при низком давлении NO. Именно это и происходит при образования ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами в живых организмах.

Говоря о токсическом действии катионов нитрозония на вирусы, культуры клеток животных и на бактерии, обусловленном связыванием NO^+ с тиоловыми группами критических тиолсодержащих белков, следует отметить способность этих катионов подавлять такое важное для выживаемости клеток и тканей явление как апоптоз. Впервые о такой способности NO^+, а точнее ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами, как доноров этих катионов было заявлено в работе американского исследователя NO – *Т. Биллиара* и его коллег [44]. Биосистема, регулирующая апопотоз, включает в себя множество тиолсоржащих белков, в частности терминальный фермент этой системы – каспазу-3. Поэтому есть основание полагать, что именно S-нитрозирование данных белков, приводящее к подавлению их биологической активности, лежит в основе способности катионов NO^+ и их доноров, ДНКЖ с тиолсодержа-

щими лигандами, подавлять экспрессию апоптоза и тем самым предотвращать гибель клеток и тканей, а также всего организма по механизму апоптоза. Не исключено, что аналогичное антиапоптотическое действие может реализоваться в организме животных и человека при ингаляционном введении в него газообразного NO при его выше рассмотренном связывании с ионами железа.

Не исключено, что именно этот эффект может лежать в основе способности газообразного NO купировать постковидный синдром у пациентов, переболевших тяжелой формой COVID-19 [66]. Появляющиеся в организме пациентов при таком лечении катионы NO^+ могут блокировать сдвиг в сторону апоптоза клеток и тканей, в частности тканей сосудов, пострадавших от вирусной инфекции, и тем самым усиливать процессы жизнедеятельности и выживания этих биосистем.

Заключение

Функционирование NO, одного из универсальных регуляторов метаболических процессов в живых организмах, определяется его взаимодействием с негемовым железом. Это взаимодействие может обеспечивать как стабилизацию NO (путем его включения в ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами), так и превращение в катионы NO^+ (в результате реакции диспропорционирования молекул NO при их попарном связывании с ионами Fe^{2+}). Только учет этого взаимодействия может привести к дальнейшему развитию фундаментальных представлений о функционировании системы эндогенного NO в различных представителях живого мира и созданию лекарственных средств «природного» типа, способных обеспечить дальнейший прогресс в медицине.

Литература

1. Ignarro L.J. (2000) Nitric oxide biology and pharmacology. Zurich, Switzerland, Academic Press.

2. Graziano M., Lamattina L. (2005) Nitric oxide and iron in plants: an emerging and converging story Trends Plant Sci. 10, 4–8.

3. Stern A., Zhu J. (2014) An introduction to nitric oxide sensing and response in bacteria. Advances in Applied Microbiology 87, 187–220.

4. Jiang W., Dong W., Li M. et al. (2022) Nitric oxide induces immunogenic cell death and potentiates cancer immunotherapy. Am. Chem. Soc. Nano 16, 3881–3886.

5. Ванин А.Ф. (1998) Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биологических системах. Биохимия 63, 924–938.

6. Hickok J.R., Sahni S., Shen H., Arvindt A., Antoniou C., Fung L.M.W., Thomas D.D. (2011) Dinitrosyliron complexes are the most abundant nitric oxide-derived cellular adduct: biological parameters of assembly and disappearance Free Rad. Biol Med. 51, 1558–1666.

7. Mikoyan V.D., Burgova E.N., Borodulin R.R., Vanin A.F. (2017) The binuclear form of dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands in animal tissues. Nitric Oxide Biol Chem 62, 1–10.

8. Микоян В.Д., Бургова Е.Н., Бородулин Р.Р., Ванин А.Ф., (2020) Динитрозильные комплексы железа с тиолсодержащими лигандами представлены в живых организмах в основном их биядерной формой. Биофизика 65, 1142–1153.

9. Vanin A.F. (2016) Dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands as a “working form” of endogenous nitric. Nitric Oxide Biol. Chem. 54, 15–19.

10. Vanin A.F. (2019) Dinitrosyl iron complexes as a “working form” of nitric oxide in living organisms. Cambridge: Cambridge Scholar Publishing.

11. Ванин А.Ф. (2022) Позитивное (регуляторное) и негативное (цитотоксическое) действие динитрозильных комплексов железа в живых организмах. Биохимия 87, 1739–1760.

12. Vanin A.F., Malenkova I.V., Serezhenkov V.A. (1997) Iron catalyzes both decomposition and synthesis of S-nitrosothiols: Optical and electron paramagnetic resonance studies. Nitric Oxide Biol. Chem. 1, 191–203.

13. Chazov E.I., Rodnenkov O.V., Zorin A.V. et al. (2012) Hypotensive effect of “Oxacom” containing a dinitrosyl iron complex with glutathione: animal studies and clinical tryials on healthy volunteers. Nitric Oxide Biol. Chem. 26, 147–157.

14. Borodulin R.R., Kubrina L.N., Shvydkiy V.O., Lakomkin V.L., Vanin A.F. (2013) A simple protocol for the synthesis of dinitrosyl iron complexes with glutathione: EPR, optical, chromatographic and biological characterization of reaction products. Nitric Oxide Biol. Chem. 35, 110–115.

15. Vanin A.F., Poltorakov A.P., Mikoyan V.D., Kubrina L.N., Burbaev D.Sh. (2011) Polynuclear water-soluble dinitrosyl iron complexes with cysteine or glutathione ligands: Electron paramagnetic resonance and optical studies Nitric Oxide Biol. Chem 23, 136–149.

16. Ванин А.Ф., Пекшев А.В., Вагапов А.Б. и др. (2021) Газообразный оксид азота и динитрозильные комплексы железа с тиолсодержащими лигандами как предполагаемые лекарственные средства, способные купировать COVID-19. Биофизика 66, 183–194.

17. Буранов С.Н., Буянов А.Б., Воеводин С.В., Карелин В.И., Селемир В.Д., Ширшин А.С. (2016). Агрегат для ингаляционной NO терапии. Биорадикалы и антиоксиданты 3, 225–226.

18. Shumaev K.B., Gubkin A.A., Serezhenkov V.A. et al. (2008) Interaction of reactive oxygen and nitrogen species with albumin- and methemoglobin-bound dinitrosyl-iron complexes. Nitric Oxide Biol. Chem. 18, 37–46.

19. Mülsch A., Mordvintcev., Vanin A.F., Busse R. (1991) The potent vasodilating and guanylyl cyclase activating dinitrosyl-iron (II) complex is stored in a protein-bound form in vascular tissue and is released by thiol. FEBS Lett. 294, 252–256.

20. Vanin A.F., Tronov V.A., Borodulin R.R. (2021) Nitrosonium cation as a cytotoxic copmponent of dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands (based

on the experimental work on VCF-7 hyman breast cancer cell cultutre). Cell Biochem. Biophys. 79, 93–102.

21. Клещев А,Л., Мордвинцев П.И., Ванин А.Ф. (1985) Роль оксида азота и железа в гипотензивном действии нитрозильных комплексов железа с различными анионными лигандами. Studia Biophys. 105, 93–102.

22. Галаган М.Е., Орановская Е.В., Мордвинцев П.И. и др. (1988) Гипотензивный эффект динитрозильных комплексов железа в орытах на бодрствующих животных. Бюлл. Всесоюзного кардиол. центра 2. 73–79.

23. Flitney F.W., Megson L.I., Flitney D.E., Butler A.R. (1992) Iron-sulfur cluster nitrosyls: a novel class of nitric oxide generator: mechanism of vasodilator action on rat isolated tail artery. Brit. J. Pharmacol. 107, 842–847.

24. Lakomkin V.L., Vanin A.F., Timoshin A.A. et al. (2008) Long-lasting hypotensive action of stable preparation of dinitrosyl iron complexes with thiol-containingn-ligands in conscious normotensive and hytpertensive rats. Nitric Oxide Biol. Chem. 16, 413–418.

25. Timoshin A.A., Lakomkin V.L., Abramov A.A. et al. (2015) The hypotensive effect of nitric monooxide donor Oxacom at different routs of its administration to experimental animals. Eur. J. Pharmacol. 765, 525–532.

26. Мордвинцев П.И., Руднева В.Г., Ванин А.Ф. и др. (1986) ингибирующее действие динитрозильных комплексов железа с низкомолекулярными лигандами на агрегацию тромбоцитов. Биохимия 51, 1861–1857.

27. Архипова М.М., Микоян В.Д., Ванин А.Ф. (2008) Влияние экзогенных доноров оксида азота и ингибиторов его ферментативного действия на ишемию вены конъюктивы глаза кроликапри ее экспериментальном тромбозе. Биофизика 53, 315–325.

28. Шамова Е.Б., Бичан О.Д,, Дрозд Е.С. и др. (2011) Регуляция функциональных и механических свойств тромбоцитов и эритроцитов донорами оксида азота. Биофизика 56, 265–271.

29. Шехтер А.Б,, Руденко Е.Г., Сереженков В.А., Ванин А.Ф. (2007) Динитрозильные комплексы железа с цистеином или глутатионом ускоряют заживление кожных ран. Биофизика 52, 5434–5438.

30. Shekhter A.B., Rudenko T.G., Istranov L.P. et al. (2015) Dinitrosyl iron complexes with glutathione inorporated into collagewn matrix as a base for the desigb of drugs accelerating wound healing. Eur. J. Pharmaceutical Sci. 78, 8–18.

31. Remizova M.I., Kochetygov N.I., Kerbut K.A. et al. (2011) Effect of dinitrosyl iron complexes with glutathione on hemorrhagic shock followed by saline treatment. Eur. J. Pharmacol. 662, 40–46.

32. Andreev-Andriyevsky A.A., Mikoyan V.D., Serezhenkov V.A., Vanin A.F. (2011) Penil-erectile activity of dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands. Nitric Oxide Biol. Chem. 24, 217–223.

33. Yalowich J.E., Gorbunov N.V., Kozlov A.V., Allan W., Kagan V.E. (1999) Mechanism of nitric oxide protectionb against tert-butyl-hydroperoxide-induced cytotoxicity in iNIOS-transduced hyman erythroleukemia cells. Biochem. 38, 10691–10698.

34. Kim Y.M., Chung H.T., Symmons R.L., Billiar T. (2000) Cellular nonheme iron content is a determinant of nitric oxide-mediated apoptosis, necriosis, and caspase inhibition. J. Biol. Chem. 275, 10954–10961.

35. Ding H., Demple B. (2000) Direct nintric oxide transduction via nitrosylation of iron-sulfur centers in the SoxR transcription activation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 5146–5150.

36. Васильева С.В., Ступакова М.В., Лобышева И.И., Микоян В.Д., Ванин А.Ф. (2001) Активация SoxRS-регулона в Escherichia coli оксидом азота и ег физиологическими донорами. Биохимия 66, 1209–1214.

37. Crack J.C., Smith J., Stapleton M.R., Peck J., Wamough N.J., Buttner M.J., Buxton R.R., Green J., Oganesyan V.S., Tohomson A.J. Le Brun N.E. (2011) Mechanistic insight into the nitrosylation of the [4Fe-4S] cluster in WhiB-like proteins. J. Am. Chem. Soc. 133, 1112–1121.

38. Lo F.C., Lee J.F., Liaw W.F. et al. (2012) The metal core in the recombinant Escherichia coli transcriptional factor SoxR. Chem Eur. 18, 2565–2577.

39. Duan X., Yang J., Ren B., Tan G., Ding H. (2009) Reactivity of nitric oxide with the [4Fe-4S]n cluster in dihydroxyacid dehydrotase from Escherichia coli . Biochem J. 417, 783–789.

40. Wu C.R., Huang Y.D., Hong Y.H. et al. (2021) Endogenous conjugation of biomimetic dionitrosyl iron complex with protein vehicles for oral delivery of nitric oxide to brain and activation of hippocampal neurogenesis. J. Amer. Chem Soc. Au 1, 998–1013.

41. Lepka K., Volbracht K., Bill E. et al. (2017) Iron-sulfur glutaredoxin 2 protects oligodenndrocytes against damage induced by nitric oxide release from activated microglia. Glia 65, 1521–1534.

42. Malyshev I.Yu., Malugin A.V., Golubeva L.Yu. et al. (1996) Nitric oxide donor induces HSP70 accumulation in the heart and in cultured cells. FEBS Lett. 301, 21–23.

43. Wiegant F.A.C., Malyshev I.Y., Kleschyov A.L. et al. (1999) Dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands as inductor of heat shock protein synthesis in H35 hepatoma cells. FEBS Lett. 455, 179–182.

44. Велиев Е.И., Котов С.В., Шишло В.К. и др. (2008) Влияние динитрозильных комплексов железа с тиолсодержащими лигандами на состояние кавернозных тел пениса у крыс. Биофизика 53, 326–353.

45. Lee T-Y., Lu H-H., Cheng H-T. et al. (2023) Delivery of nitric oxide with pH-responsive nanjcarrier for the treatment of renal fibrosis. J. Controlled Release 354, 417–429.

46. Kapel`ko V.I., Lakomkin V.L., Abramov A.A. et al. (2017) Protective effects of dinitrosyl iron complexes under oxidative stress in the heart. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. Volume 2017, Article ID 9456163, 10 pages.

47. Dungel P., Peterling M., Weidinger A. et al. (2015) The cytoprotective effect of nitrite based on the formation of dinitrosyl iron complex formation. Free Rad. Biol. Med. 89, 300–310.

48. Voevodskaya N.V., Serezhenkov V.A., Cooper C.E. et al. (2002) Exogenous ferous ion is required for the nitric oxide-castalyzed destruction of the iron-sulfur center in adrenodoxin. Biochem J. 368, 633–639.

49. Richardson D.R., Lok H.C. (2008) The nitric oxide-irion interplay in mammalian cells: transport and storage of dinitrosyl iron complexes Biochim. Biophys. Acta 1780, 638–651.

50. Писаренко О.И., Серебрякова Л.И., Цкитишвили О.В. и др. (2008) Кардиозащитное действие динитрозильных комплексов железа с цистеином у крыс in vivo. Известия РАН, сер. Биология 1, 110–114.

51. Vedernikov Y.P., Mordvintcev P.I., Malenkova I.V., Vanin A.F. (1992) Similarity between the vasorelaxing activity of dinitrosyl iron cysteine complexes and endothelium-derived relaxing factor Eur. J. Pharmacol. 211, 313–317.

52. Igrunkova A., Fayzullin A., Serejenkova N. et al. (2023) Beneficial effect of dinitrosyl iron complexes on wound healing compared to commercial nitric oxide plasma generator. Int. J. Mol. Sci. 24, 4439–4457.

53. Ванин А.Ф., Абрамов А.А., Вагапов А.Б. и др. (2023). Почему вдыхание газообразного оксида азота не влияет на системное артериальное давление у человека и животных? Биофизика 68, 1259–1264.

54. Wolzt M., MacAllister R.J., Davis D. et al. (1999) Biochemical characterizatioof S-nitrosohemoglobin. Mechanisms underlying synthesis, NO release, and biological activity. J. Biol. Chem. 274, 28983–28990.

55. Zhang Y., Hogg N. (2004) S-nitrosohemoglobin: a biochemical perspective. Free Rad. Biol. Med. 36, 947–958.

56. Ascenzi P., diMesi A., Sciore A.C., Clementi E. (2010) Peroxynintrite – as ugly biofactor? Biofactors 36, 264–273.

57. Radi R. (2018) Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: redox pathways in molecular medicine. Proc. Natl. Acad, Sci (USA) 115, 5839–5848.

58. Khan S., Kayahara M., Joashi U. et al. (1997) Differential induction of apoptosis in Swiss 3T3 by nitric oxide and the nitrosonium cation. J. Cell Sci. 110, 2315–2322.

59. Kleschyov A.L., Strand S., Schmitt S. et al. (2006) Dinitrosyl-iron triggers apoptosis in Jurkat cells despite overexpression of Bcl-2. Free rad. Biol. Med. 40, 1340–1348.

60. Vanin A.F., Tronov V.A., Borodulin R.R. (2021) Nitrosonium cation as a cytrotoxic component of dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands (based on the experimental work on MCF-7 hyman breast cancer cell culture) Cell Biochem. Biophys. 79, 93–102.

61. Ванин А.Ф., Телегина Д.И., Микоян В.Д. и др. (2022) Цитостатическое действие динитрозильных комплексов железа с глутатионом на клетки Escherichia coli определяется катионами нитрозония, высвобождающимися из этих комплексов. Биофизика 67, 938–946.

62. Шиповалов А.В., Ванин А.Ф., Пьянков О.В. и др. Противовирусная активность катионов нитрозония в отношении SARS-CoV-2 на модели сирийского хомячка. Биофизика 67, 969–981.

63. Williams D.L.H. Nitrosation Reactions and the Chemistry of Nitric Oxide. Amsterdam: Elsevier, 2004.

64. Печенкин Е.В., Коврижкин А.В., Пекшев А.В. и др. (2022) Высокодозовая ингаляция газообразного оксида азота в лечении COVID-19 Биофизика 67, 1251–1261.

65. Mingos D.M.P. (2014) Historical introduction to nitrosyl complexes. Structure &Bonding 153, 1–44.

66. Melia T.P. (1965) Decomposition of nitric oxide at elevated pressure. J. Inorg. Nucl. Chem. 27, 95–98.

67. Ванин А.Ф., Пекшев А.В., Печенкин Е.В. Терапевтическое действие высокодозовой ингаляции газообразного оксида азота на пост-ковидный синдром, диабет и ВИЧ-инфекцию. Биофизика 68, 142–149.

Информация об авторе

Ванин Анатолий Федорович – д. б. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории физической химии биополимеров ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова» РАН; тел.: (985) 369-08-03; e-mail: vanin.dnic@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-8392-4601*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-330-348

ГЛАВА 4. ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Ю.М. Перельман, А.Г. Приходько

CHAPTER 4. AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS

Juliy M. Perel'man, Anna G. Prikhodko

Совершенство механизмов, регулирующих бронхиальный тонус, у здоровых людей обусловливает хорошую устойчивость и адаптацию дыхания к всевозможным нагрузкам без существенных изменений в бронхиальной проходимости. В то же время у значительной части легочных больных воздействие широкого спектра факторов, имеющих как эндо-, так и экзогенную природу, может приводить к развитию высокой лабильности бронхиального тонуса. Гиперреактивность дыхательных путей (бронхиальная гиперреактивность) – распространенный патофизиологический феномен, характеризующийся избыточной транзиторной бронхоконстрикцией в ответ на действие экзогенных стимулов. Ключевым фактором бронхоконстрикции служит чрезмерное сокращение гладкой мускулатуры. Дополнительными патофизиологическими механизмами выступают бронхиальная гиперсекреция и отек стенки дыхательных путей вследствие плазматической транссудации.

Гиперреактивность дыхательных путей (англ. *airway hyperresponsiveness*) – облигатный признак бронхиальной астмы (БА) и частый спутник других заболеваний органов дыхания: хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), острого и хронического бронхита, муковисцидоза, острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), аллергического ринита и др. У здоровых лиц нередко встречается и асимптомная гиперреактивность дыхательных путей. Значительно распространена имеет бронхиальная гиперреактивность в виде преходящего нарушения проходимости дыхательных путей после интенсивной физической нагрузки – например, у элитных спортсменов, особенно занимающихся зимними видами спорта и плаванием [1]. С клинической точки зрения гиперреактивность дыхательных путей может служить предиктором будущего заболевания органов дыхания и/или его прогрессирования, являясь независимым фактором риска необратимой потери функции легких.

Большинство исследователей рассматривают данный феномен как снижение порога чувствительности рецепторного аппарата бронхов к любым провокационным веществам, которое может быть зарегистрировано при воздействии их на соответствующие рецепторы. Бронхиальную гиперчувствительность определяют по дозе вводимого вещества, способной вызвать бронхоспастическую реакцию.

Реактивность подразумевает взаимосвязь между силой воздействия и величиной последующей реакции, которая может быть выражена построением кривой «доза–реакция». В научном мире понятия «гиперреактивность» и «гиперчувствительность» часто объединяют, используя термины «бронхиальная гиперреактивность» или «гиперреактивность дыхательных путей», обобщающие всю совокупность механизмов бронхиального ответа. В результате чрезмерного сужения дыхательных путей их аэродинамическое сопротивление растет, а объемная скорость воздушного потока пропорционально снижается. С известным приближением этот процесс описывается физическим законом Пуазейля, связывающим проходящий через трубку ламинарный поток газа с длиной и радиусом этой трубки, а также с вязкостью газа [2].

Распространенность гиперреактивности дыхательных путей

Гиперреактивность дыхательных путей рассматривают как обязательный и определяющий признак БА, присутствующий у всех пациентов в период обострения и примерно в 80% случаев – при ремиссии заболевания [3]. Вместе с тем значительный объем опубликованных эпидемиологических исследований по результатам бронхопровокационных тестов свидетельствует, что гиперреактивность дыхательных путей не является специфичным признаком БА, а широко представлена в популяции. Изучались различные срезы населения: в случайных выборках, дифференцируемые по географическому положению, статусу курения профессиональным признакам, антропометрическим параметрам, нозологическим формам заболевания и т. д. Была показана высокая распространенность данного синдрома среди пациентов с ХОБЛ, муковисцидозом, саркоидозом, разными формами атопии, в период реконвалесценции после пневмонии, острых респираторных заболеваний (табл. 1). Выявлена высокая чувствительность бронхов к метахолину при рините, у курящих и бывших курильщиков, а также у лиц, подверженных профессиональному ингаляционному

Таблица 1. Срез исследований по распространенности бронхиальной гиперреактивности среди взрослых и детей*

Исследователи	Год	Нозологическая форма	Число обследованных лиц	Распространенность признака, %
Прилипко и др.	1991	Хронический бронхит	182	60–80
Гавалов	2003	Острая пневмония	104	52,0
		Острый бронхит	125	40,0
Желенина и др.	2006	Муковисцидоз	180	67,5
Bahous et al.	1984	Хронический бронхит	28	64,0
Yan et al.	1985	ХОБЛ	55	46,0
Leuppi et al.	2005	ХОБЛ	30	100,0
Buist et al.	1993	Женщины с ХОБЛ	2 185	87,0
Hospers et al.	2000	Мужчины 40-66 лет, симптомы ХОБЛ	2 008	31,0
Jayet et al.	2005	Женщины, не курящие, БА/атопия	955	15,0
Tashkin et al.	1996	Бронхит курильщика, ХОБЛ	5 733	68,0
Lorenzo et al.	1997	Аллергический ринит	49	30,6
Malerba et al.	2003	Дефицит α_1-антитрипсина	114	16,3
		Здоровые	27	11,1
Ciprandi et al.	2004	Ринит	94	70,2
Tashkin et al.	1992	Курящие мужчины 35–59 лет	3 572	59,0
		Курящие женщины 35–59 лет	2 094	85,0
Leynaert et al.	1997	Мужчины 20–44 лет	408	19,0
		Женщины 20–44 лет	391	37,0
Brutsche et al.	2006	Взрослые 18–60 лет из 8 областей	5 825	17,0
Chin et al.	1997	Взрослые 20–44 лет из 35 городов	13 260	13,0
Chan-Yeung et al.	1984	Рабочие лесопилки (красный кедр)	495	19,0
		Офисные сотрудники	146	12,0
Tabona et al.	1984	Работники элеватора	200	22,0
Karjalainen et al.	2000	Лыжники (по пересеченной местности)	40	75,0
Leuppi et al.	1998	Хоккеисты	26	35,0
Pederson et al.	2008	Пловцы	33	55,0

Примечание: * – в таблице представлены данные по реакции на метахолин, гистамин и ацетилхолин; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма.

воздействию раздражающих химических и физических веществ.

Следует подчеркнуть, что у ряда людей гиперреактивность дыхательных путей носит бессимптомный характер, не проявляя себя клинически. Приблизительно в 50% случаев лица с бронхоспастической реакцией, подтвержденной провокационным тестированием, не испытывают дыхательного дискомфорта и не знают о существующих нарушениях. Процент индивидов без признаков БА или других заболеваний дыхательной системы с верифицированной реакцией дыхательных путей существенно варьируется между исследованиями вследствие преходящего характера нарушений. Особо выделяются элитные спортсмены – пловцы и представители зимних видов спорта, среди которых распространенность гиперреактивности дыхательных путей чрезвычайно высока (15–75%).

Существует прямая связь между гиперреактивностью дыхательных путей, функцией легких и антропометрическими параметрами человека, а следовательно, размерами дыхательных путей. Так, на метахолин чаще реагируют женщины вследствие более высокой, по сравнению с мужчинами, восприимчивости к различным раздражающим агентам и меньшего размера дыхательных путей [4]. В то же время гиперреактивность дыхательных путей более распространена у мальчиков до начала полового созревания [5]. С возрастом бронхиальная гиперреактивность к метахолину увеличивается [6]. Возможными причинами являются увеличение внутриклеточной передачи сигналов кальция как маркера сократительной способности гладких мышц бронхов и усиление ремоделирования дыхательных путей [7]. Отмечены тесные взаимоотношения между гиперреактивностью дыхательных путей и повышенной

массой тела, объемом общего и подкожного абдоминального жира, причем в большей степени у мужчин [8]. Увеличение индекса массы тела на каждый 1 кг/м^2 связано с 5%-м ростом вероятности формирования гиперреактивности [9].

Факторы риска бронхиальной гиперреактивности

Важно признать, что наличие бронхиальной гиперреактивности не является постоянной величиной и может флуктуировать. У части больных ее тяжесть нарастает после контакта с разнообразными экзогенными триггерами и угасает под воздействием терапии. Гиперреактивность дыхательных путей может носить кратковременный характер либо сохраняться в течение нескольких месяцев с момента возникновения.

Учитывая полиэтиологичность многих бронхолегочных заболеваний, следует выделить 2 основные группы факторов – эндогенные и экзогенные, ассоциированные с формированием гиперреактивности дыхательных путей.

К экзогенным относят антропогенные и природно-климатические факторы, социально-экономические условия жизни людей. Широко известно влияние антропогенных (техногенных) факторов, связанных с активной деятельностью человека, – поллютантов химической и физической природы, таких как уголь, пыль, выхлопные газы, озон, оксид азота (NO), диоксид серы (SO_2) и др. (> 300 видов). Все эти вещества способны вызвать аллергизацию организма, а также нарушения в иммунной, дыхательной и других системах даже у здоровых людей. Один из примеров свидетельствует о том, что у здоровых лиц после ингаляции озона усиливается реакция на метахолин, что связано с воспалительным действием активных форм кислорода на респираторный тракт [10].

Особое место отводят профессиональным (производственным) вредностям, значимо влияющим на бронхиальную проходимость и организм в целом. Доказано, что формальдегиды, хром и никель выступают агентами, вызывающими сенсибилизацию, а сложные биологические вещества растительного и животного происхождения стимулируют выработку иммуноглобулина (Ig) E. Вдыхание хлора и брома приводит к острому повреждению дыхательных путей, которое выражается в гиперреактивности к метахолину [11]. Согласно исследованиям, нитраты, сульфиты, соли платины и другие низкомолекулярные вещества проявляют себя как ирританты и усиливают аллергическую настроенность организма; изоцианаты могут приводить к транзиторной бронхиальной гиперреактивности. *В.П. Колосовым и др.* [12] обнаружено повышение чувствительности и реактивности дыхательных путей у фермеров с ХОБЛ во время присутствия в рабочей зоне.

Наряду с воздушными поллютантами, к гиперреактивности дыхательных путей приводят и природные условия. Резко континентальный климат, характерный для Северного полушария, на территории России захватывает области Восточной и Центральной Сибири, западную часть Дальнего Востока. В этих регионах доминируют такие факторы, как холод и низкое абсолютное и относительное содержание паров воды в атмосфере > 6 мес. в году. По клиническим данным, 10–50% здоровых людей испытывают различные респираторные симптомы при контракте с низкотемпературным воздухом [13–15]. В широкомасштабных перекрестных национальных исследованиях *FINRISK,* проведенных в Финляндии с участием 17 040 респондентов, показано, что с наступлении сезонных холодов у 35% мужчин и 46% женщин отмечаются респираторные и сердечные симптомы [16]. У большинства больных БА и у многих пациентов с хроническим бронхитом и ХОБЛ вдыхание воздуха низкой температуры может сопровождаться чрезмерной бронхоспастической реакцией – феноменом холодовой гиперреактивности дыхательных путей. Он проявляющейся удушьем, дыхательным дискомфортом и кашлем [13]. До 10% здоровых лиц генетически предрасположены к развитию такой особенности.

Среди природных факторов, выступающих триггерами бронхоконстрикции, следует отметить и высокую влажность атмосферного воздуха. Достижение ее пиковых значений носит циклический характер, связанный со сменой времен года. Для больных БА характерна высокая частота осмотической гиперреактивности дыхательных путей, которая манифестирует при контакте с высокой влажностью окружающей среды [17].

Необходимо выделить еще одну внешнюю социально значимую причину развития гиперреактивности бронхов – курение. В широкомасштабном многоцентровом исследовании, охватившем участников с нормальной легочной функцией в Финляндии и России, была выявлена тесная связь между курением и измененной реактивностью дыхательных путей [18]. Распространенность последней у курящих была неизменно выше, чем в общей популяции, и в значительной степени зависела от количества выкуриваемых сигарет, начала курения (до 20 лет) и его стажа. У пожилых респондентов бронхореактивность встречалась чаще, чем у молодых, вследствие большей длительности курения и кумулятивного повреждения тканей. После прекращения курения степень гиперреактивность дыхательных путей может снизиться.

Все больше данных указывает на то, что, если беременная женщина курит, пренатальное воздействие табачного дыма повышает риск БА и бронхиальной гиперреактивности у ребенка. В эксперименте показано, что в этом случае вероятность воспаления легких и гиперреактивности дыхательных путей возрастает из-за измененного метилирования ДНК [19]. Имеются убедительные доказательства того, что риск БА растет, если мать курит во время беременности

и кормления грудью. Как показали исследования, употребление алкоголя, табака и кальянных смесей во время беременности приводило к формированию атопии и БА у ребенка и повышало риск респираторных проблем во взрослом возрасте [20, 21].

Дополнительным фактором усиления бронхиальной реактивности при болезнях органов дыхания служит персистирующая бактериальная или вирусная инфекция верхних дыхательных путей, представляющих собой «входные ворота». Инфицирование снижает мукоцилиарный клиренс в полости носа, у ряда больных приводит к вторичному бактериальному обсеменению с дальнейшим воспалением бронхов. Вирус может оказывать прямое повреждающее действие на нижние дыхательные пути. Вследствие этого воздействия происходит потеря клеточного эпителия, увеличивается продукция слизи, отторгаются некротические массы в просвет дыхательных путей, увеличивается плазменная экссудация и возникает гиперчувствительность к разным экзогенным агентам [22, 23]. Приблизительно у 40% больных ХОБЛ обострения, вызванные вирусной инфекцией, значительно отягощают симптоматику. Точно так же вирусы провоцируют большинство обострений у детей с БА и до 50% – у взрослом при этом же заболевании [24]. В время ОРВИ гиперреактивность дыхательных путей может развиваться и у ранее здоровых людей, сохраняясь в течение нескольких недель.

Внутренними (эндогенными) пусковыми механизмами бронхиальной гиперреактивности служат: изменения в геометрии дыхательных путей вследствие разнообразных причин; атопия; генетическая предрасположенность. Сочетание наследуемых генов в совокупности с воздействием окружающей среды на разных этапах жизни определяет дебют заболевания.

В эксперименте продемонстрировано, что задержка внутриутробного развития является фактором формирования постнатальной гиперреактивности дыхательных путей на провокацию метахолином [25]. Гиперреактивность дыхательных путей, возникшая в раннем детском возрасте, оказывает значимое влияние на дальнейшее развитие легкого. Дети, перенесшие тяжелый бронхоспазм в месячном возрасте, к 6 годам имеют более низкие параметры функции легких [26]. Постоянный бронхоспазм в раннем детстве связан с недоразвитием органов дыхания, прогрессирующим уменьшением калибра (диаметра) бронхов, низким объемом форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) и повышает вероятность БА в будущем [27].

Существуют сложные взаимоотношения между аллергией и бронхиальной реактивностью. С одной стороны, атопия выступает фактором риска гиперреактивности дыхательных путей. С другой стороны, они могут сосуществовать изолированно, будучи объединенными общим высоким уровнем IgE в сыворотке крови. В обоих случаях это свидетельствует о включении иммунологических механизмов в формирование бронхообструктивного синдрома. Крупное европейское исследование показало, что атопия и увеличенная концентрация IgE повышают риск гиперреактивности дыхательных путей в 3 раза [28]. Наблюдается тесная связь между высоким уровнем сывороточного IgE и более выраженной, чем обычная, реакцией бронхов на метахолин и холодный воздух [13, 29]. Следует отметить, что такие переменные, как молодой возраст, раннее проявление симптомов, астматический анамнез у родителей, воздействие никотина, снижение исходной функции легких и сенсибилизация к специфическим одному или нескольким аллергенам могут усиливать гиперреактивность бронхов у лиц с атопией или сезонным ринитом, не приводя к БА. В то же время эозинофильное воспаление дыхательных путей, атопия и бронхиальная гиперреактивность в большей степени ассоциированы с БА [30].

Доказана генетическая предрасположенность к формированию гиперреактивности бронхов, которая, по некоторым данным, составляет примерно 30%. В 1996 г. *W. Cookson* были выделены группы генов, кодирующих иммунные (специфические) механизмы атопии и неиммунные (неспецифические), отвечающие за возникновение гиперреактивности дыхательных путей, а также кодирующие не опосредованное IgE развитие воспалительного процесса. Независимая передача генов может привести к различному их соотношению у отдельного человека. Индивид с преобладанием в геноме генов, кодирующих неиммунные механизмы, представляют псевдоатопический конституциональный тип и может служить примером непереносимости в чистом виде одного из неспецифических констрикторных стимулов. Стоит оговориться, что у больных с атопической конституцией не всегда преобладают IgE-опосредованные механизмы; существует группа генов, ответственная за двойственную связь «атопия – гиперреактивность дыхательных путей» [31, 32].

За последние десятилетия область генетики эволюционировала. В настоящее время обнаружено значительное число генов, ответственных за развитие того или другого респираторного заболевания, в т. ч. БА и ХОБЛ. В дополнение к генам, уникальным для этих заболеваний, существуют некоторые общие генетические факторы риска. Так, ряд исследуемых полиморфизмов генов ответственен за гиперреактивность и являются основными кандидатами формирования БА и аллергии. Изучая взаимодействие генов с окружающей средой, *D.A. Meyers et al.* оценили влияние пассивного воздействия табачного дыма в детстве на результаты исследований генетического сцепления. Авторы представили убедительные доказательства сцепления для хромосом 3p и 5q, связанного с БА и бронхиальной гиперреактивности [33]. Наследование по 3p у детей, родители которых курили, ассоциировано с развитием бронхиальной

гиперреактивности и БА, тогда как по 5q – с высоким уровнем IgE и также с гиперреактивностью.

С предрасположенностью к БА связывают мутации кластеров генов, расположенных на 5-й хромосоме, регулирующей цитокиновый профиль. В первую очередь, это гены, кодирующие интерлейкины (IL)-3, -4, -5, -9, -12 и IL-13, а также гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Некоторые из исследованных генов-кандидатов пока не реплицированы для подтверждения гиперреактивности. Однако известно, что они ответственны за характер хронического воспаления, симптомы и более тяжелое обострение, течение и форму заболевания. Либо эти гены связаны с более активным ответом на бронходилататор и т. д. и опосредованно влияют на формирование гиперреактивности дыхательных путей. Существует группы генов, которые реплицируются многократно при разных заболеваниях: *ADAM33*, *ADRB2*, *CD14*, *FCER1B*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1*, *IL4*, *IL13*, *IL4RA, GPR65, TNF* [34]. Были идентифицированы 8 сигналов перекреста БА и ХОБЛ, которые могут представлять локусы генов, предрасполагающих к развитию II типа воспаления в дыхательных путях и серьезным долгосрочным последствиям БА. Четыре из них в большей степени оказывают влияние на формирование БА (*FAM105A*, *GLB1*, *PHB*, *TSLP*), другие – преимущественно на возникновение постоянной обструкции дыхательных путей (*IL17RD*, *C5orf56*, *HLA-DQB1*) [35].

Важно отметить, что найденные в генах однонуклеотидные полиморфизмы не обязательно связаны с тем или другим патологическим механизмом напрямую. Они могут проявлять себя и во взаимодействии с другими полиморфизмами. Так, полиморфизмы ряда вышеупомянутых генов, экспрессируемых эпителиальными клетками дыхательных путей, ответственны не только за предрасположенность к БА и ХОБЛ, подтверждая их общую генетическую основу, а связаны с изменениями в функции легких, количеством эозинофилов в крови при обоих заболеваниях, содержанием IgE. Например, важную роль в перекресте БА и ХОБЛ отводят полиморфизму в гене *FCER2*, несколько других найдены внутри или вблизи гена *GPR65* (связаны с G-белком рецептора 65) на 14-й хромосоме 14; они же значимы в активации эозинофилов при обострении БА и внеклеточном ингибировании провоспалительных цитокинов [34, 36–39].

Профилирование экспрессии генов гладкой мускулатуры бронхов позволило выявить ряд генов (*RPTOR*, *VANGL1*, *FAM129A*, *LEPREL1*, *ZNF792*, *SMAD1* и *SMAD7*), определяющих тяжесть бронхоспазма. Последние два вовлечены в сигнальный путь трансформирующего фактора роста-β (TGF-β) – он индуцирует клеточные реакции, такие как дифференцировка и пролиферация, участвующие в развитии БА и гиперреактивности [40–42]. Имеется прямая связь между экспрессией сократительных белков α-гладкомышечного актина и десмина и выраженностью гиперреактивности дыхательных путей у больных БА [43].

Можно считать доказанной роль полиморфных вариантов некоторых генов семейства TRP, кодирующих полимодальные рецепторы температуры и влажности, в формировании генетической предрасположенности к бронхиальной гиперреактивности. Так, среди проанализированных полиморфизмов гена холодового рецептора *TRPM8* ассоциации с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей были выявлены для rs11562975, rs17868387 и rs17865682 [44].

Несмотря на достигнутые успехи, пока весьма ограничено число исследований, которые направлены на уточнение патологических механизмов, связывающих генетику и гиперреактивность дыхательных путей. В то же время важно признать, что генетическая детерминированность, семейный анамнез и низкая функция легких с детского возраста, наряду с влиянием окружающей среды, являются общими факторами риска многих респираторных заболеваний, ассоциированных с бронхиальной гиперреактивностью.

Патофизиологические механизмы гиперреактивности дыхательных путей

Различные по своему характеру стимулы провоцируют разный по значимости ответ со стороны дыхательных путей. Это свидетельствует о гетерогенности патофизиологических механизмов, лежащих в основе бронхиальной гиперреактивности. Достаточно сложно определить относительный вклад и важность каждого из них у лиц с отдельными нозологическими формами (например, БА, ХОБЛ и т. д.), учитывая возможность пересечения клинических синдромов. Дело в том, что эти синдромы могут задействовать различные базовые механизмы, ответственные за формирование чрезмерной чувствительности бронхов. Так, ранее предполагалось, что у больных ХОБЛ, в отличие от пациентов с БА, гиперреактивность дыхательных путей является следствием структурных и функциональных изменений, связанных с заболеванием. Более поздние исследования показали, что бронхиальная гиперреактивность может предшествовать снижению функции легких и ограничению воздушного потока, отражая лежащий в основе воспалительный процесс и являясь независимым фактором риска формирования ХОБЛ [45].

Существующие представления о формировании гиперреактивности дыхательных путей отражают происходящие изменения в геометрии бронхиального дерева, повреждении эпителия, выбросе медиаторов из эффекторных клеток воспаления, увеличении сосудистой проницаемости, нарушении автономной регуляции бронхиального тонуса и др. Некоторые из перечисленных компонентов могут быть наследственно предопределены, но большая их часть

формируется под воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды, индивидуальных для каждого человека.

Воспалительный компонент

Прежде всего, бронхиальную реактивность связывают с воспалением, причем даже у людей с бессимптомным течением заболевания, несмотря на некоторые фенотипические отличия при разных его формах. Долгое время БА ассоциировалась с эозинофильным типом воспаления. Некоторые продукты распада эозинофилов (пероксидаза эозинофила, основной базальный белок, эозинофилкатионоактивный протеин, металлопротеиназы, тромбоцитактивирующий фактор, цистеиновые лейкотриены совместно с гистамином и т. д.) вызывают воспалительное повреждение дыхательных путей и способствуют бронхоспазму. Однако исследования показывают, что у ряда больных повышена инфильтрация дыхательных путей нейтрофилами [46–48]. У части пациентов с БА формируется смешанный тип бронхиального воспаления, который характеризуется высоким содержанием эозинофилов и нейтрофилов и сопровождается более тяжелым течением [49, 50]. Клеточный состав воспалительного инфильтрата бронхов при ХОБЛ представлен в большей степени нейтрофилами, основная роль которых заключается в активной продукции провоспалительных и воспалительных медиаторов, частично приводящих к деструкции ткани.

Достаточно хорошо изучен вклад эозинофилов в формирование гиперреактивности, аллергической реакции и ремоделировании стенки дыхательных путей. Однако наличие эозинофилов в респираторном тракте необходимо, но не всегда важно для поддержания гиперреактивности бронхов. Эозинофильный фенотип в большей степени отражает тяжесть бронхоспазма, а также эффективность лечения глюкокортикостероидами (ГКС), антилейкотриеновыми препаратами, блокаторами IL-5 у больных БА. Появление нейтрофилии чревато снижением восприимчивости к ГКС и серьезными обострениями. Нейтрофилы не только отвечают за тяжесть течения заболевания и низкую эффективность терапии ГКС, но и имеют прямое отношение к характеру патологического процесса, протекающего в дыхательных путях. Они инициируют либо сопровождают различные экзогенные реакции – например, при воздействии холодного воздуха. Последний приводит к формированию к холодовой гиперреактивностью дыхательных путей у ряда больных. Это происходит вследствие активации нейтрофилов и смешанного (эозинофильно-нейтрофильного) воспаления бронхов [48]. Важным элементом патогенного влияния нейтрофилов служит оксидативный стресс (ОС), который характеризуется выбросом большого количества свободных радикалов, обладающих мощным повреждающим действием. Они запускают каскад провоспалительных цитокинов, модулирующих иммунные Th2- и Th1-механизмы, ассоциированные с участием в регуляции бронхиальной реактивности на тот или иной стимул.

Ключевую роль в механизмах рецепции экзогенных стимулов играют катионные каналы с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP), локализованные в мембране как сенсорных нейронов, так и ненейронных клеток (эпителий, гладкие мышцы дыхательных путей, иммунные и воспалительные клетки) [51, 52]. Каналы TRP осуществляют трансдукцию экзогенных стимулов через Ca^{2+}-сигналинг, который контролирует множество событий – от высвобождения нейротрансмиттера до транскрипции генов и гибели клеток. С точки зрения участия в формировании патологических реакций дыхательных путей и нарушений легочного гомеостаза наибольший интерес представляют TRPA1, TRPV1, TRPV4 и TRPM8. Несомненная роль TRP-каналов в генезе бронхиальной гиперреактивности состоит в усилении активации сенсорных афферентов, а также в генерации ненервного TRP-опосредованного провоспалительного сигналинга.

Гиперреактивность дыхательных путей также может быть вызвана действием бактериального эндотоксина, субстратом которого являются липополисахариды, без вовлечения эозинофилов. Установлено, что липополисахарид – первичный активатор моноцитов и макрофагов, действующий через цитокины, хемокины и нейтрофилы.

Еще один потенциальный фактор изменения бронхиальной проходимости – эндотелин-1. Он играет важную роль в ремоделировании дыхательных путей у пациентов с БА, участвуя в инициации пролиферации гладких мышц [53]. Гиперпродукция бронхиальной слизи, гипертрофия железистых клеток и гиперплазия желез, наряду с воспалением, также вносят значительный вклад в формирование измененной реактивности дыхательных путей. У больных БА повышенная продукция муцина MUC5AC влияет на развитие II типа воспаления и нарастание гиперреактивности дыхательных путей [54].

Геометрия и гладкая мускулатура дыхательных путей

Начальная структура и геометрия дыхательных путей влияют на последующую реакцию. В ламинарном потоке сопротивление дыхательных путей обратно пропорционально величине их радиуса, возведенной в четвертую степень. Следовательно, любое сужение дыхательных путей может вызывать выраженное ограничение воздушного потока. При этом в ответ на одно и то же сокращение радиуса прирост сопротивления бронха будет тем больше, чем меньше его исходный радиус. Результаты компьютерной томографии при изучении реактивности центральных и периферических дыхательных путей к метахолину и другим провокационным стимулам показали гетерогенность бронхоспастической реакции с преимущественным увеличением последней

в мелких бронхах по отношению к крупным. Существуют отличия в локализации и ответной структуре реакции при разных провокационных стимулах, что связывают со структурной неоднородностью дыхательных путей, объемом мышечной ткани, чувствительностью к агонисту [55, 56].

Повышенная сократимость гладкой мускулатуры дыхательных путей долгое время считалась основной причиной бронхиальной гиперреактивности, опосредуемой свойствами самого гладкомышечного аппарата, его дисфункцией, воздействием той внутренней среды, в которой это происходит, а также применяемой терапией. В настоящее время представления о реактивности и биофизике гладких мышц существенным образом дополнены [57]. Одна из особенностей клеток, из которых состоит гладкомышечная ткань, – быстрое приспособление к изменениям в динамической микросреде. Под влиянием разнообразных стимулов динамическая составляющая способна возрастать, повышая тонус гладких мышц. Об этом свидетельствуют экспериментальные исследования гиперчувствительных крыс. Данные *in vivo* подтверждают влияние скорости сокращения гладкомышечной клетки на величину ее сокращения [58–60].

Сократительный аппарат гладкомышечных клеток состоит из нитей актина и миозина, которые взаимодействуют благодаря фосфорилированию киназой легкой цепи миозина. Количество поперечных мостиков миозина–актина определяет силу их сокращения. От числа актомиозиновых циклов зависит не только частота сокращения гладкомышечных клеток, но и реактивность бронхов. На частоту актино-миозинового цикла влияют механизмы фосфорилирования, включая те, что регулируются с помощью Ca^{2+}/кальмодулин-зависимой киназы легкой цепи миозина, и те, что не зависят от Ca^{2+}/кальмомодулина. Уменьшение ее ферментативной активности способно увеличить продолжительность фосфорилирования легкой цепи. Ключевыми регулирующими факторами чувствительности гладкой мышцы дыхательных путей к Ca^{2+} считаются Rho-киназа и малый мономерный G-белок RhoA, ее главный активатор. Каскад киназ RhoA/Rho стимулируется различными рецепторами, включая протеиновые $G_{12/13}$, G_i и G_q. Активированная фосфориляцией Rho-киназа совместно с другими киназами инактивирует фосфатазу легкой цепи миозина, приводя к усилению сокращения [61]. Нарушение в регуляции Ca^{2+}, колебания в амплитуде, частоте или локализации Ca^{+} в гладкой мышце бронхов могут определять степень чувствительности и реактивности дыхательных путей [62].

Экспрессия контрактильных белков, включая гладкомышечную тяжелую цепь миозина (SM-MHC), повышается после повторной аллергизации. SM-MHC существует в нескольких изоформах, образованных альтернативным соединением одиночного гена. Так называемая (+) изоформа (также известная как SM-B) ограничена 7 вставками аминокислот, расположенными близко к N-окончанию. Она характеризуется усиленной циклической активностью поперечного мостика и, как следствие, усилением спастической реакции дыхательных путей [63].

Помимо внутренних генетически обусловленных причин и независимо от них дисфункции гладких мышц способствуют воспалительные процессы, которые присутствуют в респираторном тракте. Следует отметить, что при БА гладкомышечный аппарат более чувствителен к ОС. Причем степень окислительного повреждения в пучках гладкомышечных клеток коррелирует с тяжестью бронхоспазма. Такие провоспалительные цитокины, как IL-4 и -13, фактор некроза опухоли-α и ряд медиаторов усиливают чувствительность гладкомышечных клеток посредством модулирования передачи кальциевых сигналов. За регуляцию сократительной способности и структурной целостности гладкомышечных клеток ответственны и протеазы (такие как матриксные металлопротеиназы 1 и 9), увеличивающиеся при бронхоспазме и ряде заболеваний. Воспалительная среда индуцирует переход гладкомышечных клеток от сократительного фенотипа к «синтетическому» (пролиферативно-секреторному). Последний характеризуется сниженной экспрессией сократительных белков, повышенной клеточной пролиферацией, миграцией и секрецией медиаторов воспаления, что способствует изменению в иннервации, механическому стрессу и ремоделированию бронхов [56, 60, 64].

Изменения в эпителиальной выстилке дыхательных путей (отечность, повреждение клеток, изменение секреции и т. д.), которая обеспечивает начальный защитный барьер от любых вдыхаемых триггеров, значимо меняют активность гладкомышечных клеток. В результате непропорционально сокращается калибр бронхов, увеличивается число раздражителей, взаимодействующих с этими клетками, и усиливается бронхоконстрикторная реакция. Повреждение эпителия может напрямую приводить к спазму бронхов. Как показали исследования, разрыв мелких эпителиальных клеток дыхательных путей вызывает внутриклеточные волны Ca^{2+} с последующим сокращением соседних гладкомышечных клеток, что важно при действии профессиональных поллютантов. Кроме того, вызванное бронхоконстрикцией стрессовое повреждение эпителия инициирует тканевую реакцию, что снижает релаксацию гладких мышц, связанную с высвобождением расслабляющих факторов эпителиального происхождения, приводя к гипертонусу и последующим структурным изменениям дыхательных путей не только при БА [56, 65].

Бронхоконстрикция, вызванная каким-либо агентом (аллерген, метахолин, холод и т. д.), повышает иммунореактивность TGF-β в эпителии дыхательных путей. В свою очередь, вырабатываемый эпителием TGF-β является решающим фактором роста, поскольку индуцирует трансформацию миофибробластов и активизирует синтез коллагена [56, 65]. Все без исключения факторы роста в той или

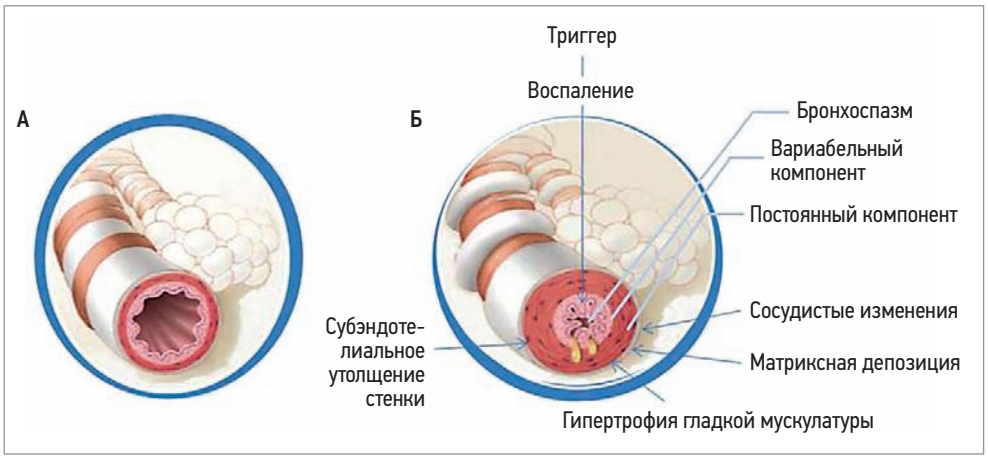


Рис. 1. Компоненты и факторы, способствующие гиперреактивности бронхов: А – здоровый бронх; Б – бронх человека с обструктивной патологией легких

иной мере не только стимулируют пролиферацию и рост гладкомышечных клеток бронхов, но и, будучи мощными хемоаттрактантами, приводят к ремоделированию. Кроме того, некоторые из них также способствуют пролиферации слизистой оболочки кровеносных сосудов и железистой гиперплазии, что характерно для хронического воспаления и при БА, и при ХОБЛ.

Не следует забывать о роли нейрогенных механизмов, как основному из участников регуляции реактивности дыхательных путей при болезнях органов дыхания [66]. Дыхательные пути богато иннервированы 4 нервными системами: адренергической, холинергической, угнетающей неадренергической нехолинергической (i-NANC) и возбуждающей NANC (e-NANC). Дисфункция или гиперфункция этих систем может быть вовлечена в воспаление и гиперреактивность дыхательных путей, наблюдаемую при разных респираторных заболеваниях. Холинергическая нервная система – преобладающий невральный путь бронхоконстрикции у людей. Существует тесная взаимная связь между нейрогенным и воспалительным механизмами формирования бронхообструктивного синдрома. Некоторые из воспалительных медиаторов влияют на высвобождение нейротрансмиттеров из нервных окончаний дыхательных путей, вызывая рефлекторный спазм или прямо воздействуя на гладкомышечные рецепторы. В свою очередь, нейрогенные механизмы вносят свой вклад в развитие воспалительной реакции.

Ключевую роль в механизмах рецепции экзогенных стимулов играют катионные TRP-каналы, локализованные в мембране как сенсорных нейронов, так и ненейронных клеток (эпителий, гладкие мышцы дыхательных путей, иммунные и воспалительные клетки) [51, 52]. Несомненная роль TRP-каналов в генезе бронхиальной гиперреактивности состоит в усилении активации сенсорных афферентов и во вненейрональном TRP-опосредованном провоспалительном сигналинге.

В понимании механизмов, ответственных за формирование гиперреактивности дыхательных путей следует выделить два «полунезависимых» компонента: постоянный и вариабельный (рис. 1). Оба они частично связаны с воспалением дыхательных путей, но у каждого из них есть отличительные черты и дифференцированные ответы на конкретные триггеры и методы терапии. Первый (постоянный) в значительной степени связан с хроническим воспалением и происходящими структурными изменениями в дыхательных путях: утолщаются стенки бронха и прилегающих базальных мембран, гипертрофируются гладкая мускулатура и железы, возникают субэпителиальный фиброз и пролиферация сосудов, меняется внеклеточный матрикс. Постоянный компонент затрагивает клеточный уровень, особенно при тяжелых формах заболевания или длительном его течении, значимо изменяя архитектуру респираторного тракта. Второй компонент, вариабельный, в большей степени связан с острыми воспалительными явлениями, которые изменчивы и подвержены влиянию многочисленных факторов окружающей среды, действию аллергенов, респираторных инфекций и медикаментозной терапии [2, 64, 67]. Например, результаты систематического обзора показали, что ГКС оказывают как геномное, так и негеномное благоприятное воздействие на сократимость гладких мышц и гиперреактивность дыхательных путей, независимо от их противовоспалительного действия [56, 68].

В обоих случаях мелкие дыхательные пути играют важную роль в текущих патофизиологических процессах, способствуя гетерогенности бронхиальной обструкции, ее зональной неравномерности с чередованием участков бронхоконстрикции и участков парадоксального расширения дыхательных путей, тем самым модулируя тяжесть бронхоспазма [69–71]. Последнему также способствует начальная обструкция мелких дыхательных путей вследствие дискринии, отека и дисфункции сурфактанта, которые приводят к исходной неоднородности вентиляции.

Методические приемы выявления гиперреактивности дыхательных путей

Для верификации гиперреактивности дыхательных путей в клинической практике применяют бронхопровокационные тесты с использованием 2 типов стимулов – прямых и непрямых. В обоих случаях стимулы провоцируют реакцию дыхательных путей,

которую можно оценить количественно по изменению функциональных параметров после ингаляционного воздействия триггера [72, 73]. Существующая классификация в большей степени опирается на выявление механизмов формирования бронхоспазма и пути их воздействия на респираторный тракт. Бронхопровокационным тестам присущи разная чувствительность и специфичность в верификации бронхиальной гиперреактивности при конкретных заболеваниях легких (например, БА и ХОБЛ), способность предсказывать прогрессирование болезни, ответ на используемую терапию.

Тесты с использованием прямых стимулов

К прямым относят фармакологические стимулы, которые имитируют медиатор ацетилхолин и воздействуют непосредственно на специфические (мускариновые) рецепторы гладкой мускулатуры бронхов. Они характеризуют главным образом функцию гладкомышечного комплекса, отражая структурные изменения дыхательных путей, связанные с постоянным (фиксированным) компонентом бронхоспазма [74, 75]. Прямые стимулы включают агонисты мускариновых рецепторов (например, метахолин, карбохолин), другие холинергические аналоги, гистамин, лейкотриены, простагландины, которые при их ингаляции оказывают прямое действие на гладкую мускулатуру бронхов. В принципе, любой из этих агентов может быть использован для выявления и количественной оценки прямой реакции бронхов, но в клинической практике нашли широкое применение в большей степени метахолин и гистамин [2, 72]. Метахолин метаболизируется ацетилхолинэстеразой, но медленнее, чем ацетилхолин, который редко используется в клинической практике; его эффекты могут быть частично блокированы антихолинергическими средствами, такими как ипратропия бромид. Химически хлорид метахолина (активный ингредиент) представляет собой 2-(ацетилокси)-*N*,*N*,*N*-триметилпропан-1-аминий хлорид. Он доступен в виде сухого кристаллического порошка с эмпирической формулой $C_8H_{18}ClNO_2$ и расчетной молекулярной массой 195,69.

Ранее метахолин считался золотым стандартом выявления гиперреактивности дыхательных путей при с БА, но не является специфичным исключительно для постановки этого диагноза. Лица с другими заболеваниями органов дыхания также могут также реагировать на данный провокационный агент (табл. 1). Оптимальная диагностическая ценность тестирования с метахолином достигается, лишь когда вероятность БА перед тестированием составляет порядка 30–70%. Тест с метахолином скорее более полезен для исключения, чем для установления диагноза БА: при наличии респираторных симптомов его отрицательная прогностическая ценность выше, чем положительная. Следует отметить, что не всегда отрицательный результат в тесте на метахолин у пациента с астматическими симптомами исключает этот диагноз полностью. Чувствительность и специфичность бронхопровокационного теста будет значимо различаться в зависимости от тестируемой популяции и тяжести заболевания. Также необходимо учитывать, фармакологические бронхопровокационные пробы не взаимозаменяемы. Больные могут реагировать на бронхопровокацию метахолином, но не реагировать на гистамин, и наоборот. Пробы с обоими препаратами относят к тестам прямого действия, однако гистамин, являясь медиатором воспаления, помимо холинергической нейротрансмиссии в гладких мышцах бронхов усиливает парасимпатическую активность. Кроме того, через экспрессию адгезивных молекул на эндотелиальных клетках он повышает активность афферентных волокон чувствительного нерва, что влечет за собой непрямую реакцию бронхов.

Хотя прямые фармакологические стимулы высокочувствительны и высоко воспроизводимы в верификации гиперреактивности дыхательных путей, существует ряд отрицательных моментов в их применении. В т. ч. недостатки методики связаны с дозированием и распределением вещества в дыхательных путях вследствие того, что при тестировании используются различные протоколы и системы распыления вещества. Поскольку препараты прямого действия непосредственно влияют на рецепторы гладкой мускулатуры, сила ответной реакции со стороны бронхов будет напрямую зависеть от количества молекул (мкмоль) поступившего вещества, доставляемого в нижние дыхательные пути (введенная доза) и его распределения в легких. Эффективная введенная доза для метахолина зависит от предыдущих этапов, но будет меньше общей кумулятивно введенной дозы, поскольку метахолин медленно метаболизируется.

Для всех бронхопровокационных тестов, связанных с генерацией аэрозоля, важны следующие характеристики: глубина дыхания, концентрации вводимого раствора, технические параметры прибора для ингаляций (скорость подачи, время вдыхания аэрозоля, распределение частиц по размерам). Все применяемые устройства имеют разные характеристики производства аэрозоля и могут доставить другую провокационную дозу при той же концентрации раствора. Также дозы могут рассчитываться исходя из производительности распылителя по весу, который включает потери при испарении, доставку в ротовую полость, но не отдельно в нижние дыхательные пути [72]. Новые рекомендации разрешают использовать любые ингаляционные системы при условии доступной информации, позволяющей определить доставленную дозу. Для таких расчетов требуются данные о производительности устройства в минуту, размере частиц и временных параметрах, требующихся для расчета ступеней «концентрация–доза» по протоколу фармакологического теста [64, 67].

Бронхопровокация метахолином наиболее распространена в оценке бронхиальной гиперреак-

тивности; стандартизированные протоколы тестирования рекомендованы международным сообществом [72]. Стимуляция гистамином применяется, но результаты теста менее воспроизводимы. В рекомендациях Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS) представлены 2 альтернативных протокола: 1) с использованием 2-минутной дыхательной экспозиции из распылителя; 2) 5 глубоких вдохов (до общей емкости легких) с задержкой дыхания на 5 с. Во втором случае аэрозоль лучше распределяется и удерживается в дыхательных путях. Однако разные способы дозирования вещества могут вызывать различные ответы со стороны бронхов по окончании исследования, особенно при легком бронхоспазме. У больных с легкой и умеренной гиперреактивностью в одной серии исследований вероятность получения ложноотрицательного результата может значимо отличаться. Первый метод тестирования предпочтительнее и рекомендован ATS/ERS для клинической практики, поскольку не связан с выполнением максимальных вдохов. Как известно, глубокий вдох и задержка дыхания могут способствовать рефлекторной бронходилатации, обладать бронхопротекторным эффектом и частично нивелировать бронхоконстрикцию, вызванную ингаляцией метахолина, что скажется на результатах тестирования.

Реакцию дыхательных путей оценивают методом спирометрии по изменению $ОФВ_1$ после каждой дозы метахолина путем сравнения с исходным уровнем. Вводимую дозу метахолина увеличивают в 2 или 4 раза каждые 5 мин., пока $ОФВ_1$ не снизится на $\geqslant$ 20% или не будет достигнута максимальная концентрация (> 16 мг/мл для здорового человека). Результаты тестов суммируются, обозначая провокационную концентрацию, вызывающую снижение $ОФВ_1$ на 20% ($ПК_{20}$). Этот показатель измеряется путем интерполяции логарифмической зависимости «доза–реакция». Дозу определяют как минимальную, если она способна вызвать бронхоконстрикцию с уменьшением $ОФВ_1$ на $\geqslant$ 20% (пороговая доза – $ПД_{20}$) [67, 72]. В согласительных документах рекомендовано называть такую дозу кумулятивной и использовать ее для оценки реактивности бронхов. Ранее были предложены критерии интерпретации гиперреактивности дыхательных путей по результатам $ПК_{20}$ у лиц без начальной обструкции дыхательных путей, не принимавших бронходилатирующие препараты: $ПК_{20}$ > 16 мг/мл характерна для здоровых людей (тест отрицательный); 4–16 мг/мл – пограничное значением в диагностике бронхиальной гиперреактивности; 1–4 мг/мл – верифицированный умеренный бронхоспазм (тест положительный); < 1 мг/мл – бронхоспазм средней и тяжелой степени [76]. Клиническая значимость $ПК_{20}$ и $ПД_{20}$ может варьироваться у каждого пациента в зависимости от симптомов. Чаще проба бывает положительной у больных с симптомами на момент тестирования.

В качестве возможных маркеров гиперреактивности дыхательных путей также предложено использовать такие переменные, как средняя объемная скорость выдоха между 25 и 75% форсированной жизненной емкости легких – ФЖЕЛ ($СОС_{25–75}$) и максимальная объемную скорость выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ ($МОС_{50}$). Эти параметры характеризуют ограничение воздушного потока в мелких дыхательных путях [77, 78]. Исследования показали, что $МОС_{50}$ является лучшим суррогатным маркером среди всех стандартных переменных функции легких для прогнозирования $РС_{20}$ < 4 мг/мл [78], включая $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, $СОС_{25–75}$. В настоящее время механические свойства дыхательной системы можно измерить и с помощью осциллометрии [79, 80], позволяющей комплексно оценить сопротивление дыхательных путей.

Прямое тестирование предполагает, что при гиперреактивности дыхательных путей оценивают комбинацию факторов, которые включают сокращение гладкой мускулатуры бронхов, жесткость стенки дыхательных путей, взаимоотношения между дыхательными путями и паренхимой. Изменение сократительных свойств гладких мышц и увеличение их массы заставляют дыхательные пути легче сокращаться в ответ на стимул, что зачастую приводит к хроническому гипертонусу. Однако острая обструкция дыхательных путей сопровождается не только чрезмерным сокращением гладкой мускулатуры бронхов, но и, в большинстве случаев, воспалительными изменениями в стенке трахеобронхиального дерева (гиперемия, плазматический экссудат, отек или гиперсекреция). Последние сами по себе редко приводят к сильному сужению дыхательных путей, но в комбинации с констрикцией гладкой мускулатуры усиливают обструктивную реакцию бронхов.

Тесты с использованием непрямых стимулов

Безусловный интерес для исследователей представляет категория непрямых бронхиальных стимулов, которые способны опосредованно изменять реактивность дыхательных путей посредством одного или нескольких механизмов. Непрямые бронхиальные стимулы (холодный воздух, гипо- и гиперосмолярные аэрозоли, физическая нагрузка, изокапническая гипервентиляция, маннитол, аденозина монофосфат, брадикинин и другие химические агенты) позволяют конкретизировать не только влияние того или иного фактора, но и связать его с происходящими воспалительными изменениями и активностью процесса, а также позволяют улучшить терапевтический контроль.

Среди вышеперечисленных непрямых триггеров, определяющих специфичность формирования и особенности клинических проявлений гиперреактивности дыхательных путей, наиболее универсальны стимулы, которые в клиническом эксперименте способны модулировать реакцию из повседневной

жизни человека. Некоторые непрямые стимулы реализуют свое действие через неселективные ионные каналы с транзиторным рецепторным потенциалом: TRPM8 – охлаждение); TRPV1, TRPV2, TRPV4 – осмотический стимул (рис. 2). Исключительно важными экологическими показателями являются температура и влажность воздуха [13, 17], особенно для людей, работа которых связана не просто с холодом и повышенной влажностью, но и сопровождается при этом тяжелыми физическими нагрузками. Сочетание этих трех факторов может играть решающую роль в прогрессировании хронического воспаления у лиц с заболеваниями органов дыхания и служить триггером бронхоспазма.

По сравнению с фармакологическими пробами, методические приемы выявления бронхиальной гиперреактивности на холодовой триггер и различные осмотические стимулы более физиологичны и относительно безопасны. Результат не зависит от кумулятивной дозы ингалируемого препарата, распределения и задержки вещества в дыхательных путях. Данные пробы также высокоэффективны с точки зрения раннего выявления измененной реактивности дыхательных путей на естественный раздражитель. Кроме того, они менее зависят от существующих при использовании фармакологических стимулов анатомо-физиологических проблем, связанных с преимущественным расположением рецепторов, на которые воздействуют триггеры [81]. Так, холинергические рецепторы, с которыми ассоциирован механизм действия метахолина, по большей части располагаются в периферических дыхательных путях. Это, безусловно, сказывается на структуре реакции у людей с хроническими болезнями органов дыхания и приводит к диспропорции и нарушениям в фармакологическом сцеплении, о чем говорилось выше.

Тестирование на непрямые стимулы может проводиться с разными триггерами. Наиболее часто используются гипервентиляция холодным сухим либо теплым сухим воздухом, дозированная физическая нагрузка и ингаляции растворов разной осмолярности. Перечисленные пробы позволяют тем или иным образом воздействовать на слизистую оболочку дыхательных путей, приводя к локальным потерям тепла и воды, изменению осмолярности и каскаду клеточно-молекулярных событий, которые исследуются и в настоящее время.

Изокапническая гипервентиляция холодным воздухом

В основе бронхопровокации с изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом (ИГХВ) лежит эпизод бронхиальной обструкции при контакте

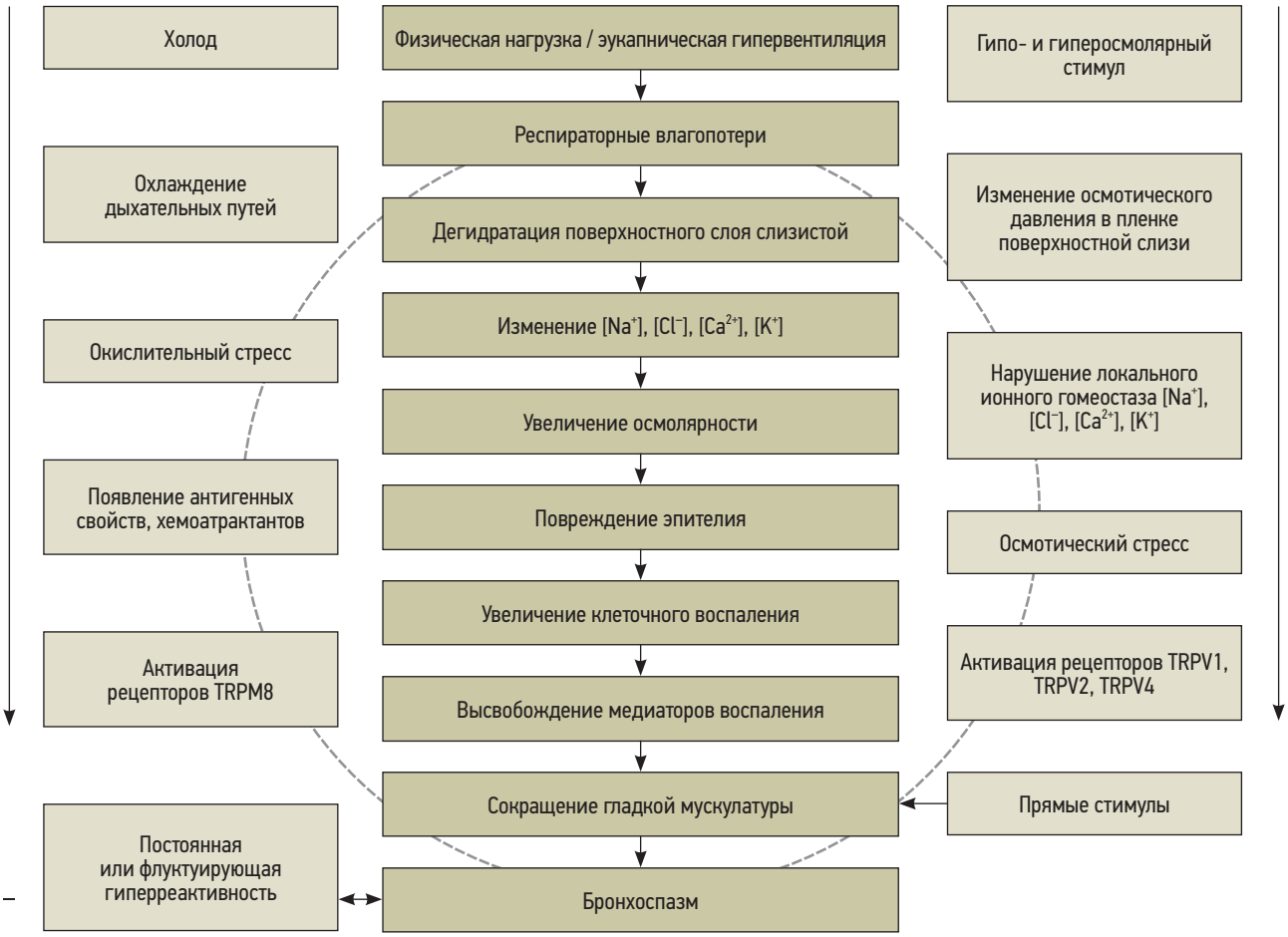


Рис. 2. Механизмы действия непрямых стимулов

с холодным воздухом. Он характеризуется ограничением скорости воздушного потока вследствие рефлекторного сокращения гладкой мускулатуры дыхательных путей под влиянием раздражения холодовых рецепторов.

Проба ИГХВ проводится в условии низкого содержания паров воды, которое достигается низкой температурой вентилируемого воздуха. Для усиления охлаждающего и высушивающего эффекта поступающего воздуха дыхание во время проведения пробы осуществляется путем гипервентиляции в течение 3 мин. воздушной смесью, охлажденной до –20 °С и содержащей 5% CO_2. Предлагаемые временные и температурные режимы достаточны для получения адекватного ответа на холодовую бронхопровокацию. Охлажденная воздушная смесь, обогащенная CO_2, подается из генератора холодного воздуха. Давление CO_2 воздушной смеси поддерживается на изокапническом уровне во избежание бронхоконстрикторного влияния гипокапнии. Уровень вентиляции при проведении пробы соответствует 60% должной максимальной вентиляции легких (МВЛ), рассчитываемой по формуле:

$$МВЛ = ОФВ_1 \times 35.$$

Частота и глубина дыхания подбираются индивидуально в каждом случае [13]. Основным критерием оценки служит падение $ОФВ_1$ после провокации более чем на 10% от исходного уровня. За диапазон нормы принято изменение показателя, находящиеся в пределах $M \pm 1{,}64\sigma$ (где M – среднее значение показателя, полученное после пробы, σ – его среднее квадратичное отклонение) у здоровых людей, без семейного анамнеза БА, атопии и недавних респираторных инфекций. Как правило, проводят измерение $ОФВ_1$ через 1, 5 и 30 мин. после прекращения ингаляции холодного воздуха. Возможны и более длительные измерения, если ожидается отсроченная реакция. В каждой точке измерений выполняются минимум 2 воспроизводимых маневра. В ряде случаев наблюдается отсроченная реакция на холодовую нагрузку (до 24 ч), которая может проявиться на следующий день падением объемных скоростей форсированного выдоха при спирометрии, а также клиническими симптомами бронхоспазма (дыхательный дискомфорт, кашель и т. д.). Выраженность изменения $ОФВ_1$ в ответ на пробу ИГХВ может свидетельствовать о тяжести реакции и классифицироваться как легкая, среднетяжелая и тяжелая (табл. 2). В основу классификации положены значения показателя до применения медикаментозной терапии ингаляционными ГКС.

Маннитол, гипо- и гиперосмолярные растворы

В основе бронхоспастической реакции на осмотические триггеры лежат нарушения в клеточно-рецепторном комплексе за счет происходящих изменений осмотического давления в пленке поверхностной слизи, нарушений локального ионного гомеостаза, высвобождения эндогенных медиаторов, которые приводят к сокращению гладкой мускулатуры [17].

Методики выявления гиперреактивности дыхательных путей на основе оценки реакции к различным осмотическим стимулам (дистиллированная вода, раствор NaCl) являются быстрыми, более простыми, менее затратными, имеют большую относительную безопасность по сравнению с тестированием маннитолом. Положительными моментами применения маннитола являются его природное происхождение, возможность использоваться в качестве наполнителя, стабильность при высокой атмосферной влажности, минимальное всасывание в желудочно-кишечном тракте. Отрицательные моменты его использования и внедрения в широкую практику заключаются в использования капсульного ингалятора, необходимости расчета кумулятивной дозы, построения зависимости доза-реакция. Следует отметить проблемы с равномерностью распределения и осаждения препарата в дыхательных путях, со способностью испытуемого выполнить правильно максимально глубокий вдох и задержать дыхание при ингаляции препарата. Еще одним неприятным моментом служит появление кашлевого рефлекса у испытуемого вследствие вдыхания пудры маннитола, что может также изменить реакцию со стороны дыхательных путей и нивелировать симптомы бронхоспазма. Кроме того, исследования с маннитолом, как и с прямыми стимулами, более трудоемки и длительны по времени. Получение реакции со стороны дыхательных путей после ингаляции маннитола свидетельствует о воспалении дыхательных путей и наличии высоких концентраций медиаторов для инициации бронхоспазма. Кумулятивная доза высока (635 мг) и предполагает последовательное ингалирование препарата от 0 до 160 мг (0, 5, 10, 20, 40, 80, 160, 160, 160 мг). Критерием оценки служит

Таблица 2. Классификация степени тяжести холодовой гиперреактивности дыхательных путей по реакции на пробу ИГХВ

$ДОФВ_1$, $\%_{долж.}$	1 мин.	5 мин.	30 мин.
Норма	< 10	< 10	< 10
Легкая	10–19	15–24	10–19
Среднетяжелая	20–29	25–39	20–30
Тяжелая	> 30	> 40	> 30

Примечание: $ДОФВ_1$ – изменение объема форсированного выдоха за 1-ю с; ИГХВ – изокапническая гипервентиляция холодным воздухом.

падение $ОФВ_1$ на 15% от исходного или нарастающее падение $ОФВ_1$ на 10% между дозами. Критерии тяжести бронхоспазма после вдыхания маннитола опираются на используемые дозы для получения реакции $ΔОФВ_1$: 635 мг – норма; до 155 мг – умеренный бронхоспазм; менее 155 мг – средней степени тяжести; менее 35 мг тяжелой степени бронхоспазм [73,82]. Чувствительность теста при бронхопровокационной пробе с маннитолом для верификации БА колеблется в пределах 40–59%, специфичность – 78–100%.

Реакция дыхательных путей на гипоосмотический стимул ассоциируется с действием такого природного фактора как высокая влажность окружающей среды (например, затяжной дождь, туман, наводнение, сырое помещение и т. д.). На поверхности слизистой дыхательных путей уменьшается осмолярность вследствие изменения осмотического градиента, вода диффундирует внутрь клетки, увеличивая ее объем. Последующие эффекты осмотического воздействия реализуются посредством сигнального пути с участием митоген-активируемых протеинкиназ, активации целого каскада адаптационных клеточных реакций при участии известного фактора транскрипции NFAT5, вызывающего изменение активности различных осмопротективных генов с целью восстановления водно-солевого баланса. Патологический процесс в дыхательных путях приводит к деформации цитоплазматической мембраны, клеточных структур, запускается реакция осмотического и механического стрессов с продукцией и выбросом ответственных за воспаление медиаторов, приводящих к сокращению гладкомышечных клеток и бронхоспазму (рис. 2).

Основным методом диагностики гипоосмолярной реакции бронхов служит проба с ингаляцией аэрозоля дистиллированной воды (ИДВ). Для генерации аэрозоля могут быть использованы ингаляционные ультразвуковые устройства тех производителей, которые позволяют доставить требуемую дозу распыляемого раствора в дыхательные пути и рассчитать ее. Для таких расчетов необходима техническая информация: о производительности устройства в минуту (мощности, производительности с потоком ⩾1,2 мл мин–1), размере ингалируемых частиц (в диапазоне 0,5 ÷ 10 мкм, со средним диаметром частиц распыляемого аэрозоля < 3 мкм, > 80%); о возможности стабилизации температуры (≈ 37,3 °C / 310 ± 4K); об объеме рабочей емкости сосуда для раствора, способного удерживать ⩾ 100 мл. Для исследований предлагаются разные протоколы тестирования, в т. ч. с построением кривой «доза–реакция», по времени проведения ингаляции аэрозоля до получения падения $ОФВ_1$ на ⩾ $10\%_{долж.}$. Однако, следует помнить при использовании данного протокола, что увеличение дозы по времени может провоцировать фатальный бронхоспазм. Наиболее простой протокол исследования включает две последовательные ингаляции длительностью 3 мин. каждая при равномерном произвольном спокойном дыхании. Такой временной промежуток является достаточным для получения бронхоспастической реакции у высокочувствительных лиц. Для 1-й ингаляции используют изотонический (0,9%-ный) раствор NaCl, для 2-й – аэрозоль дистиллированной воды, стандартизованные по объему, температуре и уровню pH. Общая доза аэрозоля, доставляемая пациенту, измеряется путем взвешивания чаши и трубки, исключая клапан, до и после провокации. Измерение $ОФВ_1$ проводят перед началом провокации, после ингаляции 0,9%-ного раствора NaCl, на 1 и 5-й минутах после ингаляции дистиллированной воды и контролем на 30-й мин., если по окончании теста не вводится β_2-агонист короткого действия. Основным критерием оценки служит падение ОФВ1 после провокации на ⩾ 10%долж. от исходного уровня (табл. 3).

Реакция дыхательных путей на гиперосмотический стимул ассоциируется с уменьшением влажности вдыхаемого воздуха, происходящим в естественных условиях окружающей среды, например, в зимний период времени, при интенсивной физической нагрузке и гипервентиляции, с текущим патологическим процессом в респираторном тракте, курении, что приводит к дегидратации слизистого слоя дыхательных путей, повышению осмолярности на поверхности клеток респираторного тракта, к сморщиванию мембраны, нарушению структуры цитоскелета и изменению конформации мембранных белков. Изменение осмолярности затрагивает экспрессию сотен генов, находящихся под контролем основного транскрипционного фактора NFAT5, повышается экспрессия аквапоринов, белков, отвечающих за перенос ионов, белков-шаперонов (белки теплового шока и др.). Возникающий осмотический стресс активирует осмочувствительные рецепторы, экспрессированные в респираторном тракте (рис. 2).

Одним из способов верификации гиперосмотической реакции бронхов служит проба с ингаляцией аэрозоля гипертонического раствора NaCl (ИГР). Для определения реакции дыхательных путей в качестве ингаляционных раздражителей использовались солевые растворы разных концентраций (2,7; 3,6%), в настоящее время к применению в клинической

Таблица 3. Критерии оценки степени тяжести бронхоспазма после ингаляции ИДВ*

$ΔОФВ_1$, %	1 мин.	5 мин.
Норма	< 10	< 10
Легкий	10	10–15
Среднетяжелый	11–16	15–24
Тяжелый	> 16	≥ 25

Примечание: * – в основу классификации положены значения показателя до применения терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (короткий протокол исследования); $ΔОФВ_1$ – изменение объема форсированного выдоха за 1-ю с; ИДВ – ингаляция дистиллированной воды.

практике рекомендован 4,5%-ный раствор. Для тестирования также предлагаются разные протоколы, в т. ч. с построением кривой «доза–реакция». Наиболее ранний протокол исследования рекомендовал начинать с 60-секундной экспозиции и продолжать тест до тех пор, пока не будет получено снижение $ОФВ_1$ на 15% ($ПД_{15}$) или ингалировано 30 мл раствора. Однако многие из пациентов чрезвычайно чувствительны к такому времени и такой дозе, в связи с чем время воздействия было сокращено до 30 с, а максимальная доза – до 15,5 мл. Поскольку доза аэрозоля, подаваемая ультразвуковым распылителем, постоянна, не зависит от расхода воздуха, а напрямую связана с объемом выдыхаемого воздуха, для построения зависимости «доза–реакция» был предложен протокол с началом ингаляции 30 с, 1, 2, 4 и 8 мин. с постоянным контролем $ОФВ_1$, который измеряется дважды через 60 с после каждого воздействия. По данному протоколу степень выраженности гиперреактивности дыхательных путей классифицируют как легкую ($ПД_{15}$ > 6 мл), умеренную ($ПД_{15}$ 2,1–6,0 мл) и тяжелую ($ПД_{15}$ < 2,0 мл) [83]. Однако следует помнить, что солевой раствор обладает раздражающим действием на дыхательные пути. Длительная ингаляция может провоцировать кашель, который в свою очередь может повлиять на результаты спирометрического теста, а также изменить реакцию со стороны дыхательных путей.

Наиболее простой протокол исследования включает 2 последовательные ингаляции. При 1-й ингаляции используют изотонический (0,9%-ный) раствор NaCl, при 2-й –4,5%-ный, оба стандартизованные по объему, температуре и уровню pH ингалируемых растворов. Каждая ингаляция длится 3 мин. при равномерном произвольном спокойном дыхании [17]. Такая концентрация раствора и время ингаляции позволяют получить адекватный ответ со стороны дыхательных путей и выявить бронхоспастическую реакцию у людей, высокочувствительных к гиперосмотическому стимулу. Общая доставляемая доза аэрозоля измеряется путем взвешивания чаши и трубки, исключая клапан, до и после провокации. Измерение $ОФВ_1$ проводят перед началом пробы, после ингаляции 0,9%-ного раствора NaCl, на 1 и 5-й минутах после ингаляции 4,5%-ного раствора. Основным критерием оценки служит падение $ОФВ_1$ после провокации на ⩾ 10% от исходного уровня (табл. 4).

Короткие протоколы исследования с гипо- и гиперосмолярными растворами удобно применять не только в клинической практике для верификации диагноза, динамического наблюдения за больным и при подборе терапии. Они могут широко использоваться при обследовании различных профессиональных групп населения, чья работа связана с разными неблагоприятными условиями труда. Бронхопровокационные тесты на осмотические стимулы также хорошо зарекомендовали себя при обследовании детей с целью постановки диагноза БА.

Таблица 4. Критерии оценки степени тяжести бронхоспазма после ИГР NaCl*

Степень тяжести	$\Delta ОФВ_1$, %
Норма	< 10
Легкий	≥ 10
Средней тяжести	≥ 11, но < 16
Тяжелый	≥ 16

Примечание: * – в основу классификации положены значения показателя до применения медикаментозной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (короткий протокол исследования); $\Delta ОФВ_1$ – изменение объема форсированного выдоха за 1-ю с; ИГР NaCl – ингаляция гипертонического раствора хлорида натрия.

Тест с дозированной физической нагрузкой, эукапническая произвольная гипервентиляция сухим воздухом

Для создания условий физиологического гиперосмолярного состояния дыхательных путей выполняется дозированная физическая нагрузка (ДФН), задаваемая при помощи велоэргометра или тредмила. Распространенность постнагрузочного бронхоспазма в общей популяции людей достигает 10%, среди больных БА регистрируется значительно чаще, порядка 20% [84] и, по мнению некоторых исследователей, превышает 70% (в зависимости от применяемых критериев его определения). Следует отметить, что данный феномен встречается у 35–40% людей, имеющих те или иные проявления аллергии, но не болеющих БА. Изолировано постнагрузочный бронхоспазм как проявление неспецифической бронхиальной гиперреактивности встречается редко, большей частью – на фоне других фенотипических вариантов течения БА. Как правило, постнагрузочный бронхоспазм развивается в ближайшие минуты после прекращения физической нагрузки, реже – в процессе ее выполнения. Некоторые виды физической активности (например, бег) провоцируют бронхоспазм чаще. Это необходимо учитывать при лабораторном проведении бронхопровокационных проб с дозированной физической нагрузкой и в диагностике БА. Восприимчивость к ДФН заметно варьирует среди субъектов. Тяжесть бронхоспазма существенно зависит от уровня вентиляции, достигаемого при нагрузке, физической подготовленности самого испытуемого, условий окружающей среды при выполнении теста (влажности и температуры вдыхаемого воздуха).

В основе постнагрузочного бронхоспазма лежат респираторные влагопотери, связанные с субмаксимальной вентиляцией воздуха, которые приводят к дегидратации поверхностного слоя слизистой. Дополнительным фактором бронхоконстрикции служат респираторные теплопотери, обусловленные охлаждением респираторного тракта вследствие глубокой пенетрации в дыхательные пути не полностью кондиционированного атмосферного воздуха. Высушивание и охлаждение бронхиальной стенки запускает каскад стрессовых патологических реак-

ций с повреждением эпителия. Каскад ассоциирован с гетерогенным воспалением и реализующим свое действие через активность рецепторов – неселективных ионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом семейства TRP (рис. 2).

Современные протоколы исследования постнагрузочного бронхоспазма допускают выполнение физической нагрузки как на беговой дорожке, так и на велоэргометре. Предпочтительнее использовать беговую дорожку, поскольку увеличение вентиляции во время работы происходит в более физиологичных условиях. Однако велоэргометр эффективнее в плане достижения целевого уровня вентиляции или частоты сердечных сокращений, хотя реакции со стороны дыхательных путей сопоставимы при условии соблюдения мощности нагрузки. При любом протоколе исследования частота сердечных сокращений и сатурация крови кислородом должны непрерывно отслеживаются во время тестирования и после него. Уровень нагрузки подбирают индивидуально для каждого тестируемого с учетом антропометрических данных. Тест следует выполнять в комфортных условиях с соблюдением температурного (18–25 °С) и влажностного (40–45%) режимов. Носовое дыхание ослабляет бронхоконстрикторный эффект гипервентиляции при физической нагрузке, поэтому во время тестирования необходимо использовать носовой зажим.

Распределение нагрузки при тестировании преследует следующие цели: быстрое увеличение вентиляции в течение первых 2–3 мин. до достижения субмаксимальных значений (60% от максимальной минутной вентиляции легких, или $ОФВ_1 \times 40$) и субмаксимального значения ЧСС (85% от максимальной ЧСС = 220 – возраст в годах); поддержание субмаксимальной минутной вентиляции легких и ЧСС в течение ⩾ 4 мин. (предпочтительнее 6 мин.); последовательная оценка $ОФВ_1$ на 1-, 5-, 10-й и до 30-й мин. после ДФН. Частота измерений может быть выше, если ожидается выраженная реакция. В каждой точке измерений выполняются минимум 2 воспроизводимых маневра.

Критерием постнагрузочного бронхоспазма служит падение $ОФВ_1$ после провокации более чем на 10% от исходного уровня (табл. 5). Данный критерий был предложен на основе оценки диапазона измеренных значений при постнагрузочном бронхоспазме до широкого использования ингаляционных глюкокортикостероидов. В настоящее время падение $ОФВ_1$ >30% у больного БА, принимающего ингаляционные глюкокортикостероиды, следует относить к тяжелой степени постнагрузочного бронхоспазма.

Таблица 5. Критерии оценки степени тяжести постнагрузочного бронхоспазма

Степень тяжести бронхоспазма	$\Delta ОФВ_1$, $\%_{должн.}$
Норма	< 10
Легкий	≥ 10, но < 25
Средней тяжести	≥ 25, но < 50
Тяжелый	≥ 50

Примечание: $\Delta ОФВ_1$ – изменение объема форсированного выдоха за 1-ю с.

Ограничением в получении со стороны бронхов адекватной реакции служит степень физической подготовленности и масса тела тестируемого, которые значительно влияют на уровень переносимой нагрузки и скорость, необходимые для достижения желаемой вентиляции или частоты сердечных сокращений. В клинической лаборатории нельзя гарантировать, что все испытуемые, проходящие обследование для оценки постнагрузочного бронхоспазма, ранее занимались спортом до выполнения теста на велоэргометре или беговой дорожке и могут поддерживать с достаточной интенсивностью уровень вентиляции так долго, чтобы спровоцировать ответ со стороны дыхательных путей. Поэтому есть вероятность получения у ряда нетренированных больных отрицательных результатов тестирования, несмотря на клинические симптомы респираторных реакций после тяжелой физической нагрузки в повседневной жизни. Следует также отметить, что такие протоколы тестирования не подходят для высокопрофессиональных лиц. Для элитных спортсменов предпочтительнее спорт-специфические нагрузки, подобные тем, что возникают во время тренировок и вызывают проявление симптомов.

Поскольку при проведении проб возникали проблемы безопасности, был разработан альтернативный тест для выявления постнагрузочного бронхоспазма. Поскольку основным фактором, определяющим тяжесть бронхоспазма, является не сама физическая нагрузка, а скорость и уровень вентиляции, достигаемые и поддерживаемые во время ДФН, эквивалентом может служить эукапническая произвольная гипервентиляция сухим воздухом. В исследовании используется медицинский сухой воздух из резервуара с примесью 4,9–5,0% CO_2, что позволяет испытуемому дышать при высоком уровне вентиляции без неблагоприятных последствий гипокапнии. Произвольная гипервентиляция осуществляется в течение 6 мин. с целью достижения целевого уровня 85% максимальной минутной вентиляции с минимальным порогом 60%. Как и при ДФН, объемная скорость вентиляции и содержание воды во вдыхаемом воздухе являются важными факторами, определяющими тяжесть бронхоспазма. Уровень CO2 поддерживается стабильным благодаря использованию специально приготовленной смеси в следующей пропорции: ~ 5% CO_2 : 21% O_2 : 74% N_2. При правильной стандартизации тест имеет высокую степень повторяемости и может использоваться для верификации гиперреактивности дыхательных путей, связанной с физической нагрузкой, у спортсменов всех возрастов с клиническими симптомами бронхоспазма. Оценка ОФВ1 проводится на 1-, 5-, 10-, 15- и 20-й мин. после прекращения гипервен-

тиляции, критерием служит падение $ОФВ_1$ на 15% и более от исходного значения.

Тест с аденозином

Другим непрямым тестом для определения гиперреактивности дыхательных путей является построение зависимости «доза–реакция» в ответ на вдыхание аденозина. Реакция на провокацию аденозином коррелирует с реакцией на стимуляцию физической нагрузкой и связана с маркерами воспаления дыхательных путей, включая выдыхаемую фракцию NO. Механизм аденозин-индуцированного бронхоспазма может заключаться в праймировании тучных клеток, инфильтрацией ими дыхательных путей. Бронхопровокацию обычно проводят с ингаляционным раствором аденозинмонофосфата, который лучше растворим в стерильном 0,9% физиологическом растворе, чем аденозин и быстро метаболизируется в аденозин в легких. По существующим протоколам предлагается либо 2-минутная ингаляция раствора, либо протокол дозирования с пятью глубокими вдохами с удвоением концентрации аденозинмонофосфата в диапазоне от 3,125 до 400 мг/мл. Исследование прекращается при падении ОФВ1 на ⩾ 20%, с указанием ПК20. Как и в случае с прямыми бронхопровокационными тестами, на стандартизацию и интерпретацию будет оказывать влияние бронхолитический эффект глубоких вдохов, у также способность современных небулайзеров доставлять более высокие дозы лекарственного средства в нижние дыхательные пути, поэтому следует учитывать дозу для стандартизации процедуры [73].

Проведение любых бронхопровокационных проб может быть ограничено по ряду объективных причин: выраженных нарушений вентиляционной функции легких по обструктивному типу с уменьшением показателей $ОФВ_1 < 70\%_{долж.}$; наличия выраженной аллергической реакции, в т. ч. на используемый для провокации препарат; холодовой аллергии; преклонного возраста; сопутствующей патологии. Кроме того, у пациентов с нарушенной вентиляционной функцией легких по обструктивному типу любые бронхопровокационные пробы имеют невысокую специфичность. Дело в том, что исходная бронхиальная обструкция может нивелировать реакцию на стимул. Следовательно, можно получить заведомо ложноотрицательный результат. В этом случае необходимо назначить пробную терапию до восстановления бронхиальной проходимости к лучшим значениям для пациента и исследовать реакцию в разные временные визиты.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2023. Available from: www.ginasthma.org.

2. Chapman D.G., Irvin C.G. Mechanisms of airway hyperresponsiveness in asthma: The past, present and yet to come. Clin Exp Allergy 2015; 45(4): 706–719. DOI: 10.1111/cea.12506.

3. Cockcroft D.W. Bronchoprovocation methods: direct challenges. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2003; 24(1): 19–26. DOI: 10.1385/CRIAI:24:1:19.

4. Parker J., Tzeng A., Wayne S. et al. Validation of the clinical utility of sGaw as a response variable in methacholine challenge testing. Respirology 2023; 28(5): 437–444. DOI: 10.1111/resp.14431.

5. Woo H., Samra M.S., Lim D.H., Kim J.H. Current asthma prevalence using methacholine challenge test in Korean children from 2010 to 2014. J. Korean Med. Sci. 2021; 36(19): e130. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e130.

6. Baptist A.P., Busse P.J. Asthma over the age of 65: All's well that ends well. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2018; 6(3): 764–773. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.02.007.

7. Wicher S.A., Roos B.B., Teske J.J. et al. Aging increases senescence, calcium signaling, and extracellular matrix deposition in human airway smooth muscle. PLoS One 2021; 16(7): e0254710. DOI: 10.1371/journal.pone.0254710.

8. Kim K.M., Kim S.S., Kwon J.W. et al. Association between subcutaneous abdominal fat and airway hyperresponsiveness. Allergy Asthma Proc. 2011; 32(1): 68–73. DOI: 10.2500/aap.2011.32.3407.

9. Burgess J.A., Matheson M.C., Diao F. et al. Bronchial hyperresponsiveness and obesity in middle age: insights from an Australian cohort. Eur. Respir. J. 2017; 50(3): 1602181. DOI: 10.1183/13993003.02181-2016.

10. Carpagnano G.E., Kharitonov S.A., Foschino-Barbaro M.P. et al. Supplementary oxygen in healthy subjects and those with COPD increases oxidative stress and airway inflammation. Thorax 2004; 59: 1016–1019. DOI: 10.1136 / thx.2003.020768.

11. Lazrak A., Song W., Zhou T. et al. Hyaluronan and halogen-induced airway hyperresponsiveness and lung injury. Ann. NY Acad. Sci. 2020; 1479(1): 29–43. DOI: 10.1111/nyas.14415.

12. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Гельцер Б.И. Реактивность дыхательных путей при хронической обструктивной болезни легких. Владивосток: Дальнаука, 2006.

13. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.

14. Harju T., Mäkinen T., Näyhä S. et al. Cold-related respiratory symptoms in the general population. Clin. Respir. J. 2010; 4(3): 176–185. doi: 10.1111/j.1752-699X.2009.00172.x.

15. Sue-Chu M. Winter sports athletes: long-term effects of cold air exposure. Br. J. Sports Med. 2012; 46(6): 397–401. DOI: 10.1136/bjsports-2011-090822.

16. Ikäheimo T.M., Jokelainen J., Näyhä S. et al. Cold weather-related cardiorespiratory symptoms predict higher morbidity and mortality. Environ. Res. 2020; 191: 110108. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110108.

17. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г. Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 240 с.

18. Petäys T., Von Hertzen L., Metso T. et al. Smoking and atopy as determinants of sputum eosinophilia and bronchial hyperresponsiveness in adults with normal lung function. Respir. Med. 2003; 97(8): 947–954. DOI: 10.1016/s0954-6111(03)00122-7.

19. Lee J.W., Jaffar Z., Pinkerton K.E. et al. Alterations in DNA methylation and airway hyperreactivity in response to in utero exposure to environmental tobacco smoke. Inhal. Toxicol. 2015; 27(13): 724–730. DOI: 10.3109/08958378.2015.

20. Hallit S. and Salameh P. Exposure to toxics during pregnancy and childhood and asthma in children: A pilot study. J Epidemiol Glob Health. 2017; 7(3): 147–154. DOI: 10.1016/j.jegh.2017.04.004.

21. Sugier P.-E., Sarnowski C., Granell R. et al. Genome-wide interaction study of early-life smoking exposure on time-to-asthma onset in childhood/ Clinical Trial Clin Exp Allergy. 2019; 49(10): 1342–1351. DOI:10.1111/cea.13476.

22. Menzel M., Ramu S., Calvén J. et al. Oxidative stress attenuates TLR3 responsiveness and impairs antiviral mechanisms in bronchial epithelial cells from COPD and asthma patients. Front. Immunol. 2019; 10: 2765. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02765.

23. Guo-Parke H., Linden D., Weldon S. et al. Mechanisms of virus-induced airway immunity dysfunction in the pathogenesis of COPD disease, progression, and exacerbation. Front. Immunol. 2020; 11: 1205. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01205.

24. Holtzman M.J., Tyner J.W., Kim E.Y. et al. Acute and chronic airway responses to viral infection. Implications for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Proc. Am. Thorac. Soc. 2005; 2: 132–140. DOI: 10.1513/pats.200502-015AW.

25. Kalotas J.O., Wang C.J., Noble P.B., Wang K.C.W. intrauterine growth restriction promotes postnatal airway hyperresponsiveness independent of allergic disease. Front. Med (Lausanne). 2021; 8: 674324. DOI: 10.3389/fmed.2021.674324.

26. Palmer L.J., Rye P.J., Gibson N.A. et al. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function, and respiratory symptoms by school age. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 37–42. DOI: 10.1164/ajrccm.163.1.2005013.

27. Postma D.S, Boezen H.M. Rationale for the Dutch hypothesis. Allergy and airway hyperresponsiveness as genetic factors and their interaction with environment in the development of asthma and COPD. Chest 2004; 126 (2 Suppl): 96S–104S; discussion 159S–161S. DOI:10.1378/chest.126.2_suppl_1.96S.

28. Ferrari M., Bugiani M., DeMarco R. Determinants of bronchial responsiveness in the European Community Respiratory Health Survey in Italy: evidence of an independent role of atopy, total serum IgE levels, and asthma symptoms. Allergy 1998; 53: 673–681. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03953.x.

29. Suh D.I., Koh Y.Y. Relationship between atopy and bronchial hyperresponsiveness. Allergy Asthma Immunol. Res. 2013; 5(4): 181–188. DOI: 10.4168/aair.2013.5.4.181.

30. Pividori M., Schoettler N., Nicolae D.L. et al. Shared and distinct genetic risk factors for childhood onset and adult onset asthma: Genome- and transcriptome-wide studies. Lancet Respir. Med. 2019; 7(6): 509–522. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30055-4.

31. O'Byrne P.M., Inman M.D. Airway hyperresponsiveness. Chest 2003; 123: 411S–416S. DOI: 10.1378/chest.123.3_suppl.411s.

32. Дидковский Н.А., Жарова М.А. Наследственные факторы при болезнях органов дыхания. Пульмонология 2005; 4: 53–60.

33. Meyers D.A., Postma D.S., Stine O.C. et al. Genome screen for asthma and bronchial hyperresponsiveness: interactions with passive smoke exposure. J. Allergy Clin. Immunol. 2005; 115(6): 1169–1175. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.01.070.

34. Postma D.S., Kerkhof M., Boezen H.M., Koppelman G.H. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Common genes, common environments? Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011; 183(12): 1588–1594. DOI: 10.1164/rccm.201011-1796PP.

35. John C., Guyatt A.L., Shrine N. et al. Genetic associations and architecture of asthma-COPD overlap. Chest. 2022; 161(5): 1155–1166. DOI: 10.1016/j.chest.2021.12.674.

36. Hardin M., Cho M., McDonald M.-L. et al. The clinical and genetic features of the COPD asthma overlap syndrome. Eur. Respir. J. 2014; 44(2): 341–350. DOI: 10.1183/09031936.00216013.

37. Sharma V., Michel S., Gaertner V. et al. A role of FCER1A and FCER2 polymorphisms in IgE regulation. Allergy 2014; 69(2): 231–236. DOI: 10.1111/all.12336.

38. Saferali A., Hersh C.P. Genetic determinants in airways obstructive diseases: The case of asthma chronic obstructive pulmonary disease overlap. Immunol. Allergy Clin. North. Am. 2022; 42(3): 559–573. DOI: 10.1016/j.iac.2022.03.003.

39. Zheng Z., Li J., Liu Y. et al. Polymorphisms in the FCER2 gene have associations with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. J. Thorac. Dis. 2023; 15(2): 589–599. DOI: 10.21037/jtd-22-820.

40. Yick C.Y., Ferreira D.S., Annoni R. et al. Extracellular matrix in airway smooth muscle is associated with dynamics of airway function in asthma. Allergy 2012; 67(4): 552–559. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02773.x.

41. Yick C.Y., Zwinderman A.H., Kunst P.W. et al. Glucocorticoid-induced changes in gene expression of airway smooth muscle in patients with asthma Randomized Controlled Trial. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 187(10): 1076–1084. DOI: 10.1164/rccm.201210-1886OC.

42. Banerjee P., Balraj P., Ambhore N.S. et al. Network and co-expression analysis of airway smooth muscle cell transcriptome delineates potential gene signatures in asthma. Sci. Rep. 2021; 11(1): 14386. DOI: 10.1038/s41598-021-93845-x.

43. Yick C.Y., Zwinderman A.H., Kunst P.W. et al. Gene expression profiling of laser microdissected airway smooth muscle tissue in asthma and atopy. Allergy 2014; 69(9): 1233–1240. DOI: 10.1111/all.12452.

44. Naumov D.E., Perelman J.M., Kolosov V.P. et al. Transient receptor potential melastatin 8 gene polymorphism is associated with cold-induced airway hyperresponsiveness in bronchial asthma. Respirology 2015; 20(8): 1192–1197. DOI: 10.1111/resp.12605.

45. Marcon A., Locatelli F., Keidel D. et al. Airway responsiveness to methacholine and incidence of COPD: an international prospective cohort study. Thorax 2018; 73(9): 825–832. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-211289.

46. Snelgrove R.J., Patel D.F., Patel T., Lloyd C.M. The enigmatic role of the neutrophil in asthma: Friend, foe or indifferent? Clin. Exp. Allergy 2018; 48: 1275–1285. DOI: 10.1111/cea.13191.

47. Gibson P.G., Foster P.S. Neutrohilic asthma: welcome back! Eur. Respir. J. 2019; 54(5): 1901846. DOI: 10.1183/13993003.01846-2019.

48. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Пирогова Н.А., Перельман Ю.М. Клинические и патогенетические аспекты нейтрофильного воспаления бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (обзор литературы). Бюллетень сибирской медицины 2023; 22(1): 143–152. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-1-143-152.

49. Hastie A.T., Moore W.C., Meyers D.A. et al. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. J. Allergy Clin. Immunol. 2010; 125(5): 1028–1036. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.02.008.

50. Duvall M.G., Krishnamoorthy N., Levy B.D. Non-type 2 inflammation in severe asthma is propelled by neutrophil cytoplasts and maintained by defective resolution. Allergol. Int. 2019; 68(2): 143–149. DOI: 10.1016/j.alit.2018.11.006.

51. Wallace H. Airway pathogenesis is linked to TRP channels. In: Emir T.L.R., editor. Neurobiology of TRP channels. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2017. Chapter 13. DOI: 10.4324/9781315152837-13.

52. Kytikova O.Y., Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K. et al. Thermosensory transient receptor potential ion channels and asthma. Biomedicines 2021; 9(7): 816. DOI: 10.3390/biomedicines9070816.

53. Almikhlafi M.A., Haghayeghi K., Gardner A. Endothelin A (ETA) and endothelin B (ETB) receptor subtypes potentiate epidermal growth factor (EGF)-mediated proliferation in human asthmatic bronchial airway smooth muscle. Cureus. 2022; 14(8): e28333. DOI: 10.7759/cureus.28333.

54. Tajiri T., Matsumoto H., Jinnai M. et al. Pathophysiological relevance of sputum MUC5AC and MUC5B levels in patients with mild asthma. Allergol. Int. 2022; 71(2): 193–199. DOI: 10.1016/j.alit.2021.09.003.

55. Paré P.D. Airway hyperresponsiveness in asthma geometry is not everything. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 168: 913–914. DOI: 10.1164/ajrccm.162.2.9907151.

56. van den Bosch W.B., James A.L., Tiddens H.A.W.M. Structure and function of small airways in asthma patients revisited. Eur. Respir. Rev. 2021; 30(159): 200186. DOI: 10.1183/16000617.0186-2020.

57. An S.S., Mitzner W., Tang W.Y. et al. An inflammation-independent contraction mechanophenotype of airway smooth muscle in asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2016; 138: 294–297. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1315.

58. An S.S., Fabry B., Trepat X. et al. Do biophysical properties of the airway smooth muscle in culture predict airway hyperresponsiveness? Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2006; 35: 55–64. DOI: 10.1165/rcmb.2005-0453OC.

59. An S.S., Kim J., Ahn K. et al. Cell stiffness, contractile stress and the role of extracellular matrix. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2009; 382: 697–703. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.03.118.

60. Xiong D.J.P., Martin J.G., Lauzon A.-M. Airway smooth muscle function in asthma Front. Physiol. 2022; 13: 993406. DOI: 10.3389/fphys.2022.993406.

61. Sakai H., Suto W., Kai Y., Chiba Y. Mechanisms underlying the pathogenesis of hyper-contractility of bronchial smooth muscle in allergic asthma. J. Smooth Muscle Res. 2017; 53(0): 37–47. DOI: 10.1540/jsmr.53.37.

62. Parameswaran K., Janssen L.J., O'Byrne P.M. Airway hyperresponsiveness and calcium handling by smooth muscle. A "Deeper Look". Chest 2002; 121: 621–624. DOI: 10.1378/chest.121.2.621.

63. Gil F.R., Zitouni N.B., Azoulay E. et al. Smooth muscle myosin isoform expression and LC20 phosphorylation in innate rat airway hyperresponsiveness. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2006; 291: L932–L940. DOI: 10.1152/ajplung.00339.2004.

64. Borak J., Lefkowitz R.Y. Bronchial hyperresponsiveness. Occup. Med. (Lond). 2016; 66: 95–105. DOI: 10.1093/occmed/kqv158.

65. Grainge C.L., Lau L.C.K., Ward J.A. et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. N. Engl. J. Med. 2011; 364: 2006–2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1014350.

66. Baroffio M., Barisione G., Crimi E., Brusasco V. Noninflammatory mechanisms of airway hyperresponsiveness in bronchial asthma: an overview. Ther. Adv. Respir. Dis. 2009; 3(4): 163–174. DOI: 10.1177/1753465809343595.

67. Borak J., Lefkowitz R.Y., Linde B. Bronchial hyperresponsiveness: a technical update. Occup. Med. 2018; 68(8): 519–522. DOI: 10.1093/occmed/kqy122.

68. Calzetta L., Chetta A., Aiello M. et al. The impact of corticosteroids on human airway smooth muscle contractility and airway hyperresponsiveness: A systematic review. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23(23): 15285. DOI: 10.3390/ijms232315285.

69. Plantier L., Pradel A., Delclaux C. Mechanisms of non-specific airway hyperresponsiveness: Methacholine-induced alterations in airway architecture. Rev. Mal. Respir. 2016; 33(8): 735–743. DOI: 10.1016/j.rmr.2015.10.742.

70. Dubsky S., Zosky G.R., Perks K. et al. Assessment of airway response distribution and paradoxical airway dilation in mice during methacholine challenge. J. Appl. Physiol. 2017; 122(3): 503–510. DOI: 10.1152/japplphysiol.00476.2016.

71. Peled M., Ovadya D., Cohn J. et al. Baseline spirometry parameters as predictors of airway hyperreactivity

in adults with suspected asthma. BMC Pulm. Med. 2021; 21(1): 153. DOI: 10.1186/s12890-021-01506-6.

72. Coates A.L., Wanger J., Cockcroft D.W. et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. Eur. Respir. J. 2017; 49(5): 1601526. DOI: 10.1183/13993003.01526-2016.

73. Hallstrand T.S., Leuppi J.D., Joos G. et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. Eur. Respir. J. 2018; 52(5): 1801033. DOI: 10.1183/13993003.01033-2018.

74. Cockcroft D.W. Direct challenge tests: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. Chest 2010; 138 (2, Suppl.): 18S–24S. DOI: 10.1378/chest.10-0088.

75. Cockcroft D.W., Davis B.E., Todd D.C., Smycniuk A.J. Methacholine challenge: comparison of two methods. Chest. 2005; 127: 839–844. DOI: 10.1378/chest.127.3.839.

76. Crapo R.O., Casaburi R., Coates A.L. et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161(1): 309–329. DOI: 10.1164/ajrccm.161.1.ats11-99.

77. Burgel P.R. The role of small airways in obstructive airway diseases. Eur. Respir. Rev. 2011; 20(119): 023. DOI: 10.1183/09059180.00010410.

78. Kono Y., Soeda S., Okada Y. et al. A surrogate marker of airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma. Allergol. Int. 2014; 63(3): 487–488. DOI: 10.2332/allergolint.13-LE-0656.

79. Ram J., Pineda-Cely J., Calhoun W.J. Forced oscillometry: A new tool for assessing airway function-is it ready for prime time? J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2019; 7: 2861–2862. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.07.037.

80. King G.G., Bates J., Berger K.I. et al. Technical standards for respiratory oscillometry. Eur. Respir. J. 2020; 55: 1900753. DOI: 10.1183/13993003.00753-2019.

81. Kotaru C., Coreno A., Skowronski M. et al. Morphometric changes after thermal and methacholine bronchoprovocations. J. Appl. Physiol. 2005; 98: 1028–1036. DOI: 10.1152/japplphysiol.01186.2003.

82. Anderson S.D., Charlton B., Weiler J.M. et al. Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. Respir. Res. 2009; 10(1): 4. DOI: 10.1186/1465-9921-10-4.

83. Anderson S.D. “Indirect” challenges from science to clinical practice. Eur. Clin. Respir. J. 2016; 3: 31096. DOI: 10.3402/ecrj.v3.31096.

84. Parsons J.P., Hallstrand T.S., Mastronarde J.G. et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 187(9): 1016–1027. DOI: 10.1164/rccm.201303-0437ST.

Информация об авторах

Перельман Юлий Михайлович – д. м. н., профессор, член-корр. РАН; руководитель лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (4162) 77-28-01; e-mail: jperelman@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-9411-7474*)

Приходько Анна Григорьевна – д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел: (962) 284-43-90; e-mail: prih-anya@ya.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-2847-7380*)

ЧАСТЬ 2

ДИАГНОСТИКА РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

РАЗДЕЛ 5

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-350-374

ГЛАВА 1. ИСТОРИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Е.В. Бобков

CHAPTER 1. MEDICAL HISTORY AND PHYSICAL EXAMINATION

Evgeniy V. Bobkov

> Мы, врачи, должны постоянно работать над совершенствованием своего восприятия. Нам задано вчувствование, и притом вчувствование созерцающее, которого не заменит и никогда не вытеснит абстрактное мышление...
>
> Болезни посылаются людям как крест, и, принимая ответственность за здоровье пациента, врач поступает по слову Евангелия, помогая в несении этого креста...
>
> *И. А. Ильин «О призвании врача», 1954 г.*

В последние годы активно обсуждаются «ключевые врачебные компетенции». Сбор анамнеза и непосредственное или физикальное обследование пациента традиционно относятся к ключевым профессиональным компетенциям врача-интерниста и пульмонолога [1].

Клиническое обследование больного начинается с оценки его жалоб, а также функционального, профессионального, семейного и социального статуса. Затем проводится непосредственное обследование пациента путем осмотра, пальпации, перкуссии и аускультации. Исходя из полученных данных формируется диагностическая гипотеза, проводится дифференциальная диагностика, составляются планы дальнейшего обследования и лечения (ведения) пациента. При этом результаты самых высокотехнологических методов исследований обретают свою значимость лишь при их сопоставлении с клинически обоснованной диагностической гипотезой.

Навыки «распознавательной диагностики» (термин проф. *В. И. Глинчикова*, 1927 г.) врачи совершенствуют на протяжении всей своей профессиональной жизни. Однако частое преобладание в клинической картине неспецифических или непостоянных симптомов (особенно на начальных стадиях болезни), ограниченные возможности физикального обследования у постели больного создают немало объективных трудностей на пути к диагнозу.

Кроме объективных трудностей, существуют и субъективные, связанные с тем, как думают врачи. Недавнее изучение этой проблемы показало, что существует немало ошибок, или «сбоев», в клиническом мышлении [2, 3]. Одной из них является ошибка «удовлетворения поиском» (англ. *"search satisfying" error*). Она наблюдается в тех случаях, когда врач перестает искать ответ на вопросы, вызванные состоянием пациента, как только находит решение, удовлетворяющее его, пусть и необоснованно. Он слишком рано успокаивается. Т. н. эффект подтверждения (англ. *confirmation bias*) возникает в условиях, когда врач отбирает, точнее, выискивает только ту информацию, которая подтверждает его изначальное (т. е. предвзятое) мнение о том, чем болен пациент. Диагностический импульс (англ. *diagnostic momentum*) наблюдается в тех случаях, когда врач оказывается не в состоянии изменить свое мнение относительно диагноза, даже если у него остаются большие сомнения по поводу природы недуга пациента. Существует также эффект уполномоченности (англ. *commission bias*), препятствующий здравому клиническому мышлению. Он характеризует ситуацию, в которой врач предпочитает делать хоть что-нибудь, нежели не делать ничего, вопреки завету *Гиппократа* «прежде всего – не навреди» (лат. *primum non nocere*) [2].

В этих условиях компетентность врача определяется способностью комплексной оценки всех найденных фактов и логическому обоснованию диагноза. Неоценимую помощь в совершенствовании диагностических навыков оказывают современные научные технологии.

Важно, что клиническое обследование стало неотъемлемой частью «доказательной медицины», где практически каждый клинический тест (признак) получил свои «операционные характеристики» (чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия и др.), определяющие его **диагностическую точность** и/или прогностическую значимость [4]. Для расчета характеристик диагностического теста (признака) вычисляют несколько исходных параметров: количество правильных положительных результатов[1] (*true positives* – TP); количество неправильных положительных результатов (*false positives* – FP); количество неправильных отрицательных результатов (*false negatives* – FN); количество правильных отрицательных результатов (*true negatives* – TN). На основе этих

[1] В сравнении с принятым «золотым стандартом» диагностики.

Таблица 1. Основные операционные характеристики теста (признака)

- Чувствительность (*sensitivity*) – процент правильно предсказанных положительных результатов из всех положительных результатов. *Sensitivity* = TP / (TP + FN)
- Специфичность (*specificity*) – процент правильно предсказанных отрицательных результатов из всех отрицательных. *Specificity* = TN / (TN + FP)
- Отношение правдоподобия положительного результата (LR+) – отношение доли пациентов с имеющимся заболеванием и выявленным признаком к доле пациентов без заболевания, но с тем же признаком. LR+ = *sensitivity* : 1 – *specificity*
- Отношение правдоподобия отрицательного результата (LR) – отношение доли пациентов с заболеванием, но без признака, к доле пациентов, у которых отсутствуют и заболевание, и признак. LR– = 1 – *sensitivity* : *specificity*

Примечание: FP – количество неправильных положительных результатов; FN – количество неправильных отрицательных результатов; TN – количество правильных отрицательных результатов.

Таблица 2. Претестовая вероятность заболевания (по Medow M.A., Lucey C.R., 2014 [6])

	Категория вероятности заболевания у пациента	Претестовая вероятность, %	Примечания
I	Очень вероятно	> 90	Есть «признаки включения» в группу болезней
	Вероятно	67–90	
II	Неопределенно	34–66	
III	Маловероятно	10–33	Есть «признаки исключения» из группы болезней
	Очень маловероятно	< 10	

параметров вычисляются производные характеристики точности диагностического теста (признака), представленные в табл. 1.

Наиболее удобной мерой диагностической точности теста (или признака) является показатель **отношения правдоподобия** (ОП; *likelihood ratio* – LR). Его значения могут варьироваться от нуля до бесконечности. ОП > 1 говорит в пользу наличия заболевания. При этом, чем больше ОП, тем выше вероятность заболевания: например, при ОП = 2 она повышается на 15%, при ОП = 5 – на 30%, при ОП = 10 – на 45% (практически это патогномоничный признак!) и т. д. ОП < 1 свидетельствует против заболевания, при этом, чем он ближе к нулю, тем меньше вероятность заболевания: при значениях ОП 0,5; 0,2 и 0,1 вероятность снижается на 15, 30 и 45% соответственно. ОП = 1 никак не влияет на вероятность.

При этом известная в доказательной медицине теорема *Томаса Байеса* (1702–1761) об изменении диагностической ценности признака болезни в зависимости от ее распространенности нацеливает врача на обязательную оценку претестовой вероятности заболевания. Без оценки претестовой вероятности заболевания оценка диагностического веса признака практически теряет свой смысл [5]. Например, известно, что определенный признак повышает вероятность наличия заболевания на 40% (ОП = 8), но такая информация сама по себе не имеет никакой ценности, пока мы не обладаем исходными данными: если претестовая вероятность составляет 50%, то обнаруженный симптом становится диагностически значимым (вероятность заболевания после тестирования составляет: 50 + 40 = 90%); если же претестовая вероятность составляет лишь 10%, то обнаруженный признак менее полезен, поскольку вероятность заболевания остается столь же неопределенной, как если находить ее подбрасыванием монеты (вероятность после исследования составляет: 10 + 40 = 50%).

Претестовую вероятность заболевания можно рассчитать из текущих публикаций, расчетных шкал (например, при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) – шкалы *Wells*[2], *Geneva* и др.) или эвристически (табл. 2).

Отдельные примеры операционных характеристик диагностических (тестов) признаков, используемых в пульмонологии, представлены в табл. 3.

Важным индикатором надежности любого диагностического теста (признака) является **показатель согласованности**, обозначаемый греческой буквой $\varkappa$ (каппа). Он показывает, как часто разные врачи при обследовании одно и того же пациента приходят к единому мнению о том, обнаружен ли признак, или отсутствует. При $\varkappa = 0$ согласованность в интерпретации данных соответствует случайной, а $\varkappa = 1{,}0$ означает полную (100%) согласованность. Важно отметить, что около 60% физикальных данных обладает $\varkappa \geqslant 0{,}4$; это отражает достаточно высокую согласованность и, соответственно, диагностическую надежность, вполне сопоставимую с имиджевыми методами обследования, такими как компьютерная и магнитно-резонансная томография и др. [5].

Наконец, полноценному обследованию и оценке диагностической информации помогают многочисленные «инструменты принятия клинических решений» (*clinical decision tools*), которые включают:

[2] Этот подход преобразует утверждение типа «Отрицательный D-димер делает легочную эмболию маловероятной» в следующее заключение: «Отрицательный D-димер у нашего пациента с претестовой вероятностью тромбоэмболии легочной артерии 37,5% (по шкале *Wells*) снижает ее посттестовую вероятность до 5%, т. е. по сути исключает ее».

Таблица 3. «Операционные характеристики» ряда физикальных признаков в пульмонологии (по Макги С., 2021 [5])

Признак	Чувствительность, %	Специфичность, %	ОП+	ОП–
Центральный цианоз как признак гипоксемии	79–95	72–95	7,4*	0,2
Тахипноэ (> 27 мин$^{-1}$) как признак кардиопульмонального шока	54	82	3,1	0,6
«Абдоминальный парадокс» как признак слабости диафрагмы	95	70	3,2	–
Сатурация гемоглобина кислородом < 95% как признак пневмонии у больного с кашлем и лихорадкой	33–52	80–86	3,1	0,7
Лимфаденопатия как признак неблагоприятного исхода:				
• размеры узла > 9 см^2;	37–38	91–98	8,4	–
• плотная консистенция узла;	48–62	83–84	3,2	0,6
• спаянность узла с окружающими тканями	12–56	97	**10,9**	–
Дыхание через сомкнутые губы как признак ХОБЛ	58	78	2,7	0,5
Участие дополнительной мускулатуры в дыхании как признак ХОБЛ	39	88	3,3	0,7
Асимметричные экскурсии грудной клетки при дыхании как признак пневмонии у больных с кашлем	5	100	**44,1**	–
Ослабление голосового дрожания как признак экссудативного плеврита	82	86	5,7	0,2
Перкуторная тупость как признак пневмонии у больного с кашлем	4–26	82–99	3,0	–
Перкуторная тупость как признак плеврита при наличии любых респираторных жалоб	89	81	4,8	0,1
Перкуторная тупость при аускультативной перкуссии как признак экссудата в плевральной полости	58–96	85–95	8,3	–
Ослабленные дыхательные шумы как признак экссудативного плеврита у госпитализированных пациентов	88	83	5,2	0,1
Бронхиальное дыхание как признак пневмонии у пациентов с кашлем и лихорадкой	14	96	3,3	–
Изменение по типу «барабанных палочек» как признак:				
• гипоксемии у больных муковисцидозом;	91	72	3,2	0,1
• инфекционного эндокардита;	6	99	5,1	–
• гепатопульмонального синдрома при циррозе печени	22–80	64–95	4,0	0,5

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; * – при наличии гипоксемии цианоз встречается в 7,4 раза чаще, чем при ее отсутствии; полужирным шрифтом выделены наиболее значимые (практически патогномоничные) диагностические признаки.

1) вопросники; 2) алгоритмы; 3) диагностические и классификационные критерии; 4) прогностические шкалы; 5) современные технологии (модули) искусственного интеллекта (ИИ). Наиболее привлекательны для практики многофункциональные программы, включающие множество шкал и других медицинских инструментов и справочной информации. Среди наиболее распространенных программ можно отметить *QxMD*, *ClinCalc* и др. В качестве примера успешного внедрения вопросника можно привести междисциплинарный вопросник, предназначенный для активного выявления пациентов с постковидным синдромом [7].

В условиях информационного бума и больших данных технологиям ИИ придается особое значение[3]. В начале 1980-х гг. ученые *Барр* и *Файгенбаум*, работавшие в области теории вычислений, предложили следующее определение: «ИИ – это область информатики, которая занимается разработкой интеллектуальных компьютерных систем, т. е. систем, обладающих возможностями, которые мы традиционно связываем с человеческим разумом, – понимание языка, обучение, способность рассуждать, решать проблемы и т. д.» [8].

В настоящее время ИИ еще не может решать сложные диагностические задачи вроде создания прибора, сканирующего человека и способного поставить ему диагноз и назначить эффективное лечение. Пока ИИ позволяет решать более простые задачи, например оценить, присутствует ли инородное тело или патология на рентгенологическом снимке или ультра-

[3] Ежегодно в мире публикуется около 2,5 млн новых научных работ, а объем научной информации в здравоохранении, по свидетельству компании IBM, удваивается каждые 24 мес. При этом врач может позволить себе потратить на поиск нужной информации о пациенте не более 90 секунд [34].

звуковом изображении, имеются ли раковые клетки в цитологическом материале. Но неуклонный рост возможностей и точности диагностики посредством ИИ-модулей действительно впечатляет. Так, в 2016 г. ИИ (*IBM's Watson Oncology*) определил у 60-летней пациентки, которой изначально поставили неверный диагноз, редкую форму лейкемии, тем самым сохранив ей жизнь. Для этого система за 10 мин изучила почти 20 млн научных статей о раке [9].

В России также ведется работа сразу по нескольким направлениям из сферы медицинского искусственного интеллекта. Популярны распознаватели речи и сервисы онлайн-диагностирования болезней по рентгеновским снимкам. Широкое внедрение ИИ-модулей в эпоху т. н. цифрового трансгуманизма сдерживается отсутствием должного нормативно-правового регулирования, биоэтической экспертизы и тщательности доказательной базы [10].

Все эти тенденции в развитии медицинских технологий не могли не отразиться на развитии медицинской истории болезни (*historia morbi*). История болезни как основной медицинский документ формировалась в течение трех столетий. В России написание истории болезни по определенной схеме, вместо бессистемно писавшихся «скорбных листков», было введено *М.Я. Мудровым* (1776–1831).

Современные электронные варианты этого документа позволяют врачу оптимизировать ведение больного, строже придерживаться хронологии событий, быстрее получать, сохранять и копировать важную информацию. Истории болезни предоставляют важнейший материал для машинных систем автоматической классификации, сверки информации, создания интегральных электронных медицинских карт и пр. Недостатки электронных историй болезни связаны с несовершенством программного обеспечения и возможной утратой конфиденциальности при передаче данных (в интернете и т. д.).

Наиболее перспективным, по мнению одного из создателей электронной истории болезни *Lawrence Weed* (1923–2017), считается ведение т. н. проблемно-ориентированных медицинских историй болезни (*problem-oriented medical records* – POMR), в которых анамнез, данные физикального обследования, результаты лабораторных и других тестов систематизированы для получения обобщенных данных по отдельным «проблемам» (например, кровохарканье), а не по заболеваниям (например, пневмония) [11]. Трудность заключается в том, что проблемы пациента, описанные не в терминах названий болезней, представляют сложность для подсчета в эпидемиологических целях. Ряд современных классификаций, таких как Международная классификация проблем здоровья первичного звена (*International Classification of Health Problems for Primary Care* 2 – ICHPPC 2) и др., пытаются ее преодолеть.

Таким образом, современные технологии в медицине способствуют тому, чтобы врач не оказался в «ментальной ловушке» или «прокрустовом ложе» на пути к диагнозу больного, хотя всем известно, «как легко увидеть то, что хочешь увидеть, как легко поверить тому, чему хочется верить, и как легко подыскать объяснения тому, что, по нашему представлению, не должно или не может быть...» (*Е.С. Боткин*, 1897 г.).

Беседа с пациентом

Qui bene interrogat bene diagnosed.
Г.А. Захарьин

Мой путь к истине состоит в том, чтобы задавать правильные вопросы.
Сократ, диалог Платона «Протагор»

Опрос относится к одному из самых важных диагностических инструментов. Подсчитано, что в течение профессиональной деятельности врач проводит опрос > 200 тыс. раз. Опрос пациента проводится по определенному плану. Врач последовательно изучает жалобы больного, анамнез болезни и жизни пациента. Жалобы больного тщательно детализируются (табл. 4), и все, что с ними связано, хронологически излагается в разделе анамнеза заболевания. Анамнез жизни обычно включает: медицинскую биографию, семейно-бытовые условия и социальный статус пациента. В заключение врач проводит прицельный краткий опрос больного по органам и системам для того, чтобы оценить состояние здоровья пациента в целом.

Со времен выдающегося русского врача проф. *Г.А. Захарьина* (1829–1898) – основоположника московской терапевтической школы, расспросу придается первостепенное значение в клиническом обследовании больного. Недавние исследования подтвердили, что большую часть (до 88%) значимой диагностической информации врач получает именно из беседы с пациентом [12], тем более «продвинутым пациентом» (термин проф. *Е.Я. Парнеса*) – активным интернет-пользователем, посетителем образовательных «школ для больных» и читателем медицинских журналов.

В сегодняшней профессиональной жизни врача пациент представляет собой гораздо более «могучую силу», чем в прежние времена. Нынешние врачи больше не являются обладателями собственного

Таблица 4. Основные характеристики симптомов и признаков

Локализация: где? Куда распространяется?
Качественная характеристика: что напоминает?
Количественная характеристика, например 10-балльная шкала
Время: начало, продолжительность, частота, периодичность
Условия возникновения: внешние, внутренние факторы
Усиливающие и ослабляющие факторы
Сопутствующие проявления

знания. Во взаимоотношениях с врачом пациент имеет все основания рассчитывать на статус «более равного» партнера.

Цель медицины не только в том, чтобы лечить больных и облегчать страдания. Она предусматривает также заботу о благополучии и достоинстве пациента. Многие из них, не довольствуясь статусом пассивного реципиента, претендуют на роль непременного участника в процессе мышления врача. И если раньше принято было говорить о патерналистской модели общения «доктор–пациент», то теперь все чаще приходится слышать о партнерских взаимоотношениях между ними. Так, при обсуждении диагноза заболевания пациент может спросить: «Чем оно вызвано? Все ли проявления с ним связаны? Может у меня не одна болезнь? Какие возможны осложнения?» А когда курс лечения уже назначен, пациент может поинтересоваться: «Надежно ли это средство (метод) помогает в моем случае?» и т. д. Эти новые обстоятельства важно учитывать при общении с пациентом наряду с уровнем его интеллекта, особенностями его психологии, религиозными убеждениями и другими составляющими «культуры человеческого рассудка».

Современная психология общения предлагает множество вербальных и невербальных приемов, помогающих врачу «разговорить» своего пациента (приемы «отражения», «поощрения», «плодотворного молчания», «эмпатии», «конфронтации», «провокации», «сверки понимания» и др.). Так, умелое сочетание вопросов «открытого» (например, «Что вас беспокоит?») и «закрытого» (например, «Была ли у вас аллергия на укусы насекомых?») типов позволяет быстро и эффективно направлять беседу с пациентом в нужное русло [13]. Однако не менее важным считается и умение слушать и слышать своего пациента. «Умение слушать – это то драгоценное свойство, которое располагает к откровенности, которое заставляет чужих людей выкладывать перед вами свою душу...» (*Боткин Е.С.*, 1897). К сожалению, в настоящее время оно нередко относится к разряду «интеллектуального рыцарства» (термин *Г. Гессе*). По результатам проведенного исследования того, как врачи работают с пациентами, оказалось, что в среднем они прерывают рассказ пациента уже через 16 с (!), и так многократно в последующем. Такая торопливость нередко приводит к ошибкам в диагностике. Нельзя забывать, что беседа с врачом важна для пациента и в психологическом отношении. Ведь даже в самой сложной ситуации больной всегда ищет утешения, и наш прогноз не должен лишать его надежды. «*Dum spiro, spero*» («Пока дышу, надеюсь») – гласит широко известное изречение, встречаемое у многих древних авторов (Цицерона, Сенеки и др.).

Основные жалобы

Основными жалобами больных с патологией органов дыхания являются одышка, кашель с мокротой, кровохарканье, боль в грудной клетке, свистящее дыхание, лихорадка, ночная потливость, охриплость, повышенная дневная сонливость. Значимость ряда жалоб для постановки диагноза чрезвычайно велика, что послужило основанием для их краткого разбора в рамках этого раздела.

Одышка

Одышка – это ощущение собственного дыхания как дискомфорта (нехватка воздуха, сдавление в груди, неполнота вдоха и т. д.). Одышка относится к висцеральным ощущениям (так же как голод, боль, слабость), которые порой трудно передать словами. Больные по-разному переживают и описывают свои ощущения. Первый анализ описаний одышки сделал *P.M. Simon* еще в 1990 г., выделив 9 кластеров, каждый из которых представлял собой определенную качественную характеристику одышки в зависимости от превалирующих при данном заболевании патофизиологических механизмов. Наиболее универсальным оказался кластер «работа/усилие», т. е. зависимость одышки от физической нагрузки. Однако при бронхиальной астме (БА) больные также жаловались на «стеснение в груди», а при интерстициальных болезнях легких – на «учащенное дыхание» и т. д. «Словарь», или «словник», одышки служит в настоящее время одним из важных диагностических инструментов в пульмонологии [14].

Среди причин одышки могут быть многочисленные заболевания дыхательной, сердечно-сосудистой системы (легочная гипертензия), болезни крови (анемия) и печени (цирроз), нервно-мышечные (синдром Гийена–Барре), костно-мышечные (кифосколиоз), нервно-психические, токсические (отравление угарным газом) и метаболические расстройства (ацидоз, тиреотоксикоз). Разобраться в причинах одышки помогают ее особенности, в частности: острота и связь с положением тела, болью, другими признаками (лихорадка, мокрота, хрипы в легких, увеличение печени, неврологические, психические нарушения и пр.). Основные характеристики одышки представлены в табл. 5.

Так, острейшая одышка требует исключения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и спонтанного пневмоторакса. В том случае, когда одышка «день на день не приходится» и/или провоцируется специфичными или неспецифичными факторами (триггерами), такими как аллергены, холодный воздух или физическая нагрузка и др., следует думать о БА. Сухие «музыкальные» хрипы в легких повышают вероятность этого диагноза. Одышка, длящаяся в течение нескольких месяцев или лет, характерна для пациентов с ХОБЛ, интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ). Острая боль за грудиной и одышка крайне подозрительны в отношении инфаркта миокарда. Острая одышка в сочетании с лихорадкой служит признаком инфекции верхних или нижних дыхательных путей. Нарастающие одышка, кашель, объем мокроты и ее гнойный характер традиционно служат важными критериями обострения

Таблица 5. Сопутствующие симптомы одышки и причины ее возникновения

Сопутствующие симптомы одышки	Основные причины одышки
Стридор или сухие хрипы на вдохе	Опухоли трахеи; аспирация инородного тела, анафилаксия
Боль в грудной клетке	Стенокардия или инфаркт миокарда, ТЭЛА, расслаивающая аневризма аорты, тампонада сердца
Плевральная боль	Пневмония или плеврит (сухой); ТЭЛА, пневмоторакс
Продуктивный кашель	Бронхоэктазы, хронический бронхит, левожелудочковая недостаточность, пневмония, абсцесс легкого
Кровохаркание	Рак легкого, ТЭЛА, хронический бронхит, системные васкулиты, туберкулез, бронхоэктазы, абсцесс легкого
Мышечная слабость, неврологическая симптоматика	Миастения, боковой амиотрофический склероз, синдром Гийена-Барре, утомление и слабость диафрагмы, повреждение диафрагмального нерва, гипервентиляционный синдром
Сухие хрипы на выдохе	БА, ХОБЛ (обострение), бронхоэктазы, левожелудочковая недостаточность

ХОБЛ (по *Anthonisen*, 1987 г.). Масса сопутствующих жалоб при одышке (слабость, потливость, сухость во рту, судороги, парестезии) свидетельствуют о гипервентиляционном синдроме (ГВС), тогда как «неудовлетворенность» вдохом – об ипохондрии (неврастении) [15], а нарастающая неврологическая симптоматика – о миастении и мышечных дистрофиях. Следует отметить, что клиника ТЭЛА наиболее многообразна и проявляется различными вариантами актуальных проблем.

Специфические варианты одышки в ряде случаев помогают разобраться в ее причинах. Так, приступы ортопноэ – облегчения дыхания в положении сидя, как и эпизоды пароксизмальной ночной одышки, характерны для больных сердечной недостаточностью. Причинами постоянного ортопноэ могут быть паралич куполов диафрагмы, синдром Гедблома (*Hedblom*), сосудистые мальформации, бронхоэктазии и абсцесс легкого. Признак платипноэ – облегчения дыхания в положении лежа (с явлениями ортодеоксии) – чаще встречается у больных циррозом печени (порто-пульмональный синдром), а также при артериовенозных мальформациях (рис. 1) и после пульмонэктомии (вследствие открытия «овального окна» и шунтирования крови справа налево, которое возрастает в вертикальном положении).

Правостороннее трепопноэ – облегчение дыхания в положении на правом боку – отмечается у больных с патологией сердца, правосторонним плевральным выпотом, левосторонней пневмонией (правило *good side down*).

Своеобразный вариант одышки («счастливая», или скрытая, гипоксемия) был отмечен у больных с пневмонией при COVID-19: при этом пациенты практически не ощущали ее, несмотря на выраженные нарушения газообмена[4]. Особого рода сложности возникают, когда пациенты диссимулируют тяжесть своего состояния, пытаясь связать одышку «с возрастом» или избегают ее путем сознательного ограничения физической активности в течение дня. В этом случае одышку можно объективизировать, задав больному ряд простых вопросов о том, сколько ступенек лестницы или какое расстояние он может преодолеть без остановки, «чтобы отдышаться».

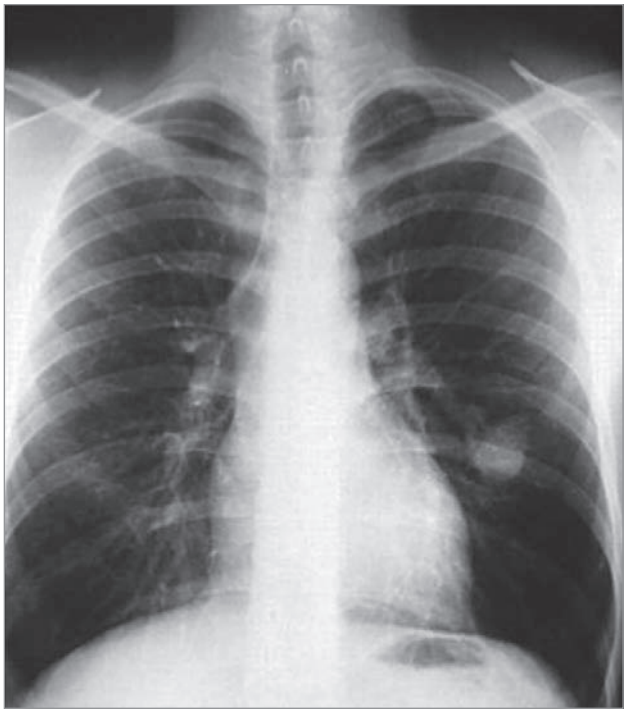


Рис. 1. Одиночная артериовенозная мальформация слева (аневризма) у мужчины 20 лет

Современные клинические рекомендации ориентируют врача не только на использование критериев тяжести одышки Британского медицинского совета (шкала mMRC – доступна на сайте *www.mdcalc.com*), *Cherwood Jones Classification*, визуально-аналоговых шкал (ВАШ) одышки или словесного рейтинга одышки (шкала Борга), но и ряда нагрузочных тестов (НТ), позволяющих более точно охарактеризовать

[4] Было предложено несколько теорий ее происхождения, большинство из которых связывается с внутрилегочным шунтированием как основного фактора гипоксемии, с относительным сохранением комплаенса легких на ранних стадиях заболевания и возникающей нормо- или даже гипокарбией, хотя были предложены и нейрогенные гипотезы [35].

степень функциональной (дыхательной) недостаточности [16].

Со времени описания известным русским физиологом *Н.А. Мисла́вским* (1854–1929) «дыхательного центра» продолговатого мозга (1885) механизмы одышки остаются малоизученными.

Считается, что по своим механизмам (перцепция) одышка наиболее близка к ощущению боли. Одышка может сочетаться с учащением или замедлением частоты дыхания, дыхательной аритмией, изменениями параметров газового состава крови, однако наиболее тесно она коррелирует с динамической гиперинфляцией легких [12].

Кашель

Кашель – один из ведущих симптомов заболевания системы дыхания. Его механизм связан с раздражением кашлевых рецепторов, после чего начинается инспираторная фаза кашля. За ней следует выдох первоначально через закрытую голосовую щель (компрессионная фаза кашля). Внезапное открытие голосовой щели создает мощный поток воздуха – экспираторную фазу кашля. При этом поток достигает скорости урагана (до 965 км/ч), увлекая за собой патологический секрет и инородные тела бронхов.

В зависимости от длительности кашлевого анамнеза выделяют острый кашель (до 3 нед.), подострый (4–8 нед.) и хронический кашель (> 8 нед.) [17].

Острый кашель в большинстве случаев связан с вирусными инфекциями дыхательных путей, острым бронхитом, не представляющими трудностей для диагностики. Реже среди причин может быть аспирация, тромбоэмболия легочной артерии, отек легких или пневмония.

Среди причин подострого кашля следует отметить постинфекционный кашель, обусловленный внутриклеточными возбудителями (хламидии, микоплазма) или коклюшной инфекцией. В этих случаях диагноз часто устанавливается ретроспективно по нарастанию титров специфических антител.

Основной причиной хронического кашля с мокротой является курение табака. Продуктивный кашель играет важную роль в диагностике *хронического бронхита*, который должен быть не менее 3 мес. в году в течение ⩾ 2 лет подряд при отсутствии других заболеваний (GOLD, 2023 г.). В том случае, когда кашель невозможно связать с курением, бронхиальной обструкцией и инфильтративным поражением легочной ткани (пневмония), следует подумать об альтернативном диагнозе. Так, у некурящих пациентов среди причин хронического кашля в группе из 102 пациентов оказались: синдром «постназального затека» (41%), «кашлевая» БА (24%), гастроэзофагеальный рефлюкс (21%), хронический эозинофильный бронхит (5%), бронхоэктазии (4%), еще реже – лекарственные препараты, в частности ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – «капотеновый» кашель [12]. Отметим, что «капотеновый» кашель отмечается среди 14% пациентов, принимающих лекарства из этой группы, он может проявиться отсрочено и держаться несколько месяцев после отмены препарата.

Важно подробно описать кашель больного, его продолжительность, изменения за время болезни, связь с мокротой, лихорадкой и другими симптомами. Кашель может быть сухим (вирусные инфекции, бронхиальная астма, интерстициальные заболевания легких, прием иАПФ), влажным (хронический бронхит, ХОБЛ), «лающим» (при ларингите), слабым (при несмыкании голосовых связок), громким с металлическим оттенком (при трахеомаляции, формировании трахеопищеводного свища).

Постоянное покашливание вызывает подозрение на туберкулез легких, а «90-дневный» кашель характерен для коклюшной инфекции. Психогенный кашель проявляется привычными приступами сухого, громкого или «странного» кашля, не приводящего к значимому нарушению самочувствия больного. Основными причинами «кашля с детства» служат БА, муковисцидоз (МВ) и бронхоэктазы (БЭ). Известная аксиома гласит, что любое изменение характера «привычного» кашля и свойств мокроты у заядлого курильщика требуют тщательного рентгенологического обследования для исключения рака легких. Кроме того, продуктивный кашель продолжительностью от 2 нед. (!) служит показанием для обязательного исследования мокроты на кислотоустойчивые палочки методом прямой бактериоскопии мазка, окрашенного по Цилю–Нильсену, и проведения других исследований (ПЦР, диаскин-тест, квантифероновый тест и др.) для исключения туберкулеза легких.

В случаях упорного течения кашель утомляет больных, нарушает их сон, создает психосоциальные барьеры, приводит к осложнениям, таким как беттолепсия, головная боль, разрывы сосудов сетчатки, боли в грудной клетке, животе, грыжи передней брюшной стенки и переломы ребер.

Особое внимание привлекают симптомы длительно текущего COVID-19, которые сохраняются до 12 нед. после «выздоровления». Самые частые из них – одышка и кашель. Могут отмечаться стеснение и боль в груди, учащенное сердцебиение, усталость, температура, когнитивные нарушения (мозговой туман, потеря концентрации или проблемы с памятью), головная боль, нарушения сна, симптомы периферической невропатии (покалывание и онемение), головокружения, боль в мышцах и суставах.

При невозможности определить причину речь может идти о хроническом идиопатическом кашле, в основе которого лежит «синдром кашлевой гиперчувствительности». При этом кашель легко провоцируется сильными запахами, духами, аэрозолями, изменениями окружающей температуры, разговором, смехом или пением [18].

Для объективизации кашля в клинической практике используются визуально-аналоговая шкала

(ВАШ), балльные шкалы оценки кашля, дневники, туссография, определение кашлевого порога с помощью ингаляций раздражающих веществ.

Кровохарканье

Под кровохарканьем понимают выделение из дыхательных путей кровянистой мокроты. Выделение кровянистой мокроты называют гемоптоэ, а окрашенной или содержащей прожилки крови – гемофтизом. При гемоптоэ кровь чаще алая, пенистая, без сгустков (ее объем не превышает 50 мл/сут.). Откашливание кровяных сгустков указывает на завершение кровотечения.

Основными причинами кровохарканья служат острые и хронические неспецифические заболевания легких (бронхит, пневмония) новообразования бронхов и легких (рак легкого), гемосидероз легких, инфаркт легкого, инородные тела бронхов, травмы, нарушения гемодинамики в системе малого круга кровообращения (митральный стеноз), гематологические (геморрагические диатезы, в частности болезнь Рандю–Ослера) и ревматологические заболевания (системная красная волчанка, синдром Гудпасчера, гранулематоз с полиангиитом), паразитарные и грибковые инфекции легких, редкие болезни легких (МВ). На протяжении веков кровохарканье считалось патогномоничным признаком туберкулеза легких, о чем упомянуто еще в известных афоризмах *Гиппократа* (ок. 460 – ок. 370 до н. э.) [17, 19, 20].

При поиске причин кровохарканья следует исключить его внелегочные источники – кровотечение из носоглотки и кровавую рвоту («гематемезис»). В пользу кровавой рвоты свидетельствуют болезни желудочно-кишечного тракта в анамнезе (язвенная болезнь, цирроз печени), наличие тошноты и рвоты. В 20–30% случаев причину кровохарканья установить не удается (идиопатическое кровохарканье).

При легочном кровотечении с кашлем выделяется значительное количество крови (более 200 или 600 мл/сут., по данным разных авторов). При этом тяжесть состояния определяется не столько величиной кровопотери, сколько аспирацией крови и асфиксией. К легочному кровотечению приводят те же причины, которые вызывают кровохарканье. Основные из них – рак легкого, туберкулез, муковисцидоз (МВ) и бронхоэктазии («сухие» наиболее опасны!). Обильное кровотечение может потребовать кровезамещающей, гемостатической терапии, эндоскопической эмболизации бронхиальных артерий. Кровохарканье относится к «тревожным признакам», требующим проведения тщательного клинического обследования, а при необходимости – бронхоскопии и КТ органов грудной клетки.

Боль в грудной клетке

Варианты болевых ощущений в грудной клетке разнообразны. Этот симптом является одним из самых частых поводов при обращении к врачу. Локализация и интенсивность болей не всегда отражает их причину, поэтому пациенты должны быть тщательно исследованы, в частности, указаны все характеристики этого симптома. Плевральные или париетальные боли обычно локализованные, односторонние, ощущаются по ходу межреберных промежутков. Боль при диафрагмальном плеврите часто иррадиирует в плечо и шею той же стороны. Наиболее яркой и определяющей характеристикой этой боли служит ее связь с дыханием. Она описывается больными как «жгучая» или «колющая» и, как правило, усиливается при глубоком вдохе, кашле или чиханье. Пациенты с плевритом часто испытывают одышку, поскольку усиление боли делает дыхательные движения осознанными и мучительными. Острая боль плеврального типа встречается у больных со спонтанным пневмотораксом, легочной эмболией, пневмонией, особенно вызванной пневмококком. Постепенное начало болей (в течение нескольких дней) наблюдается у пациентов с туберкулезом; еще более медленное развитие боли характерно для первичных или вторичных опухолевых процессов в грудной клетке. Хронические боли характерны для мезотелиомы. Плевральные боли бывает трудно отличить от болей при переломах ребер, хотя локальное усиление боли при пальпации свидетельствует в пользу последнего. Перикардиальные боли в основном острые, располагаются за грудиной и облегчаются в положении больного сидя с наклоном туловища кпереди. Боли при межреберной невралгии могут напоминать плевральные, однако они в большей степени усиливаются при пальпации, чем при глубоком дыхании. Боль при невралгии может быть достаточно интенсивной, как «удар электрическим током», вне зависимости от дыхания, сопровождается локальными нарушениями чувствительности в виде гипер- или анестезии. Во многих случаях диагноз становится очевидным через 1–2 дня, когда появляется характерная для *herpes zoster* везикулярная сыпь.

Особого внимания заслуживают боли при ишемии миокарда, которые могут наблюдаться как при хронической стабильной стенокардии, так и при остром инфаркте миокарда. Типичные для стенокардии боли «за грудиной» провоцируются физической нагрузкой, обильным приемом пищи, отрицательными эмоциями. Боль при стенокардии может иррадиировать в шею, руки, нижнюю челюсть. Встречаются случаи нетипичной иррадиации. Так, на лекциях акад. *В.Х. Василенко* (1897–1987) часто вспоминал одного пациента, у которого прогрессирующая стенокардия и инфаркт миокарда проявились нестерпимой болью в левом ухе. Боль за грудиной при вариантной стенокардии возникает в покое (чаще ночью) и сопровождаются выраженными преходящими изменениями на ЭКГ.

В отличие от этого, боли при остром инфаркте миокарда, как правило, более интенсивные и продолжительные, они не купируются в покое и приемом нитроглицерина, могут требовать больших доз опиатов и часто сопровождаются обильным

потоотделением, тошнотой, артериальной гипотензией и аритмией. Во время приступов прогрессирующей стенокардии и инфаркта миокарда пациенты могут испытывать одышку, порой переходящую в удушье от развивающегося отека легких. Боль в области грудины часто отмечается при поражении клапана аорты, особенно при аортальном стенозе, и других некоронарогенных заболеваниях, в частности при воспалении реберно-грудинных сочленений (синдром Титце).

В большинстве случаев легочной тромбоэмболии появляется характерная плевральная боль. В случаях острой или хронической легочной гипертензии у больного могут отмечаться загрудинные боли, типичные для ишемии миокарда. Поскольку эти боли обычно наблюдаются у пациентов с ДН и выраженным цианозом, их часто называют *angina hypercyanotica*, *angor coeruleus* или «синдромом правожелудочковой грудной жабы». Эти боли обусловлены ишемией правого желудочка вследствие коронарной недостаточности при увеличении массы миокарда правого желудочка, повышения давления или сдавления левой коронарной артерии расширенным стволом легочной артерии.

К методам объективизации болевых ощущений относят ВАШ, Мак-Гилловский болевой опросник (*McGill Pain Questionnaire*), определение порога болевой чувствительности (тензоалгометр, термоалгометр), методику регистрации ноцицептивного рефлекса отдергивания и другие электрофизиологические методы. В последнее время для оценки субъективных ощущений (боль, одышка, тошнота и др.) все шире внедряются методы функционального картирования нейрональной активности мозговых структур, в частности методы позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и функционального магнитного резонанса [21].

Свистящее дыхание

Шумное (свистящее) дыхание над грудной клеткой отмечается при БА, ХОБЛ, бронхиолите у детей, инородном теле или опухоли бронха, анафилаксии. Оно чаще выслушивается на фоне удлиненного выдоха, отличаясь от стридора (при стенозе гортани), который носит инспираторный характер и лучше выслушивается над трахеей. В педиатрической практике наиболее частой причиной стридора дыхания служит острый обструктивный ларингит («круп»). Стридор относится к числу наиболее опасных для жизни признаков, требующих оказания неотложной помощи вплоть до проведения коникотомии.

Другие жалобы

Лихорадка, слабость, миалгии, лихорадочный румянец лица на стороне поражения, герпес на губах (губы «обметало») часто характеризуют продромальный период в случаях острой инфекции верхних или нижних дыхательных путей. Лихорадка при пневмонии, туберкулезе, лимфомах, сепсисе часто сопровождается профузным, чаще ночным потоотделением и ознобом.

Среди причин охриплости следует отметить ларингит, опухоли голосовых связок, паралич возвратного нерва гортани (например, при раке легкого), гипотиреоз. При ночном обструктивном апноэ пациенты жалуются на повышенную дневную сонливость, хроническую усталость, головную боль («пиквикский синдром», по *W. Osler*). У них часто отмечаются громкий ночной храп, избыточная масса тела и артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, импотенция, избыточная дневная сонливость. Повышенная сонливость в дневное время (выраженность которой можно оценить по шкале *Epworth*) нередко становится для храпящего человека источником проблем на работе, причиной автокатастроф и несчастных случаев на производстве, что важно учитывать при изучении профессионального маршрута пациента, решении вопросов его трудоспособности и трудоустройства.

Семейный и социальный анамнез

Семейный анамнез позволяет выявить у больного редкие наследственные заболевания легких, такие как МВ (рис. 2), дефицит α_1-антитрипсина, наследственная телеангиэктазия (болезнь Рандю–Ослера–Вебера), синдром неподвижных ресничек

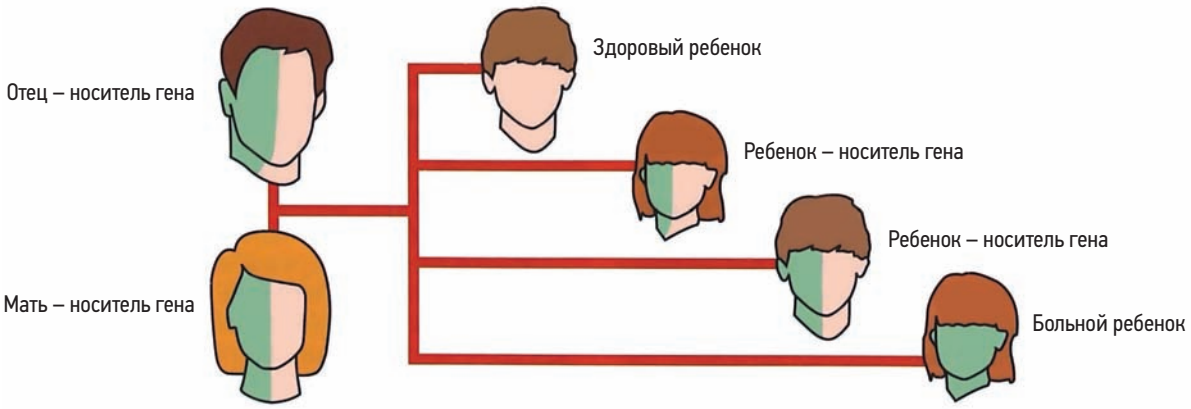


Рис. 2. Генетика муковисцидоза

(синдром Зиверта–Картагенера), синдром Мунье–Кунна, синдром Вильямса–Кэмпбелла и др. [20].

Наследственная отягощенность отмечается и при более распространенных заболеваниях, механизм наследственной передачи которых является полигенным или пока точно не установленным (БА, тяжелый атопический синдром, туберкулез, рак легкого и др.). При изучении родословной желательно, чтобы «родословное древо» (*pedigree*) охватило не менее 3 поколений родственников, чтобы выявить наследственные болезни, связанные с полом.

При сборе анамнеза важной представляется информация о контактах с больными туберкулезом и другими опасными инфекциями. Специально следует спросить о факторах риска заражения ВИЧ, таких как незащищенный секс, беспорядочные и однополые связи, употребление инъекционных наркотиков. У больных синдромом приобретенного иммунодефицита повышен риск развития пневмонии, вызванной *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*), и тяжелых форм туберкулеза. При употреблении наркотиков отмечается высокий риск развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Крайне негативную роль в распространении особо опасных форм туберкулеза, туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью играют пенитенциарные учреждения.

Безусловно, анамнез не будет полноценным без оценки фактора курения. «Вы курили когда-нибудь?» – этот важный вопрос требует обсуждения с пациентом и грамотных рекомендаций по отказу от курения табака в случаях табачной зависимости. При этом следует указать в истории болезни данные об интенсивности курения (количество пачколет), степень никотиновой зависимости, уровень мотивации к отказу от курения [22].

Следует подчеркнуть, что не меньшую опасность для легочного здоровья представляет курение электронных сигарет и вейпов. «Болезнь вейперов» (*e-cigarette and vaping use-associated lung injury* – EVALI) – это новое неинфекционное заболевание легких, которое связано с использованием электронных сигарет и вейпов, наиболее сходное с экзогенной липоидной пневмонией или химическим пневмонитом, в ряде случаев приводящих к развитию тяжелого ОРДС, по клинике напоминающего COVID-19 (табл. 6).

Кроме курения табака, во многих странах неблагоприятная экологическая обстановка, производственные выбросы в атмосферу и дым, выделяющийся при приготовлении пищи или отоплении жилья, являются важными причинами легочной патологии. На этом же этапе анамнеза следует выяснить, употребляет ли пациент алкоголь, также служащий фактором риска развития легочной патологии, в частности аспирационной пневмонии, синдрома Мендельсона и др.

Лекарства и аллергия

Желательно изучить список лекарственных препаратов, которые принимает пациент. Важно знать, с какой целью и в какой дозе принимается то или иное лекарство, насколько сам пациент осведомлен о его возможных побочных эффектах и взаимодействии с другими средствами. Число препаратов, способных вызвать лекарственное поражение легких,

Таблица 6. Симптомы и признаки EVALI и COVID-19 (по Tenforde M.W. et al., Layden J.E. et al., Guan W. et al., 2020 [23–25])

Симптомы и признаки	EVALI	COVID-19	
		у всех больных	у госпитализированных
Одышка, %	85	39	72
Кашель, %	85	63	69
Боль в груди, %	52	28	42
Диарея	44	38	35
Лихорадка	84	57	68
Слабость	47	69	65
Аносмия, агевзия	–	56	43
Температура > 38 °C	33	20,9–26,3	
Тахикардия	63	–	
Тахипноэ	43	–	
Гипоксемия	58	35,7–71,1 (O_2-потребность)	
Лейкоцитоз	83	4,8–11,4	
Повышение трансаминаз	41	18,2–39,4	
СОЭ, С-реактивный белок	90	56,4–81,5	
Изменения на рентгенограмме	83	54,2 –76,7	
Изменения на компьютерной томограмме	100	84,4–94,6	

Таблица 7. Лекарственная патология легких[5]

Варианты лекарственной патологии легких	Лекарственные препараты
Бронхоспазм и бронхиальная астма	β-адреноблокаторы, НПВП, ацетаминофен и др. (всего 64 лекарственных средства, но с доказанной частотой – 9)
Облитерирующий бронхиолит	Купренил, сульфасалазин, месалазин, инфликсимаб
Аллергический и фиброзирующий бронхиолит	Блеомицин, метотрексат, азатиотропин, сиролимус, мелфалан, антимоцитарный гормон, препараты нитромочевины
Пульмонит:	
• самостоятельный (гиперсенситивный, десквамативный, интерстициальный, эозинофильный);	Статины, препараты золота, циклоспорин, метотрексат, азатиотропин, интерферон-α, инфликсимаб, нитрофураны, антидепрессанты, НПВП, каптоприл, сульфасалазин, мидекамицин, амиодарон, миноциклин
• в составе волчаночного синдрома (у медленных метаболизаторов)	Гидралазин, ихониазид, дифенин, сульфонамиды
Фосфолипидоз (амиодароновое легкое)	Амиодарон
Нарушение иннервации легких:	
• центральная блокада;	Наркотические анальгетики, седативные средства, транквилизаторы
• периферическая блокада нейромышечных синапсов	Аминогликозиды, некоторые полимиксины, курареподобные вещества
Повреждение сосудов легких:	
• вено-окклюзионная болезнь (ТЭЛА);	Противозачаточные средства, цитостатики
• легочный васкулит;	Нитрофураны, сульфонамиды, гидралазин
• легочная гипертензия;	Анорексигенные и антимигренозные средства
• капиллярит – легочное кровотечение;	Купренил, кокаин, антикоагулянты, нитрофурантоин
• некардиогенный отек легких	Морфий, интерлейкин-2, аспирин, тербуталин в/в
Поражение плевры:	
• фиброз плевры;	Пропранолол, алкалоиды спорыньи, наркотики, диуретики, β_2-агонисты, цитозинарабинозид
• выпот в плевральную полость;	Амиодарон, блеомицин, бромокриптин, бусульфан, интерлейкин-2, метотрексат
• гемоторакс (медиастинальная гематома);	Антикоагулянты
• пневмоторакс	Полихимиотерапия
Стероидная респираторная миопатия	Глюкокортикостероиды

Примечание: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

сегодня превысило 500 наименований, причем выделяют несколько основных механизмов их побочного действия: бронхоспазм (аспирин), фосфолипидоз (амиодарон), вено-окклюзионная болезнь и ТЭЛА (противозачаточные препараты, цитостатики), как показано в табл. 7.

В истории болезни важно отметить, были ли ранее токсико-аллергические (кожные) реакции, анафилактический шок или ангионевротический отек (отек Квинке) на прием медикаментов, в том числе на биологические активные добавки (БАД) и препараты безрецептурного отпуска, включая гомеопатические средства и лекарственные травы. Кроме того, тщательно собранный аллергологический анамнез позволяет выявить сенсибилизацию к аллергенам домашней пыли, пыльце растений, перхоти домашних животных и др.

[5] Цит. по https://www.lsgeotar.ru/zakonodatelnoye-regulirovaniye-obrasheniya-biologicheski-aktivnikh.html.

Профессиональный маршрут

Большое значение имеет знание условий профессиональной и производственной деятельности больного. Своевременное установление связи заболевания с профессиональной деятельностью пациента очень важно в профпатологии. С особым вниманием следует оценить влияние таких потенциально опасных производственных факторов, как бериллий, кремний, асбест, уголь, отходы сахарной свеклы, прелое сено, работа с домашними и дикими животными, птицами. Среди мероприятий медицинской профилактики ведущая роль отводится предварительным и периодическим медицинским осмотрам. В случаях, когда профилактические мероприятия оказываются малоэффективными, а перевод на другую работу ведет к потере квалификации и снижению объема трудовой деятельности, определяют группу инвалидности по профессиональному заболеванию (о чем также следует спросить у пациента).

Путешествия

Уточнение места жительства помогает в диагностике эндемических заболеваний, в частности таких грибковых заболеваний, как гистоплазмоз, кокцидиоз, бластомикоз, пециломикоз, а также ряда паразитарных заболеваний легких (эхинококкоз, токсокароз и др.). История пребывания в очагах инфекционных заболеваний также нацеливает врача на определенный диагноз (COVID-19, грипп, легионеллез и др.). Важно учитывать продолжительность поездки, вид транспорта. Длительные перелеты или поездки в автомобиле увеличивают риск тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии (ЛА). Важно рассмотреть события после поездки: симптомы тромбоэмболии ЛА и инфаркт легкого могут оказаться отсроченными.

Медицинская история

Предыдущие заболевания могут рецидивировать (например, туберкулез), а новые болезни могут быть следствием перенесенных ранее (например, бронхоэктазии вследствие некротизирующей пневмонии). Сведения о предшествующей иммунизации, перенесенных болезнях, травмах и операциях на грудной клетке, их осложнения могут иметь большое значение для понимания текущей проблемы.

Особое влияние на состояние здоровья населения оказала пандемия COVID-19[6] как глобальная чрезвычайная ситуация в области здравоохранения. В большинстве случаев симптомы этого острого респираторного заболевания полностью проходят через 2–6 нед., но у части пациентов симптомы сохраняются длительное время.

Осенью 2020 г. в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) был включен термин «постковидный синдром» (ПКС, код U09.9). ПКС характеризуется общесоматическими жалобами (слабость, быстрая утомляемость), когнитивными нарушениями, нарушениями со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной систем и выделительной функции, изменениями в психоэмоциональной сфере. Дополнительные клинические проблемы могут быть связаны с влиянием инфекции COVID-19 на имеющиеся у пациентов заболевания, а также с последствиями вакцинации, такими как синдром Гийена–Барре, миокардит и др.

Выполненные ранее рентгеновские снимки грудной клетки важны при оценке изменений на рентгенограммах, позволяют избежать массы повторных, ненужных, дорогостоящих и не всегда безопасных исследований. Многие пациенты ведут дневники наблюдений, в которых отмечают свое состояние (суточная пикфлоуметрия при БА и др.). Не следует пренебрегать и технологиями автоматизированного сбора данных (мониторинга), что стало возможным при использовании современных аппаратов для амбулаторного контроля АД, ЭКГ и другого портативного оборудования.

Физикальное обследование

> Чем менее наблюдателен сам больной,
> тем более необходимо, чтобы врач обладал
> уменьем, искусством наблюдать...
> *Е.С. Боткин, 1897 г.*

Физикальное обследование пациента является важным диагностическим инструментом, а «из такого туго натянутого лука, – как заметил один известный философ, – можно стрелять по самым далеким целям» [26]. Оно позволяет подтвердить или опровергнуть основную диагностическую гипотезу, оптимизировать программу дальнейших исследований.

Больного просят раздеться до пояса, чтобы осмотреть грудную клетку. Безусловно, для полноценного обследования важны внешние условия – тихое, светлое и теплое помещение, т. е. «хорошо организованная больничная обстановка». Однако в случае необходимости внешними условиями можно пренебречь.

При осмотре оценивают состояние больного, его положение, витальные показатели (индекс массы тела, частоту сердечных сокращений, артериальное давление, частоту дыхания, сатурацию гемоглобина кислородом), активность, телосложение, состояние кожных покровов и подкожной клетчатки (отеки). Особое внимание следует обратить на детали окружающей обстановки (лекарства, небулайзер, банка с мокротой, пачка сигарет и др.), отражающие состояние здоровья пациента. С этой же точки зрения важны и первые впечатления о больном, позволяющие в ряде случаев «по внешним признакам» предположить патологию бронхолегочной системы. Особо яркие фенотипические особенности имеют пациенты с ХОБЛ – «розовые пыхтельщики», «синюшные отечники», по *Burrows*, 1966 г. (рис. 3); атопической БА – линии *Dennie–Morgan* под глазами, *keratosis pilaris* в области дельтовидных мышц; МВ (рис. 4); синдромом сдавления верхней полой вены («воротник Стокса» на рис. 5); кифосколиозом (рис. 6).

Особого внимания заслуживают *внелегочные проявления легочных болезней*. Так, при осмотре рук больного нередко выявляется признак «барабанных палочек» (синдром Пьера Мари-Бамбергера), известный со времен *Гиппократа* (рис. 7). Причиной его развития в 80% случаев является патология легких, в частности рак легких, поражения плевры. В ряде случаев этот признак сочетается с болями в костях,

[6] Вирус, ответственный за это новое заболевание, был идентифицирован в 2019 г. как новый член семейства РНК-бета-коронавирусов и назван коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) из-за его сходства с SARS-CoV – вирусом, ответственным за эпидемию SARS в 2002–2003 гг., – и вирусом ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV).

На 20 апреля 2023 г., по данным ВОЗ, в мире было зарегистрировано 763 млн случаев COVID-19, (в РФ – 22 328 569), выздоровело 748 млн чел., умерло > 6,9 млн (в РФ – 396 255) чел. Использовано 13 337 787 446 доз вакцин, полностью вакцинированы 5 241 млн (69,7%) чел населения.



Рис. 3. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких: А – «розовый пыхтельщик»; Б – «синюшный отечник»



Рис. 4. Фенотип больной муковисцидозом (кахексия)



Рис. 5. Синдром сдавления верхней полой вены («воротник Стокса»)



Рис. 6. Кифосколиоз грудной клетки

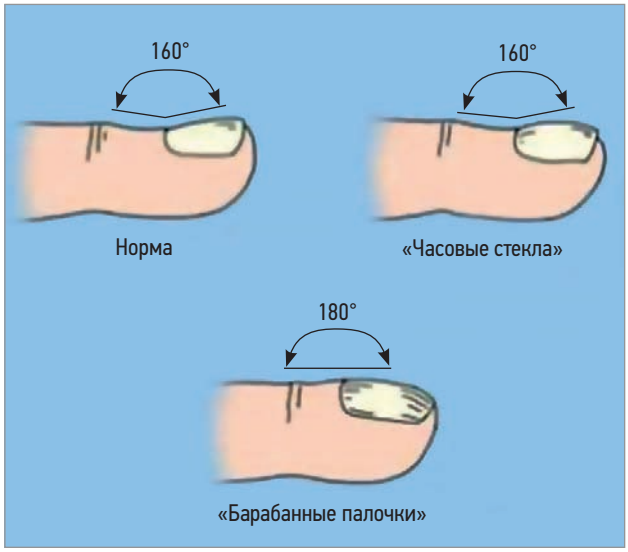


Рис. 7. Изменения ногтевых фаланг по типу «барабанных палочек»



Рис. 8. Гипертрофическая остеоартропатия

суставах, вследствие формирования гипертрофической легочной остеоартропатии (рис. 8) или утолщения надкостницы эпифизов длинных костей (лучевой кости, малоберцовой и др.), а также утолщением кожных складок и подкожной клетчатки (пахидермопериостоз) (табл. 8).

Другими яркими примерами внелегочных проявлений заболеваний легких служат «хлопающий» тремор рук («астериксис») при дыхательной недостаточности II типа (гиперкапния) и признак Куссмауля (парадоксальное повышение центрального венозного давления на вдохе) при синдроме легочного сердца, сердечной недостаточности и констриктивном перикардите. Заметим, что для оценки центрального венозного давления (ЦВД) врачу рекомендуется менять положение пациента в постели от горизонтального до вертикального до тех пор, пока не станет хорошо заметной самая высокая точка «ундуляции» (не пульсации – венозный «пульс» невозможно прощупать!) *внутренней яремной вены* (чаще наблюдения проводят с правой стороны). В положении полулежа (т. е. под углом 45°) самая высокая точка «ундуляции» в норме находится на 2 см выше от угла грудины, т. е. в области надключичной ямки. Ее уровень повышается по мере роста ЦВД и может быть измерен в сантиметрах по вертикали от угла грудины.

Перечень других признаков, наиболее часто ассоциируемых с патологией бронхолегочных системы [12], представлен в табл. 9–15.

Таблица 8. Основные причины формирования «барабанных палочек»

Наследственные причины	**Болезни кишечника и печени**
Синдром Турена–Соланта–Голе	Воспалительные заболевания кишечника
Опухоли	(неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, полипоз)
Рак легкого	Амебиаз
Опухоли плевры	Гепатома
Другие внутригрудные опухоли (рак пищевода, лимфома)	Печеночно-легочный синдром
Сердце	Билиарный цирроз печени
Врожденные «синие» пороки	Стриктуры пищевода
Инфекционный эндокардит	**Заболевания крови**
Операции на аорте	Гемоглобинопатии
Болезнь Такаясу	Наследственная метгемоглобинемия
Синдром Бехчета	**Другие причины**
Легочный шунт	Тиреоидная акропатия
Врожденные «синие» пороки	Вторичный гиперпаратиреоз
Приобретенные пороки сердца	Инфекции, связанные с ВИЧ
Артериовенозные мальформации	Введение простагландинов
Наследственные телеангиэктазии	Болезнь Фабри
Интерстициальные болезни легких	Интоксикации мышьяком, ртутью, бериллием и др.
Асбестоз	**Односторонний признак «барабанных палочек»**
Идиопатический легочный фиброз	Сосудистые аномалии
Коллагенозы	(аневризма подключичной артерии)
Лангерганскоклеточный гистиоцитоз	Подвывих плечевой кости
Липоидная пневмония	Повреждения срединного нерва
Хронические инфекции	Локальная травма
Бронхоэктазии	Гемиплегия
Абсцесс легкого	
Эмпиема	
Муковисцидоз	

Таблица 9. Кожные симптомы при респираторной патологии

Нарушения пигментации
Acantosis nigricans (рак легких)
Альбинизм – синдром Германского–Пудлака
Бронзовая кожа – гемохроматоз
Серо-коричневая кожа – болезнь Уиппла
Дренирующийся абсцесс
Грибы (гистоплазмоз, актиномикоз)
«Золотуха» (микобактериоз)
Некротизирующий васкулит
Опухоли (мезотелиома)
Кожные язвы
Бериллиоз
Хроническая венозная недостаточность
Грибы (гистоплазмоз)
Микобактериозы
Некротизирующий васкулит
Паразитозы
Полицитемия
Серповидноклеточная анемия
Туляремия
Кожные васкулиты
Синдром Бехчета
Коллагенозы
Синдром Чарджа–Стросс
Синдром Вегенера
Саркоидоз
Многоформная эритема
Лекарственная болезнь
Грибы (кокцидиоз)
Микоплазма
Опухоли
Эксфолиативный дерматит
Побочное действие лекарств
Химиотерапия
Опухоли
Реакция отторжения трансплантата
Лучевая терапия
Гиперемия
Карциноидный синдром, феохромоцитома
Гиперкапния, отравление цианидами
Лекарства (вазодилататоры)
Стероидные гормоны
Мастоцитоз
Тиреотоксикоз (с лихорадкой)
Пятнистая сыпь
Анти-СВМ нефрит
Нейрофиброматоз
Коллагенозы
Пситтакоз
Саркоидоз
Сифилис
Вирусные пневмонии
Пятнисто-папулезная сыпь
Амилоидоз
Лекарственные поражения легких
Коллагенозы
Болезнь Гоше
Саркома Калоши
Опухоли легкого
Лимфома
Паразитозы
Саркоидоз
Сифилис
Васкулиты
Вирусные пневмонии
Сухой синдром
Болезнь Гоше
Лимфоцитарная интерстициальная пневмония
Синдром Шегрена

Крапивница
Бронхиальная астма
Лекарственная аллергия
Механическая крапивница
Пищевая аллергия
Наследственный ангионевротический отек
Микоплазма и *Helicobacter*
Ингаляционные аллергены
Укусы насекомых
Мастоцитоз
Профессиональная сенсибилизация
Паразитозы
Васкулиты
Изменения ногтей
Ногти курильщика
Подногтевые кровоизлияния
Синдром желтых ногтей
Линии Бо (дерматомиозит, саркоидоз, серонегативные артриты, склеродермия)
Подкожная клетчатка
Аденопатии – микобактерии, грибы, ВИЧ, метастазы, лейкозы, лимфомы, саркоидоз, туберкулез
Кальцинозы – дерматомиозит, метастатическая остеосаркома, смешанное соединительнотканное заболевание, системная склеродермия, уремия
Erythema indumtum (болезнь *Bazin*)
Аортальный стеноз
Криоглобулинемия
Панникулит
Периферическая невропатия
Стрептококковая инфекция
Болезнь Такаясу
Туберкулез
Болезнь Вебера–Крисчена
Узловатая эритема
Опухоли
Инфекции
Кокцидиоз, гистоплазмоз
Туберкулез
Пситтакоз
Саркоидоз
Подкожные узелки
Амилоидоз
Опухоли
Нейрофиброматоз
Ревматоидный артрит
Туберозный склероз
Болезнь Реклингаузена
Болезнь Вебера–Крисчена
Увеличение слюнных желез
Булемия и/или аспирация
Болезнь Гоше
Лимфоидная интерстициальная пневмония
Лимфомы
Лимфаденопатии
Саркоидоз
Болезнь Шегрена
Телеангиэктазия
Артериовенозные мальформации
Синдром атаксия-телеангиоэктазия
Карциноидный синдром
Болезнь Иценко–Кушинга
Печеночно-легочный синдром
Болезнь Рандю–Ослера–Вебера
Мастоцитоз
Системная склеродермия и другие коллагенозы

Таблица 10. Глазные симптомы при респираторной патологии

Слепота *Amaurosis fugax* (антифосфолипидный синдром, аспергиллез, синдром Чарджа–Стросс, синдром Вегенера, темпоральный артериит) Гигантоклеточный артериит Саркоидоз **Сосудистая оболочка глаза** Гистоплазмоз Системная красная волчанка Токсоплазмоз **Конъюнктива** Аллергия Хламидии Гранулематоз с полиангиитом Вирус герпеса Саркома Капоши Саркоидоз **Роговица** Хламидии Гранулематоз с полиангиитом Герпес Сифилис **Радужная оболочка** Опухоли Нейрофиброматоз **Хрусталик** Катаракта (стероиды, курение) Синдром Марфана **Веки** Проптоз (тиреотоксикоз, лейкоз, опухоли) Птоз (миастения, мышечные дистрофии) **Глазной нерв** Криптококкоз Гранулематоз с полиангиитом Тиреотоксикоз Лейкоз Нейрофиброматоз Сифилис Саркоидоз	**Сетчатка** Антифосфолипидный синдром Болезнь Бехчета Кандидоз Цитомегаловирус, вирус герпеса Сахарный диабет Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови Диспротеинемия Синдром Элерса–Данло Эмболии Инфекционный эндокардит Жировые эмболии Фунгемия Гранулематоз с полиангиитом ВИЧ Лейкоз Системная красная волчанка Макроглобулинемия Синдром Марфана Полицитемия Саркоидоз Серповидноклеточная болезнь Септический эндокардит Сифилис Темпоральные ангииты Токсоплазмоз Травма Туберозный склероз Склера Гранулематоз с полиангиитом Язвенный колит Ревматоидный артрит Саркоидоз Склеродермия Системная красная волчанка Системный васкулит Сухость глаза Реакция отторжения Ревматоидный артрит Синдром Шегрена **Увеит** Болезнь Бехтерева Болезнь Бехчета Болезнь Крона Гранулематоз с полиангиитом Вирус герпеса Язвенный колит Реактивный артрит Ревматоидный артрит Саркоидоз Сифилис

Таблица 11. Почечные симптомы при респираторной патологии

Гломерулонефрит Анти-СВМ-нефрит Саркоидоз Коллагенозы Системные васкулиты **Нефротический синдром** Амилоидоз Лангергансоклеточный гистиоцитоз Лекарственные поражения легких Паранеопластические синдромы Посттрансплантационный синдром Эхинококкоз Системная красная волчанка Васкулиты Венозные тромбозы	**Объемное образование почек** Гранулематоз с полиангиитом Лейомиоматоз Метастазы Почечный карциноид Туберозный склероз **Нефролитиаз** Альвеолярный протеиноз Муковисцидоз Остеолиз (микобактерии или грибы) Саркоидоз **Артериальная гипертензия** Коллагенозы Нейрофиброматоз Легочно-почечный синдром Синдром ночного апноэ

Таблица 12. Костно-суставные симптомы при респираторной патологии

Артрит	**Кости**
Болезнь Бехтерева	Болезнь Бехтерева
Коллагенозы	Бластомикоз и другие микозы
Реактивные артриты	Коллагенозы
Саркоидоз	Эозинофильный гранулематоз
Системные васкулиты	Фиброзная гистоцитома
Туберкулез	Болезнь Гоше
	Опухоли
	Саркоидоз
	Туберкулез

Таблица 13. Нейромышечные «маски» респираторной патологии

Мышцы	**Неврологическая патология**
Коллагенозы	Острая воспалительная полиневропатия
Несахарный диабет	Боковой амиотрофический склероз
Эозинофильный гранулематоз	Аспирация
Полимиозит	Ботулизм
Саркоидоз	Синдром Чарджа–Стросс Гранулематоз с полиангиитом
	Синдром Итона–Ламберта
	Миастения
	Отравление фосфороорганическими соединениями
	Полиомиелит
	Саркоидоз

Таблица 14. Гастроэнтерологические симптомы, ассоциированные с респираторной патологией

Эзофагеальный рефлюкс	**Пищеводно-бронхиальный свищ**
Аспирационная пневмония	Десквамативное интерстициальное заболевание легких
Бронхиальная астма	Эозинофилии легочные
Бронхоэктазия	Интерстициальные легочные болезни
Бронхит	Абсцессы
Кашель	Организующаяся пневмония
Легочный фиброз	Саркоидоз
Системная склеродермия	Полисерозит с поражением плевры и перикарда
Неспецифический язвенный колит	Стеноз трахеи
Побочные действия лекарств	**Поражение печени**
Бронхоэктазия	Дефицит α_1-антитрипсина
Бронхиолит	Хронический активный гепатит
Бронхит	Печеночно-легочный синдром Порто – пульмональная гипертензия
	Первичный билиарный цирроз; гепатоспленомегалия (амилоидоз, коллагенозы, эозинофильный гранулематоз, лимфатическая интерстициальная пневмония, саркоидоз)

Таблица 15. Основные паранеопластические синдромы в пульмонологии

Паранеопластические синдромы	Нейропатия
Acantosis nigricans	Пемфигоид
«Барабанные палочки» Гипертрофическая остеоартропатия	Дерматомиозит-полимиозит
Тромбозы	Синдром Рейно
Мышечная слабость	Синдром Иценко–Кушинга (адренокортикотропный гормон)
Эндокринные синдромы при раке легкого	Гинекомастия (пролактин)
Акромегалия	Гипергликемия (инсулин)
Диарея (индуцированная вазоактивным интестинальным пептидом)	Пигментация (мелатонин)
Гиперкальциемия (псевдогиперпаратиреоз)	
Гипонатриемия (синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона)	
Карциноидный синдром (серотонин)	

Обследование грудной клетки

Традиционно для обследования органов дыхания используются четыре приема: осмотр, пальпация, перкуссия и аускультация. Если осмотр требует от врача визуальной памяти, то для пальпации, перкуссии и аускультации необходимы умения и навыки оценки звуковых и тактильных ощущений. При этом важно придерживаться определенной схемы обследования, в частности, перемещаясь сверху вниз, сопоставлять данные, полученные при исследовании симметричных отделов обеих половин грудной клетки (сравнительные пальпация, перкуссия и аускультация) [27]. Особое внимание следует уделить исследованию надключичных зон (туберкулез), IV межреберья по передней аксиллярной линии справа (синдром средней доли), VI межреберья по средней аксиллярной линии (плевральный выпот), над лопатками (рак легких), между лопатками (корни легких), ниже лопаток (застойные легкие). Порядок, в котором выполняется физикальное обследование грудной клетки, и проекция долей легких показаны на рис. 9 и 10.

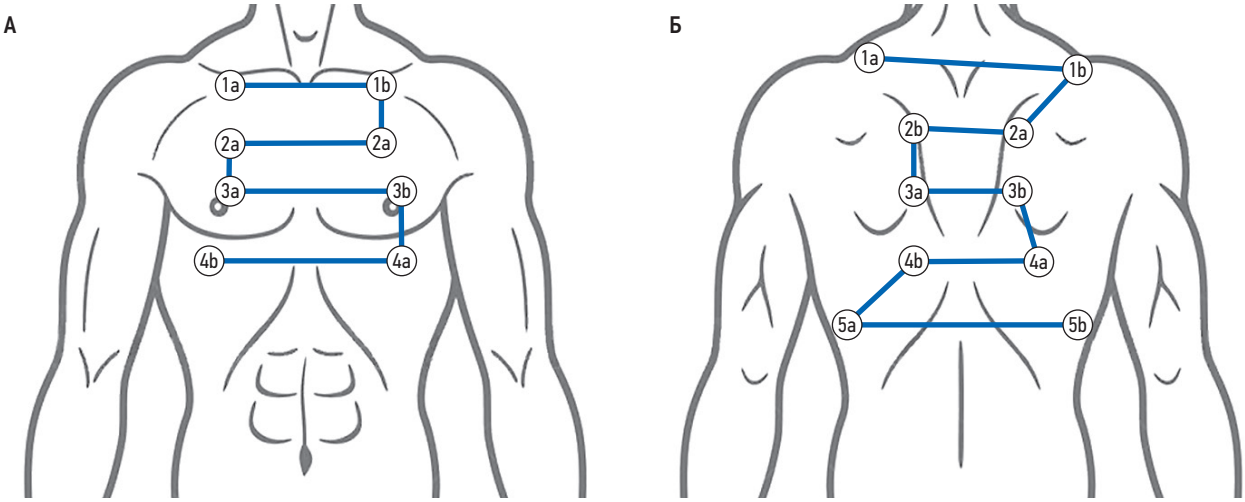


Рис. 9. Последовательность физикального исследования грудной клетки: А – спереди; Б – сзади

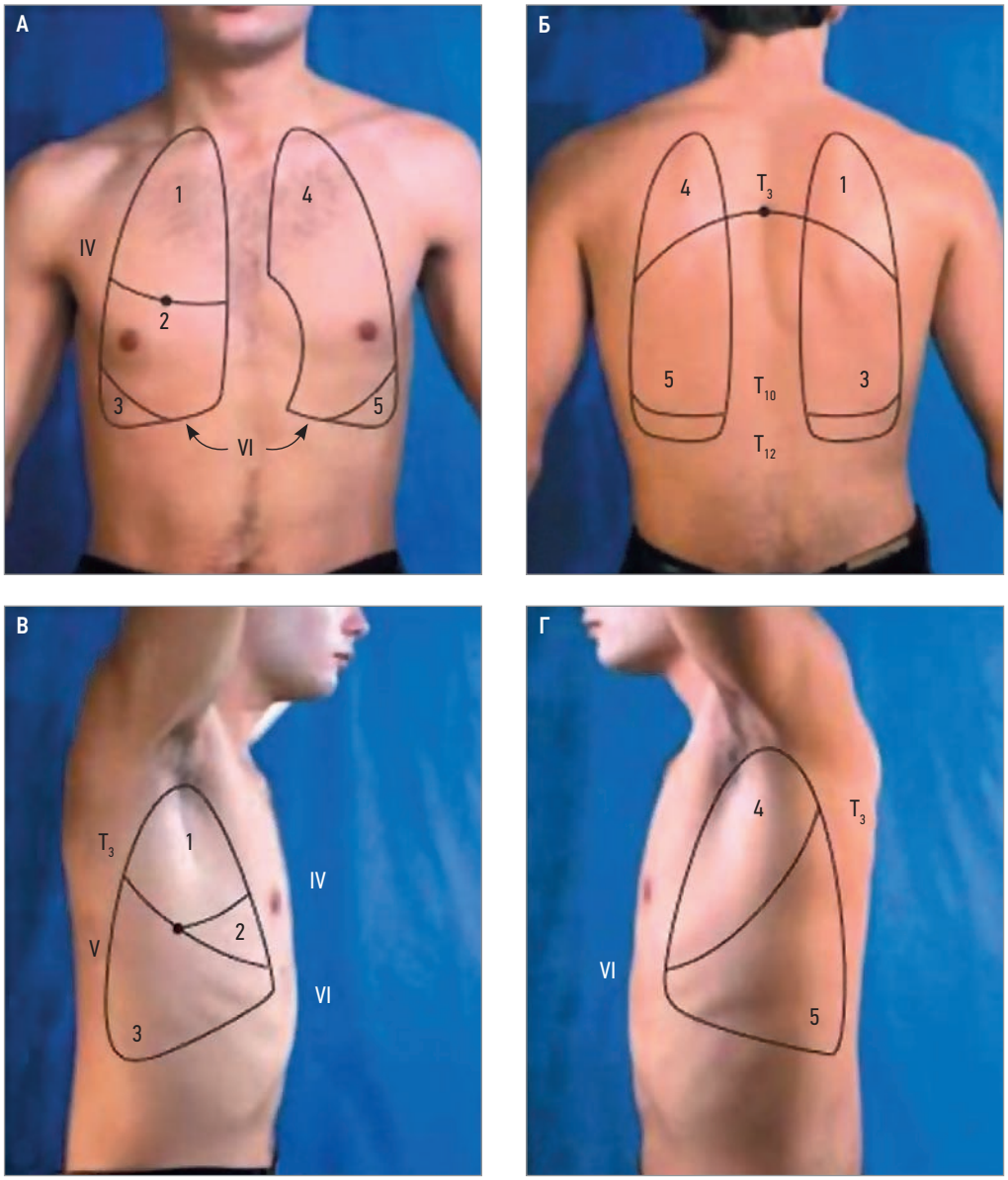


Рис. 10. Проекция долей легких на грудную клетку: А – спереди; Б – сзади; В – справа; Г – слева
Примечание: 1 – правая верхняя доля; 2 – правая средняя доля; 3 – правая нижняя доля; 4 – левая верхняя доля; 5 – левая нижняя доля; IV, V, VI – соответствующие ребра; T3, T10, T12 – соответствующие грудные позвонки.

Таблица 16. Патологические паттерны дыхания

Тип дыхания	Причины
Дыхание Чейна–Стокса, или периодическое дыхание, – периоды апноэ чередуются с периодами гиперпноэ вследствие запаздывания реакции медуллярных хеморецепторов на изменения газов крови	Левожелудочковая недостаточность; повреждение головного мозга (травма, кровоизлияние); условия высокогорья
Дыхание Куссмауля – частое, глубокое дыхание вследствие стимуляции дыхательного центра	Метаболический ацидоз (при сахарном диабете, хронической почечной недостаточности)
Гипервентиляционный синдром (алкалоз и судороги)	Тревожные расстройства (панические атаки)
Дыхание Биота – хаотичное дыхание	Поражение ствола мозга

Осмотр грудной клетки

После проведения общего осмотра врач оценивает форму грудной клетки, которая может быть нормальной (коническая), бочкообразной (эмфизематозная) или цилиндрической, плоской. Осмотр грудной клетки позволяет выявить такие деформации, как кифосколиоз, килевидная (*pectus carinatum*), воронкообразная грудная клетка (*pectus excavatum*), характерные изменения грудной клетки при анкилозирующем спондилоартрите (болезни Бехтерева), рахите, остеопорозе и других, в т. ч. врожденных, заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Тип дыхания у пациента может быть нормальным, преимущественно реберным (чаще у женщин) или брюшным (чаще у мужчин). У пациента может отмечаться учащение (> 20 мин$^{-1}$) или замедление (< 12 мин$^{-1}$) дыхания; при наличии бронхиальной обструкции выдох может быть удлинен и сопровождается сухими хрипами. Измененные паттерны дыхания представлены в табл. 16. Важно оценить симметричность дыхательных экскурсий грудной клетки. За экскурсией верхних отделов грудной клетки легче наблюдать по инспираторному подъему ключиц, стоя позади сидящего пациента. Отставание одной из половин грудной клетки при дыхании будет свидетельствовать о регионарном нарушении вентиляции. Важно отметить участие в дыхании вспомогательной мускулатуры: крыльев носа, межреберных промежутков нижних отделов легких.

Втяжение передней брюшной стенки на вдохе («брюшной парадокс»), чередование брюшного и реберного типов дыхания («респираторная альтернация»), инспираторное втяжение трахеи (признак *Campbell*), инспираторное втяжение нижних межреберных промежутков (признак *Hoover*) являются грозными признаками нарушения механики дыхания и/или утомления дыхательной мускулатуры. По положению трахеи относительно мышц шеи можно судить о смещении органов средостения вследствие массивного плеврального выпота (смещение в здоровую сторону) или ателектаза (смещение в больную сторону). При этом наиболее заметно трахея смещается при верхнедолевой патологии легких.

Пальпация грудной клетки

Пальпация грудной клетки является необходимой частью обследования легких, сердца, молочных желез, лимфатической системы[7]. В последнем случае важно помнить, что подмышечные лимфатические узлы поражаются не только при патологии молочной железы, но и париетальной плевры той же стороны. При пальпации надключичных ямок легко выявить напряжение (участие) вспомогательной мускулатуры при дыхании, в частности лестничных и грудино-ключично-сосцевидных мышц. У больных ХОБЛ при пальпации трахеи нередко можно ощутить ее инспираторное втяжение в грудную клетку (признак *Olliver*). Путем пальпации грудной клетки легко выявляются такие костные аномалии, как дополнительное или шейное ребро, подкожный кальциноз при системной склеродермии, зоны локальной болезненности при переломах ребер или спастическом сокращении мышц, болезненность грудино-реберных сочленений (синдром Титце). С помощью пальпации можно выявить зоны флуктуации при «прободающей эмпиеме» (*empiema nécessitas*), зоны крепитации при подкожной эмфиземе. Пальпаторные приемы также используются для оценки дыхательной экскурсии грудной клетки. Отставание одной из половин грудной клетки при дыхании можно выявить, если охватить кистями грудную клетку больного так, чтобы большие пальцы рук находились на одинаковом расстоянии от срединной линии тела. При этом отмечается асимметричность расхождения кончиков больших пальцев при дыхании. Голосовое дрожание оценивается при пальпации симметричных участков грудной клетки. При этом больного просят громко произносить слова, которые вызывают дрожание грудной клетки (например, слово «трактор»). В английской традиции для этого используются слова с дифтонгами, которых, как считается, нет в русском языке. По нашему опыту, наилучшим способом вызвать вибрацию грудной клетки являются короткие слова, заканчивающиеся на буквосочетание «-ой»: «рой», «бой» и др. При этом звуки, образующиеся в гортани, проводятся на периферию легких и ощущаются при пальпации с обеих сторон. Голосовое дрожание может усиливаться при улучшении проведения звука над зонами уплотнения (консолидации) легочной ткани, например при долевой пневмонии,

[7] В организме более 800 лимфатических узлов, около 300 из которых расположены в области шеи (они наиболее часто подвергаются воспалению).

или ослабляться при появлении препятствия на пути проведения звука, например при плевральном выпоте. Реже при пальпации можно обнаружить локальное дрожание грудной клетки, вызванное скоплением мокроты в бронхах (*rhonchal fremitus*), шумом трения плевры (*friction fremitus*), диастолическим шумом при митральном стенозе (*frémissement cataire*). При увеличении правых отделов сердца (например, у больных ХОБЛ) сердечный толчок пальпируется в эпигастральной области (признак *Harzer*).

Перкуссия грудной клетки

Метод перкуссии, или выстукивания, больного в поисках патологии внутренних органов впервые был предложен в 1761 г. венским врачом *Леопольдом фон Ауэрбрюггером* (1722–1809), а затем усовершенствован другим венским медиком – *Йозефом Шкодой* (1805–1881). Первоначально для этого использовался «перкуторный молоточек». Искусство перкуссии зависит от умения равномерно и отрывисто наносить удары средним пальцем, «плексором», одной руки по среднему пальцу – «плессиметру» другой, плотно прилегающему к грудной клетке. При этом важно контролировать силу удара в зависимости от целей перкуссии (глубокая или поверхностная перкуссия). Чем глубже располагается патологический очаг, тем сильнее должен быть перкуторный удар. Кроме восприятия полученного звука на слух, врач нередко оценивает его пальпаторно, особенно в случае тихой перкуссии. В норме над легкими определяется ясный легочный звук. С помощью перкуссии также определяют подвижность нижнего легочного края (в норме 5–7 см), хотя степень согласия ($\varkappa$) среди разных экспертов оказалась достаточно низкой.

При патологии перкуторный звук меняется на коробочный, тимпанический, притупленный или тупой. Патологический процесс может как ухудшить, так и улучшить резонирующие свойства грудной клетки. Например, при массивном пневмотораксе перкуторный звук приобретает коробочный оттенок, а при наличии напряжения воздуха – тимпанический. В противоположность этому, перкуссия над плевральным выпотом или пневмонией дает тихий тупой звук, более короткий и высокий. При перкуссии плеврального выпота обнаруживаются три зоны – ясный легочный звук над выпотом, притупление в середине и тупость над нижними отделами выпота. Возможно, это объясняется своеобразным распределением жидкости внутри плевральной полости с образованием «мениска» выпуклостью кверху – от позвоночника латерально вверх до задней подмышечной линии, а затем кпереди вниз до среднеключичной линии (перкуторная линия Эллиса–Дамуазо–Соколова). Кроме того, над верхней границей жидкости поджатая легочная ткань нередко создает зону тимпанического звука, что было отмечено *Шкодой* (1831) и с тех пор называется «шкодизм». В этой же зоне выслушивается своеобразный вариант бронхофонии, получивший название «эгофония» (*aegophonia*), что в переводе с греческого означает «козье блеяние». Дополнительными признаками массивного выпота в плевру служат смещение органов средостения в здоровую сторону, исчезновение пространства Траубе при левосторонней локализации процесса и появлении треугольника Раухфусса–Грокко на здоровой стороне. Исчезновение пространства Траубе позволяет отличить плевральный выпот от консолидации в передне-базальных и язычковых сегментах легких слева.

Аускультация легких

История аускультации прошла три периода развития. Впервые *Гиппократ* прикладывал ухо к груди как средство для ее выслушивания, с целью услышать сердцебиение. Следующий этап связан с внедрением в практику стетоскопа, который изобрел в 1816–1819 гг. французский доктор *Рене Т.Г. Лаэннек* (1781–1826). Он же стал первым использовать многочисленные термины, которые до сих пор применяются в современной медицине, такие как «хрипы», «бронхофония», «бронхиальное дыхание», «везикулярное дыхание» и др. Стетоскоп не сразу был признан всеми врачами, но вскоре становился все более и более популярным. С конца XIX столетия легочные звуки были предметом интенсивного научного исследования. Было опубликовано много трудов, описывающих легочные звуки, пытавшихся объяснить их возникновение и провести анализ. Однако схема описания звуков и термины, предложенные *Лаэннеком*, практически остались неизменными, что нашло отражение в их современной номенклатуре и классификации [28, 29].

Аускультация не потеряла своего значения в течение многих веков развития медицины, напротив, она входит в стандарты клинического обследования терапевтического больного. Ее триумфальное шествие до настоящего времени обеспечено такими свойствами, как простота и легкость применения, не требующие подготовки больного, и дешевизна исследования. С помощью аускультации можно выслушать измененное дыхание у астматиков, больных пневмонией и легочным фиброзом еще до появления изменений на рентгенограммах, что особенно важно при пневмонии, когда рентгенологическая картина может задерживаться до 3 дней (!). Однако при всех своих положительных моментах аускультация имеет и отрицательные стороны, поскольку оценка результатов выслушивания зависит от личного опыта врача, качества и модели фонендоскопа, условий аускультации и очень субъективна. По этой причине с середины прошлого века предпринимались попытки получения записи легочных звуков и их более объективной оценки. Эксперименты *Forgacs* в 1969 г. положили начало новому способу выслушивания – электронной аускультации. Развитие новых методов записи сигнала, компьютерной техники, использование цифровой памяти и методов арифметического анализа легочных звуков открыли

третью эпоху аускультации. Исследование звуков легких привело к созданию в 1976 г. Международной ассоциации звуков легких (*International Lung Sounds Association* – ILSA). Основы метода аускультации хорошо известны: с помощью диафрагмы выслушиваются высокочастотные звуковые феномены (их большинство), а без диафрагмы лучше слышны низкочастотные звуки (в частности, щелчок открытия митрального клапана и диастолический шум при митральном стенозе). Важно обеспечить плотный контакт фонендоскопа с грудной клеткой, который может быть затруднен при западении межреберных промежутков (эмфизема); обильном волосяном покрове. Безусловно, важными условиями является абсолютная тишина в помещении, где проводится аускультация. Больной должен дышать глубоко и желательно открытым ртом, так как большинство шумов в легких образуется при движении воздуха. При этом, как говорили старые врачи, «бронхи звучат удлиненным выдохом, а альвеолы – крепитацией». В том случае, если больной сам не может глубоко дышать, используется метод аускультативной перкуссии легких, предложенный *Р. Лаэннеком* и доведенный до совершенства другими авторами (*Camman and Clark*, 1840; *Guarino*, 1974). Ее наиболее известным вариантом служит перкуссия с помощью монет: одна монета прикладывается к грудной клетке в области грудины и служит плессиметром, а второй – производят постукивание. Варианты изменения металлического звука при этом: «стук деревяшек» (норма), «звон монеты» (*signe du sou*, по *Лаэннеку*, 1821 г.) – при консолидации, «колокольный звон» – при пневмотораксе. Иногда оценивается изменение дыхательных шумов при перемене положения тела больного (динамическая аускультация). Если больной ослаблен, находится в тяжелом состоянии, то полноценное выслушивание больного возможно лишь с посторонней помощью. Наконец, важно помнить, что, как и любое медицинское оборудование, стетоскоп требует бережного обращения и ухода, периодической дезинфекции. Основные дыхательные шумы. В норме над грудной клеткой при дыхании выслушиваются нормальные легочные звуки, которые сам *Р. Лаэннек* сравнивал с шумом листвы деревьев. Раньше нормальные дыхательные шумы называли «везикулярное дыхание», что вызывало немало нареканий ввиду того, что в альвеолах (везикулах) воздушный поток отсутствует и не способен генерировать дыхательные шумы. Нормальные дыхательные шумы образуются вследствие турбулентных потоков воздуха в крупных дыхательных путях (трахея), которые проводятся по бронхам на периферию, где значительно ослабляются «воздушной подушкой» легочной ткани. Нормальные легочные звуки выслушиваются над большей частью легких, имеют мягкий дующий характер, хорошо слышны на вдохе и лишь в начальной трети выдоха. Ослабление нормальных легочных звуков может быть следствием эмфиземы легких или утолщения стенки грудной клетки. При массивной пневмонии и обтурационном ателектазе (вследствие закупорки бронхов вязкой мокротой или опухолью) дыхательные шумы над зоной поражения могут практически отсутствовать. Скопление воздуха или жидкости в плевральных полостях также ослабляют звучание нормальных дыхательных шумов. Исключение составляют верхние доли, куда дыхательные шумы практически всегда проводятся непосредственно с расположенной рядом трахеи. Патологически усиленное или бронхиальное дыхание выслушивается над теми участками легких, где появляются условия для лучшего проведения дыхательных шумов с трахеи на поверхность грудной клетки. Бронхиальное дыхание наблюдается при уплотнении (консолидации) легочной ткани и служит классическим признаком пневмонии, хотя может отмечаться при легочном фиброзе, отеке легких, легочном кровотечении. Оно характеризуется более резким тембром, короткой паузой на высоте вдоха и более удлиненным выдохом, чем при нормальном легочном дыхании.

Побочные дыхательные шумы

Основные виды побочных дыхательных шумов (хрипов) представлены:

1) прерывистыми звуками (влажные хрипы);
2) продолжительными звуками (сухие хрипы).

Влажные хрипы

Влажные хрипы относятся к категории прерывистых (< 0,25 с) звуковых явлений. Основная их масса выслушивается во время вдоха (инспираторные хрипы). По решению номенклатурного комитета Американского торакального общества (ATS) выделяют две основные категории влажных хрипов – крупнопузырчатые и мелкопузырчатые [29].

Крупнопузырчатые влажные хрипы (или *ralemuqueux ou gargouillment*, по *Лаэннеку*, 1821 г.) возникают в результате образования и лопания воздушных пузырьков при прохождении воздуха через мокроту крупных бронхов. Эти хрипы, как правило, выслушиваются в первую половину вдоха (начально-инспираторные хрипы), редко слышны на выдохе. Электронное картирование показало, что при ХОБЛ они появляются уже при вдыхании 25% объема воздуха и чаще характеризуются врачами как «крупнопузырчатые». Подобные хрипы исчезают или уменьшаются после откашливания больного и очищения бронхов от мокроты.

Мелкопузырчатые влажные хрипы (*rale humide ou crepitation*, по *Лаэннеку*, 1821 г.) возникают на вдохе вследствие разлипания стенок дистальных отделов дыхательных путей (бронхиол и альвеол), спадающихся на выдохе. Небольшое количество влажных хрипов у здоровых людей можно выслушать над легкими в утренние часы, сразу после пробуждения. После серии глубоких вдохов они быстро исчезают. Экспираторный коллапс мелких бронхов и альвеол заметно усиливается при появлении в них воспа-

лительного экссудата и/или нарушении функции сурфактанта. В соответствии с механизмом возникновения эти хрипы появляются, как правило, во второй половине вдоха: так, при фиброзе легких хрипы появляются при вдыхании 45% объема и выслушиваются до его завершения (конечно-инспираторные хрипы). По своему качеству они напоминают треск поджариваемой соли или трения волос друг о друга (крепитация). Количество хрипов на единицу дыхания отчасти отражает характер патологического процесса – их больше при фиброзе (до 14 на вдох), меньше – при ХОБЛ (1–4 на вдох), а при сердечной недостаточности их число составляет 4–9 на вдох. Замечено, что количество хрипов при сердечной недостаточности зависит от положения тела пациента (например, меняется при поворотах туловища с боку на бок в лежачем положении). Количество мелкопузырчатых хрипов не изменяется при откашливании. Звонкие локальные мелкопузырчатые хрипы выслушиваются при пневмонии над зоной уплотнения легочной ткани, в фазе «прилива» (*crepitado indux*) или фазе разрешения (*crepitado redux*).

Сухие хрипы

Номенклатурный комитет ATS определил сухие хрипы как побочные дыхательные шумы продолжительностью более 250 мс. Выделяют две категории сухих хрипов: свистящие и гудящие хрипы [29].

Свистящие хрипы (> 400 Гц) (*rale sibilant sec sifflement*, по *Лаэннеку*, 1821 г.) выслушиваются на выдохе и нередко хорошо слышны дистанционно. БА является одной из основных причин «свистящего дыхания» у больных. Механизм образования сухих хрипов связан с вибрацией стенок суженных бронхов при движении по ним воздуха. Согласно закону Бернулли, увеличение скорости потока воздуха в полой трубке ведет к падению давления в ней и к сужению трубки. Вследствие упругости стенки бронхов вибрируют при изменении потока воздуха и давления, производя звуки, подобно музыкальному инструменту. Степень бронхиальной обструкции плохо коррелирует с наличием сухих хрипов. При астме свистящие хрипы могут исчезать при развитии картины «немого легкого» (астматический статус), что важно учитывать при обследовании больных. Сухие хрипы могут появляться при форсированном выдохе даже у здорового человека, что не является поводом для диагностики БА. При астме хрипы слышны при спокойном дыхании. Кроме БА, появление сухих свистящих хрипов возможно при ряде других заболеваний легких. Так, локальные монофонические хрипы, не исчезающие после откашливания, отмечаются при фиксированной обструкции бронха, чаще вследствие опухолевого процесса.

Гудящие (< 200 Гц) сухие хрипы (*raie sec sonoreou ronflement*, по *Лаэннеку*, 1821 г.) могут происходить от скопления вязкой мокроты, образования тонких перетяжек мокроты и вибрации стенок более крупных бронхов. Их количество меняется после откашливания или санации трахеи при бронхоскопии. При наличии других признаков гудящие хрипы служат дополнительным признаком обострения ХОБЛ.

Бронхофония, шепотная пекторилоквия

Другой способ генерации звуков при аускультации грудной клетки связан с оценкой шепотной речи. При этом пациента просят шепотом произнести слова, содержащие шипящие звуки: «чашка», «ложка», «шестьдесят шесть». Генерируемые при этом звуки хорошо проводятся на периферию грудной клетки в случае уплотнения (консолидации) ткани легкого и выслушиваются стетофонендоскопом в виде отдельных слогов (бронхофония) или целых слов (шепотная пекторилоквия, или англ. *whispering pectoriloquy*). Термином «эгофония» (греч. *aegophonia*), или «козье блеяние», описывают характерное изменение звучания голосовых гласных звуков при компрессии легочной ткани плевральным выпотом, что отражено в поговорке английских врачей «*compressed lung cries like a goat*»[8]. При этом над уровнем жидкости гласный звук «и» отчетливо звучит как «э».

Шум трения плевры

В норме небольшое количество жидкости в плевральных полостях облегчает дыхательные экскурсии легких. Воспаления изменения плевральных листков (различного генеза) ограничивают их подвижность относительно друг друга и ведут к появлению характерного шума трения плевры. Эти шумы выслушиваются в обе фазы дыхания над ограниченной зоной грудной клетки, имеют поверхностное звучание, напоминающее «хруст кожаного ремня» (*Гиппократ*). Шум трения плевры характеризуется изменчивостью. Он усиливается при давлении стетоскопом на грудную клетку, сохраняется после откашливания мокроты, при «дыхании» с закрытыми ртом носом (при этом пациент имитирует дыхание путем втягивания и выпячивания живота), ему часто сопутствуют боли в боковых отделах грудной клетки. Скопление жидкости в плевральной полости ведет к исчезновению шума трения плевры, хотя в ряде случаев он может и сохраниться. В редких случаях шум трения плевры выслушивается при спонтанном пневмотораксе и плевродинии («борнхольмская болезнь») как заболевании плевры *sui generis*. Физикальные признаки наиболее актуальных проявлений патологии легких представлены в табл. 17.

Шумы внелегочного происхождения

Наличие воздуха или другого газа в средостении может приводить к появлению хруста (потрескивания) синхронно с биениями сердца, который хорошо слышен при задержке дыхания (признак медиастинальной эмфиземы Хэммена, *Hamman's sign*). При этом рентгенологически в 80% случаев (не всегда)

[8] «Поджатое легкое блеет как коза» (*англ.*).

Таблица 17. Физикальные признаки наиболее частой патологии легких

Заболевание	Осмотр	Пальпация	Перкуссия	Аускультация
Бронхиальная астма (приступ)	Гиперинфляция, участие в дыхании дополнительной мускулатуры	Ограничение экскурсии, снижение голосового дрожания	Коробочный звук	Удлинение выдоха, экспираторные и инспираторные свистящие хрипы
Пневмоторакс	Отставание с пораженной стороны	Отсутствие голосового дрожания	Коробочный звук или тимпанит	Отсутствие дыхания
Гидроторакс (массивный)	Отставание с пораженной стороны	Снижение голосового дрожания, трахея смещена в здоровую сторону	Притупление или тупость	Отсутствие дыхания
Ателектаз	Отставание с пораженной стороны	Снижение голосового дрожания, трахея смещена в больную сторону	Притупление или тупость	Отсутствие дыхания (кроме верхних долей)
Пневмония	Отставание с пораженной стороны	Усиление голосового дрожания	Притупление или тупость	Бронхиальное дыхание, бронхофония, пекторилоквия, влажные хрипы

выявляется характерное просветление в виде полоски вдоль тени сердца.

Стридор является дистанционным, высокотональным продолжительным звуком, производимым турбулентным потоком воздуха во внелегочных дыхательных путях, который, в отличие от других хрипов, лучше слышен над трахеей на вдохе. Причиной стридора могут быть состояния, опасные для жизни (например, отек гортани при анафилаксии), порой требующие немедленного врачебного вмешательства, вплоть до экстренной крикотомии.

Некоторые «дыхательные шумы» являются артефактами, хотя и могут иметь патологическое значение. Источниками их происхождения могут быть волосяной покров под мембраной фонендоскопа, подкожная эмфизема, мышечная дрожь или сломанное ребро.

Обобщение полученных данных

> Диагностика – как охота: можно устраивать облавы, а можно искать зверя по следу...
> *Майкл Затурофф*

На заключительном этапе обследования врачу рекомендуется выделить основные «проблемы» пациента и указать их в «проблемном листе». Они разделяются на актуальные, требующие от врача активных действий (например, кровохарканье), и неактуальные, которые были в прошлом (например, пневмония, аллергическая реакция) и не требуют вмешательства врача в настоящее время. Данные, изложенные в проблемном листе, служат основанием для подтверждения диагноза, программ обследования и лечения пациента [13].

Диагностический процесс осуществляется 2 основными путями: индуктивным или дедуктивным.

1. Прямой диагноз – если врач работает с одной диагностической гипотезой («идти по следу», по *М. Затурофф* [30]), возникшей в начале исследования, и подтверждает ее при завершении обследования, проходя классическим путем индукции: от симптомов (признаков) через синдромы к диагнозу; например, заподозрить правостороннюю крупозную пневмонию позволяет сочетание анатомического «правостороннего торакального синдрома», дисфункционального «легочно-плеврального синдрома» или «синдрома дыхательной недостаточности», патогенетического «воспалительного синдрома» и синдрома бактериального (например, пневмококкового) инфицирования (этиология). Эта индуктивная стратегия чаще используется, когда врач имеет достаточно времени и клинических данных о больном (например, в разгар болезни).

2. Дифференциальная диагностика – если врач работает с несколькими диагностическими гипотезами («облава», по *М. Затурофф* [30]), возникшими в процессе исследования больного. При этом используется гипотетико-дедуктивная стратегия постановки диагноза путем последовательного исключения наименее вероятных гипотез (*diagnosis differential isseu per exclusionem* – по *Г.А. Захарьину*). Эта дедуктивная стратегия чаще используется при недостатке исходных данных (например, в дебюте болезни). При этом ни одна из гипотез, как правило, не отбрасывается полностью, ей приписывается лишь большая или меньшая степень правдоподобия на основании специфичности обнаруженных признаков и оценки динамики клинической картины болезни.

В соответствии со знаменитым гераклитовским принципом *Πάντα ῥεῖ* («панта реи» – «все течет») в медицине существует понятие «естественное течение болезни». «Возьмем, – пишет русский врач и философ *К.Н. Леонтьев* (1831–1891), – картину какой-нибудь болезни, положим *pneumonia* (воспаление легких). Начинается оно большей частью просто, так просто, что его нельзя строго отличить вначале от обыкновенной простуды, от *bronchitis*,

от *pleuritis* и от множества других и опасных, и ничтожных болезней. Недомогание, боль в груди или в боку, кашель, жар. Если бы в это время человек умер от чего-нибудь случайного, то и в легких мы нашли бы очень мало изменений, очень мало отличий от других легких. Болезнь неразвита, не сложна еще, и потому и не индивидуализирована, и не сильна (еще не опасна, не смертоносна, еще мало влиятельна)... Потом приходит минута, когда картина наиболее сложна: в одной части легких простой *ronchus sub crepitans*, свойственный и другим процессам, в другой *ronchus crepitans* (подобный нежному треску волос, которые мы будем медленно растирать около уха), в третьем месте выслушивание дает бронхиальное дыхание *soufflé tubaire*, наподобие дуновения в какую-нибудь трубку: это – опеченение легких, воздух не проходит вовсе... Далее если дело идет к выздоровлению организма, то картина болезни упрощается... Если же дело – к победе болезни, то, напротив, упрощается, или вдруг, или постепенно, картина самого организма..., а уж смерть, давно сказано, всех равняет...» [31].

Приведенное описание закрепляет в воображении общее понятие того, что позднее сам *К.Н. Леонтьев* и его последователи назовут всеобщим законом развития в виде смены трех последовательных стадий: первичной простоты, цветущей сложности и индивидуализации процесса и, наконец, вторичного смесительного упрощения. Старые врачи не зря говорили: «Горе врачу, который осматривает больного в самом начале болезни», так как еще нет или совсем мало специфических признаков. С другой стороны, осмотр больного в конце заболевания также чреват потерей (искажением) информации. В этом случае врачу помогают дополнительные методы исследования (спирометрия, пульсоксиметрия, рентгенография, бронхоскопия, микроскопия мокроты и др.). В связи с этим физикальное обследование в настоящее время – это чаще «не конец, и не начало конца, а скорее конец начала [обследования]». Однако с расширением возможностей вспомогательных методов обследования логика клинической диагностики никак не должна отходить на второй план.

Заключение

1. Врачу необходимо постоянно совершенствовать навыки опроса и непосредственного обследования больного.
2. От клинических данных зависит программа дифференциальной диагностики и объемы лабораторно-инструментальных исследований.
3. Уроки пандемии COVID-19 повышают настороженность врача в отношении новых респираторных инфекций XXI века.
4. ИИ-модули относятся к наиболее совершенным инструментам принятия решения в медицине.
5. Электронные и проблемно-ориентированные истории болезни оптимизируют ведение медицинской документации.
6. Одышка, кашель, кровохарканье и боль в грудной клетке являются основными жалобами пациентов с патологией бронхолегочной системы.
7. На основании опроса и физикального обследования в 88% случаев возможно сделать диагностическое заключение.
8. Стридор является наиболее грозным признаком и требует неотложной помощи.
9. Появление у больного *de novo* признака «барабанных палочек» служит основанием для тщательного обследования пациента в целях исключения рака легкого.
10. Внелегочные «маски» респираторной патологии следует учитывать в дифференциальной диагностике.

Литература

1. Чучалин А.Г. Современная модель врача-пульмонолога. М.: Атмосфера, 2012.

2. Croskerry P. The importance of cognitive errors in diagnosis and strategies to minimize them. Acad Med 2003; 78: 775-780. https://doi.org/10.1097/00001888-200308000-00003.

3. Groopman J. How doctors think, New York City, 2007, Houghton Mifflin. ISBN 9781400134250.

4. Sackett D.L. A primer on the precision and accuracy of the clinical examination. JAMA 267: 2638, 1992.

5. Макги С. Физикальная диагностика, основанная на доказательствах/ пер. с англ. под ред. В.Т. Ивашкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. DOI:10.33029/9704-5891-4-FZD-2021-1-1136.

6. Medow M.A., Lucey C.R. A qualitative approach to Bayes' theorem Evid Based Med, 2011; 16(6): 163-167. doi: 10.1136/ebm-2011-0007.

7. Чучалин А.Г., Аметов А.С., Арутюнов Г.П. и др. Вопросник для первичной самооценки здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию: Рекомендации Междисциплинарного совета экспертов по проведению скрининга симптомов постковидного периода при углубленной диспансеризации. Пульмонология. 2021; 31 (5): 599–612. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-599-612.

8. Искусственный интеллект (ИИ) / Artificial Intelligence (AI) как ключевой фактор цифровизации глобальной экономики // URL: https://www.crn.ru/news/detail.php?ID=117544 (дата обращения 06.03.2023).

9. Engadget (2016). http://www.engadget.com/2016/08/07/ibms-watson-ai-saved-a-woman-from-leukemia.

10. Khokhlov AL, Belousov DYu. Ethical aspects of using software with artifi cial intelligence technology. Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice. 2021; (1): 70–84. (In Russ). https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-70-84.

11. Weed L.L. Medical records that guide and teach. The New England Journal of Medicine 1968; 278 (11): 593–600. doi: 10.1056/NEJM196803142781105. ISSN 0028-4793. PMID 5637758.

12. Murray & Nadel's Textbook of respiratory medicine. 6th ed. Ch.16 History and Physical Examination, Elsevier, 2016. 263-277.

13. Barrier P. et al. Two words to improve physician-patient communication: What else? Mayo Clin Proc. 2003; 78: 211-214.

14. Чикина С.Ю. Принципы оценки одышки в практике пульмонолога (обзор). Атмосфера (пульмонология и аллергология) 2006; 2: 24–29.

15. Тополянский В.Д., Струковская М.В. Психосоматические расстройства. М.: Медицина, 1986. 164–165.

16. Функциональная диагностика в пульмонологии: практическое руководство/ Под ред. Чучалина А.Г. М.: Атмосфера, 2009.

17. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель (патофизиология, клиническая интерпретация, лечение). 4-е изд., перераб., доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.

18. Чикина С.Ю. Синдром кашлевой гиперчувствительности. Пульмонология 2015; 25 (2): 224–32. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-224-228.

19. Постников С.С., Грацианская А.Н., Костылева М.Н. Поражения легких, индуцированные лекарствами. Клиническая и неотложная педиатрия 2015; 1: 85–89.

20. Чучалин А.Г. Энциклопедия редких болезней. М.: Литтерра, 2014.

21. Волчков В.А. Болевые синдромы в анестезиологии и реанимации: учебное пособие/ В.А. Волчков, Ю.Д. Игнатов, В.И. Страшнов. М.: МЕДпресс-информ, 2006.

22. Клиническая диагностика: учебник/ А.Г. Чучалин, Е.В. Бобков. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. ISBN 978-5-9704-4836-6.

23. Tenforde MW, Billing Rose E, Lindsell CJ, et al; CDC COVID-19 Response Team. Characteristics of adult outpatients and inpatients with COVID-19 – 11 academic medical centers, United States, MarchMay 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69(26): 841-846. http://dx.doi. org/10.15585/mmwr.mm6926e3.

24. Layden JE, Ghinai I, Pray I, et al. Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin – final report. N Engl J Med. 2020; 382(10):903-916. https://doi. org/10.1056/NEJMoa1911614.

25. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; 382(18): 1708-1720. https://doi. org/10.1056/NEJMoa2002032.

26. Перцев А.В. Фридрих Ницше у себя дома (опыт реконструкции жизненного мира). СПб.: Владимир Даль, 2009.

27. Кириленко Е.И. Клиническое мышление и опыт: вариации на тему Фуко. Независимый психиатрический журнал 2003; 3: 18–27.

28. Arutyunov G.P., Kolesnikova E.A., Polyakov D.V., Rylova A.K., Korsunskaya M.I. Lung auscultation: Pathogenic mechanisms underlying the respiratory sounds. Pulmonologiya. 2022; 32 (1): 118–126 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-118-126.

29. Bohadana A. et al. Fundamentals of lung auscultation. N Engl J Med 2014; 370: 744-51.

30. Затурофф М. Симптомы внутренних болезней / Пер. с англ. М.: Mosby-Wolf; Практика, 1997.

31. Леонтьев К.Н. Восток, Россия и славянство. Философская и политическая публицистика. Духовная проза (1872–1891). М.: Республика, 1996. 201–247.

32. Лекции прив.-доц. С.-Петербургской Медико-Хирургической Академии Е.С. Боткина, вып. 3 / Сост. В.В. Тыренко. СПб.: Общество православных врачей Санкт-Петербурга им. св. Луки (Войно-Ясенецкого), 2014.

33. Чучалин А.Г. Новые инфекционные заболевания XXI века. III Международный Интернет конгресс специалистов по внутренним болезням / В.Т. Ивашкин, А.И. Мартынов, А.Г. Чучалин, О.М. Драпкина и др. М.: Видокс, 2014. 115-121.

34. Jinha A. (2010). Article 50 million: An estimate of the number of scholarly articles in existence. Learned Publishing. 23. 258–263. 10.1087/20100308.

35. Bickler et al. "Silent" presentation of hypoxemia and cardiorespiratory compensation in COVID-19 Anesthesiology 2021; 134: 262–269 DOI: 10.1097/ALN.0000000000003578.

36. Granda-Orive de J.I., Martínez-García M.Á. What have we learnt from COVID-19 pandemia? Looking to the future. Pulmonology 2023; 29 (2): 108–110. https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2022.08.006.

37. Tasaduksultan Kh., Abdullah B.H., Maithem A., Zeyarmyo T. A case of acute lung injury due to an e-cigarette Clinical Medicine 2022, 22 (Suppl. 4): 16–17; DOI: 10.7861/clinmed. 22-4-s16.

Информация об авторе

Бобков Евгений Валерьевич – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-6343-5771*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-375-393

ГЛАВА 2. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОПРОСНИКИ И ШКАЛЫ

Д.Г. Солдатов

CHAPTER 2. DIAGNOSTIC QUESTIONNAIRES AND SCALES

Dmitry G. Soldatov

Вопросник представляет собой исследовательский инструмент, включающий в себя одну или совокупность нескольких анкет и направленный на получение определенной информации от респондента. Часто в литературе используют тождественный термин «опросник», поскольку методом проведения анкетирования является опрос. В отличие от интервьюирования, вопросники предназначены для самостоятельного ознакомления и заполнения респондентом. В России они получили развитие во 2-й половине XIX в., преимущественно в земской статистике. В настоящее время вопросники широко используются практически во всех гуманитарных и социальных науках – в медицине, социологии, психологии, демографии и других областях.

В медицинской сфере вопросники были внедрены в практику в середине XX в. и с тех пор стали неотъемлемой частью диагностического и лечебного процессов. Они служат для определения качества жизни пациентов и приверженности проводимому лечению, для оценки его эффективности и безопасности, а также удовлетворенности получаемой медицинской помощью. Вопросники нашли широкое применение и в практике клинических исследований. Анкетирование позволило проводить скрининг заболеваний, в т. ч. при диспансеризации, повышать качество диагностики, оптимизировать занятость врача и пациента. В последние годы развивается онлайн-анкетирование пациентов, однако точность подобных опросников в постановке диагноза уступает традиционным, очным, и составляет в среднем всего 37,7%. Специализированные сервисы показывают разброс показателей в диапазоне 22–70% [1].

Медицинские вопросники имеют свои сильные и слабые стороны. К преимуществам, безусловно, относятся простота, оперативность и экономичность метода анкетирования, к недостаткам – высокая вероятность технических ошибок при самостоятельном заполнении и «смещение в ответах» ввиду влияния окружающих. Для минимизации негативных проявлений процедура анкетирования строго регламентирована. Сам инструмент разрабатывается по определенным правилам: обычно вопросам предшествует вводная часть с описанием цели и задач, а также методическими указаниями по заполнению и разъяснениями смысла некоторых пунктов. Вопросы должны быть простыми, четкими, легко доступными для понимания, предполагающими ограниченное число возможных ответов. Важно, чтобы формулировки были этичными и не вызывали у пациента негативной реакции или смущения, а используемые слова – единообразно трактовались респондентом независимо от группы населения, к которой он принадлежит. Наконец, вопросы должны учитывать демографические, социальные, национальные и культурологические особенности потенциальной аудитории.

Некоторые анкеты, направленные главным образом на выявление какого-либо признака или заболевания, включают в себя дихотомические вопросы, предусматривающие два односложных ответа – «да» или «нет»; другие позволяют оценить наличие и выраженность признака количественно в баллах. Вопросники, предполагающие балльную оценку признака, носят название шкал оценки. В отличие от анкет первого типа, некоторые шкалы, в особенности применяемые для оценки тяжести состояния пациента, могут заполняться не только респондентом, но и врачом.

По цели анализа медицинские вопросники и шкалы могут быть условно подразделены:

- на эпидемиологические (в т. ч. скрининговые);
- диагностические;
- направленные на оценку выраженности отдельных симптомов и тяжести состояния;
- направленные на оценку качества жизни;
- прогностические;
- служащие определения физической и психологической зависимости (от употребления никотина, алкоголя и др.);
- используемые для определения профпригодности.

В респираторной медицине находят применение большинство из указанных разновидностей вопросников (табл. 1). Наиболее значимые из них валидированы на английском, а в ряде случаев – и на русском языке. Среди последних – шкала модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (*Modified Medical Research Council Dyspnea Scale* – mMRC), неспецифический опросник для оценки качества жизни (*Short Form-36* – SF-36) и др.

Таблица 1. Основные валидированные вопросники, применяемые в пульмонологии

Признак, нозология	Вопросник, шкала оценки
Эпидемиологические/диагностические вопросники	
Хронический бронхит	British Medical Research Council (BMRC) questionnaires; European Community for Coal and Steel (ECSC) questionnaire; National Heart and Lung Institute (NHLI) questionnaire; ATS-DLD-78
Хроническая обструктивная болезнь легких	COPD Diagnostic Questionnaire (CDQ) SBQI COPD in Smokers; COPD Population Screener (COPD-PS); COPD Screening Questionnaire (COPD-SQ); LFQ (Lung Function Questionnaire)
Бронхиальная астма	IUATLD Bronchial Symptoms Questionnaire; ECRHS questionnaire I, II, III; Asthma Screening Questionnaire (ASQ); SBQD COPD and Asthma; ISAAC, GINA questionnaire, Basic Questionnaire (BQ)
Интерстициальные заболевания легких	CHEST Interstitial and Diffuse Lung Disease Patient Questionnaire
Синдром обструктивного апноэ сна	Berlin questionnaire (BQ); STOP-BANG Score; Epworth Sleepiness Scale
Гипервентиляционный синдром	Nijmegen questionnaire (Наймигенский вопросник)
Постковидный синдром	Вопросник для первичной самооценки здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (рекомендации междисциплинарного совета российских экспертов); COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Screening Tool (C19-YRS); PCFS (Post-COVID Functional Scale)
Вопросники для оценки выраженности диагностически значимых симптомов	
Одышка	Модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC); Диаграмма потребности в кислороде (Oxygen Cost Diagram); Исходный и транзиторный индекс одышки (Baseline and Transition Dyspnea Index – BDI/TDI); Шкала оценки одышки при нагрузочном тестировании: Шкала / Модифицированная шкала субъективной оценки переносимости физической нагрузки (шкала Борга); ВАШ
Кашель	Шкала оценки дневного и ночного кашля (балльная оценка кашля: Cough Symptoms Score – CSS); Оценка хронического кашля при хроническом бронхите (Chronic cough due to chronic bronchitis)
Кашель и мокрота	Cough and Sputum Assessment Questionnaire (CASA-Q)
Одышка, кашель и мокрота	The Breathlessness, Cough, and Sputum Scale (BCSS)
Бронхообструктивный синдром	Respiratory Symptoms Questionnaire (RSQ)
Нарушения дыхания во время сна	Питтсбургский опросник для определение индекса качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI); Sleep trouble breathing and unrefreshed questionnaire (STBUR) – у детей
Оценка тяжести и контроля над заболеванием	
Хроническая обструктивная болезнь легких	Clinical COPD Questionnaire (CCQ); COPD Assessment Test (CAT); COPD Assessment in Primary Care to Identify Undiagnosed Respiratory Disease and Exacerbation Risk (CAPTURE); EXAcerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool-Respiratory Symptoms (EXACT); The Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool Patient-Reported Outcome (EXACT-PRO)
Бронхиальная астма	Asthma Control Test (ACT); Children Asthma Control test (c-ACT); Asthma Control Questionnaire (ACQ) – 5, 6, 7; Опросник GINA по оценке уровня контроля симптомов бронхиальной астмы у взрослых и детей (GINA-2020)
Пневмония (шкалы)	CRB-65/ CURB-65; PORT/ PSI; SMART-COP
Бронхоэктазы	Bronchiectasis Health Questionnaire (BHQ)

Таблица 1 (окончание)

Признак, нозология	Вопросник, шкала оценки
Оценка качества жизни	
Общий	Short Form-36 (SF-36)
Хроническая обструктивная болезнь легких	COPD Assessment Tool (CAT); Manchester Respiratory Activities of Daily Living (MRADL) Questionnaire; COPD-Specific Health-Related Quality of Life questionnaire (VQ11); Лестерский опросник по кашлю (Leicester Cough Questionnaire – LCQ); Вопросник качества жизни при кашле (Cough-Specific Quality Of Life Questionnaire – CQLQ); Вопросник влияния хронического кашля (Chronic Cough Impact Questionnaire – CCIQ)
Бронхиальная астма	Asthma-related quality of life (AQLQ)
Бронхообструктивные заболевания	Опросник для больных с респираторными заболеваниями госпиталя Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ)
Саркоидоз	King's Sarcoidosis Questionnaire (KSQ)
Бронхоэктазы	Bronchiectasis Health Questionnaire (BHQ)
Интерстициальные заболевания легких	The King's Brief Interstitial Lung Disease (KBILD) Questionnaire
Дыхательная недостаточность	Severe Respiratory Insufficiency (SRI) Questionnaire; Maugeri Respiratory Failure-28 (MRF-28) Questionnaire
Прогностические шкалы	
Хроническая обструктивная болезнь легких	DECAF Score for Acute Exacerbation of COPD (оценка риска летальности при обострении ХОБЛ); A score to predict short-term (6-month) risk of COPD exacerbations (SCOPEX)
Бронхиальная астма	The Asthma Impairment and Risk Questionnaire (AIRQ)
Пневмония	CRB-65 (CURB-65); PORT/PSI; SMART-COP

Важнейшими характеристиками диагностических и скрининговых вопросников и шкал являются их достоверность, воспроизводимость, простота и удобство, чувствительность и специфичность. Под чувствительностью имеют в виду способность диагностического метода давать правильный результат, который определяется как доля истинно положительных результатов среди всех проведенных тестов. Специфичность характеризует способность диагностического метода не давать при отсутствии заболевания ложноположительных результатов. Данная характеристика определяется как доля истинно отрицательных результатов среди здоровых лиц в группе исследуемых. Очевидно, что показатели чувствительности и специфичности вопросников могут изменяться в зависимости от антропометрических данных пациентов, нозологии, тяжести заболевания и некоторых других факторов.

В рамках данной главы мы рассмотрим лишь основные диагностические вопросники и анкеты, используемые для оценки диагностически значимых симптомов заболеваний органов дыхания. Вопросники и шкалы оценки тяжести и контроля над отдельными заболеваниями, качества жизни и прогноза будут освещены в соответствующих главах частной пульмонологии.

Эпидемиологические и диагностические вопросники

В настоящее время эпидемиология является одной из наиболее бурно развивающихся дисциплин во всем мире. Согласно определению, эпидемиология изучает заболеваемость населения путем анализа ее распределения на территории, среди различных групп населения и во времени для выявления причин, условий и механизмов ее развития и использует эти знания в целях снижения уровня заболеваемости и улучшения здоровья населения [2]. Основная задача эпидемиологических исследований – способствовать последующей разработке профилактических мероприятий для уменьшения уровня заболеваемости, инвалидности и смертности от социально значимых заболеваний.

Важнейшими видами эпидемиологических исследований, для которых разрабатываются вопросники, являются описательный, аналитический (этиологический) и интервенционный (экспериментальный). Описательные и аналитические эпидемиологические исследования называются также наблюдательными. Их особенность заключается в оценке исследователем определенных факторов без вмешательства в естественный ход событий и попыток изменить ситуацию. Важнейший метод проведения описательных исследований – скрининг социально значимых заболеваний (хронической обструктивной болезни легких – ХОБЛ, бронхиальной астмы – БА, туберкулеза и др.), осуществляемый с помощью вопросников и шкал.

Несмотря на широкое применение скрининга в эпидемиологических исследованиях многих стран мира, единого определения этого метода не существует до настоящего времени [3]. Согласно одной из первых формулировок, предложенных Комиссией по хроническим болезням США в 1957г., скрининг

(англ. *screening* – «просеивание») – это предположительное выявление скрытой болезни или дефекта путем применения тестов, обследований и других процедур, которые могут быть проведены быстро [4]. По определению российских специалистов, скрининг представляет собой методологический подход, используемый, в частности, в медицине для массового обследования населения (его отдельных контингентов) с целью выявления определенного заболевания (группы заболеваний) или факторов, способствующих развитию этого заболевания (факторов риска) [5].

В пульмонологии скрининговые анкеты были специально разработаны и валидированы с целью обеспечения достоверности, воспроизводимости, удобства сбора информации, характеризуясь при этом высокой чувствительностью и специфичностью [6]. При исследованиях структуры респираторных симптомов используют различные варианты вопросников. Они включают в себя данные по демографическим показателям, факторам риска, наличию респираторных симптомов, выявленным ранее респираторным заболеваниям и сопутствующей патологии.

История создания респираторных вопросников. Вопросники для скрининга и диагностики хронического бронхита

Термин «бронхит» был предложен *C. Badham* в 1808 г. Несколько позже, в 1861 г., *C. von Rokitansky* ввел понятие эмфиземы, которая, по его определению, является постоянным спутником хронического бронхита (ХБ). Исторически ХБ и эмфизема легких длительное время оставались ведущими в структуре бронхолегочной заболеваемости, что объясняется особенностями трактовки и классификации патологических состояний в то время.

Первые стандартизированные анкеты для проведения эпидемиологических исследований были разработаны в начале 1950-х гг. для изучения хронического бронхита и эмфиземы и в основном включали вопросы об одышке, кашле и выделении мокроты. Разрабатываемая Британским медицинским советом (*British Medical Reseach Council* – BMRC) тематика профессиональных заболеваний легких шахтеров Уэльса, страдавших пневмокониозом, вылилась в создание первых вопросников. Первая шкала BMRC была разработана в 1952 г. и состояла из 5 вопросов. В дальнейшем она была заменена на вопросник 1959 г. [7]. Отобранные вопросы в основном были направлены на выявление симптомов хронического бронхита и свистящего дыхания. Авторы полагали, что хронический кашель и выделение мокроты являются предикторам хронических бронхолегочных заболеваний и придавали при этом большое значение рецидивирующим респираторным заболеваниям. Одышку рассматривали как предвестник дыхательной недостаточности. Последующие пересмотры вопросника BMRC в 1966, 1976 и 1986 г. сопровождались не только оптимизацией формулировок, но и разработкой детальных инструкций по проведению опроса [8]. Последняя версия анкеты 1986 г., включавшая в себя уже 22 вопроса, длительное время успешно применялась в эпидемиологических целях.

Любопытно, что отдельные фрагменты вопросников BMRC не утратили актуальности и в настоящее время. Российское респираторное общество (РРО) рекомендует использовать часть валидированного вопросника BMRC 1966 г. в отношении продуктивности кашля [9] для диагностики хронического бронхита (табл. 2).

Вопросник Европейского сообщества угля и стали (*European Coal and Steel Community* – ECSC), выпущенный в 1962 г. и предназначенный для проведения эпидемиологических исследований по выявлению респираторной патологии у сталелитейщиков и шахтеров, стал во многом похож на BMRC. Он был переведен на 4 европейских языка и пережил 32 ревизии (1967 и 1987 г.). Последняя версия документа была адаптирована для всех стран ЕС и максимально упрощена [11].

Идея разработки вопросников для эпидемиологических исследований была активно поддержана и в США, где в 1971 г. Национальный институт здоровья и Институт легких предложили свою версию (NHLI *questionnaire*) [12]. В 1978 г. Американское торакальное общество (ATS) совместно с Институтом

Таблица 2. Стандартизованный вопросник респираторных симптомов [10], основанный на разделе шкалы BMRC 1966 г.

Вопросы	Ответы
1. Вы обычно откашливаете мокроту утром в зимнее время года? (Отхождение мокроты при первой выкуренной сигарете или при выходе на улицу, исключая выделения из носа. Возможно проглатывание мокроты)	Да/нет
2. Зимой Вы обычно откашливаете мокроту в течение дня или ночью? (Если ответ на 1-й или 2-й вопрос «да», то можно перейти к следующему вопросу)	Да/нет
3. Вы откашливаете мокроту 3 мес. в течение года?	Да/нет
В соответствии с ответами на вопросы могут быть выделены классы: Класс 0 – отрицательный: ответ «нет» на 3-й вопрос 3. Класс 1 – мокрота неполный день: ответ «да» на 1, 2 или 3-й вопрос. Класс 2 – мокрота весь день: «да» на 1, 2 и 3-й вопросы.	

Таблица 3. Рекомендации ACCP (American College of Chest Physicians) по клинической практике, основанные на доказательствах [15]

Вопросы	Ответы
Вы кашляете, когда у вас нет простуды?	Да
Бывают ли месяцы в течение года, когда вы кашляете большинство дней?	Да
Вы кашляете в течение большинства дней на протяжении 3 месяцев в году?	Да
Сколько лет у вас длится кашель?	≥ 2 года
Положительные ответы на все вопросы свидетельствует о ХБ	

сердца, легких и крови США выпустили Вопросник по респираторным заболеваниям ATS-DLD-78, рекомендованный для проведения эпидемиологических исследований в пульмонологии [13].

В целом можно констатировать, что история развития диагностических вопросников, направленных на скрининг ХБ, следовала за эволюцией научных представлений о природе этого заболевания. В нашей стране длительно использовался термин «пневмосклероз», который включал в себя ХБ. Позже ХБ вошел в понятие «хроническая пневмония». Классификация хронической пневмонии, принятая на Всесоюзном симпозиуме терапевтов в Минске в 1964 г. и несколько измененная в Тбилиси в 1972 г., практически привела к ликвидации ХБ как нозологической формы, что создало сложности с постановкой этого диагноза на несколько десятилетий. На сегодняшний день основными клиническими критериями заболевания, по определению Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* – ERS), являются хронический или рецидивирующий кашель с выделением мокроты в течение 3 мес. в году на протяжении ⩾ 2 лет, который не может быть обусловлен другими заболеваниями, а при поражении мелких бронхов – одышка. РРО рекомендует использовать для диагностики ХБ валидированный вопросник по оценке кашля ACCP (*American College of Chest Physicians*) 2006 г. [14], представленный в табл. 3.

Вопросники для скрининга и диагностики хронической обструктивной болезни легких

На протяжении длительного времени разработка эпидемиологических анкет для выявления бронхообструктивного синдрома была затруднена ввиду отсутствия четких стандартизованных критериев диагностики ХОБЛ и БА, а также волнообразного течения астмы, обусловливающего частое отсутствие жалоб пациента и клинической симптоматики на момент опроса. В то же время неблагоприятные эпидемиологические тенденции по распространенности и заболеваемости бронхообструктивных заболеваний побуждали исследователей к разработке чувствительных и специфичных вопросников.

В настоящее время ERS рекомендует для скрининга ХОБЛ несколько вопросников. Они предназначены для врачей первичного звена здравоохранения с целью максимального снижения нагрузки на узких специалистов, учитывая высокую распространенность респираторных симптомов в популяции.

Вопросник CDQ (*The COPD Diagnostic Questionnaire*) Международной группы по первичной медицинской помощи (*International Primary Care Respiratory Group* – IPCRG) был предложен Исследовательской группой по вопросникам США и Великобритании в 2005 г. для повышения точности и качества диагностики ХОБЛ в первичном звене [18]. Прежде всего данная анкета рассчитана на лиц с повышенным риском бронхиальной обструкции – курильщиков в возрасте 40–70 лет с анамнезом курения более 10 пачколет, не имевших в анамнезе хронических респираторных заболеваний. Этот инструмент часто называют анкетой IPAG (*International Primary Airways Group Questionnaire*), или RHSQ (*Respiratory Health Screening Questionnaire* – анкетой для скрининга респираторного здоровья).

CDQ состоит из 8 вопросов с максимально возможным количеством баллов 38, относящихся к стажу и оценке количества выкуриваемых сигарет, респираторных симптомов и антропометрических данных (табл. 3). Согласно рекомендациям IPAG, для диагностики ХОБЛ следует использовать уровень порогового значения не ниже 17 баллов. Как было продемонстрировано, при этом уровне порога чувствительность опросника составляет у больных ХОБЛ 75,6%, а специфичность – 57,5%; при повышении порога до 19 баллов эти значения достигают 67,5 и 68,4% соответственно [19]. Несмотря на то, что сам дизайн опросника исходно не разрабатывался для диагностики ХОБЛ, тем не менее, он прошел валидацию в различных международных исследованиях [20–22]. В то же время было показано, что как диагностический инструмент он уступает в чувствительности портативным спирометрам, хотя и очень полезен в первичной практике, так как позволяет отобрать пациентов с высоким риском ХОБЛ для проведения им последующей спирометрии.

В настоящее время шкала CDQ рекомендована РРО в качестве референсной анкеты для диагностики ХОБЛ [23].

Вопросник для выявления ХОБЛ у курящих и бывших курильщиков (*Symptom-Based Questionnaire for Identifying COPD in Smokers* – SBQI COPD *in Smokers*) включает 52 пункта, 8 из которых показали непосредственную связь с наличием ХОБЛ [24]. Чувстви-

Таблица 4. Вопросник CDQ (COPD Diagnostic Questionnaire)

Вопросы	Варианты ответов	Баллы
1. Сколько Вам полных лет?	40–49	0
	50–59	4
	60–69	8
		10
2. Оцените Вашу интенсивность курения (количество пачколет). Сколько сигарет в день Вы регулярно выкуриваете в настоящее время (показатель пачколет)? Если Вы курили в прошлом, то сколько выкуривали в день?	0–14 пачколет	0
	15–24	2
	25–49	3
	> 50	7
3. Каков Ваш вес в кг? (Показатель ИМТ, кг/м^2)	< 25,4	5
	25,4–29,7	1
	< 29,7	0
4. Влияет ли погода на Ваш кашель?	Да	3
	Нет	0
5. Откашливаете ли Вы мокроту, когда не простужены?	Да	3
	Нет	0
6. Откашливаете ли Вы мокроту утром, сразу после пробуждения?	Да	0
	Нет	3
7. Как часто Вы ощущаете хрипы?	Иногда или чаще	4
	Никогда	0
8. Есть ли у Вас в настоящее время или была ли у Вас в прошлом аллергия на что-либо?	Да	0
	Нет	3
Оценка результата: ≥ 17 баллов – диагноз ХОБЛ вероятен; ≤ 16 – рассмотрите другие заболевания, включая бронхиальную астму, или направьте пациента к специалисту		

тельность данного инструмента в исследованиях составила 80,4%, специфичность – 72,0%.

Вопросник *COPD Population Screener* (COPD-PS) разработан в США в 2008 г. [25]. В **COPD-PS** входят вопросы о наличии и описании характеристик кашля, мокроты, одышки, чувства тяжести в грудной клетке и различных анамнестических данных. При исследовании в США (штат Мичиган) 23 вопроса были определены как значимые ($p < 0,01$), чувствительность и специфичность составили 59,6 и 83,2%

Таблица 5. Вопросник COPD-PS (COPD Population Screener)

Категория	Вопросы
Одышка	1. Как часто у Вас возникает одышка? 2. Испытываете ли Вы затруднение дыхания при физической нагрузке? 3. Испытываете ли Вы затруднение дыхания в ночное время? 4. Как часто Вы чувствовали одышку за последний год? 5. Одышка ограничивает Вашу деятельность? 6. Испытываете ли Вы затруднение дыхания в определенных условиях (лежа, поднимаясь по лестнице, одеваясь, при тяжелых упражнениях)? 7. Начинаете ли Вы чувствовать одышку раньше, чем Ваши сверстники?
Кашель	1. Как часто Вы кашляли за последний год? 2. Кашляете ли Вы с утра после пробуждения? 3. Кашляете ли Вы постоянно? 4. Кашель вызывает у Вас боль в груди? 5. Испытываете ли Вы приступы кашля во время физической нагрузки? 6. Пробуждаетесь ли Вы от кашля ночью? 7. Нужно ли Вам откашливаться? 8. Используете ли Вы препараты от кашля? 9. Как часто у Вас возникает мучительный кашель?

Таблица 5 (окончание)

Категория	Вопросы
Мокрота	1. Как часто Вы кашляете с мокротой или слизью? 2. Кашляете ли Вы с мокротой сразу после пробуждения? 3. Нужно ли Вам откашляться с утра?
Простудные заболевания / бронхиты	1. Часто ли Вы простужаетесь? 2. Простужены ли Вы всегда? 3. Продолжаются ли простуды на протяжении нескольких недель, а не дней? 4. Вы простужаетесь легче, чем другие? 5.Часто ли Вы болеете бронхитом? 6. Болеете ли Вы бронхитом по меньшей мере один раз за зиму?
Стеснение в груди / хрипы	1. Бывает ли у Вас ощущение, что что-то мешает в груди? 2.Чувствуете ли Вы тяжесть в груди? 3. Шумно ли Вы дышите во время сна? 4. Бывает ли у вас ощущение «булькания» в груди?
Влияние на образ жизни	1. Вы менее активны сейчас, чем ранее, из-за проблем с дыханием? 2. Проблемы с дыханием ограничивают ли Вашу повседневную активность? 3. Сталкиваетесь ли вы с трудностями в работе из-за проблем с дыханием? 4. Мешают ли Вам проблемы с дыханием общаться полноценно? 5. Чувствуете ли Вы себя разочарованным(ой) из-за проблем с дыханием? 6. Проблемы с дыханием слишком изматывают Вас, чтобы проявлять повседневную активность? 7. Проблемы с дыханием мешают Вам делать то, что Вы могли бы делать? 8. Проблемы с дыханием мешают вам сосредоточиться на чем-то другом?
Общие данные	1. Контактируете ли Вы с резкими запахами или дымом? 2. Каков Ваш стаж курения (количество пачколет)? 3. Есть ли у Ваших родственников заболевания легких? 4. Сталкиваетесь ли Вы с пассивным курением дома или на работе? 5. Проживаете ли Вы с курильщиком? 6. Контактируете ли Вы с пылью, газом на работе?

соответственно. Позже, в 2013 г., китайскими исследователями был предложен вопросник COPD *Screening Questionnaire* (COPD-SQ) [26]. Было показано, что тесты COPD-PS и COPD-SQ имеют сопоставимую дискриминативность для выявления ХОБЛ среди населения в целом, в то время как COPD-SQ демонстрирует лучшие результаты в сельской местности. По-видимому, эти два вопросника могут претендовать на широкое применение в первичной практике и имеют схожие показатели чувствительности и специфичности [27].

Вопросник исследования функции дыхания (*The Lung Function Questionnaire* – LFQ) был создан в 2010 г. [28]. LFQ включал в себя вопросы о возрасте пациента, курении, 3 пункта о симптомах (кашель, одышка, хрипы) и вопрос об ограничении активности. В том же году *N.A. Hanania et al.* предложили модифицировать шкалу оценки этого опросника, переведя ее из бинарной в порядковую шкалу на 25 баллов, рекомендовав 18 баллов в качестве оптимального порогового значения [29]. При этом пороге чувствительность опросника составила 85,7%, а специфичность – 49,3%; при пороговом значении 16 баллов эти показатели равнялись 76,6 и 67,3% соответственно.

Ниже в таблице приведены сравнительные характеристики чувствительности и специфичности вопросников, рекомендуемых ERS для скрининга ХОБЛ врачами первичного звена.

Проведенный метаанализ и систематический обзор продемонстрировал в целом достаточно высокую чувствительность (среднее – 68,1%) и специфичность (среднее – 64,9%) CDQ, COPD-PS и LFQ при скрининге ХОБЛ [31].

Таблица 6. Чувствительность и специфичность некоторых опросников, рекомендованных ERS к использованию врачами первичного звена здравоохранения [30]

Вопросник	Порог чувствительности, (баллы)	Чувствительность, %	Специфичность, %
COPD Diagnostic Questionnaire (CDQ)	19	67,5	68,4
	17	75,6	57,5
SBQI COPD in Smokers		80,4	72,0
COPD-PS (COPD-PSTM)	5	75,6	58,0
LFQ	16	76,6	67,3
	18	85,7	49,3

Вопросники для скрининга и диагностики бронхиальной астмы

Несмотря на то, что стандартизированные для БА опросники играют важную роль в эпидемиологических исследованиях, не следует переоценивать их значение. Это связано со сложностью должной интерпретации имеющихся респираторных симптомов. Значительное распространение получили вопросники, перечисленные ниже.

Вопросник Международного союза борьбы с туберкулезом и легочными заболеваниями (*International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Bronchial Symptoms Questionnaire* – IUATLD) был предложен в 1984 г. [16]. К сожалению, при сопоставлении результатов опросника с диагнозом БА на основании данных клинического осмотра чувствительность его оказалась достаточно невысокой – 36% (7–80%), а специфичность – 94% (74–100%) [17]. Позднее некоторые вопросы из IUATLD были включены в анкеты BMRC (версия 1986 г.) и ECSC (версия 1987 г.).

Вопросники ECHRS (*European Community Respiratory Health Survey*), разработанные в Европейском Союзе специально для проведения эпидемиологических исследований по БА, претерпели несколько изменений [32]. Первая версия, ECHRS I, была разработана в начале 1990-х гг. для многоцентрового исследования, охватившего 56 центров из 25 стран и > 200 тыс. молодых пациентов в возрасте 25–44 лет. Этот вариант включал в себя 58 вопросов, затрагивающих анамнестические факторы риска развития БА, атопический анамнез, наличие аэрополлютантов и вредных привычек, респираторные и назальные симптомы, потребность в медикаментозной (в т. ч. бронходилатирующей и глюкокортикостероидной) терапии. Вторая волна исследования ECHRS II развернулась в 1998–2002 гг., и появившаяся в итоге версия содержала уже 98 вопросов. Новый протокол охватил более 10 тыс. молодых людей из 29 центров 14 европейских стран. Третий вариант, ECHRS III, представляет собой проспективное исследование более 10 тыс. взрослых, впервые отобранных в 1992–1994 гг. в ECHRS I, и направлен на изучение динамики состояния, легочной функции и аллергического статуса у ранее анкетированных пациентов, а также на выявление связи гендерных особенностей, увеличения массы тела, физических упражнений, профессиональных факторов с эволюцией заболевания на протяжении 20 лет. В рамках этого исследования развернуто несколько вопросников, в т. ч. основная (69 вопросов) и короткая (20 вопросов) анкеты, анкета респираторного здоровья (16 вопросов), опросник качества сна (5 вопросов) и др.

Вопросник ASQ (*Asthma Screening Questionnaire*), представленный в табл. 7, предложен в 2010 г. в США и представляет собой удобную анкету из 6 вопросов [33]. Он направлен на выявление специфических симптомов заболевания и продемонстрировал высокую чувствительность и специфичность у больных БА (соответственно 64–100 и 72–100% при общем балле ⩾ 4).

Таблица 7. Вопросник ASQ (Asthma Screening Questionnaire)

Вопросы	Баллы
1. Вы кашляете больше, чем обычный человек?	2
2. Вы отмечаете кашель, исходящий в основном из груди, а не из горла?	2
3. Наблюдается ли у Вас ухудшение следующих симптомов, когда Вы ложитесь спать: • кашель; • заложенность в груди; • хрипы; • одышка? (Каждый симптом = 1 балл)	1–4
4. Наблюдается ли у вас ухудшение следующих симптомов после упражнений или физической активности: • кашель; • заложенность в груди; • хрипы; • одышка? (Каждый симптом = 1 балл)	1–4
5. Наблюдается ли у вас ухудшение следующих симптомов после смеха или плача: • кашель; • заложенность в груди; • хрипы; • одышка? (Каждый симптом = 1 балл)	1–4
6. Наблюдается ли у Вас ухудшение следующих симптомов после разговора по телефону: • кашель; • заложенность в груди; • хрипы; • одышка? (Каждый симптом = 1 балл)	1–4

Вопросник **SBQD COPD and Asthma** (*Symptom-Based Questionnaire for Differentiating COPD and Asthma*) был создан для проведения дифференциальной диагностики ХОБЛ и БА [34]. Данная анкета была предложена в ходе рандомизированного совместного исследования (Великобритания и штат Колорадо, США), направленного на оценку валидности 52 вопросов для дифференциальной диагностики этих заболеваний. В исследование были включены 597 пациентов старше 40 лет с анамнестическими данными о предшествующей обструкции дыхательных путей или получавших лекарственную терапию по поводу респираторных заболеваний за последний год. В финальную редакцию вошли 9 статистически значимых пунктов: возраст; количество пачколет курения; ухудшающийся со временем кашель; госпитализации, связанные с проблемами с дыханием; нарастающая одышка; количество мокроты; простуда, опускающаяся в грудную клетку; лечение, связанное с проблемами с дыханием. Международная группа экспертов по респираторным заболеваниям

Таблица 8. Вопросник BQ (Basic Questionnaire for screening of Asthma in Children)

Вопросы	Варианты ответов
1. Были ли у вашего ребенка хрипы или свистящее дыхание в грудной клетке в последние 12 месяцев?	Да/нет
2. Просыпался ли Ваш ребенок ночью из-за кашля в течение последних 12 месяцев?	Да/нет
3. Возникали ли у Вашего ребенка кашель, свистящее дыхание или одышка на фоне физических упражнений или активности, побуждавшие его прекратить эту активность, в любое время за последние 12 месяцев?	Да/нет
4. Когда ваш ребенок простужен, кашель обычно длится дольше 10 дней?	Да/нет

Таблица 9. Сравнительные характеристики чувствительности и специфичности различных скрининговых вопросников по бронхиальной астме

Вопросник	Порог чувствительности, баллы	Чувствительность, %	Специфичность, %
IUATLD Questionnaire		36 (7–80)	94 (74–100)
Вопросники ECHRS I, II, III	N/A	N/A	N/A
Asthma Screening Questionnaire (ASQ)	4	64–100	72–100
Symptom-Based Questionnaire for Differentiating COPD and Asthma (SBQD COPD and Asthma)	N/A	72,0	82,7
ISAAC	N/A	85,0	81,0
BQ for Screening Children Asthma	N/A	23,4–74,5	59,1–76,2

Примечание: N/A – не определено.

рекомендовала этот опросник к применению в первичной амбулаторной помощи. В отличие от других опросников, он удобен для дифференциального диагноза ХОБЛ с другими хроническими обструктивными заболеваниями бронхов. Чувствительность и специфичность данного инструмента составили 72,0 и 82,7% соответственно.

Отдельную категорию представляют вопросники для скрининга БА в детской популяции: ISAAC (*International Study of Asthma and Allergy in Childhood*), GINA *questionnaire*, BQ (*Basic Questionnaire for screening of Asthma in Children*), CHART (*Symptom-Based Tool for Screening of Children at High Risk of Preschool Asthma*). Безусловно, важнейшей задачей педиатрической службы является выявление детей, имеющих признаки атопической предрасположенности и гиперреактивности дыхательных путей. Это объясняет широкий спектр предложенных и разрабатываемых диагностических анкет, которые предназначены для заполнения родителями. Одним из заслуживающих интереса является Базовый вопросник для скрининга астмы у детей (BQ), состоящий из 4 вопросов [35] и представленный в табл. 8.

По мнению авторов, этот несложный в заполнении вопросник характеризуется высокой чувствительностью (до 74,5% по отдельным вопросам) и специфичностью (до 76,2%) при скрининге БА у детей в возрастной группе 5–15 лет.

В табл. 9 сведены сравнительные характеристики чувствительности и специфичности различных скрининговых вопросников по БА.

Вопросники для скрининга и диагностики интерстициальных заболеваний легких

В настоящее время отсутствуют валидированные вопросники для скрининга и диагностики интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ). Особый интерес вызывает комплексная анкета, предложенная Американским колледжем пульмонологов (ACCP) и благотворительным фондом *The Chest Foundation* (табл. 10). Она получила название *ILD Patient Questionnaire* (Опросник для пациентов с ИЗЛ) и состоит из 22 вопросов, разделенных на 5 блоков: здоровье, путешествия, семейный анамнез, лекарственная терапия, дом и работа [36].

Вопросники для скрининга и диагностики нарушений дыхания во время сна

В настоящее время предложен ряд интересных скрининговых вопросников для выявления

Таблица 10. Опросник ILD Patient Questionnaire

Вопросы
1. Как часто Вы кашляете?
2. Как давно Вы кашляете?
3. Кашляете ли Вы ночью?
4. Является ли Ваш кашель продуктивным (с мокротой, кровью)?

Таблица 10 (окончание)

Вопросы
5. Выберите пункт, характеризующий обстоятельства возникновения у Вас одышки: • напряженные упражнения; • быстрая ходьба или подъем; • медленная ходьба, требующая остановок; • медленная ходьба, требующая остановок через каждые несколько минут или 90 м; • одевание и попытки выйти из дома
6. Говорил ли Вам когда-либо врач о наличии у Вас различных сопутствующих заболеваний? (Если да, то о каких)
7. Отмечали ли Вы какие-либо симптомы из перечисленных ниже: • потеря веса; • затруднение глотания; • изжога или рефлюкс; • сухость глаз или сухость во рту; • сыпь или изменения кожи; • отек стопы или ноги; • чувствительность к свету; • синяки; • язвы на руках или во рту; • боль в груди; • боль в суставах или их припухлость?
8. Вы когда-нибудь курили, вдыхали или вводили наркотики для развлечения?
9. Выкурили ли вы 100 сигарет (5 пачек) или больше в своей жизни?
10. Есть ли у кого-нибудь из ваших бабушек и дедушек, родителей, братьев, сестер, тетей, дядей, двоюродных братьев или детей следующие заболевания легких: • эмфизема легких; • хроническая обструктивная болезнь легких; • бронхиальная астма; • саркоидоз; • муковисцидоз; • легочный фиброз; • гиперчувствительный пневмонит?
11. Жили ли Вы в старом доме в течение последних 10 лет?
12. Есть ли в вашем нынешнем или прошлом доме или на рабочем месте что-либо (кто-либо) из перечисленного: • увлажнитель; • сауна; • гидромассажная ванна (джакузи); • источник протечки воды; • животные; • птицы?
13. Проходили ли Вы когда-нибудь рентгенографию или компьютерную томографию грудной клетки?
14. Где Вы раньше жили? Если это другие страны, укажите их
15. Жили или работали ли Вы в среде, где могли подвергаться воздействию сильного дыма или пыли?
16. Каков ваш производственный анамнез (род занятий, продолжительность, контакт с различными веществами)?
17. Работали ли Вы когда-нибудь по следующим профессиям: работник фермы, художник, пескоструйщик, монтажник труб, автомеханик, сварщик, изолятор, работник на винограднике, плотник, лаборант, грузчик?
18. Работали ли Вы когда-либо в следующих местах: шахтах, карьере, на целлюлозном комбинате, в пекарне, на литейном заводе, железной дороге, бумажной фабрике, в плавильном цехе, на заводе по производству пластика, на строительстве тоннеля?
19. Сталкивались ли Вы когда-либо со следующими факторами на работе / дома / в другом месте: животные и корма, выращивание растений, ведение сельского хозяйства, обработка металлов, горные породы, иные виды производства?
20. Перечислите любые другие необычные воздействия, которые, по Вашему мнению, могут быть связаны с заболеванием легких
21. Были ли у Вас какие-либо из следующих проблем со здоровьем: пневмоторакс, нарушение свертываемости крови, васкулит, болезнь Рейно, ревматологические заболевания (включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку, склеродермию, смешанные заболевания соединительной ткани, синдром Шегрена, болезнь Вегенера, полимиозит или дерматомиозит, болезнь Беше, анкилозирующий спондилоартрит), заболевание кишечника (включая болезнь Крона, язвенный колит, первичный билиарный цирроз, целиакию или болезнь Уиппла)?
22. Каков Ваш медикаментозный анамнез (нестероидные противовоспалительные средства, антибиотики, препараты для лечения сердечно-сосудистых, неврологических, желудочно-кишечных, онкологических и других заболеваний)?

Таблица 11. Берлинский опросник

Вопросы
1. Вы храпите?
2. Если Вы храпите, то насколько громок Ваш храп?
3. Как часто Вы храпите?
4. Ваш храп мешает окружающим людям?
5. Кто-нибудь замечал, что Вы перестаете дышать во сне?
6. Как часто Вы чувствуете утомленность или усталость после сна?
7. Во время бодрствования Вы чувствуете усталость, вялость, разбитость?
8. Вы когда-нибудь засыпали за рулем? Если да, то как часто это случалось/случается? (В этом вопросе баллы не учитываются)
9. Страдаете ли Вы гипертонической болезнью?
10. Рассчитайте Ваш ИМТ (индекс массы тела) по формуле: ИМТ = масса тела (кг) : рост в квадрате ($см^2$)

нарушений сна и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). Наибольшее применение нашли следующие из них.

Берлинский вопросник (*Berlin questionnaire* – BQ) был предложен группой семейных врачей и сомнологов на конференции в 1998 г. в Берлине. Он специально разработан для скрининга СОАС и состоит из 3 групп вопросов, оценивающих наличие храпа во время сна, ощущения сонливости или усталости при пробуждении, ожирения или артериальной гипертензии в анамнезе (табл. 11). 10 вопросов разделены на 3 категории (в категорию I входят 1–5-й вопросы, в категорию II – 6–8-й, в категорию III – 9- и 10-й вопросы). Затем по совокупности положительных либо отрицательных ответов оценивают каждую конкретную категорию. При положительном значении $\geqslant 2$ категорий выносят заключение о высокой вероятности СОАС. Всего одна положительная категория или полное отсутствие свидетельствуют о низком риске СОАС [37].

Шкала STOP-BANG (STOP-BANG *Score*) названа так по первым буквам слов, с которых начинаются категории вопросов (табл. 12).

Опросник STOP-BANG включает 2 части: 1) 4 основных вопроса (STOP), связанных с храпом, усталостью, остановками дыхания во сне и высоким артериальным давлением; 2) 4 дополнительных вопроса (BANG), касающихся индекса массы тела (ИМТ), возраста, окружности шеи и пола. За каждый ответ «да» присваивается 1 балл; сумма баллов варьируется от 0 до 8. Результат в $\leqslant 2$ баллов свидетельствует о низком риске, 3–4 балла – о промежуточном риске, $\geqslant 5$ – о высоком риске наличия СОАС. В ряде исследований была продемонстрирована достаточно высокая чувствительность и сильная корреляция результатов вопросника STOP-BANG с данными полисомнографии [38]. Это позволило внедрить данную анкету, в частности, в анестезиологии при подготовке больных с высоким риском СОАС к оперативным вмешательствам. Разработка стратегии «респираторной» предоперационной подготовки у больных с ожирением с учетом данных скрининга STOP-BANG представляется перспективным направлением в рамках мультидисциплинарного подхода к лечению.

Шкала сонливости Эпворта (*Epworth sleepiness scale*) [39] была представлена в 1991 г. доктором *Мюрреем Джонсом* из больницы Эпворт в Мельбурне (Австралия). Она используется для оценки степени тяжести дневной сонливости и представляет собой группу из 8 вопросов с градацией ответов от отрицательного до крайне выраженного положительного. Ответы оцениваются в баллах, в зависимости от суммы которых интерпретируется результат. Пограничное количество баллов, требующее консультации сомнолога, – 10.

В табл. 13 приведены сравнительные данные чувствительности и специфичности основных анкет для скринингового исследования СОАС [40]. Однако при схожей чувствительности и специфичности Берлинский опросник, по сравнению с другими, обладает большей специфичностью для выявления пациентов с тяжелым СОАС. Это позволяет рассматривать его как наиболее оптимальный инструмент, так как именно при данной степени тяжести СОАС повышается риск сердечно-сосудистых осложнений.

Таблица 12. Шкала STOP-BANG (STOP-BANG Score)

Категория	Вопросы
Snoring (храп)	Громко ли Вы храпите (достаточно громко, чтобы Вас было слышно через закрытую дверь спальни)?
Tired (усталость)	Чувствуете ли Вы в течение дня усталость, слабость или дневную сонливость?
Observed (остановка)	Кто-нибудь отмечал у Вас (или Вы сами) остановки дыхания во сне?
Pressure (давление)	Повышается ли у вас артериальное давление или лечитесь ли Вы от гипертонии?
BMI (ИМТ)	Ваш индекс массы тела (ИМТ) более 35 $кг/м^2$?
Age (возраст)	Вы старше 50 лет?
Neck (шея)	Окружность Вашей шеи более 40 см?
Gender (пол)	Вы мужского пола?

Таблица 13. Сравнительные данные чувствительности и специфичности основных анкет для скринингового исследования синдрома обструктивного апноэ сна

Анкета	Специфичность, %	Чувствительность, %		
		Легкое течение СОАС	Среднетяжелое течение СОАС	Тяжелое течение СОАС
Шкала сонливости Эпворта (порог 7–10 баллов)	78	0	77	75
STOP-BANG	67	60	89	100
Берлинский вопросник	67	40	86	100

Примечание: СОАС – синдром обструктивного апноэ сна.

Вопросники для скрининга постковидного синдрома

В настоящее время существует несколько вопросников, опирающихся на набор ключевых симптомов у пациентов с постковидным синдромом (ПКС; *Post-COVID Condition Core Outcomes*), предложенный Международным дельфийским консенсусом в составе 1 535 участников из 71 страны [65].

Эти вопросники можно условно разделить на анкеты, предназначенные:

- для исследования функциональной активности пациентов с проявлениями ПКС (*Post-COVID Functional Scale* – PCFS) [66];
- комплексной оценки симптомов ПКС, функциональной активности пациентов и общей оценки самочувствия (*COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Screening Tool* – C19-YRS) [67], Российский вопросник для первичной самооценки здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (рекомендации междисциплинарного совета экспертов) [68]).

Йоркширская шкала C19-YRS представляет собой анкету из 22 вопросов (в модифицированной версии – 17), позволяющих оценить выраженность ключевых синдромов ПКС до COVID-19 и на момент опроса. Вопросы разделены на 4 блока (выраженность симптомов, функциональные ограничения, дополнительные симптомы, общее состояние) и оцениваются по 10-балльной системе. Максимальное количество набранных баллов составляет 220, что соответствует наибольшей выраженности ПКС.

Отечественный вопросник представляет собой качественную анкету из 14 анкет (4 – общий раздел и скрининговая анкета Всемирной медицинской ассоциации, 3 – болезни органов дыхания, 3 – болезни сердечно-сосудистой системы, 2 – неврологические и психические нарушения, 1 – эндокринные, 1 – кожные проявления). Этот инструмент разработан междисциплинарным советом экспертов под руководством акад. РАН, проф. *А.Г. Чучалина*. Данный вопросник представляет собой сочетание ранее валидированных и инновационных анкет и предназначен для самостоятельного заполнения пациентом перед прохождением диспансеризации. Вопросы предполагают дихотомические ответы («да» или «нет») и позволяют пациенту и врачу выделить наиболее типичные клинические проявления ПКС.

Вопросники и шкалы для оценки выраженности респираторных симптомов

Инструменты для оценки выраженности одышки

Одним из наиболее удобных в использовании и универсальных является **mMRC** – Модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета (табл. 14). Сегодня он представляет собой шкалу, состоящую из 5 утверждений о связи степени выраженности одышки анкетируемого с физической активностью. Начиная с 2011 г. mMRC становится опросником, рекомендуемым GOLD (*Глобальной инициативой по хронической обструктивной болезни легких*) опросником для отценки тяжести и динамики ХОБЛ. Продемонстрирована высокая чувствительность этого опросника и корреляция получаемых данных с результатами других анкет, используемых у больных ХОБЛ (CAT, Опросник госпиталя Святого Георгия) [41]. Продемонстрирована корреляция между оценкой выраженности одышки по шкале mMRC и результатами 6-минутного шагового теста [42], показателями функционального состояния легких по данным спирометрии [43], структурными изменениями стенки бронхов вплоть до их 6-го порядка, визуализируемыми при трехмерной компьютерной томографии [44]. Зачастую вопросник mMRC используют в сочетании со Шкалой субъективной оценки переносимости физической нагрузки Борга, особенно для оценки влияния респираторного заболевания на качество жизни, эффективность проводимой терапии и т. д.

В то же время некоторые авторы полагают, что коррелятивная связь между mMRC и исходным индексом одышки (BDI) недостаточно сильна, поэтому эти две шкалы не являются взаимозаменяемыми [45]. При легкой и умеренно выраженной одышке mMRC может недостаточно точно отражать физиологическое состояние дыхательных путей [46].

Диаграмма потребности в кислороде (рис. 1) представляет собой 10-сантиметровую вертикальную линию, вдоль которой расположены виды физической активности в порядке увеличения потребности в кислороде – от состояния полного покоя (сон) до ходьбы в гору в быстром темпе [47]. Пациента просят отметить уровень физической активности, вызывающий одышку. Расстояние в миллиметрах

Таблица 14. Модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета mMRC

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке
1	Легкая	Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму
2	Средняя	Из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди моего возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе
3	Тяжелая	Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м, или после нескольких минут ходьбы по ровной местности
4	Очень тяжелая	У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь

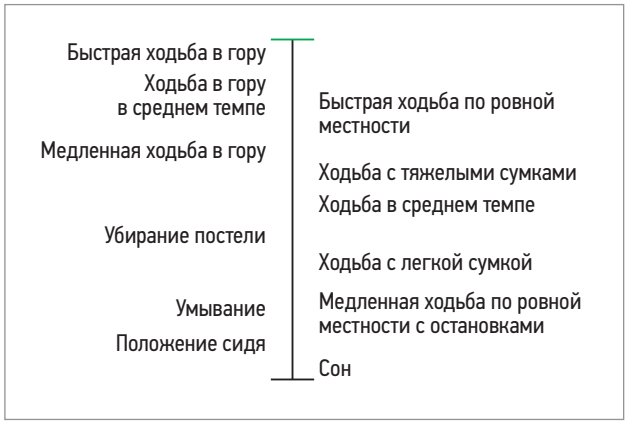


Рис. 1. Диаграмма потребности в кислороде

от нижней точки линии до отметки представляет собой балльную оценку одышки [48].

Более точной и чувствительной является **шкала исходного индекса одышки – BDI** (*Baseline Dyspnea Index*) [49]. Она была предложена в 1984 г. *D. Mahler* и включает оценку функциональных нарушений, трудностей в выполнении повседневных задач и степени необходимых усилий. Каждый из этих показателей оценивается от 0 (выраженное проявление) до 4 баллов (отсутствие изменений). Таким образом, сумма баллов по шкале BDI может составить от 0 (максимальная выраженность одышки) до 12 (нет одышки). Кроме величины нагрузки, оцениваются функциональное ухудшение (степень трудности выполнения повседневных физических задач) и величина усилия, необходимого для выполнения этих видов нагрузки; оценка проводится исходно и в динамике. Дополнением шкалы BDI является эволютивная **шкала динамического индекса одышки – TDI** (*Transition Dyspnea Index*). С ее помощью оценивают изменение указанных выше показателей по сравнению с исходным уровнем: от –3 баллов (выраженное ухудшение) до 3 баллов (выраженное улучшение), т. е. общая оценка может составлять от –9 до 9 баллов. Эта шкала позволяет судить о динамике одышки на фоне лечения. Оценка по шкалам BDI/TDI достаточно проста и занимает всего 3–4 мин.

Тест оценки одышки по 10-балльной **Шкале субъективной оценки переносимости физической нагрузки** (шкале Борга, 1982 г.) [50]. Изначально автор шкалы, *G. Borg*, предложил 20-балльную градацию со словесным описанием как возможный метод измерения интенсивности ощущаемой нагрузки. Первоначальная шкала Борга содержит 15 позиций от 6 до 20 баллов, она была разработана для измерения физического напряжения. Оценка 6 соответствует отсутствию нагрузки (например, в состоянии покоя), а 20 – максимальной нагрузке (табл. 15).

В дальнейшем шкала Борга была модифицирована в 10-балльную Шкалу субъективной оценки одышки в зависимости от физического усилия (рис. 2).

Таблица 15. Шкала субъективной оценки переносимости физической нагрузки (шкала Борга, 1982 г.)

Уровень нагрузки		Ощущения
6	Вообще без усилия	Очень просто. Без усилия. Нормальное дыхание. Нет чувства усилия в руках или ногах
7	Крайне легко (7,5)	
8		
9	Легко	Небольшое усилие. Дыхание глубже. Возникает ощущение, что мышцы работают
10		
11	Трудновато	Среднее усилие. Дыхание учащенное и углубленное
12		
13		Чувствуется мышечная работа. Можно слегка вспотеть. Немного трудно говорить из-за частого дыхания
14	Тяжело	Тяжелая работа. Одышка еще позволяет говорить. Чувствуется, как сильно бьется сердце. Потоотделение ++
15		
16		
17	Очень тяжело	Очень тяжелая работа. Очень трудно говорить. Сильная одышка. Мышцы болят. Чувство напряжения в груди. Потоотделение +++
18		
19	Крайне тяжело	
20	Максимальное усилие	



Рис. 2. Модифицированная шкала Борга

Инструменты для оценки выраженности кашля

Субъективная оценка кашля может быть как качественной – при опросе больного (есть кашель или нет), так и выполняемой с помощью количественных методик. Последние включают визуальную аналоговую шкалу выраженности кашля (ВАШ), Шкалу оценки дневного и ночного кашля (или Балльную оценку кашля – БОК), дневник тяжести кашля (*Cough Severity Diary* – CSD), Лестерский опросник по кашлю (*Leicester Cough Questionnaire* – LCQ), опросник качества жизни при кашле (*Cough-Specific Quality of Life Questionnaire* – CQLQ). Менее известны опросники *Cough Severity Score* (CSS) и *Cough Severity Diary* (CSD), предназначенные для оценки выраженности и частоты кашля, а также его влияния на качество жизни. Эти субъективные методы оценки просты и имеют определенную значимость, так как позволяют получить информацию о влиянии кашля на качество жизни пациента [51]. Наиболее достоверным из субъективных методов является, по-видимому, опросник LCQ, способный дать наиболее приближенную к фактической информацию.

К наиболее простым субъективным количественным методам, позволяющим судить о выраженности кашля, относятся ВАШ и БОК.

ВАШ позволяет субъективно оценивать выраженность кашля по 10 см линейке, на которой 0 см соответствует отсутствию признака, а 10 см – выраженному кашлю, приводящему к резкому снижению физической активности. Преимуществом этого метода является его простота, приемлемость и удобство для регистрации динамики симптома в процессе лечения. Недостаток ВАШ – невозможность сравнения субъективных ощущений различных пациентов. Удачен опыт применения ВАШ в качестве показателя исхода заболеваний, проявляющихся кашлем. Согласно данным исследований, установлена достоверная корреляция оценки кашля по ВАШ с качеством жизни, но отсутствует корреляция с объективным показателем чувствительности кашлевого рефлекса [52].

БОК, или Шкала оценки дневного и ночного кашля (*Cough Symptoms Score* – CSS) демонстрирует бóльшую, по сравнению с ВАШ, коррелятивную связь с объективными показателями [53]. Этот инструмент представлен в табл. 16.

В связи с высокой распространенностью хронического кашля существует необходимость в количественной оценке данного симптома и его влияния на качество жизни. С этой целью в Великобритании был разработан **Лестерский опросник LCQ** – краткий, легкий в применении и хорошо валидизированный [54]. Он состоит из 19 пунктов и 3 разделов (физического, психологического и социального), оценивающих влияние кашля на качество жизни в течение 2 последних недель. Изначально опросник предназначался для пациентов с хроническим кашлем, но затем в ряде исследований были доказаны его достоверность и надежность при ХОБЛ, бронхоэктазах, остром кашле [55]. LCQ характеризуется высокой внутренней согласованностью (коэффициент α Кронбаха 0,79–0,89), хорошей воспроизводимостью и чувствительностью. Несмотря на то, что целью данной анкеты является в конечном итоге оценка качества жизни, она может служить хорошим инструментом для оценки выраженности кашля, в особенности первый раздел.

Таблица 16. БОК (Балльная оценка кашля)

Баллы	Дневное время	Ночь
0	Отсутствие кашля в течение дня	Отсутствие кашля ночью
1	Кашель в течение одного короткого периода	Кашель только при пробуждении
2	Кашель ≥ 2 коротких периодов	Пробуждение один раз ночью или раннее пробуждение из-за кашля
3	Частый кашель, не мешающий заниматься обычной дневной деятельностью	Частые пробуждения из-за кашля
4	Частый кашель, который мешает обычной дневной деятельности	Частый кашель бóльшую часть ночи
5	Мучительный кашель бóльшую часть дня	Мучительный кашель, мешающий сну

Комбинированные вопросники для оценки выраженности кашля, одышки и продукции мокроты

Одной из наиболее перспективных на сегодняшний день является **шкала BCSS** (*Breathlessness, Cough and Sputum Scale*), состоящая из 3 вопросов с 5 вариантами ответа, позволяющих оценить кашель, одышку и мокроту (табл. 17). BCSS разработана, чтобы удовлетворить потребность в точном и удобном инструменте, который позволяет в динамике оценить респираторные симптомы, в частности, при обострении ХОБЛ и эффективность терапии в клинических исследованиях. Результаты ряда работ свидетельствуют, что среднее снижение результата BCSS на 1 балл соответствует значительному понижению тяжести симптомов.

Как продемонстрировала работа *N.K. Leidy et al.* с участием 3 643 пациента [57] и результаты 3 международных исследований, данные о ежедневных симптомах пациентов, оцененные с помощью BCSS и проконтролированные данными клинического наблюдения и изучением функции внешнего дыхания, оказались чувствительными и могли бы быть полезными при проведении обсервационных и контролируемых клинических исследований при ХОБЛ. Изменение оценки по BCSS на $\geqslant$ 1 балл свидетельствовало о значительном улучшении симптомов, примерно на 0,6 балла – об умеренной эффективности терапии, а при 0,3 балла изменения считались незначительными. В проспективном перекрестном когортном исследовании *R. DeVries et al.* на выборке из 168 пациентов была продемонстрирована высокая чувствительность (83–94%) и специфичность (49–68%) вопросника BCSS при обострении ХОБЛ [58]. Таким образом, по мнению отечественных исследователей, вопросник BCSS может быть рекомендован в качестве референсной анкеты при обострении ХОБЛ [56].

Шкала CASA-Q (*Cough and Sputum Assessment Questionnaire*) представляет собой валидированный инструмент для оценки кашля и мокроты и их влияния на качество жизни пациента с ХОБЛ и/или ХБ. Она содержит в общей сложности 20 пунктов на 5-ступенчатой шкале, распределенных по 4 областям: симптомы кашля, влияние кашля, симптомы мокроты и воздействие мокроты. Все пункты пересчитываются с 1–5 до 0–4, а затем оцениваются в обратном порядке, так что лучшие ответы имеют более высокие баллы. Четыре домена имеют диапазон от 0 до 100, где более высокие баллы связаны с меньшим количеством симптомов, а также меньшим воздействием из-за кашля или мокроты [59]. В одном из недавно опубликованных исследований данный вопросник был с успехом применен для оценки выраженности симптомов у больных идиопатическим легочным фиброзом [60].

Инструменты оценки бронхообструктивного синдрома

Существует несколько удобных в использовании анкет, помогающих оценить тяжесть бронхообструктивного синдрома (БОС), однако все более широкое применение находит **вопросник RSQ** (*Respiratory Symptoms Questionnaire*). Он включает в себя 4 вопроса, которые относятся к проявлениям БОС в течение 4 нед., предшествующих анкетированию. Пациент может дифференцировать каждый ответ по 5-балльной системе: от 0 до 4 баллов по нарастанию симптоматики (табл. 18).

Для валидации этой анкеты из массива более крупного исследования NOVELTY авторами анкеты после рандомизации были отобраны 1 530 пациентов

Таблица 17. Вопросник BCSS (Breathlessness, Cough and Sputum Scale) (по Авдеев С.Н. и др., 2017 [56])

Насколько трудным было ваше дыхание сегодня?	0 = нет: никаких проблем
	1 = легкие нарушения: заметно во время высокой нагрузки (например, бег)
	2 = средние нарушения: во время легкой нагрузки (например, уборка постели)
	3 = значительные нарушения: во время умывания и одевания
	4 = тяжелые нарушения: почти постоянные, присутствовали даже в покое
Как вы оцениваете свой кашель сегодня?	0 = нет: никаких проблем
	1 = редкий: отдельные эпизоды
	2 = эпизодический: реже, чем один раз в час
	3 = частый: один раз в час и чаще
	4 = почти постоянный: нет временных промежутков, свободных от кашля
Насколько выраженными были ваши проблемы с мокротой сегодня?	0 = нет: никаких проблем
	1 = легкие нарушения: редко вызывали проблемы
	2 = средние нарушения: заметные проблемы
	3 = значительные нарушения: вызывали значительные проблемы
	4 = тяжелые нарушения: почти постоянные проблемы

Таблица 18. Вопросник Respiratory Symptoms Questionnaire (RSQ) (по Karlsson N. et al., 2020 [61])

На протяжении последних 4 недель:	
Как часто Вы отмечали нехватку воздуха, свистящее дыхание, кашель и/или стеснение в груди в течение дня?	0–4
Как часто Вы использовали ингалятор с симптоматической целью (быстродействующий ингалятор) в ответ на появление одышки, свистящего дыхания, кашля и/или стеснения в груди?	0–4
Насколько ограниченной была Ваша активность в результате одышки, хрипов, кашля и/или стеснения в груди?	0–4
Как часто Вы просыпались ночью из-за нехватки воздуха, хрипов, кашля и/или стеснения в груди?	0–4

(510 – с ХОБЛ, 510 – с БА, 510 – с сочетанием БА и ХОБЛ). Была продемонстрирована высокая внутренняя согласованность и воспроизводимость вопросника у пациентов всех 3 групп. Результаты RSQ коррелировали с данными заполнения других анкет, включая SGRQ и ACT. В то же время была выявлена более слабая корреляция между шкалой одышки RSQ и mMRC, а также между RSQ и визуальной аналоговой шкалой EuroQoL (EQ VAS).

Нарушения дыхания во время сна

Вероятно, наиболее информативным вопросником, позволяющим оценить выраженность нарушений дыхания во сне, является **Питтсбургский опросник на определение индекса качества сна** (PSQI) [62]. Он представляет собой шкалу самооценки качества сна из 24 пунктов; 19 отдельных элементов генерируют 7 т. н. компонентных баллов: субъективное качество сна, латентность сна, продолжительность сна, привычную эффективность сна, нарушения сна, использование снотворных и дневную дисфункцию сна. Сумма для этих 7 компонентов дает один общий балл – индекс качества сна. Значение общего балла > 5 расценивается как подтверждение плохого качества сна. Интегральная оценка PSQI, превышающая 5 баллов, дает диагностическую чувствительность 89,6% и специфичность 86,5 % ($p \leqslant 0{,}001$) при сопоставлении выборок [63].

В отечественной клинической практике используется **анкета балльной оценки субъективных характеристик сна,** предложенная *Я.И. Левиным* (1995) и апробированная в ходе многочисленных клинических исследований [64]. Она включает следующие характеристики, оцениваемые по 5-балльной системе:

- время засыпания (от «мгновенно» (5 баллов) до «очень долго» – 1 балл);
- продолжительность сна (от «очень долгий» (5 баллов) до «очень короткий» – 1 балл);
- количество ночных пробуждений (от «нет» (5 баллов) до «очень часто» – 1 балл);
- качество сна (от «отлично» (5 баллов) до «очень плохо» – 1 балл);
- количество сновидений (от «нет» (5 баллов) до «множественные и тревожные» – 1 балл);
- качество утреннего пробуждения (от «отлично» (5 баллов) до «очень плохо» – 1 балл).

Максимальная суммарная оценка составляет 30 баллов. Как было показано в проведенных исследованиях, нормой является сумма ⩾ 22 балла, при значениях 19–21 балл результат оценивается как пограничный, а показатель < 19 баллов свидетельствует о неблагополучии, наличии инсомнии. Эта анкета также удобна для динамической оценки эффективности воздействия лекарственных и нелекарственных методов лечения нарушений сна.

Заключение

Скрининговые и симптоматические вопросники в области респираторной медицины, получившие свое развитие с 1950-х гг., сегодня занимают важнейшее место в диагностическом алгоритме бронхолегочных заболеваний. Некоторые из них – mMRC, шкала Борга, опросник CDQ и др. – стали незаменимыми инструментами скрининга, характеризующимися высокими чувствительностью и специфичностью.

Использование вопросников является, по-видимому, наиболее простым, удобным и дешевым методом скрининга бронхолегочных заболеваний, нашедшим широкое применение в эпидемиологических исследованиях. Во многих случаях они позволяют выделить группы риска пациентов, которым на последующем этапе могут быть проведены углубленные обследования с целью подтверждения диагноза. В то же время вопросники во многом зависимы от внимания и понимания респондентом смысловых нюансов задаваемых вопросов, риска «смещения» ответов под влиянием окружающих и уступают по своей чувствительности методам объективной диагностики, таким как функциональные и лабораторные тесты.

Вопросники, в особенности оценивающие выраженность симптомов, также широко применяются на первом этапе диагностического алгоритма многих бронхолегочных заболеваний, в частности ХОБЛ, БА и СОАС, позволяя врачу сформировать представление об обстоятельствах возникновения этих симптомов, их тяжести, способах купирования, влиянии на качество жизни. Результаты этих анкет служат основой для последующего объективного обследования пациента с применением лабораторных и инструментальных методов.

Продолжается разработка новых вопросников, в частности диагностических анкет по выявлению нарушений дыхания во время сна, в постковидный период и др. Процедура практического внедрения опросников требует строгой стандартизации и валидации в различных популяциях, оценки чувствительности и специфичности, простоты и удобства

в применении. Новыми тенденциями в проведении эпидемиологических исследований становятся рассылки анкет через электронную почту и онлайн-анкетирование, интерактивные опросы через интернет-каналы, видеоопросники и другие формы опросов респондентов.

Литература

1. https://www.med-technews.com/news/Digital-in-Healthcare-News/research-outlines-need-for-improvement-with-online-symptom-c/.

2. Абуова Г.Т., Токтибаева Г.Ж., Кантемиров М.Р., Омарова А.О., Шайздина Ф.М. Эпидемиологический анализ как метод научных исследований в медицинском образовании // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2.; URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=24299.

3. Драпкина О.М., Самородская И.В. Скрининг: терминология, принципы и международный опыт. Профилактическая медицина. 2019;22(1):90-97. https://doi.org/10.17116/profmed20192201190.

4. US Commission on Chronic Illness (1957). Chronic Illness in the US. Vol. I.Prevention of Chronic Illness. Cambridge, Mass: Harvard University Press [internet]. http://www.hup.harvard.edu/catalog.php?isbn=9780674497474.

5. Большая медицинская энциклопедия. http://бмэ.орг/index.php/СКРИНИНГ.

6. Чучалин А.Г., Халтаев Н.Г., Абросимов В.Н., Котляров С.Н., Мартынов А.В. Оценка распространенности респираторных симптомов и возможности скрининга спирометрии в диагностике хронических легочных заболеваний. Пульмонология. 2010;(2):56-61. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-2-56-61.

7. Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn AS, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. Br Med J 1959; 2:257–266.

8. https://www.ukri.org/councils/mrc/facilities-and-resources/find-an-mrc-facility-or-resource/mrc-dyspnoea-scale/.

9. https://www.ukri.org/wp-content/uploads/2021/11/MRC-291121-QuestionnaireOnRespiratorySymptoms1966.pdf.

10. Авдеев С.Н., Демко И.В., Зайцев А.А., Игнатова Г.Л., Кравченко Н.Ю., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Синопальников А.И., Французевич Л.Я. Хронический бронхит: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022;32(3):448-472. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-448-472.

11. Minette A. Questionnaire of the European Community for Coal and Steel (ECSC) on respiratory symptoms. 1987-updating of the 1962 and 1967 questionnaires for studying chronic bronchitis and emphysema. Eur Respir J 1989; 2: 165–177.

12. U.S. Department of Health, Education and Welfare. Proceedings, first NHLI epidemiology workshop. US Government Printing Office, Washington DC, 1971.

13. Ferris BG. Epidemiology standardization project. II. Recommended respiratory disease questionnaires for use with adults and children in epidemiologic research. Am Rev Respir Dis 1978; 118: 7–57.

14. https://spulmo.ru/upload/kr/HB_2021.pdf.

15. Braman S.S.Chronic cough due to chronic bronchitis. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006; 129 (Suppl 1): 104S-115S.

16. Burney PG, Laitinen LA, Perdrizet S, Huckauf H, Tattersfield AE, Chinn S, Poisson N, Heeren A, Britton JR, Jones T. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) Bronchial Symptoms Questionnaire: an international comparison. Eur Respir J. 1989 Nov;2(10):940-5. PMID: 2606194.

17. Tore'n K., Brisman J., Jarvholm B. Asthma and asthma-like symptoms in adults assessed by questionnaires. A literature review // Chest. – 1993. – Vol. 104. – Iss. 2. – P. 600–608. – http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7802735.

18. Price DB, Tinkelman DG, Nordyke RJ, et al. Scoring system and clinical application of COPD diagnostic questionnaires. Chest. 2006;129(6):1531–1539. doi:10.1378/chest.129.6.1531.

19. Zhou J, Yu N, Li X, Wang W. Accuracy of Six Chronic Obstructive Pulmonary Disease Screening Questionnaires in the Chinese Population. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022 Feb 10;17: 317-327. doi: 10.2147/COPD.S341648. PMID: 35177900; PMCID: PMC8843418.

20. Kotz D, Nelemans P, van Schayck CP, Wesseling GJ. External validation of a COPD Diagnostic Questionnaire. Eur Respir J. 2008;31:298–303.

21. Kawayama T, Minakata Y, Matsunaga K, Yamagata T, Tsuda T, Kinoshita M. Validation of symptom-based COPD questionnaires in Japanese subjects. Respirology. 2008; 13:420–426.

22. Sichletidis L, Spyratos D, Papaioannou M, Chloros D, Tsiotsios A, Tsagaraki V. A combination of the IPAG questionnaire and PiKo-6® flow meter is a valuable screening tool for COPD in the primary care setting. Prim Care Respir J. 2011; 20:184–189.

23. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022;32(3):356-392. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392.

24. Price DB, Tinkelman DG, Halbert RJ et al. Symptom-Based Questionnaire for Identifying COPD in Smokers. Respiration 2006; 73: 285–29.

25. Martinez FJ, Raczek AE, Seifer FD et al. Development and Initial Validation of a Self-Scored COPD Population Screener Questionnaire (COPD-PS). COPD. J Chronic Obstructive Pulm Dis 2008; 5: 85–95.

26. Zhou YM, Chen SY, Tian J, Cui JY, Li XC, Hong W, Zhao ZX, Hu GP, He F, Qiu R, Wang XP, Wang DL, Zheng JP, Zhong NS, Ran PX. Development and validation of a chronic obstructive pulmonary disease screening questionnaire in China. Int J Tuberc Lung

Dis. 2013 Dec;17(12):1645-51. doi: 10.5588/ijtld.12.0995. PMID: 24200283.

27. Liu M, Yin D, Wang Y, Wang W, Fu T, Duan Y, Hu M, Huang K. Comparing the Performance of Two Screening Questionnaires for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Chinese General Population. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2023; 18:541-552; https://doi.org/10.2147/COPD.S403603.

28. Yawn BP, Mapel DW, Mannino DM, et al. Development of the Lung Function Questionnaire (LFQ) to identify airflow obstruction. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2010; 5:1–10.

29. Hanania NA, Mannino DM, Yawn BP, et al. Predicting risk of airflow obstruction in primary care: validation of the lung function questionnaire (LFQ). Respir Med. 2010;104(8):1160–1170. doi: 10.1016/j.rmed.2010.02.009.

30. Zhou J, Yu N, Li X, Wang W. Accuracy of Six Chronic Obstructive Pulmonary Disease Screening Questionnaires in the Chinese Population. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022 Feb 10;17:317-327. doi: 10.2147/COPD.S341648. PMID: 35177900; PMCID: PMC8843418.

31. Bastidas-Goyes AR, Cardozo-Niñoz AO, Quintero-Muñoz E, López-Gómez KA, Suárez-Escobar LP, Hernández-Santos LE. Clinical questionnaires for chronic obstructive pulmonary disease diagnosis: A systematic review and meta-analysis. Rev. Fac. Med. 2021;69(1):e88706. English. doi: https://dx.doi.org/10.15446/ revfacmed.v69n1.88706.

32. https://www.ecrhs.org/questionnaires-and-protocols.

33. B Shin, SL Cole, S-J Park, DK Ledford, RF Lockey. A New Symptom-Based Questionnaire for Predicting the Presence of Asthma. J Investig Allergol Clin Immunol 2010; Vol. 20(1): 27-34.

34. Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, Halbert RJ, Isonaka S, Nonikov D, Juniper EF, Freeman D, Hausen T, Levy ML, Ostrem A, van der Molen T, van Schayck CP. Symptom-based questionnaire for differentiating COPD and asthma. Respiration. 2006;73(3):296-305. doi: 10.1159/000090141. Epub 2005 Dec 5. PMID: 16330874.

35. Santos MC, Cunha AA. A brief questionnaire for screening asthma among children and adolescents in Rio de Janeiro, Brazil. Allergol Immunopathol (Madr). 2005 Jan-Feb;33(1):20-6. doi: 10.1157/13070604. PMID: 15777519/

36. https://foundation.chestnet.org/wp-content/uploads/2020/04/Interstitial-Diffuse-Lung-Disease-Patient-Questionnaire.pdf

37. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. Ann Intern Med 1999; 131:485-91.

38. Chung F., Yegneswaran B., Liao P. et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea // Anesth. – 2008. – № 108 (5). – P. 812–821. https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31816d83e4.

39. https://epworthsleepinessscale.com/about-the-ess/.

40. Д.А. Галактионов, А.А. Казаченко, А.Н. Кучмин, А.Н. Куликов, М.Ю. Ярославцев, И.В. Макарова, Е.А. Потапов, К.Б. Евсюков. Скрининговая диагностика синдрома обструктивного апноэ во сне. Вестник Российской Военно-Медицинской Академии, 2016: 2 (54): 122-125.

41. Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. Eur Respir J. 2013 Sep;42(3):647-54. doi: 10.1183/09031936.00125612. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23258783.

42. Camargo LA, Pereira CA. Dyspnea in COPD: beyond the modified Medical Research Council scale. J Bras Pneumol. 2010 Sep-Oct;36(5):571-8. English, Portuguese. doi: 10.1590/s1806-37132010000500008. PMID: 21085822.

43. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. Chest. 1988;93(3):580–586.

44. Hideki Yasui, Naoki Inui, Masato Karayama, Kazutaka Mori, Hironao Hozumi, Yuzo Suzuki, Kazuki Furuhashi, Noriyuki Enomoto, Tomoyuki Fujisawa, Yutaro Nakamura, Hiroshi Watanabe, Takafumi Suda, Correlation of the modified Medical Research Council dyspnea scale with airway structure assessed by three-dimensional CT in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respiratory Medicine, Volume 146, 2019, Pages 76-80, ISSN 0954-6111, https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.11.020. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611118303925)

45. Perez T, Burgel PR, Paillasseur JL et al.; INITIATIVES BPCO Scientific Committee. Modified Medical Research Council scale vs Baseline Dyspnea Index to evaluate dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015;10:1663–1672.

46. Chhabra SK, Gupta AK, Khuma MZ. Evaluation of three scales of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. Ann Thorac Med 2009;4:128–132.

47. McGavin CR, Artvinli M, Naoe H, McHardy GJR. Dyspnoea, disability and distance walked: comparison of estimates of exercise performance in respiratory disease. Br Med J 1978; 2: 241–243.

48. Чикина С.Ю. Принципы оценки одышки в практике пульмонолога. Атмосфера. Пульмонология и аллергия. 2006 (2); 24-30.

49. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. Chest. 1984 Jun;85(6):751-8. doi: 10.1378/chest.85.6.751. PMID: 6723384.

50. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc. 1982;14(5):377-81. PMID: 7154893.

51. Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В., Дробышева Е.С. Диагностика кашля: настоящее и будущее // Туберкулез и болезни лег-

ких. – 2021. – Т. 99, № 11. – С. 56-64. http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-56-64.

52. Spinou A, Birring SS. An update on measurement and monitoring of cough: what are the important study endpoints? J Thoracic Disease. 2014;6(Suppl 7):S728-S34. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206260.158.

53. Chang A.B., Newman R.G., Carlin J.B. et al. Subjective scoring of cough in children: parent-completed and child-completed diary cards vs an objective method. Eur. Respir. J. 1998; 11: 462–466.

54. Birring S.S., Prudon B., Carr A.J. et al. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). Thorax 2003; 58: 339–343. Online version: www.thorax. bmjjournals.com/cgi/content/full/58/4/339. Date updated: April 2003. Date accessed: January 2007.

55. Woo-Jung Song, Yoon-Seok Chang, Shoaib Faruqi, Min-Koo Kang, JuYoung Kim, Min-Gyu Kang et al. Defining Chronic Cough: A Systematic Review of the Epidemiological Literature. Allergy Asthma Immunol Res. 2016 Mar;8(2):146-55. https://doi.org/10.4168/aair.2016.8.2.146 5.

56. С.Н. Авдеев, В.А. Невзорова, М.Ф. Киняйкин, Л.М. Куделя, О.В. Молчанова, И.В. Хелимская, И.В. Демко, Ю.Н. Краснова, Н.В. Ларева, Н.С. Гыргешкинова Возможности диагностики обострений хронической обструктивной болезни легких в клинической практике: заключение совета экспертов Дальневосточного и Сибирского федеральных округов. Pacific Medical Journal, 2017, No. 4, p. 25–30.

57. Leidy N.K., Rennard S., Schmier J. [et al.]. The breathlessness, cough, and sputum scale: the development of empirically based guidelines for interpretation // Chest 2003. Vol. 124, No. 6. P. 2182–2191.

58. DeVries R., Kriebel D., Sama S. Validation of the breathlessness, cough and sputum scale to predict COPD exacerbation // NPJ Prim. Care Respir. Med. 2016. Vol. 1, No. 26. P. 1–3.

59. Crawford, B., Monz, B., Hohlfeld, J., Roche, N., Rubin, B., Magnussen, H., ... & Tetzlaff, K. (2008). Development and validation of a cough and sputum assessment questionnaire. Respiratory medicine, 102(11), 1545-1555.

60. Katharine Gries, Dirk Esser, Ingela Wiklund Content Validity of CASA-Q Cough Domains and UCSD-SOBQ for Use in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Global Journal of Health Science; Vol. 5, No. 6; 2013.

61. Karlsson N, Atkinson MJ, Müllerová H, Alacqua M, Keen C, Hughes R, Janson C, Make B, Price D, Reddel HK; NOVELTY study investigators. Validation of a diagnosis-agnostic symptom questionnaire for asthma and/or COPD. ERJ Open Res. 2021 Feb 1;7(1):00828-2020. doi: 10.1183/23120541.00828-2020. PMID: 33569501; PMCID: PMC7861031.

62. https://newpsyhelp.ru/wp-content/uploads/2021/01/PSQI-rus.pdf.

63. Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., Kupfer, D.J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research. Psychiatry Research. 1989; 28:193-213. doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4.

64. https://body.psyalchimia.ru/test/%D0%B0%D0%BD%D0%BA%D0%B5%D1%82%D0%B0-%D0%BA%D0%B0%D1%87%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B0-%D1%81%D0%BD%D0%B0/

65. Munblit D, Nicholson T, Akrami A, Apfelbacher C, Chen J, De Groote W, Diaz JV, Gorst SL, Harman N, Kokorina A, Olliaro P, Parr C, Preller J, Schiess N, Schmitt J, Seylanova N, Simpson F, Tong A, Needham DM, Williamson PR; PC-COS project steering committee. A core outcome set for post-COVID-19 condition in adults for use in clinical practice and research: an international Delphi consensus study. Lancet Respir Med. 2022 Jul;10(7):715-724. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00169-2. Epub 2022 Jun 14. PMID: 35714658; PMCID: PMC9197249.

66. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, Geelhoed JJM, Knauss S, Rezek SA, Spruit MA, Vehreschild J, Siegerink B. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. Eur Respir J. 2020 Jul 2;56(1):2001494. doi: 10.1183/13993003.01494-2020. PMID: 32398306; PMCID: PMC7236834.

67. https://c19-yrs.com/

68. Чучалин А.Г., Аметов А.С., Арутюнов Г.П., Драпкина О.М., Мартынов М.Ю., Мишланов В.Ю., Мосолов С.Н., Потекаев Н.Н., Солдатов Д.Г. Вопросник для первичной самооценки здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию: Рекомендации Междисциплинарного совета экспертов по проведению скрининга симптомов постковидного периода при углубленной диспансеризации. Пульмонология. 2021;31(5):599-612. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-599-612.

Информация об авторе

Солдатов Дмитрий Германович – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел: (499) 780-08-50; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-5618-5671*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-394-414

ГЛАВА 3. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ ЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

М.Ю. Чернуха, Л.Р. Аветисян

CHAPTER 3. MICROBIOLOGICAL ASSAYS FOR DIAGNOSIS OF LUNG DISEASE

Marina Yu. Chernukha, Lusine R. Avetisyan

Микроорганизмы, инфицирующие нижние дыхательные пути пациентов с легочными заболеваниями, определяют лечение, качество жизни, а для пациентов с муковисцидозом (МВ) – перспективы для трансплантации и общую выживаемость. Точная и своевременная идентификация возбудителей инфекций дыхательных путей имеет значение для обеспечения своевременного начала лечения соответствующими антибиотиками в целях элиминации бактериальных патогенов и организации надлежащего инфекционного контроля для профилактики распространения патогенных микроорганизмов среди больных. Очень часто правильная микробиологическая диагностика затруднена, так как микробная флора дыхательных путей нередко представлена ассоциациями, а некоторые микроорганизмы проявляют атипичные для своего вида фенотипические свойства, например ауксотрофные *P. aeruginosa* и SCV (*small colony variants* – фенотип мелких колоний) *S. aureus*.

Представления о разнообразии этиологической структуры инфекций нижних дыхательных путей (НДП) эволюционируют параллельно с совершенствованием методов выявления микробных возбудителей и их маркеров, появлением новых технологий, основанных на молекулярно-биологических подходах к этиологической диагностике бронхолегочных инфекций. В настоящее время описано более 100 микроорганизмов, способных вызывать инфекции НДП, почти все они были хотя бы однократно обнаружены при биопсии легочной ткани и в мокроте (табл. 1, 2) [1].

Сложность проведения микробиологической диагностики легочных заболеваний связана со следующими особенностями:

- Значительное разнообразие инфекционных агентов, относящихся к разным классам микроорганизмов, определяет широкий перечень биологических материалов и методов их исследования.
- Секрет, получаемый из нижних отделов дыхательного тракта, контаминируется микрофлорой верхних дыхательных путей (ВДП) и ротовой полости, представленной аэробными, анаэробными бактериями и грибами в концентрациях 10^{10}–10^{12} КОЕ/мл.
- Грамотрицательная флора (*Enterobacteriales*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*) в ротоглотке встречается в незначительном объеме. Однако у пациентов, ранее получавших антибиотики или страдающих хроническими заболеваниями – сахарным диабетом, острой лейкемией, хроническим алкоголизмом, – концентрация возбудителей грамотрицательной флоры достигает 10^7 КОЕ/мл. Такой уровень возбудителей создает предпосылки для развития инфекций НДП, так как даже незначительная аспирация секрета ротоглотки (в объеме от 0,1 до 1 мл) приводит к попаданию 10^4 ОЕ/мл в трахеобронхиальное дерево.
- Микроорганизмы семейства *Enterobacteriales* или *Staphylococcus aureus*, колонизирующие мокроту, осложняют диагностику пневмококковой пневмонии, плевропневмонии анаэробной этиологии и туберкулеза легких.
- Предшествующая антибактериальная терапия искажает первичную этиологическую природу инфекционного процесса [1].

Хроническую инфекцию легких при МВ можно рассматривать как модель инфекции, развивающейся при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Ее особенностью является хроническая смешанная инфекция легких, вызванная доминирующими возбудителями *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter* spp., другими неферментирующими микроорганизмами, а также нетуберкулезными микобактериями и грибами.

При изучении микрофлоры НДП различных возрастных групп детей, больных МВ, исследователями различных стран установлено, что доминирующими возбудителями инфекции легких у таких пациентов являются *P. aeruginosa* и *S. aureus*, *H. influenzae*, бактерии комплекса *B. cepacia* (*Bcc*). Показано, что в первые годы жизни у больных МВ доминирует золотистый стафилококк, а затем основным возбудителем становится *P. aeruginosa* [2]. Грибы *Aspergillus*

Таблица 1. Микроорганизмы, наиболее часто выделяемые из различных областей дыхательных путей

Заболевания	Бактерии	Вирусы	Грибы	Другие возбудители
Риниты, синуситы	*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseriae* spp., *Moraxella catarrhalis*, аэробные и анаэробные стрептококки, редко грамотрицательные аэробные бактерии и *S. aureus*	*Rhinoviruses, Coronavirus, Parainfluenza viruses, Adenoviruses, Respiratory syntycial virus, Influenza viruses*	Редко	Редко
Фарингиты, тонзиллиты	β-гемолитические стрептококки группы А (БГСА; *Streptococcus pyogenes*); представители родов *Corynebacterium* (в т. ч. *Corynebacterium diphtheria*), *Neisseriae* (в т. ч. *Neisseriae subflava*, *Neisseriae gonorrhoeae*), *Mycoplasma hominis type 1 Mycoplasma pneumonia,* анаэробы	*Adenoviruses, Coxsackieviruses A, Influenza viruses, Rhinoviruses, Coronavirus, Parainfluenza viruses, Epstein–Barr virus, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus*	*Candida albicans*	Редко
Ларинготрахеиты	*Haemophilus influenza type b*	*Respiratory syntycial virus*	Редко	Редко
Круп	*Corynebacterium diphtheria*	*Parainfluenza viruses, Parainfluenza viruses, Respiratory syntycial virus, Adenoviruses, Herpes simplex virus*	Редко	Редко
Бронхиты и бронхиолиты	*Haemophilus influenza, Streptococcus pneumonia, Mycoplasma pneumonia*			
Пневмония	**Аэробы и факультативные анаэробы:** *Streptococcus pneumonia, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenza, Klebsiella pneumonia, Escherichia coli* и прочие *Enterobacteriaceae, Moraxella catarrhalis, Pseudomonas aeruginosa, Bacteria Burkholderia cepacia complex (Bcc), Achromobacter spp., Legionella spp., Neisseria meningitides, Acinetobacter spp., Nocardia asteroids.* **Облигатные анаэробы:** *Actinomyces israelii, Acidaminococcaceae, Peptostreptococcaceae, Eubacteriaceae, Anaerorhabodus furcosa, Bilophila wadsworthia, Fusobacteriaceae, Prevotellaceae.* **Микобактерии:** *Mycobacterium tuberculosis, Nontuberculosis mycobacterium.* **Хламидии:** *Chlamydia psitaci, Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumonia.* **Микоплазмы:** *Mycoplasma pneumonia.* **Риккетсии:** *Coxiella burneti.* **Облигатные патогены:** *Bacillus anthracis, Francisella tularensis, Burkholderia mallei, Burkholderia pseudomallei, Yersinia pestis*	*Adenoviruses, Parainfluenza viruses, Respiratory syntycial virus, Influenza, viruses, Avian Influenza (H5N1, H5N6, H7N9), SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, Varicella-zoster virus, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus, Hantavirus (Muerto Carryon)*	*Hystoplasma capsulatum, Blastomyces dermitidis, Pneumocystis jiroveci, Paracoccidioides brasifensis, Coccidioides Immitis, Candida albicans, Filobasidiella (cryptococcus) neoformans, Aspergillus fumigatus, Aspergillus* spp.	*Candida albicans, Filobasidiella (cryptococcus) neoformans, Aspergillus fumigatus, Aspergillus spp.*

Таблица 2. Микроорганизмы, идентифицированные в мокроте больных муковисцидозом

Типы	Классы	Роды
Proteobacteria	*Gammaproteobacteria*	*Actinobacillus, Aggregatibacter, Chryseomonas, Flavimonas, Haemophilus, Pseudomonas, Stenotrophomonas, Vibrio*
	Epsilonproteobacteria	Campylobacter
	Betaproteobacteria	*Burkholderia (Burkholderia cepacia complex – Bcc), Achromobacter, Kingella, Neisseria,* неклассифицируемые *Comamonadaceae*
	Alpharoteobacteria	*Sphingobium*
Firmicutes	*Bacilli*	*Abiotrophia, Gemella, Granulicatella, Staphylococcus, Streptococcus,* неклассифицируемые *Staphylococcaceae*
	Clostridia	*Catonella, Dialister, Moryella, Oribacterium, Peptoniphilus, Peptostreptococcus, Veillonella,* неклассифицируемые *Clostridiales*
	Erysipelotrichi	*Bulleidia*
Fusobacteria	*Fusobacteria*	*Fusobacterium, Leptotrichia,* неклассифицируемые *Fusobacteriaceae*
Actinobacteria	*Actinobacteria*	*Actinomyces, Atopobium, Corynebacterium, Rhodococcus, Rothia,* неклассифицируемые *Actinomycetales,* неклассифицируемые *Bifidobacteriaceae*
Bacteroidetes	*Bacteroidetes*	*Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella,* неклассифицируемые *Bacteroidetes,* неклассифицируемые *Sphingobacteriales,* неклассифицируемые *Prevotellaceae*
	Flavobacteriae	*Bergeyella, Capnocytophaga, Cloacibacterium,* неклассифицируемые *Flavobacteriaceae*
Tenericutes	*Mollicutes*	*Mycoplasma*
Spirochaetes	*Spirochaetes*	*Treponema*
Неклассифицируемые *Bacteria*		

fumigatus и грибы рода *Candida* выделяют у пациентов с МВ в более взрослом возрасте, особенно подвергавшихся многократному лечению антибиотиками. В последнее время одной из главных причин, приводящих к летальному исходу, является инфекция, вызванная бактериями *B. cepacia complex.* Эти возбудители способны вызывать так называемый цепация-синдром – некротизирующую пневмонию с септицемией, нередко приводящую к летальному исходу. Инфицирование больных МВ бактериями комплекса *B. cepacia* представляет особую опасность, так как данный микроорганизм обладает природной антибиотикоустойчивостью и быстро приобретает резистентность к широкому спектру антимикробных препаратов. Такие свойства затрудняют эрадикацию бактерий комплекса *B. cepacia* в процессе лечения, способствуют длительной персистенции возбудителя, приводя к быстрому переходу острой инфекции нижних дыхательных путей в хроническую форму и значительным нарушениям функций легких. Больные, инфицированные *B. cepacia complex*, являются источником инфекции и представляют опасность для других пациентов [3]. Кроме того, колонизация НДП бактериями *B. cepacia complex* до последнего времени была противопоказанием для пересадки легких, считающейся важной частью программы по увеличению продолжительности жизни у пациентов с МВ. Данные последних публикаций и собственные исследования подтверждают значимость в развитии хронической инфекции других видов неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ), среди которых особое значение в связи с большей частотой выделения, по сравнению с другими микроорганизмами и фенотипическому сходству с бактериями *B. cepacia complex*, приобретают бактерии рода *Achromobacter spp.* [4].

При терапии внебольничной пневмонии и ХОБЛ в амбулаторных условиях кроме рутинных микробиологических исследований, позволяющих выделить чистую культуру возбудителя, для подтверждения диагноза необходимо использовать и другие методы исследования: биохимические, молекулярно-биологические, времяпролетную масс-спектрометрию с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF), специфическую диагностику с использованием полимеразной цепной

реакции (ПЦР), мультилокусное секвенирование (MLST), полное геномное секвенирование [4–6]. Независимо от стартовой эмпирической антимикробной терапии и в первую очередь при хронической инфекции легких показано бактериологическое исследование мокроты с определением чувствительности к антибиотикам. Серодиагностика может понадобиться в период эпидемий или по особым клиническим и эпидемиологическим причинам, например для уточнения идентификации.

Набор исследований, которые требуются госпитализированным пациентам, определяется тяжестью заболевания, наличием эпидемиологических факторов риска, неэффективностью проводимой эмпирической терапии.

Биологические материалы для микробиологического исследования

Исследуют мокроту, промывные воды бронхов, транстрахеальный аспират, бронхиальный смыв и бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), браш-биоптаты, плевральный экссудат, пунктат инфильтрата или абсцесса легкого, биоптат легочной ткани, кровь на гемокультуру, сыворотку крови для определения специфических антител, мочу для определения легионеллезного и пневмококкового антигенов, мазки из носа, зева и смывы из ротоглотки при диагностике вирусных инфекций. Результативность исследования возрастает при изучении бронхиального смыва и БАЛ, полученных инвазивными методами. Мокрота – наиболее доступный для анализа материал. По надежности результатов при организации мониторинга микрофлоры НДП не уступает инвазивным методам, хотя отмечается контаминация микрофлорой верхних дыхательных путей и ротоглотки.

Мокрота

Для исследования у больных собирают утреннюю порцию мокроты натощак в объеме 3–5 мл в стерильные флаконы с плотно завинчивающейся крышкой. Желательно, чтобы пациент предварительно почистил зубы и прополоскал рот кипяченой водой или раствором гидрокарбоната натрия (1 чайная ложка на стакан воды). Если мокрота выделяется плохо или откашливается эпизодически и в скудном объеме, то накануне вечером и рано утром в день сбора мокроты следует дать больному отхаркивающее средство. При подозрении на туберкулез, пневмоцистную и легионеллезную пневмонию следует применять раздражающие аэрозольные ингаляции [7, 8] путем вдыхания в течение 10–15 мин 30–60 мл подогретого до 42–45 °С раствора, приготовленного на стерильной дистиллированной воде и содержащего 150 г/л хлорида натрия и 10 г/л бикарбоната натрия. Получаемая индуцированная мокрота по качеству идентична откашливаемой [9].

Для диагностики острой бактериальной инфекции достаточно одного образца мокроты. При исследовании на туберкулез или грибковую инфекцию собирают утреннюю мокроту 3 дня подряд, при этом нежелательно накапливать ее объем свыше 12 ч из-за чрезмерной контаминации посторонней бактериальной флорой. Для диагностики хронической инфекции легких и идентификации микроорганизмов, характеризуемых длительной персистенцией в легких, необходимо проводить мониторинг микрофлоры НДП.

Сроки доставки мокроты в лабораторию не должны превышать 1,5–2 ч с момента ее получения (допускается хранение в холодильнике, но не более 6 ч), так как задержка ведет к аутолизу *S. Pneumonia* и вследствие размножения бактерий-контаминантов меняется истинное соотношение микрофлоры бронхиального секрета.

Перед посевом мокроту промывают в стерильном физиологическом растворе; готовят мазки для микроскопии; разжижают муколитиками или гомогенизируют в асептических условиях со стерильными стеклянными бусами; производят десятикратные серийные разведения в бульоне, из которых делают дозированные высевы на питательные среды с последующей количественной оценкой каждого типа колоний выросших микроорганизмов.

Образцы, отправляемые в референс-лабораторию для посева на МБТ, перевозят в охлажденном состоянии, или их необходимо изначально обработать натрия хлоридом во флаконах или пробирках с плотно завинчивающимися крышками, которые затем помещают в металлический сосуд со стенками из адсорбирующего материала и упаковывают в предназначенный для транспортировки контейнер. Образцы для вирусного культивирования должны быть охлажденными, но не замороженными, в то время как для культивирования на хламидии образцы для транспортировки помещают в сахарозо-фосфатную среду и замораживают.

При исследовании на микобактерии туберкулеза для разжижения мокроты перед посевом ее обрабатывают муколитиком (например, ацетилцистеином) в течение 24–48 ч и проводят деконтаминацию 2%-ным раствором каустической соды по Ганеману (не более 15 мин) от посторонних бактерий. После разжижения и деконтаминации образцы центрифугируют (3 800 об./мин), осадок микроскопируют и производят посев. Перед посевом на легионеллы следует применять муколитики для разжижения. Алгоритм микробиологического исследования мокроты представлен на рисунке.

Промывные воды бронхов

Во время вдоха специальным шприцем в трахею вводят 7–10 мл стерильного изотонического раствора, вызывающего кашлевой рефлекс. Недостаток использования такого материала – значительное разведение трахеобронхиального содержимого. Это снижает возможность выделения бактерий, а концентрация их падает примерно в 100 раз по сравнению с мокротой.

Транстрахеальный аспират

Аспират из трахеи и дренирующих бронхов, в т. ч. вблизи очага воспаления легочной ткани, получают с помощью бронхоскопа. Следует помнить, что при введении бронхоскопа происходит контаминация секрета нижних отделов дыхательного тракта флорой ротоглотки. Это искажает истинные результаты. В отличие от мокроты, транстрахеальный аспират (ТТА) можно исследовать на анаэробы.

Бронхоальвеолярный лаваж

БАС, при котором проводят промывание сегмента легких стерильным изотоническим раствором, имеет наибольшее значение при постановке диагноза «пневмония, вызванная микобактериями» [10] и в выявлении *Pneumocystis jirovecii* у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (диагностическая эффективность достигает 89–98%) [11], а также цитомегаловируса (ЦМВ) у пациентов с иммунодефицитом или после трансплантации органов [12, 13]. БАЛ можно использовать для культуральной диагностики легионеллезной, хламидийной и вирусной инфекций и для изучения с помощью молекулярных методов [14]. Чувствительность и специфичность метода БАЛ при этиологической диагностике инфекций НДП широко варьируются и в среднем составляют соответственно 69 ± 22 и 88 ± 14%.

Браш-биоптат

Материал получают из бронхов специальной канюлей с защищенными щетками с помощью фиброоптического бронхоскопа. Принцип состоит в использовании системы выдвижных каналов, предохраняющих материал от контаминации микрофлорой ротоглотки при введении и удалении бронхоскопа из нижних отделов дыхательного тракта; это позволяет производить исследования на анаэробы [15, 16].

Плевральная жидкость

Минимальный объем плевральной жидкости, необходимый для выделения бактерий, – 1–5 мл, грибов или микобактерий – не менее 10 мл. Избыток плевральной жидкости или гной транспортируют в стерильных флаконах с плотно завинчивающейся крышкой. При большом количестве материала производят посев в аэробные и анаэробные флаконы со средой для гемокультур в объемном соотношении от 1 : 3 до 1 : 10.

Пунктат инфильтрата или абсцесса легкого

Образцы получают при трансторакальной пункции под рентгенологическим контролем. Материал из абсцесса включает не только гной, но и ткань капсулы, отграничивающей абсцесс. Гной собирают шприцем, в котором его доставляют в лабораторию, либо содержимое переносят в анаэробные системы для транспортировки. Использование тампонов для взятия гноя на анаэробное исследование запрещено.

Биоптат легочной ткани

Трансбронхиальная и открытая биопсия легкого – наиболее агрессивные инвазивные методы, применение которых необходимо для диагностики оппортунистических инфекций у больных иммунодефицитами. В результате появления результативных бронхоскопических методов к инвазивным процедурам стали прибегать значительно реже. Свежесрезанную поверхность используют для приготовления мазков-отпечатков с последующей окраской на легионеллы, пневмоцисты и грибы. Около $^1/_3$ или $^1/_2$ образца размельчают в асептических условиях в ступке с абразивным веществом с помощью пестика либо в механическом гомогенизаторе. Размельченную суспензию или гомогенизированный экстракт используют для посева на легионеллы. Экстракт центрифугируют, из осадка готовят окрашенные мазки для выявления пневмоцист. Этот способ более чувствителен в выявлении цист *P. jirovecii* по сравнению с мазками отпечатками или гистологическими препаратами целого легкого. Оставшуюся часть образца размельчают (или гомогенизируют) для последующего микроскопического изучения и культурального исследования суспензии (или экстракта) на бактерии, грибы, вирусы, микоплазмы, хламидии. Гомогенат также можно использовать для изучения молекулярно-генетическими методами.

Кровь на гемокультуру

Целесообразно исследовать в первые 3–4 дня с начала заболевания, когда можно выделить гемокультуры при острой бактериальной пневмонии в 3–37% наблюдений [9]. Необходим посев крови, взятой при двух раздельных венопункциях с интервалом в 30–40 мин, это снижает частоту ложноположительных результатов за счет бактерий-контаминантов кожи на 70%. Если в предшествующие 1–2 нед. больному проводилась антимикробная терапия, кровь на посев берут 2–3 раза в сутки в течение 3 дней. Не следует собирать кровь из внутрисосудистых катетеров, кроме случаев, когда предполагают сепсис катетерного происхождения. Посев осуществляют во флаконы с питательными средами для аэробного и анаэробного культивирования. Перед использованием флаконов визуально определяют прозрачность среды: любое помутнение свидетельствует о ее непригодности. Флаконы хранят в холодильнике, перед использованием (за 30–60 мин) – при комнатной температуре. Оптимальный объем крови для исследования у взрослых составляет 20–30 мл.

Моча

Пневмококки в моче можно выявить у 38% больных при пневмококковой пневмонии [17]. Для посева исследуют утреннюю среднюю порцию свободно выпущенной мочи в объеме 3–5 мл, используя стерильные емкости. Во избежание излишней ее контаминации при мочеиспускании нормальной микрофлорой нижних отделов мочевыводящего

и урогенитального тракта необходимо произвести тщательный туалет наружных половых органов с мылом и кипяченой водой. Посев мочи следует проводить не позднее 2 ч после взятия материала либо в течение 8 ч при условии ее хранения в холодильнике. При проведении скрининговых исследований на микобактерии туберкулеза мочу (в объеме не менее 20 мл) исследуют 3 дня подряд. Для проведения вирусологических исследований (на аденовирусы, ЦМВ) мочу в замороженном виде в объеме 10–15 мл незамедлительно доставляют в лабораторию. Мочу также исследуют на наличие пневмококкового и легионеллезного антигенов.

Мазки из носа, зева и смывы из ротоглотки

Образцы используют для выявления многих респираторных вирусов. Мазки из зева исследуют на наличие *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella spp.* методом ПЦР.

В работе *S. Kabra et al.* сравнивали результаты, полученные при посеве мазков из зева после кашля, мазков из зева до и после физиотерапии и мокроты. Чувствительность для выделения *P. aeruginosa* была 40, 42 и 82%, а для *S. aureus* – 57, 50 и 100% соответственно при посеве мазков из зева после кашля, мазков из зева до и после физиотерапии. Специфичность оказалась высокой 99–100% как для *P. aeruginosa*, так и для *S. aureus*. Таким образом, наиболее значимым исследованием для больных МВ является посев мокроты [18]. По данным *A.C. Equi et al.*, чувствительность и специфичность результатов посевов мазка из зева после кашля по сравнению с результатами посевов спонтанной мокроты составляет 34 и 100% соответственно. Чувствительность показывает процент положительного результата, полученного методом посева мазка из зева, по сравнению с положительным результатом, полученным при посеве мокроты.

Специфичность показывает процент отрицательного результата, полученного методом посева мазка из зева, по сравнению с отрицательным результатом, полученным при посеве мокроты [19].

Сыворотка крови

Образцы сыворотки крови изучают с помощью серологических методов в острый период инфекции и у реконвалесцентов для диагностики пневмоний, вызванных *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, вирусами и грибами.

Транспортировка и хранение

Установлено, что любая задержка, в частности хранение при комнатной температуре (20–25 °С), приводит к увеличению количества быстро растущих бактерий, что может привести к угнетению роста истинных патогенов. И наоборот, хранение в холодильнике (4 °С) может повлечь за собой гибель термофильных патогенных микроорганизмов. Результаты исследований ученых по данному вопросу противоречивы. Согласно *K. Wong et al.* (1984) и *S.G. Williams et al.* (1978), хранение мокроты при температуре 4 °С в течение 48 ч не оказывает влияние на количественное содержание *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* или *S. pneumoniae*. *F.K. Gould et al.* установили, что в 8,7% образцов клинического материала *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *S. pneumoniae* не выдерживают хранения при температуре 4 °С в течение 48 ч. *A. Pye et al.* показали, что в 24% образцов жизнеспособность *P. aeruginosa* была снижена в 10 раз. Согласно данным *T. Pitt* и *J. Govan*, бактерии *B. cepacia* погибают при хранении мокроты при температуре 4 °С [20].

Методы изучения образцов биологических материалов

Изучение образцов мокроты и других биологических жидкостей следует проводить, начиная от бактериологических, являющихся золотым стандартом, и дальнейшей идентификации микроорганизмов с помощью современных биохимических, физических (MALDI-TOF), молекулярно-генетических (ПЦР, MLST, полное секвенирование генома), серологических методов.

Бактериологическая диагностика

На основании проведенных исследований, многолетнего опыта лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава РФ (Москва) и анализа данных зарубежных авторов разработан алгоритм микробиологической диагностики хронической легочной инфекции у больных МВ. Алгоритм может использоваться при микробиологическом исследовании мокроты (биоматериала из дыхательных путей) при других заболеваниях (см. рисунок), а также для идентификации различных видов микроорганизмов не только в мокроте, но и в других биологических жидкостях. Алгоритм идентификации был апробирован при мониторинге хронической инфекции легких у пациентов с МВ, который проводили совместно с Московским центром муковисцидоза и ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России (Москва). Посев мокроты осуществляют на универсальные среды – 5%-ный кровяной, шоколадный агары и на селективные среды для выделения *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Bcc*, *Candida* spp., *Enterobacteriales* и НГОБ (желточно-солевой агар (ЖСА), цетримидный агар, селективный агар *Burkholderia cepacia* (BCSA), агары Сабуро и Эндо).

Обязательным для установления диагноза хронической инфекции, вызванной ассоциацией возбудителей, является неоднократное, в течение 6 мес., выделение чистой культуры микроорганизмов («золотой стандарт»).

При анализе данных бактериологических посевов, полученных с использованием разработанного

алгоритма, установлено, что в группе детей с МВ в возрасте до 1 года *S. aureus* выявляется только у 28,6%, а *P. aeruginosa* – у 19%. В возрасте 5–7 лет золотистый стафилококк обнаруживают у 87,5% детей, а *P. aeruginosa* – у 31,2%. Таким образом, в возрасте до 1 года более чем у $^1/_3$ больных МВ нижние дыхательные пути еще не обсеменены микроорганизмами, в возрасте 1–4 года нижние дыхательные пути обсеменены почти у всех больных (92,9%), а к 8–18 годам – у 100% больных. Хроническую стафилококковую, синегнойную или смешанную инфекцию начинают диагностировать у 25% детей уже в возрасте 1–4 лет, у 50% – в возрасте 5–7 лет, у 65% – 8–14 лет, у 80% больных МВ – к 18 годам [3]. При этом установлено, что в $^2/_3$ случаев хроническая инфекция легких осуществляется не монокультурой, а ассоциацией микроорганизмов, причем у госпитализированных больных, в отличие от амбулаторных, эти ассоциации представлены, как правило, не двумя, а тремя и более видами микроорганизмов. За рубежом эти показатели в 2 раза ниже: в 35% исследуемых образцов БАЛ выявляют рост 2 микроорганизмов и в 10% случаев – ассоциации представлены ⩾ 3 видами. Наиболее часто встречаются сочетания *P. aeruginosa* и *S. aureus* (18,2%), *P. aeruginosa* и *Bcc* (9,1%). У 18% больных в составе микробных ассоциаций выделяли одновременно мукоидный и немукоидный фенотип *P. aeruginosa*.

В составе ассоциаций помимо *P. aeruginosa* часто обнаруживались и другие представители неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов – *B. cepacia complex*, *S. maltophilia*, *A. baumanii*, что, вероятно, обусловлено тропизмом этих видов к легочной ткани. Полученные данные позволили заключить, что для больных МВ характерным проявлением инфекционных осложнений бывает смешанная инфекция.

Таким образом, при анализе микрофлоры у детей с МВ можно утверждать, что с увеличением возраста у больных формируются постоянные очаги хронической легочной инфекции, основными возбудителями которой являются *P. aeruginosa* и *S. aureus* [3].

Хроническая смешанная инфекция, как правило, представляет собой значительно бóльшую проблему, чем моноинфекция, как для врачей, проводящих лечение инфекционного осложнения, так и для микробиологов и эпидемиологов. В экспериментах на мышах было показано, что смешанная инфекция, вызванная *P. aeruginosa* и *Bcc*, вызывает усиление вирулентных свойств возбудителей и в течение суток наблюдается гибель всех животных, т. е. доза заражения вместо LD50 становится LD100 [21, 22]. Полученные данные позволили выдвинуть предположение, что симбиотические взаимоотношения исследуемых бактерий *in vivo* также выражаются в увеличении продукции факторов патогенности и утяжелении инфекционного процесса у животных. Взаимное усиление вирулентности *in vivo* бактерий видов *P. aeruginosa* и *Bcc* свидетельствует о возможности взаимного использования близкородственными бактериями компонентов регуляторной системы *quorum sensing*. В этом случае бактерии выбирают стратегию развития острой инфекции, что может быть одной из причин ухудшения клинического состояния больных МВ, страдающих смешанной инфекцией. Нами впервые установлено, что более 83% клинических штаммов *Bcc* способны формировать биопленку, колонизировать поверхности органов и тканей, формировать постоянные резервуары инфекции в госпитальной среде. Способность бактерий к формированию биопленки считается маркером возбудителя, который может вызывать хроническую инфекцию. Биопленки являются клинически важными состояниями бактерий в легочной ткани, потому что в таком состоянии бактерии устойчивы к эрадикации фагоцитами и их элиминации при лечении антибиотиками (минимальная ингибирующая концентрация антибиотика увеличивается при этом в ⩾ 100 раз) [23].

При учете посева материала на элективные питательные среды было установлено, что микроорганизмы в клиническом материале встречаются в ассоциациях. При этом доминирующими микроорганизмами у больных с тяжелым течением являются *P. aeruginosa* – у 51 больного ребенка (30,5%), *Bcc* – у 48 (28,7%), *S. aureus* – у 89 (53,3%) и *Achromobacter spp.* – у 15 (9%), грибы рода *Candida* – у 96 (57,5%). При этом у 21 пациента грибы были обнаружены только при вторичном посеве после антибиотикотерапии (что еще раз доказывает появление грибов после антибиотикотерапии). Микроорганизмы почти в 100% случаях встречались в ассоциациях.

Staphylococcus aureus (золотистый стафилококк)

Для выделения *S. aureus* из клинического материала рекомендуется использовать одну из селективных сред – ЖСА, маннит-солевой агар или хромогенный агар для *S. aureus*. Для идентификации данного микроорганизма рекомендуется использовать наличие характерных для него признаков*:* пигмента, лецитиназной активности, плазмокоагулазы, ДНКазы, ферментацию или окисление маннита [24]. Коагулаза (*coagulase*) – это фермент, образуемый определенными видами микроорганизмов рода *Staphylococcus*, который вызывает свертывание плазмы крови. Коагулазу продуцируют также *S. intermedius* и *S. hyicus*, которые редко присутствуют в клиническом материале. Для идентификации *S. aureus* рекомендуется проводить тест латекс-агглютинации диагностическими наборами [24].

У больных МВ встречаются атипичные формы *S. aureus*, которые трудно выделять и идентифицировать общепринятыми методами благодаря их замедленному росту и нетипичным для стафилококков свойствам. Такие атипичные формы называют штаммами с фенотипом SCV. Бактерии медленно растут, в итоге через 48 ч роста формируются очень маленькие, без пигмента и гемолиза,

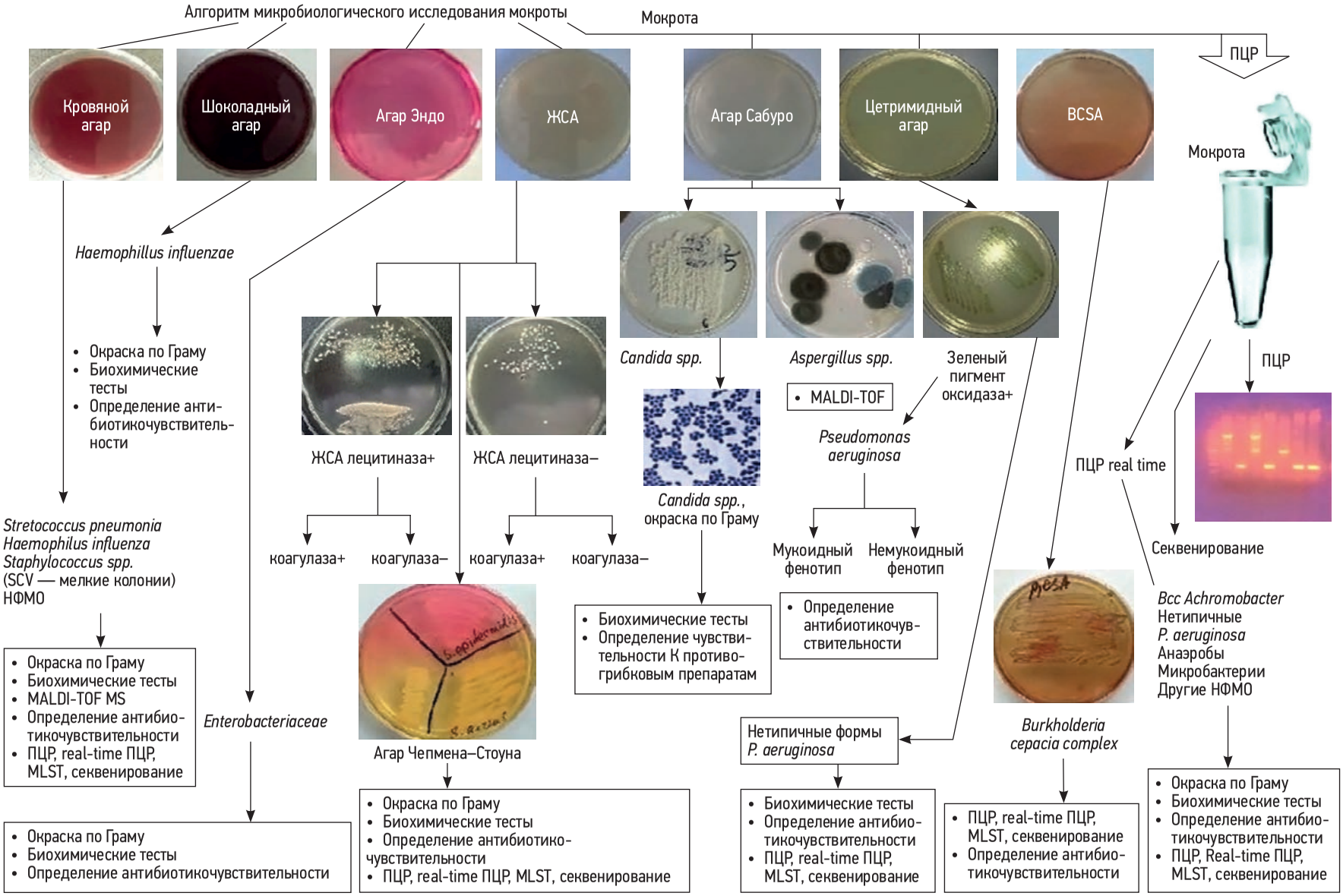


Рисунок. Алгоритм микробиологического исследования мокроты

Примечание: ЖСА – желточно-солевой агар; BCSA – селективный агар *Burkholderia cepacia*; ПЦР – полимеразная цепная реакция; real-time – в режиме реального времени; НФМО – неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы; MALDI-TOF MS – времяпролетная масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией; MLST – мультилокусное секвенирование.

колонии. Они имеют фенотип *fried-egg* («яичницы-глазуньи») или точечный, редко – мукоидный фенотип. SCV-стафилококки имеют также другие атипичные, не присущие метаболически нормальным стафилококкам свойства. Могут быть лецитиназоотрицательными, слабо коагулазоположительными, характеризоваться отсутствием фермента маннитола, ауксотрофными по гемину, тимидину и менадиону, а также возможностью возврата в родительскую форму. Часто ассоциируются с персистентной инфекцией и обладают резистентностью к антибиотикам [25]. По данным *C. Gómez-González et al.*, распространенность SCV *S. aureus* в клинических экземплярах составляет приблизительно 1%, а среди больных МВ – до 17%. SCV *S. aureus* может часто высеваться от пациентов, которые получали гентамицин или другие аминогликозиды [26]. Часто золотистый стафилококк может не идентифицироваться при смешанных инфекциях с *P. aeruginosa*: длительный рост *S. aureus* в присутствии экзопродукта 4-гидрокси-2-гептилхинолон N оксид бактерий *P. aeruginosa*, ингибирующего рост стафилококков, приводит к образованию SCV. Также высеваются у больных, длительно получающих триметоприм/сульфаметоксазол. Чаще SCV выделяется из нижних дыхательных путей больных МВ старших возрастных групп в ассоциации с *P. aeruginosa* [27].

При этом разные модели инфекции на животных показывают различный уровень вирулентности SCV по сравнению с типичным *S. aureus*. Моделирование септического артрита на мышах показывает, что SCV более вирулентны, чем типичные стафилококки. Модель эндокардита на кроликах не подтвердила различие вирулентности у типичных и SCV-стафилококков. На модели *Caenorhabditis elegans* было показано, что SCV менее вирулентны, чем первичные родственные изоляты [26].

Лабораторная диагностика, определение чувствительности к антибиотикам атипичных форм *S. aureus* может иметь существенное значение для выбора тактики антимикробной терапии стафилококковой инфекции у больных МВ.

При выделении штаммов с SCV-фенотипом необходимо подтвердить принадлежность к виду *S. aureus* с использованием молекулярно-генетических методов (ПЦР).

Другим важным моментом в диагностике стафилококковой инфекции является идентификация метициллинрезистентных стафилококков (MRS), среди которых особый интерес представляют MRSA.

С клинической точки зрения важно дифференцировать штаммы, имеющие ген *MecA*, который обусловливает резистентность ко многим антибиотикам, от штаммов с другими редко встречаемыми механизмами резистентности. При стафилококковых инфекциях, вызванных штаммами, характеризуемых наличием гена *MecA*, терапия β-лактамными антибиотиками (пенициллинами, цефалоспоринами, карбапенемами) неэффективна. Исключением являются анти-*MRSA*-цефемы (цефтобипрол и цефтаролин). Кроме того, эти штаммы часто бывают резистентны практически ко всем другим классам антибиотиков, за исключением гликопептидов (ванкомицин, тейкопланин).

Резистентность к оксациллину можно объяснить гиперпродукцией β-лактамазы BOR-SA (*borderline S. aureus*), или новой, модифицированной, способностью связывания пенициллина (MOD-SA), или наличием гена *MecC*, т. е. нового варианта гена *MecA*, идентичность которого с *MecA* составляет ≈ 70%.

Поскольку способность формирования биопленок является свойством штаммов, которые могут вызывать хроническую инфекцию, используют дополнительные методы, которые позволяют охарактеризовать способность штаммов формировать биопленки. По способности формировать биопленки выделяют три группы: I – обладающие выраженной способностью к формированию биопленки; II – с умеренной способностью образовывать биопленки; III – с низкой способностью или отсутствием способности формирования биопленки. При исследовании 106 изолятов, выделенных от больных МВ, у 16 штаммов (16,9%) наблюдали выраженную способность к формированию биопленки, у 54 (57,2%) – умеренную, у 36 (38%) – низкую.

Основным экзополисахаридом, продуцируемым *S. aureus* и *S. epidermidis*, с помощью которого происходит межклеточное взаимодействие при образовании биопленок, является полисахарид межклеточной адгезии (PIA), также известный как поли-N-ацетилглюкозамин (PNAG). Синтез PIA/PNAG кодируется *ica*-опероном, состоящим из 4 генов: *icaA*, *icaB*, *icaC* и *icaD* [27]. Ключевыми продуктами являются трансмембранные протеины IcaA и IcaD, которые участвуют в синтезе PNAG.

Способность микроорганизмов образовывать биопленки препятствует эффективной антибиотикотерапии [29], так как в составе биопленки бактерии обладают устойчивостью в 100–1 000 раз выше к действию антибиотиков.

В течение хронической инфекции легких наблюдается изменчивость чувствительности изолятов к антибиотикам. Как показали результаты молекулярно-генетического исследования изолятов, выделенных в динамике, изменчивость связана с микроэволюционными процессами, происходящими в бактериях при персистенции – приобретением или потерей мобильных генетических элементов, имеющих в своем составе гены резистентности к антибиотикам. Изменчивость может быть обусловлена фенотипической гетерогенностью, которая является результатом адаптации микроорганизма при персистенции. Под воздействием антибиотикотерапии и/или иммунной системы определенные клетки бактерий могут выживать и генерировать субпопуляции с различной резистентностью к антибиотикам. Фенотипическая гетерогенность, различная резистентность к антибиотикам, имеет как

клиническое, так и эпидемиологическое значение, и должна рассматриваться как фактор, ограничивающий эффективность антибиотикотерапии, способствующий выживанию бактерий и формированию хронической инфекции. Этот факт является важным для клиницистов и еще раз подтверждает необходимость исследования антибиотикочувствительности штаммов при назначении антибиотикотерапии и указывает на необходимость применения комбинированной антибиотикотерапии при лечении хронической инфекции легких у больных МВ [29].

При хронической инфекции фенотипическая гетерогенность может быть обусловлена присутствием «гипермутабельного» фенотипа, т. е. клеток бактерий, имеющих повышенную частоту мутаций (от 10^{-6} до 10^{-7}), в отличие от нормальных клеток, вероятность мутаций которых составляет до 10^{-9}.

Таким образом для точной идентификации видов стафилококков необходимо использовать комплекс бактериологических, биохимических, молекулярно-генетических методов.

Haemophilus influenzae (гемофильная палочка)

Для роста *H. influenzae* обязательным условием является наличие в среде X и V факторов. Также инкубация посевов должна проводиться в условиях с повышенным содержанием CO_2 (5–10%) в течение 48 ч. Для улучшения выделения *H. influenzae* из клинического материала рекомендуется использовать шоколадный агар [24]. Для селективного выделения *H. influenzae* могут быть использованы питательные среды, содержащие бацитрацин (300 мкг/мл). Вместо содержащих антибиотик сред могут быть использованы диски с бацитрацином (10 ЕД). Для чистой культуры *H. influenzae* характерно наличие специфического «мышиного» запаха. Идентификацию *H. influenzae* рекомендуется проводить в соответствии с методическими рекомендациями «Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *H. influenzae*» [30].

Неферментирующие грамотрицательные бактерии

Среди микроорганизмов, вызывающих инфекцию у больных МВ, значительное место занимают НГОБ, общими признаками которых являются: природная устойчивость ко многим антибиотикам, высокая резистентность к дезинфектантам и распространение в больничных стационарах от больного к больному через руки и выделения медицинского персонала. НГОБ принадлежат к нескольким родам и условно могут быть разделены: 1) на оксидазоположительные – роды *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Achromobacter*, *Moraxella*, *Stenotrophomonas*, группа бактерий WO-1 (*weak oxidizer*) со слабой оксидазной активностью, группа 2 *Pseudomonas*-подобных бактерий; 2) оксидазоотрицательные – род *Acinetobacter*, виды *Chryseomonas luteola* и *Flavimonas oryzihabitans* [17, 31].

Pseudomonas spp.

Род *Pseudomonas* (*sensu stricto*) включает множество видов, среди которых наиболее часто встречаются *P. aeruginosa*, *P. fluorescens*, *P. putida*, *P. veronii*, *P. monteilii*, *P. stutzeri*, *P. mendocina*, *P. pseudoalcaligenes*, *P. alcaligenes*, *P. luteola*, *P. oryzihabitans*.

Наиболее значимым возбудителем легочных инфекций является *Pseudomonas aeruginosa*.

P. aeruginosa хорошо растет как на неселективных, так и на селективных (агары Мак-Конки и Эндо, цетримидный агар) питательных средах при инкубации в обычной атмосфере при 35 °С от 24 до 48 ч [24].

Типичные изоляты *P. aeruginosa* идентифицируют по следующим свойствам: наличие металлического блеска, пигментообразование, положительный тест на оксидазу, рост при 42 °С, характерный земляничный запах, подвижность. Помимо типичных плоских вариантов колоний *P. aeruginosa* существуют другие морфотипы: мукоидные и фенотип мелких колоний (SCV). Такие атипичные штаммы высеваются при хронической синегнойной инфекции, например, от пациентов с МВ. Такие штаммы могут быть неподвижными, терять пигмент и иметь замедленную оксидазную реакцию. Поэтому для подтверждения идентификации могут потребовать постановки дополнительных тестов, идентификации с помощью MALDI-TOF и молекулярно-генетических методов (ПЦР) [32–34].

При исследовании образцов мокроты больных МВ были выделены атипичные фенотипы: мукоидный фенотип имели 26% штаммов *P. aeruginosa*, SCV – 10% штаммов. Мукоидные штаммы при хронической инфекции резистентны к защитной системе организма и лечению антибиотиками, что обусловлено наличием таких факторов патогенности, как альгинат и рамнолипид. Продукцию таких факторов регулирует система *quorum sensing*, которая помимо синтеза ряда факторов патогенности отвечает за образование биопленки [35]. Установление хронической инфекции происходит благодаря образованию биопленок и адаптации в легких больных МВ штаммов: штаммы переходят в мукоидную форму, становятся гипермутабельными и, соответственно, резистентными к антибиотикам [36]. Поэтому дополнительными методами исследования хронической синегнойной инфекции у пациентов с МВ могут быть изучение способности образовать биопленку и выявление гипермутабельных штаммов.

Исследование изолятов от пациентов с МВ показало, что 7% штаммов от детей и 13% штаммов от взрослых были гипермутабельными. Способностью образовывать биопленки обладали 66%.

Мониторинг хронической инфекции легких у больных МВ показал возможность персистенции нескольких фенотипов *P. aeruginosa* у одного пациента. Изоляты синегнойной палочки, выделенные из одного образца мокроты больного, различались по пигменту, продукции альгината, способности образовывать биопленки и антибиотикорезистентности [32].

Achromobacter spp.

Achromobacter spp. – оппортунистический патоген, грамотрицательные, неспорообразующиие мелкие палочки, оксидазо- и каталазоположительные НГОБ. Хорошо растут на простых питательных средах в обычной атмосфере при температуре от 30–37 °С от 48 до 72 ч [24].

В настоящее время род *Achromobacter* характеризуется наличием более 20 видов, среди которых наиболее часто выявляются: *A. xylosoxidans, A. denitrificans, A. piechaudii, A. ruhlandii, A. spanius, A. insolitus, A. marplatensis, A. animicus, A. mucicolens, A. pulmonis, A. spiritinus, A. aegrifaciens, A. anxifer, A. dolens, A. insuavis, A. sediminum*, *A. agilis, A. deleyi, A. kerstersii, A. pestifer.*

Является одним из доминирующих возбудителей при хронической легочной инфекции у больных с муковисцидозом. Согласно последним данным, наиболее часто выделяется *A. ruhlandii*, второй по частоте встречаемости *A. xylosoxidans*. Очень часто *Achromobacter spp*. ложно диагностируют как *B. cepacia complex* в связи с фенотипическим сходством с *B. cepacia complex* при культивировании на 5%-ном кровяном агаре и ростом на BCSA – селективной для *Bcc* среде. Идентификацию до рода рекомендуется проводить фенотипическими методами на коммерческих тест-системах. Видовую идентификацию можно проводить с помощью MALDI-TOF. Надо отметить, что достоверная идентификация бактерий рода *Achromobacter* до вида с помощью MALDI-TOF затруднена: в нашем исследовании несколько штаммов *A. ruhlandii* были ошибочно идентифицированы как *A. xylosoxidans,* что было установлено молекулярно-генетическими методами. Похожие результаты приводят также *E.R. Rodrigues et al.* при сравнении молекулярных методов идентификации во время исследования штаммов *Achromobacter spp.* [37]. Достоверная идентификация *Achromobacter spp*. до вида возможна только с использованием молекулярно-генетических методов исследования, а именно амплификацией и секвенированием специфических генов *nrdA765, gltB, bla*OXA и MLST (мультилокусным секвенированием) [38, 39].

Burkholderia cepacia complex

B. cepacia complex (*Bcc*) – это группа грамотрицательных, неспорообразующих бактерий. В мазках, окрашенных по Граму, эти микроорганизмы представляют собой полиморфные прямые грамотрицательные палочки размером 0,5–1,0 × 1,5–5,0 мкм. После культивирования на 5%-ном кровяном агаре при 30 °С в течение 48 ч бактерии *Bcc* образуют серые гладкие колонии с ровными краями размером 1–2 мм с резким характерным запахом гнили. При наличии пигмента колонии могут быть окрашены в желтый цвет различной интенсивности.

В настоящее время вид *B. cepacia sensu lato* (*B. cepacia complex*) включает 25 близкородственных видов: *B. cepacia, B. multivorans, B. cenocepacia, B. stabilis, B. vietnamiensis, B. dolosa, B. ambifaria, B. pyrrocinia, B. anthina, B. ubonensis, B. latens, B. diffusa, B. arboris, B. seminalis, B. metallica, B. contaminans, B. lata, B. pseudomultivorans, B. stagnalis, B. territorii, B. paludism, B. puraquae, B. orbicola, B. sola, B. semiarida* [40]. Идентификация *Bcc* является многоэтапной, где необходима комбинация фенотипических и генотипических методов (для идентификации до вида). Бактерии *Bcc* хорошо растут на стандартных питательных средах, таких как агары 5%-ный кровяной, шоколадный, Эндо и Мак-Конки. Но при смешанной инфекции при посеве образцов медленнорастущие *Bcc* могут быть не обнаружены на этих средах из-за чрезмерно быстрого роста других микроорганизмов. Поэтому на 1-м этапе для выделения *Bcc* из образца осуществляют посев на селективную среду. Для выделения бактерий комплекса *Bcc* из мокроты наиболее оптимальны агары BCSA и OFPBL (оксидазно-ферментативный полимиксин-бацитрацин-лактозный). На этих средах также могут расти *B. gladioli*, виды *Ralstonia*, *S. maltophilia*, *Achromobacter spp.* и другие микроорганизмы [24]. В связи с этим после выделения бактерий на селективной среде необходимо осуществить их идентификацию с помощью MALDI-TOF, которая точна в определении принадлежности к *Bcc*, но может быть ошибочной при определении вида, и молекулярно-генетических методов (MLST и секвенирование), которые позволяют определить вид бактерий *Bcc*. Использование коммерческих идентификационных тест-систем часто приводит к ошибкам идентификации [33]. Ложная идентификация *P. aeruginosa* или *Bcc* могут иметь нежелательные последствия, ведущие к выбору неправильной терапии и изоляции пациентов.

Например, 2 штамма атипичной *P. aeruginosa* и 2 штамма *A. xylosoxidans* были неправильно идентифицированы API 20NE как *Bcc*, 12 штаммов *Bcc* биохимическими тестами (*LaChema*) были неправильно идентифицированы как другие НГОБ. Около 3,4% штаммов биохимическими тестами не удалось идентифицировать вообще. *D.L. Kiska et al.* показали в своей работе, что точность идентификации НГОБ 4 различных коммерческих тест-систем составляет 57–80%, а точность идентификации *Bcc* – 43–86%. При этом все тесты идентифицировали НГОБ, не являющиеся *Bcc*, как *Burkholderia cepacia complex* [41]. *Wellinghausen et al.* сравнивали результаты идентификации с помощью API 20NE 88 грамотрицательных оксидазоположительных палочек с результатами секвенирования *16S rRNA* [34]. Точность идентификации составляла 17%. В связи с этим методы, основанные на амплификации генов и секвенировании, могут быть незаменимыми в сложных ситуациях.

В последнее время для точной идентификации используют метод MALDI-TOF, а также мультилокусное секвенирование и полное секвенирование генома.

Микобактерии

Микобактерии (*Mycobacterium*) – род аэробных грамположительных медленнорастущих кислотоустойчивых палочкообразных бактерий, содержащий большое количество сапрофитных и болезнетворных видов. Включает в свой состав большое число видов (> 140), которые могут быть объединены в комплексы и группы, например *Mycobacterium tuberculosis complex* (МБТК), *Mycobacterium avium complex* и др.

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) и МБТК характеризуются медленным ростом на питательных средах от 4–7 суток до 10 нед. При подозрении на наличие микобактерий рекомендуется производить окраску препаратов мокроты методом Циля–Нильсена. Для точной постановки диагноза обязательным является выделение штаммов микобактерий и дальнейшая видовая идентификация с использованием молекулярно-генетических методов.

В случае выявления кислотоустойчивых микроорганизмов в микроскопических препаратах, окрашенных по Цилю–Нильсену, все дальнейшие исследования для выявления и идентификации микобактерий необходимо проводить в специализированных лабораториях, оснащенных современным оборудованием и соответствующими диагностическими тестами.

После разжижения мокроты и центрифугирования из осадка производят высевы на яичную среду (Левенштейна–Йенсена) или агаровую основу (среда Миддлбрука 7H10). Селективные среды содержат ингредиенты, тормозящие рост сопутствующих бактерий и грибов. Инкубацию проводят во влажной атмосфере с содержанием 8–12% CO_2. Образцы можно инокулировать в жидкую среду с ^{14}C-пальмитиновой кислотой с добавлением или без антимикробных агентов, используя радиометрический метод и аппарат BACTEC 480TB. Чувствительность этого метода достигает 10 КОЕ/мл. Для получения роста МБТ на первичных средах требуются 3–5 нед. инкубации, затем еще 1–2 нед. для подтверждающего ниацинового теста и определения чувствительности к антитуберкулезным препаратам. В среднем исследование с применением радиометрического метода занимает 18 дней, обычным методом – 36 дней [42].

Используется также молекулярно-генетический метод – выявление ДНК *M. tuberculosis* в биологическом материале. Для *M. tuberculosis* молекулярно-генетическое определение устойчивости к рифампину и изониазиду имеет важное диагностическое значение.

Аэробные актиномицеты

Аэробные патогенные актиномицеты включают роды *Nocardia*, *Streptomyces*, *Actinomadura* и *Rhodococcus*, *Micromonospora*, *Micropolyspora*, *Thermoactinomyces* и *Saccharomonospora*. Они вызывают пневмониты (альвеолиты) и хорошо растут (в течение 3–7 дней) на простых бактериальных и грибковых средах при 50 °С во влажной атмосфере. Однако у рода *Nocardia* для роста колоний может потребоваться 3 нед. инкубации. Идентификацию актиномицет проводят по морфологическим признакам колоний, микроскопическому строению микроорганизмов, способности гидролизовать различные субстраты, взаимодействию чистых культур с антительными диагностикумами в серологических реакциях.

Диагностика грибов

Лабораторную диагностику пневмомикозов проводят культуральным, гистологическим, серологическими и молекулярно-генетическими методами. Для посева используют картофельные среды, сабуро-декстрозный агар, агар на сердечно-мозговой вытяжке, также селективные среды, содержащие хлорамфеникол и гентамицин, иногда с добавлением циклогексимида, подавляющего рост быстро растущей плесени и ингибирующего *C. neoformans*, *Aspergillus fumigatus* и некоторые виды *Candida*. В отличие от бактерий, которые культивируют при 35 °С, посевы грибов инкубируют при 30 °С.

Грибы рода *Candida* часто обнаруживают в БАЛ, но они редко бывают истинными возбудителями инфекций нижних дыхательных путей. При исследовании аутопсийной ткани легких гистологическое подтверждение кандидоза было выявлено лишь у 2% онкологических больных и у 0,5% пациентов без неопластических процессов. Определение кандидозного антигена непосредственно в сыворотке крови или клинических образцах мало помогает в диагностике локального или диссеминированного кандидоза, поскольку чувствительный метод иммуноферментного анализа (ИФА) выявляет присутствие антигенов и антител у здоровых и у 50–75% больных при диссеминированном кандидозе [43, 44].

Инвазивный легочный аспергиллез встречается чаще, чем легочный кандидоз, в 90% наблюдений выделение аспергилл из мокроты и бронхиального смыва связано с колонизацией НДП [45]. В то же время при подтвержденном инвазивном легочном аспергиллезе лишь у 10% больных из мокроты были выделены *Aspergillus spp*. Для правильной интерпретации результатов культуральной диагностики необходимо производить посевы 2 образцов, полученных при транстрахеальной легочной биопсии и методом защищенной щеточной биопсии [46]. Для ранней диагностики инвазивного легочного аспергиллеза может быть полезным обнаружение аспергиллезного антигена в сыворотке крови методом ИФА, чувствительность которого варьируется в пределах 60–100% в разных группах больных [47].

Выделение *C. neoformans* из респираторного тракта следует трактовать с осторожностью, так как в половине наблюдений у пациентов отсутствуют признаки поражения паренхимы легких, рентгенологические изменения и другие симптомы заболевания. Это свидетельствует лишь о колонизации грибами [48]. В подтверждении диагноза «криптококкоз» помогает обнаружение криптококкового антигена

в сыворотке крови и ликворе. Антиген можно определять также в плевральном выпоте и БАЛ [49].

Неопределенность в оценке положительных и отрицательных результатов посевов при диагностике оппортунистических грибковых инфекций возрастает у больных иммунодефицитами. Существует 2 наиболее достоверных критерия прижизненной диагностики таких инфекций:

1) обнаружение грибов в ткани легких при культуральном или гистологическом исследовании;
2) выделение культуры при посеве ликвора или других стерильных биологических жидкостей, исключая кровь и мочу, которые могут быть контаминированы, в т. ч. при заборе материала [50].

В отличие от оппортунистических возбудителей пневмомикозов, выделение патогенных диморфных грибов *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis* и *Sporothrix schenckii* из респираторных образцов, ткани легких и биоматериалов других локализаций имеет несомненную клиническую значимость. Эти грибы существуют в мицеллярной и дрожжевой (или в виде сферул) формах. В среднем их рост на средах появляется через 14 дней (грибов рода *Candida* – через 1–3 дня, *Aspergillus spp.* – через 4–7 дней). В рутинной практике посевы инкубируют до 4 нед. у пациентов при серологически подтвержденной грибковой инфекции или у больных, получавших антигрибковую терапию при неустановленной этиологии инфекционного процесса. Присутствие орофарингеальной микрофлоры в респираторных образцах не препятствует интерпретации результатов посевов на диморфные грибы. Посевы осуществляют при отрицательных результатах прямой микроскопии окрашенных препаратов, в т. ч. специальными методами, где можно легко идентифицировать соответствующий возбудитель по характерной морфологии. При диссеминированной грибковой инфекции исследуют материалы из других анатомических областей. Например, при генерализованном гистоплазмозе прямая микроскопия окрашенных мазков костного мозга помогает быстро поставить диагноз у 50% больных, положительный посев обнаруживается в 84% наблюдений [51]. Дополнительный диагностический тест – обнаружение полисахаридного антигена *H. capsulatum* в моче методом ИФА у 90% больных, однако этот тест может быть положительным и у пациентов с диссеминированной инфекцией, вызванной *P. brasiliensis*, *B. dermatidis*, *Penicillium marneffei* [52].

Лабораторная диагностика **пневмоцистоза** (пневмоцистной пневмонии) является сложной задаче из-за отсутствия систем культивирования (описанные в научной литературе методы дороги и зачастую невоспроизводимы) и невозможности получить и накопить культуру *P. jirovecii* вне легких живого организма. Для диагностики пневмоцистоза необходимо использовать комплекс методов. Этиологическая лабораторная диагностика включает визуальное выявление возбудителя при использовании микроскопии, обнаружение его антигенов или ДНК, определение специфических АТ к *P. jirovecii (carinii)*.

Микроскопические методы основаны на визуализации грибка с помощью цитохимического окрашивания и специфических методах окрашивания с использованием моноклональных антител для выявления антигена *P. jirovecii (carinii)* (метод иммунофлюоресценции). Материалом служат мазки, мазки-отпечатки препаратов различного биологического материала: мокроты, индуцированной мокроты, БАЛ, биоптатов, у детей раннего возраста – аспираты из трахеи, смывы и мазки из ротоглотки.

Иммунологические методы, выявляющие специфические антитела – иммуноглобулины (Ig) G и M к *P. jirovecii*, также играют важную роль в диагностике пневмоцистоза. Такие методы особенно ценны при эпидемиологических исследованиях, при оценке течения латентной инфекции и при диагностике, когда у больного невозможно взять лаважную жидкость или мокроту. Для определения IgG и IgM к *P. jirovecii* используют реакцию непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) и ИФА. Определение антител проводят с интервалом 14 дней. Четырехкратное нарастания титра/уровня IgG или выявление IgM к *P. jirovecii* свидетельствуют об остром инфекционном процессе. Обнаружение только IgG без нарастания указывает на наличие анамнестических антител.

В комплексной диагностике необходимо использовать также молекулярно-генетические методы, т. е. выявление ДНК *P. jirovecii* в БАЛ и индуцированной мокроте. Однако качественный метод обнаружения ДНК не является однозначным доказательством болезни, а может свидетельствовать о носительстве. В связи с этим перспективно определение концентрации ДНК *P. jirovecii* в образцах при диагностике пневмоцистоза с помощью количественной ПЦР в реальном времени [53].

Диагностика хламидий

У детей хламидийную пневмонию, вызванную *Chlamydia trachomatis*, можно диагностировать с помощью реакции иммунофлюоресценции (РИФ), а также культуральным и серологическими методами. Для посева обычно используют гетероплоидные мышиные клетки Мак-Кой, обработанные циклогексимидом. Их инкубируют 40–72 ч, после чего исследуют наличие внутриплазматических включений хламидий при световой микроскопии после окрашивания иодином гликогена, продуцируемого хламидиями в инфицированных клетках. Более быстрый и чувствительный метод – РИФ при окраске культуры клеток моноклональными антителами.

C. psittaci не продуцирует гликоген, и ее внутриплазматические включения выявляют при окраске по Гимзе обычно после 5–10 дней инкубации. Поскольку клеточные культуры *C. psittaci* высокоинфекционные, метод культивирования используется редко, и диагноз пситтакоза устанавливают серологическими методами.

C. pneumoniae можно обнаружить при заражении респираторными образцами монослоя культуры клеток HeLa-229. После инкубации в течение 3–5 дней готовят окрашенные специфическими моноклональными антителами препараты и изучают методом РИФ.

Диагноз хламидийной пневмонии ставят с помощью серологических методов при определении антител. Однако у больных иммунодефицитами, неспособными синтезировать антитела в достаточном количестве, может потребоваться культуральное исследование или использование молекулярно-генетических методов (ПЦР в режиме реального времени). Из 2 видов хламидий *C. trachomatis* – редкий возбудитель внебольничной пневмонии у больных с иммунодефицитами.

Определение чувствительности хламидий к антибиотикам не имеет существенного значения, так как различия между штаммами и появление новой резистентности весьма редки, а сами методы определения не стандартизированы и используются в основном с научной целью [1, 54, 55].

Диагностика микоплазм

Среды для культивирования микоплазм содержат свежий дрожжевой экстракт, пептон, сыворотку животных и готовятся как двухфазная среда с агаровой основой, залитой бульоном, содержащим индикатор pH для контроля ферментации глюкозы, бензилпенициллин и ацетат таллия для подавления роста бактерий. Другие добавки включают амфотерицин B и полимиксин. В процессе инкубации посевов наблюдают появление помутнения среды в течение 4–6 дней, после чего производят первый высев на селективный агар, затем повторный высев на 8–12-й день. Рост типичных колоний обычно виден в конце 2-й нед. инкубации. При отсутствии роста двухфазную среду инкубируют до 30 дней, после истечения этого периода выдают отрицательный результат. Разрешающая способность культурального метода – 10^5 КОЕ/мл, при прямом определении антигена в респираторном секрете методом ИФА – 10^4 КОЕ/мл. Из-за медленного роста организмов и низкой чувствительности культурального метода (60%) для диагноза инфекции *M. pneumoniae* чаще используют определение специфических антител или ДНК-амплификационный тест, а также ПЦР в реальном времени [1, 54, 55].

Чувствительность микоплазм к антимикробным препаратам определяют только в научных целях и при изучении новых препаратов. Как и хламидии, микоплазмы предсказуемо чувствительны к тетрациклинам, макролидам, кетолидам и фторхинолонам.

Диагностика вирусов

Для заражения вирусами используют различные культуры клеток. Возникновение инфекции определяют по цитопатическому эффекту или появлению гемагглютинирующих антигенов. Дополнительные тесты (гемадсорбции, ингибиции гемагглютинации, нейтрализации и иммунофлюоресценции) используют для дифференциации вирусов гриппа и парагриппа. Культуральный метод при изучении респираторных образцов более чувствителен, чем определение антигенов, и занимает в среднем 3–4 дня для обнаружения цитопатического эффекта при вирусе гриппа А и 8–9 дней – при ЦМВ.

Выделение вирусов гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиального (РС) и риновирусов из респираторных образцов и ткани легкого имеет одинаково важное клиническое значение, в отличие от аденовирусов, вирусов простого герпеса и ЦМВ – их обнаружение в респираторных образцах не столь существенно, как в ткани легкого [1, 54, 55].

Чтобы выявить нуклеиновые кислоты вирусов гриппа А, В и вызывающих острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), используют тест-системы, основанные на методе ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени. Использованные методы позволили определить, что среди основных возбудителей ОРВИ преобладают вирусы гриппа, возбудители парагриппа, респираторно-синцитиальной (РС) и риновирусной инфекции, важную роль играют аденовирусы. Эти методы позволяют анализировать особенности эпидемических сезонов, интенсивности и длительности циркуляции различных вирусов гриппа и ОРВИ [56].

Для идентификации респираторных вирусов используют ПЦР с детекцией в режиме реального времени. Такие исследования позволяют проводить анализ заболеваемости ОРВИ.

Было проведено исследование, включающее выявление нуклеиновых кислот 17 видов респираторных вирусов: РНК риновирусов, ДНК аденовирусов, РНК коронавирусов человека (229E, OC43, HKUI, NL63), ДНК бокавируса, РНК респираторно-синцитиального вируса, РНК метапневмовируса, РНК вирусов парагриппа, РНК вирусов гриппа, РНК коронавируса SARS-CoV-2. Результаты позволили оценить распространенность возбудителей ОРВИ, гриппа и COVID-19 среди лиц без симптомов ОРИ, а также эффективность использования в популяции медицинских масок с целью профилактики данных инфекций. За весь период наблюдения искомые возбудители выявлены у 11,1% обследованных с превалированием риновируса, РНК SARS-CoV-2 обнаружена у 1,66% обследованных, доля остальных вирусов не превышала 1%. Исследование продемонстрировало, что лица без симптомов ОРВИ могут иметь высокую концентрацию РНК SARS-CoV-2 (до 10^{10} копий в 1 мл образца мазка из носо- и ротоглотки), поэтому могут служить опасным источником инфекции, особенно при отсутствии медицинской маски, поскольку для передачи возбудителя воздушно-капельным путем будет достаточно даже кратковременного контакта [57].

Пандемия COVID-19 в 2020 г. внесла свой вклад в эпидемиологию респираторных инфекций. Важна своевременная дифференциальная диагностика

COVID-19 и сезонных острых респираторных заболеваний. У пациентов с новой коронавирусной инфекцией (НКИ) возрастает риск развития госпитальной пневмонии. Актуальным является анализ особенностей циркуляции резистентных к антибактериальным химиопрепаратам штаммов возбудителей внутрибольничных инфекций.

Была изучена этиологическая структура внебольничной пневмонии в период эпидемического распространения COVID-19 и проведена оценка риска пневмонии, связанной с оказанием медицинской помощи. В период распространения НКИ в Ростовской обл. доля положительных результатов на SARS-CoV-2 среди пациентов с диагнозом «внебольничная пневмония» составила 35,6%. Частота микст-инфекций вирусной природы достоверно не различалась среди пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 и пациентов с отрицательным результатом на SARS-CoV-2 (25,9 и 26,2 % соответственно). В структуре микробиоты пневмонии, не обусловленной SARS-CoV-2, превалировали грибы рода *Candida* и плазмокоагулирущие стафилококки. Достоверно чаще у пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 изолировали культуры неферментирующих грамотрицательных бактерий. У 51,6 % больных, проходивших лечение в стационаре, отмечено вторичное коинфицирование, вероятно, связанное с объектами внешней среды или с передачей инфекции от персонала. Передача инфекции, связанной с медицинской помощью, от пациента к пациенту не установлена [58].

ИФА тест-системы позволяют определять уровень IgG и IgM в сыворотке, что особенно важно для анализа результатов вакцинопрофилактики. В 25 больницах и поликлиниках Москвы было проведено рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование 3-й фазы. В него вошли участники старше 18 лет с отрицательными результатами ПЦР на SARS-CoV-2 и тестами на IgG и IgM, отсутствием инфекционных заболеваний за 14 дней до включения и отсутствием других прививок за 30 дней до включения. Титр гликопротеин-специфических антител в сыворотке определяли с помощью ИФА. В ИФА определяли IgG, специфичные к рецептор-связывающему домену (RBD) гликопротеина S SARS-CoV-2. Титр нейтрализующих антител измеряли в день 1-й вакцинации и на 42-й день с помощью анализа микронейтрализации, используя SARS-CoV-2 (hCoV-19/Russia/Moscow_PMVL-1/2020), в 96-луночном планшете и инфицирующей дозе 50% культуры ткани (TCID50) 100.

Применение молекулярно-генетических методов позволило провести исследование безопасности и эффективности вакцин «Гам-КОВИД-Вак» и «Спутник Лайт» [59–63].

Микроскопический метод

Изучение нативных и окрашенных препаратов, в т. ч. с использованием меченных флюорохромом специфических антисывороток (антительные диагностикумы), обеспечивает быструю диагностику инфекций НДП.

Морфологию бактерий изучают при значительном увеличении (иммерсионный объектив × 100). По разным оценкам, чувствительность микроскопического метода при окраске по Граму варьируется от 35 до 96%, а специфичность – от 12 до 85% [64]. Его диагностическое значение в основном ограничивается пневмококковой инфекцией, где совпадение с результатами культуральной диагностики составляет 75% [65].

Для выявления *M. tuberculosis* микроскопические методы при окраске мазков по Цилю–Нильсену и флюоресцентным красителем имеют одинаковую чувствительность (до 50%) и специфичность (до 99%) [66]. Для обнаружения МБТ в световом микроскопе при окраске по Цилю–Нильсену необходимо содержание в мокроте не менее 5 000–10 000 КОЕ/мл.

При диагностике **актиномикоза** легких материалом для микроскопического исследования служат гной, мокрота, плевральная жидкость, пунктаты закрытых очагов поражения, биопсийный материал. Обнаружение друз, мицелия, отдельных веточек и цепочек из спор – ценное подтверждение актиномикотической природы болезни. Прямая фазово-контрастная микроскопия бронхиального секрета со смесью 10% раствора гидроксида калия и 10% глицерина позволяет проводить быструю идентификацию грибов *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans* и *Aspergillus spp*. Добавление специальных красителей позволяет улучшить очертания элементов гриба, включая *P. jirovecii*. Для определения антигенов *P. jirovecii* в индуцированной мокроте и БАЛ можно использовать РИФ с моноклональными антителами [67].

Для обнаружения *Legionella pneumophila* непосредственно в мокроте, ТТА, бронхиальном смыве, биоптатах ткани легкого применяется РИФ, чувствительность которой составляет 25–66%, а специфичность достигает 94% [68]. Для постановки диагноза легионеллезной пневмонии положительный результат РИФ требуется подтвердить с помощью любых других методов, таких как культуральное исследование респираторных образцов, определение антигена в моче или серологические реакции с сывороткой крови больного.

РИФ позволяет диагностировать инфекции, вызванные РС-вирусом, вирусами гриппа А и В, парагриппа, аденовирусами, вирусом кори, что особенно важно в случаях, когда обычная вирусологическая технология трудоемка или недоступна.

Методы выявления антигенов

Определение антигенов широко используется для диагностики различных инфекций, что связано с возможностью быстрого получения результатов и идентификации некультивируемых возбудителей. Однако для правильного диагноза одного метода не-

достаточно. Надежность теста в большей степени зависит от того, может ли возбудитель быть комменсалом (как в случае с *S. pneumoniae*), или его наличие всегда свидетельствует об инфекции (например, *L. pneumophila*) [69].

Для индикации антигенов *S. pneumoniae* в мокроте, сыворотке крови и моче были разработаны методы встречного иммуноэлектрофореза, коагглютинации, латекс-агглютинации, ИФА. Их чувствительность варьировалась от 40 до 90% [70, 71].

При диагностике легионеллезной пневмонии рекомендованы ИФА и радиоиммунологический метод для выявления в моче антигенов *L. pneumophila* серогруппы 1, на долю которой приходится 70–90% всех наблюдений данного заболевания. Чувствительность достигает 70–100%, специфичность – более 99% [72, 73]. Разработан иммунохроматографический тест для определения легионеллезного антигена в моче.

При криптококкозе определяют наличие антигена *Cryptococcus neoformans* в БАЛ, плевральном экссудате, сыворотке крови и ликворе [73]. При аспергиллезе используют ИФА для выявления в сыворотке крови белкового антигена (галактоманнана), превалирующего в клеточной стенке *Aspergillus spp*. [7]. При легочном бластомикозе в сыворотке крови, моче и БАЛ можно выявить антиген *Blastomyces dermatidis* у 70–100% больных в зависимости от формы инфекции (локализованная или генерализованная) [74].

В назофарингеальном аспирате, лаважной жидкости и мокроте в инфицированных эпителиальных клетках с помощью РИФ и ИФА можно быстро обнаружить антигены вирусов гриппа, парагриппа, аденовирусов, ЦМВ в ранние сроки заболевания.

Серодиагностика

Серодиагностика основана на выявлении специфических антител разных классов (IgM, IgA, IgG) в сыворотке крови у инфицированных пациентов и определении их титров при однократном исследовании или в динамике заболевания (в парных сыворотках, взятых с интервалом 10–14 дней) с помощью антигенных диагностикумов в различных серологических реакциях *in vitro*. Обычно используются реакции преципитации, агглютинации, встречного иммуноэлектрофореза, ИФА, непрямой иммунофлюоресценции, реакции связывания комплемента (РСК). Эти методы имеют основное значение при подтверждении диагноза и проведении эпидемиологических исследований. Известны коммерческие наборы на основе ИФА и реакции непрямой иммунофлюоресценции для определения IgM и IgG к широкому кругу респираторных патогенов: *Legionella spp., Francisella tularensis, Yersinia pestis, M. pneumoniae, C. pneumoniae, C. psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Toxoplasma gondii*, *Trichinella spiralis*, *Strongiloides stercoralis*, вирусов гриппа, парагриппа, РС-вирусов, аденовирусов, ТОРС-коронавирусов, вирусов простого герпеса, ЦМВ, вирусов краснухи и оспы, Эпштейна–Барр.

Для диагностики инфекции, вызванной *C. pneumoniae*, обычно используется метод микроиммунофлюоресценции. Результат считается положительным при 4-кратном увеличении титра антител в парных сыворотках или при однократном определении титра IgM $\geqslant$ 1 : 16 или IgG $\geqslant$ 1 : 512 [75]. Аналогичные критерии применяются для *C. psittaci*. Чувствительность микроиммунофлюоресценции составляет 39–100%, специфичность – 94–100%, что превышает эти показатели в РСК и ИФА, применение которых при серодиагностике инфекций НДП хламидийной этиологии считается нецелесообразным. При неонатальной пневмонии, вызванной *C. trachomatis*, титр видоспецифических IgM 1 : 32 диагностический и коррелирует с результатами культуральной диагностики. В то же время определение IgG малоинформативно из-за циркуляции материнских антител у детей в возрасте до 1 года.

Ввиду низкой чувствительности культурального метода серологические тесты составляют основу диагностики микоплазменной инфекции. Холодовые агглютинины, выявляемые в реакции агглютинации с резус-отрицательными эритроцитами 0(I) группы крови при 4 °C, присутствуют приблизительно у 50% больных пневмонией, обусловленной *M. pneumoniae*. Их уровень приходит в норму через 6 нед. после острой инфекции. Однако холодовые агглютинины могут образовываться при целом ряде вирусных инфекций, лимфомах, аутоиммунных нарушениях, что снижает их диагностическую ценность. Комплемент-связывающие антитела выявляют в РСК у 85% пациентов, что согласуется с результатами культурального метода. При этом важны 4-кратное нарастание титров антител либо титр $\geqslant$ 1 : 80 при однократном исследовании сыворотки. В последние годы получил развитие метод ИФА для выявления специфических микоплазменных IgM и IgA; его чувствительность и специфичность выше, чем РСК [75]. IgM обнаруживаются на 1-й нед. заболевания и достигают пика на 3-й нед.; у взрослых они продуцируются нерегулярно, поэтому отрицательный результат не исключает наличия инфекции. IgA более постоянны, их продукция не зависит от возраста пациентов.

Серодиагностика грибковых инфекций не всегда информативна. Определение антител к *C. albicans* не позволяет провести дифференциальную диагностику локализованного и диссеминированного кандидоза, так как эти антитела присутствуют и у больных, и у здоровых пациентов и только в 50–75% наблюдений встречаются при диссеминированном кандидозе [67].

РСК для выявления антител к *B. dermatidis* характеризуется низкой чувствительностью и специфичностью (25%), титр антител может повышаться при инфекциях, вызванных *C. immitis* и *H. capsulatum*. Иммунодиффузионный тест для выявления антител к *B. dermatitidis* более чувствительный и специфичный (40–70%), чем РСК. Однако и отрицательный результат не исключает диагноз бластомикоза.

При серодиагностике криптококкоза используют реакцию преципитации для определения IgM, которые обнаруживают на 2–3-й нед. заболевания у 75% больных, затем постепенно исчезают [45]. Комплемент-связывающие IgG появляются позднее, их титр ⩾ 1 : 32 предполагает возможность диссеминированной инфекции.

При легочном гистоплазмозе у 90% больных определяются антитела к *H. capsulatum* посредством РСК и методом иммунодиффузии, при диссеминированном процессе они встречаются в 80% наблюдений [76]. Перекрестные реакции наблюдаются при бластомикозах, кокцидиоидомикозе и паракокцидиоидомикозе.

Молекулярно-генетические методы

Основу молекулярно-генетических методов составляют ПЦР, ее модификации и секвенирование. Принцип ПЦР заключается в многократном повторении (амплификации) исследуемых локусов нуклеиновых кислот термостабильной полимеразой для наработки достаточного количества ДНК и обнаружения ее методами электрофореза и гибридизации. Этот процесс достигается с помощью введения в реакционную смесь коротких молекул ДНК (праймеров), комплементарных нуклеотидным последовательностям того микроорганизма, который необходимо обнаружить. Связывание праймеров с соответствующими участками ДНК/РНК приводит к образованию локальной 2-цепочечной структуры узнаваемой полимеразой, которая начинает достраивать ее в направлении 5-3', используя дезоксинуклеозидтрифосфаты, присутствующие в реакционной смеси. Таким образом, если один из праймеров связывается с прямой цепью, а другой – с обратной, происходит наработка продукта, ограниченного с 2 сторон этими праймерами. Поскольку каждый из вновь образованных продуктов – матрица для дальнейшей амплификации, происходит экспоненциальное увеличение их количества.

Анализ полученных продуктов амплификации с помощью электрофореза заключается в разделении ампликонов под действием электрического поля в агарозном или полиакриламидном геле. После окончания электрофореза оцениваются наличие и размер полученных продуктов реакции амплификации. Гибридизация заключается в нанесении на твердую фазу (микропланшет) олигонуклеотидных зондов, комплементарных внутренней структуре исследуемых ампликонов (прямая гибридизация), или в нанесении на твердую фазу полученных ампликонов (обратная гибридизация).

Добавление ампликонов или зондов, меченных либо с помощью радиоактивных меток, либо флюоресцентных, либо конъюгированных с ферментом, способным осуществлять цветовую реакцию (например, пероксидаза хрена), приводит к образованию комплексов, которые можно определять с помощью соответствующих методов. Достоинство гибридизации, по сравнению с гель-электрофорезом, – увеличение специфичности метода и объективизация оценки результатов эксперимента в автоматическом режиме. К недостаткам относятся трудоемкость, необходимость использования специальной аппаратуры и более высокая стоимость.

Существуют наборы ПЦР для выявления отдельных микроорганизмов – бактерий, вирусов, грибов, простейших (*L. pneumophila*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. kansasii*, *H. capsulatum*, *B. dermatidis*, *C. immitis*, *A. fumigatus*, *P. jirovecii, T. gondii*, респираторных вирусов, вирусов простого герпеса, ЦМВ, ТОРС-коронавируса, SARS-CoV-2 и др.) и одновременного обнаружения нескольких возбудителей.

Наиболее перспективна мультиплексная ПЦР в реальном времени, позволяющая определять наличие ДНК различных возбудителей в одной пробирке в течение < 3 ч. Принцип основан на непосредственном иммунофлюоресцентном определении амплифицированных генов по мере их генерации *in vitro*. Эффективность подобного подхода была доказана в ряде исследований. Однако требуется осторожность в интерпретации результатов для дифференциации между колонизацией (или латентными формами) и инфекцией. Пневмококки, хламидии, микоплазмы, кандиды, пневмоцисты встречаются у индивидуумов и при отсутствии инфекции. Герпесвирусы, токсоплазмы, пневмоцисты могут существовать в латентной стадии в тканях и не вызывать инфекцию. В настоящее время среди молекулярно-биологических методов для точной идентификации в сложных случаях, для изучения эпидемиологической значимости штаммов микроорганизмов используют методы мультилокусного секвенирования и полного геномного секвенирования.

Некоторые организмы трудно или невозможно выявить другими методами, и молекулярная диагностика становится единственно возможной. Диагностическая специфичность и чувствительность могут достигать 98–100%. К таким методам относится мультилокусное секвенирование, секвенирование 16S *rRNA* и *ITS* (*internal transcribed spacer* – внутренний транскрибируемый спейсер) для идентификации грибов, полное секвенирование генома.

Заключение

Лаборатории клинической микробиологии играют жизненно важную роль в этиологической диагностике инфекций нижних дыхательных путей. Надежность результатов микробиологического исследования зависит от целого ряда условий: правильного получения адекватного материала; своевременной его доставки в лабораторию в соответствующих средах или контейнерах; предварительной обработки образцов в соответствии с задачами исследования; чувствительности и специфичности используемых методов для выявления возбудителя и его маркеров; грамотной трактовки результатов исследования в со-

ответствии с клиническими, радиографическими и другими лабораторными данными пациента. В настоящее время комплекс современных адекватных методов позволяет правильно и быстро идентифицировать возбудителей респираторных инфекций, осуществлять мониторинг хронической инфекции легких, выявлять источник инфекции и назначать необходимую терапию, а также осуществлять профилактические мероприятия.

Литература

1. Зубков М.Н.. Микробиологическая диагностика при легочных заболеваниях. Респираторная медицина. Руководство в 3 томах / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 213–226.

2. Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю., Алексеева Г.В., Семыкин С.Ю., Аветисян Л.Р., Каширская Н.Ю., Пивкина Н.В., Данилина Г.А., Батов А.Б., Бусуек Г.П. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидоз. ЖМЭИ, 2009, № 5, С. 15–20.

3. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Капранов Н.И. и др. Персистенция *Burkholderia cepacia* у больных муковисцидозом. Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. 2012; 4: 93-98.

4. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А. и др. Алгоритм микробиологической диагностики хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. Клин. микробиол. антимикроб. химотер. 2014; 16(4): 276-290.

5. Воронина О.Л., Кунда М.С., Аксенова Е.И. и др. Экспресс-диагностика микроорганизмов поражающих дыхательные пути больных муковисцидозом. Клин. лаб. диагност. 2013; 11: 53-58.

6. Guss, A., Roeselers, G., Newton, I. et al. Phylogenetic and metabolic diversity of bacteria associated with cystic fibrosis. ISME J 5, 20–29 (2011). https://doi.org/10.1038/ismej.2010.88.

7. Ansorg R, van den Boom R, Rath PM. Detection of Aspergillus galactomannan antigen in foods and antibiotics. Mycoses. 1997 Dec; 40(9-10): 353-357. doi: 10.1111/j.1439-0507.1997.tb00249.x. PMID: 9470421

8. Boersma WG, Löwenberg A, Holloway Y, Kuttschrütter H, Snijder JA, Koëter GH. Pneumococcal capsular antigen detection and pneumococcal serology in patients with community acquired pneumonia. Thorax. 1991 Dec;46(12):902-6. doi: 10.1136/thx.46.12.902. PMID: 1792638; PMCID: PMC463496.

9. Bradsher RW, Chapman SW, Pappas PG. Blastomycosis. Infect Dis Clin North Am. 2003 Mar; 17(1): 21-40, vii. doi: 10.1016/s0891-5520(02)00038-7. PMID: 12751259.

10. Rosario M, Capeding Z, Nohynek H et al. Evaluation of a new tube latex agglutination test for detection of type-specific pneumococcal antigens in urine. J Clin Microbiol. 1991 Sep; 29(9): 1818-21. doi: 10.1128/jcm.29.9.1818-1821.1991. PMID: 1774301; PMCID: PMC270217.

11. Cook DJ, Fitzgerald JM, Guyatt GH, Walter S. Evaluation of the protected brush catheter and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of nosocomial pneumonia. J Intensive Care Med. 1991 Jul-Aug; 6(4): 196-205. doi: 10.1177/088506669100600405. PMID: 10147949.

12. Limaye AP, Babu TM, Boeckh M. Progress and Challenges in the Prevention, Diagnosis, and Management of Cytomegalovirus Infection in Transplantation. Clin Microbiol Rev. 2020 Oct 28; 34(1): e00043-19. doi: 10.1128/CMR.00043-19. PMID: 33115722; PMCID: PMC7920732.

13. Bateman M, Oladele R, Kolls JK. Diagnosing Pneumocystis jirovecii pneumonia: A review of current methods and novel approaches. Med Mycol. 2020 Nov 10; 58(8): 1015-1028. doi: 10.1093/mmy/myaa024. PMID: 32400869; PMCID: PMC7657095.

14. Thambidurai L, Prabhuradhan R, Singhvi P et al. Cryptococcal pneumonia: the great mimicker. BJR Case Rep. 2017 Jan 5; 3(2): 20150358. doi: 10.1259/bjrcr.20150358. PMID: 30363287; PMCID: PMC6159249.

15. Grayston JT. Chlamydia pneumoniae, strain TWAR pneumonia. Annu Rev Med. 1992;43:317-23. doi: 10.1146/annurev.me.43.020192.001533. PMID: 1580592.

16. Russo, A., Tiseo, G., Falcone, M. et al. Pulmonary Aspergillosis: An Evolving Challenge for Diagnosis and Treatment. Infect Dis Ther 9, 511–524 (2020). https://doi.org/10.1007/s40121-020-00315-4

17. Song JY, Eun BW, Nahm MH. Diagnosis of pneumococcal pneumonia: current pitfalls and the way forward. Infect Chemother. 2013 Dec;45(4):351-66. doi: 10.3947/ic.2013.45.4.351. Epub 2013 Dec 27. PMID: 24475349; PMCID: PMC3902818.

18. Kabra SK, Alok A, Kapil A et al. Can throat swab after physiotherapy replace sputum for identification of microbial pathogens in children with cystic fibrosis? Indian J Pediatr. 2004 Jan; 71(1): 21-23. doi: 10.1007/BF02725650. PMID: 14979380.

19. Arsić Arsenijevic V, Vyzantiadis TA, Mares M et al. Diagnosis of Pneumocystis jirovecii Pneumonia in Pediatric Patients in Serbia, Greece, and Romania. Current Status and Challenges for Collaboration. J Fungi (Basel). 2020 Apr 17; 6(2): 49. doi: 10.3390/jof6020049. PMID: 32316676; PMCID: PMC7345889.

20. Group. Cystic Fibrosis Trust Microbiology Laboratory Standards Working. Laboratory standards for processing microbiological samples from people with cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Microbiology Laboratory Standards Working Group, September 2010.

21. Чернуха М.Ю., Данилина Г.А., Шагинян И.А. и др. Роль регуляторной системы "*quorum sensing*" в образовании биопленок бактериями *Burkholderia cepacia* и *Pseudomonas aeruginosa*. Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол, 2009; 46 39-43.

22. Чернуха М.Ю., Романова Ю.М., Малеев Г.В. и др. Роль регуляторной системы "*Quorum sensing*" в симбиотическом взаимодействии бактерий *Burkholderia cepacia* и *Pseudomonas aeruginosa* при смешанной инфекции. Журн. микробиол. 2006; 4: 32-37.

23. Шагинян И.А., Данилина Г.А., Чернуха М.Ю. и др. Формирование биопленок клиническими штаммами бактерий комплекса *Burkholderia cepacia* в зависимости от их фенотипических и генотипических характеристик. Журн. микробиол. 2007; 1: 3-9.

24. Поликарпова С. В., Жилина С. В., Кондратенко О. В. и др. Руководство по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом. М.; Твер: Триада, 2019.

25. Besier S, Smaczny C, von Mallinckrodt C et al. Prevalence and clinical significance of Staphylococcus aureus small-colony variants in cystic fibrosis lung disease. J Clin Microbiol. 2007 Jan;45(1):168-72. doi: 10.1128/JCM.01510-06. Epub 2006 Nov 15. PMID: 17108072; PMCID: PMC1828983.

26. Gómez-González C, Acosta J, Villa J et al. Clinical and Molecular Characteristics of Infections with CO2-Dependent Small-Colony Variants of Staphylococcus aureus. J Clin Microbiol. 2010 Aug;48(8):2878-84. DOI: 10.1128/JCM.00520-10.

27. Hoffman LR, Déziel E, D'Argenio DA et al. Selection for Staphylococcus aureus small-colony variants due to growth in the presence of Pseudomonas aeruginosa. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Dec 26;103(52):19890-5. doi: 10.1073/pnas.0606756104. Epub 2006 Dec 15. PMID: 17172450; PMCID: PMC1750898.

28. de Silva GD, Kantzanou M, Justice A et al. The ica operon and biofilm production in coagulase-negative Staphylococci associated with carriage and disease in a neonatal intensive care unit. J Clin Microbiol. 2002 Feb;40(2):382-8. doi: 10.1128/JCM.40.02.382-388.2002. PMID: 11825946; PMCID: PMC153361.

29. Аветисян Л.Р., Медведева О.С., Чернуха М.Ю. и др. Эпидемиологические и микробиологические особенности хронической инфекции легких у больных муковисцидозом, вызванной *Staphylococcus aureus*. Педиатрия, журнал имени Г.Н. Сперанского, том 99, № 2, 2020, 102-111. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-102-111.

30. Кречикова О.И., Козлов Р.С., Богданович Т.М. и др. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Haemophilus influenzae*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2000; 1 (2): 88–98.

31. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности. Клин. микробиол. антимикроб. химотер. 2005. 7 (3): 271-285.

32. Сиянова Е.А., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р. и др. Мониторинг хронической инфекции легких у больных муковисцидозом, вызванной бактериями *Pseudomonas aeruginosa*. Педиатрия 2018; 97 (2): 77–86 DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-77-86.

33. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Жуховицкий В.Г. и др. Применение системы MALDI Biotyper и алгоритма микробиологической диагностики для идентификации неферментирующих микроорганизмов, выделенных из дыхательных путей у больных муковисцидозом/ // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2017; 19 (4): 327-334.

34. Wellinghausen N, Köthe J, Wirths B et al. Superiority of molecular techniques for identification of gram-negative, oxidase-positive rods, including morphologically nontypical Pseudomonas aeruginosa, from patients with cystic fibrosis. J Clin Microbiol. 2005 Aug;43(8):4070-5. doi: 10.1128/JCM.43.8.4070-4075.2005. PMID: 16081953; PMCID: PMC1233906.

35. Erickson DL, Endersby R, Kirkham A et al. Quorum Sensing and Virulence of Pseudomonas aeruginosa during Lung Infection of Cystic Fibrosis Patients. Infect Immun. 2002 Apr;70(4):1783-90. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010115

36. Driffield K, Miller K, Bostock JM et al. Increased mutability of Pseudomonas aeruginosa in biofilms. J Antimicrob Chemother. 2008 May и 61(5):1053-6. https://doi.org/10.1093/jac/dkn044.

37. Rodrigues E.R., Ferreira A.G., Leão R.S. et al. Characterization of Achromobacter Species in Cystic Fibrosis Patients: Comparison of blaOXA-114PCR Amplification, Multilocus Sequence Typing, and Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry // J Clin Microbiol. – 2015. – Vol. 53. – N. 12. – P. 3894–3896. doi: 10.1128/JCM.02197-15.

38. Papalia M, Almuzara M, Cejas D et al. OXA-258 from Achromobacter ruhlandii: a species-specific marker. J Clin Microbiol. 2013 May; 51(5):1602-5. doi: 10.1128/JCM.03043-12. Epub 2013 Mar 6. PMID: 23467601; PMCID: PMC3647942.

39. Воронина О.Л., Кунда М.С., Рыжова Н.Н. и др. Разнообразие и опасность Achromobacter spp., поражающих дыхательные пути больных муковисцидозом. Пульмонология 2015; 25(4): 389-402. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-4-389-402.

40. https://lpsn.dsmz.de/genus/burkholderia (дата обращения: 17.05.23)

41. Kiska DL, Kerr A, Jones MC et al. Accuracy of four commercial systems for identification of Burkholderia cepacia and other Gram-negative non-fermenting bacilli recovered from patients with cystic fibrosis. J Clin Microbiol 1996; 34: 886-891. doi: 10.1128/jcm.34.4.886-891.1996. PMID: 8815102; PMCID: PMC228911.

42. Roberts G.D., Goodman N.L., Heifets L., et al. Evaluation of the BACTEC radiometric method for recovery of mycobacteria and drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis from acid-fast smear-positive specimens // J Clin Microbiol. 1983 Sep;18(3):689-96. doi: 10.1128/jcm.18.3.689-696.1983. PMID: 6195181; PMCID: PMC270876.

43. Meena DS, Kumar D. Candida Pneumonia: An Innocent Bystander or a Silent Killer? Med Princ Pract. 2022;31(1):98-102. doi: 10.1159/000520111. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34638123; PMCID: PMC8995637.

44. Xu Y, Chen M, Zhu J et al. Aspergillus Species in Lower Respiratory Tract of Hospitalized Patients from Shanghai, China: Species Diversity and Emerging Azole

Resistance. *Infect Drug Resist*. 2020;13:4663-4672https://doi.org/10.2147/IDR.S281288

45. Thornley PE, Aitken J, Drennan CJ et al. Branhamella catarrhalis infection of the lower respiratory tract: reliable diagnosis by sputum examination. Br Med J (Clin Res Ed). 1982 Nov 27;285(6354):1537-8. doi: 10.1136/bmj.285.6354.1537. PMID: 6814637; PMCID: PMC1500508.

46. Wiscovitch-Russo R, Singh H et al. An optimized approach for processing of frozen lung and lavage samples for microbiome studies. PLoS One. 2022 Apr 5;17(4):e0265891. doi: 10.1371/journal.pone.0265891. PMID: 35381030; PMCID: PMC8982836.

47. Baum, T. Welte, R. Marre, N. Suttorp, S. Ewig for the CAPNETZ study group Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa: diagnosis, incidence and predictors. European Respiratory Journal 2010 35: 598-615; DOI: 10.1183/09031936.00091809

48. Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. Clin Infect Dis. 2004 Jul 15;39(2):165-9. doi: 10.1086/421497. Epub 2004 Jul 1. PMID: 15307023.

49. Ogawa H, Kitsios GD, Iwata M, Terasawa T. Sputum Gram Stain for Bacterial Pathogen Diagnosis in Community-acquired Pneumonia: A Systematic Review and Bayesian Meta-analysis of Diagnostic Accuracy and Yield. Clin Infect Dis. 2020 Jul 27;71(3):499-513. doi: 10.1093/cid/ciz876. PMID: 31504334; PMCID: PMC7384319.

50. Musher DM, Abers MS, Bartlett JG. Evolving Understanding of the Causes of Pneumonia in Adults, With Special Attention to the Role of Pneumococcus. Clin Infect Dis. 2017 Oct 30;65(10):1736-1744. doi: 10.1093/cid/cix549. PMID: 29028977; PMCID: PMC7108120.

51. Henig O, Kaye KS. Bacterial Pneumonia in Older Adults. Infect Dis Clin North Am. 2017 Dec;31(4):689-713. doi: 10.1016/j.idc.2017.07.015. Epub 2017 Sep 13. PMID: 28916385; PMCID: PMC7127502.

52. Verhelst R, Kaijalainen T, De Baere T et al. Comparison of five genotypic techniques for identification of optochin-resistant pneumococcus-like isolates. J Clin Microbiol. 2003 Aug;41(8):3521-5. doi: 10.1128/JCM.41.8.3521-3525.2003. PMID: 12904349; PMCID: PMC179870.

53. Н.В. Каражас, Т.Н. Рыбалкина, М.Н. Корниенко, М.В. Юдицкий. Пневмоцистоз – актуальная иммунодефицит-ассоциированная инфекция (эпидемиология, клиника, диагностика и лечение). Методическое пособие. М., 2009.

54. Зубков М.Н. Исследования биоматериалов при инфекциях нижних дыхательных путей. Методики клинических лабораторных исследований. Том 3. Клиническая микробиология / Под ред. В.В. Меньшикова. 2009., С. 39–44.

55. Манзенюк И.Н., Шипулин Г.А. Молекулярная диагностика инфекционных заболеваний. Методики клинических лабораторных исследований. Том 3. Клиническая микробиология. Под редакцией В.В. Меньшикова. 2009. С. 698–854.

56. Писарева М.М., Едер В.А., Бузицкая Ж.В. и др. Этиологическая структура гриппа и других ОРВИ в Санкт-Петербурге в эпидемические сезоны 2012–2016 гг. Вопросы вирусологии. 2018; 63(5), 233-239.

57. Яцышина С.Б., Мамошина М.В., Елькина М.А. и др. Распространенность возбудителей ОРВИ, гриппа и COVID-19 у лиц без симптомов респираторной инфекции. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. Том 98, № 4, 2021, 383–396.

58. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В. и др. Этиология внебольничных пневмоний в период эпидемического распространения COVID-19 и оценка риска возникновения пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи. «Здоровье населения и среда обитания» № 7, 2021, 67-75.

59. Logunov, D.Y., Dolzhikova, I.V., Shcheblyakov, D.V. et al. (2021). Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. The Lancet, 397(10275), 671-681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.

60. Logunov, D.Y., Dolzhikova, I.V., Zubkova, O.V., Tukhvatulin, A.I., Shcheblyakov, D.V., Dzharullaeva, A.S., Gintsburg, A.L. (2020). Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. The Lancet, 396(10255), 887-897. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3

61. Tukhvatulin, A.I., Dolzhikova, I.V., Shcheblyakov, D.V. et al. (2021). An open, non-randomised, phase 1/2 trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of single-dose vaccine "Sputnik Light" for prevention of coronavirus infection in healthy adults. The Lancet Regional Health-Europe, 11, 100241. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100241.

62. Sukhikh G.T., Priputnevich T.V., Ogarkova D.A. et al. Sputnik Light and Sputnik V Vaccination Is Effective at Protecting Medical Personnel from COVID-19 during the Period of Delta Variant Dominance. Vaccines 2022, 10, 1804, 1-11. doi: 10.3390/vaccines10111804.

63. Gushchin V.A., Pochtovyi A.A., Kustova D.D. et al. Dynamics of SARS-CoV-2 Major Genetic Lineages in Moscow in the Context of Vaccine Prophylaxis. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 14670, 1-16 doi: 10.3390/ijms232314670.

64. Solé Violán J., Rodríguez de C.F, Caminero L.J et al. Comparative efficacy of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheter in the diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients. Chest. 1993 Feb; 103(2):386-90. doi: 10.1378/chest.103.2.386. PMID: 8432124.

65. Robinson J. Colonization and infection of the respiratory tract: What do we know? Paediatr Child Health.

2004 Jan; 9(1):21-4. doi: 10.1093/pch/9.1.21. PMID: 19654976; PMCID: PMC2719511.

66. Walsh TJ, Chanock SJ. Diagnosis of invasive fungal infections: advances in nonculture systems. Curr Clin Top Infect Dis. 1998;18:101-53. PMID: 9779353.

67. Moss BJ, Musher DM. Candida species in community-acquired pneumonia in patients with chronic aspiration. Pneumonia (Nathan). 2021 Jul 5;13(1):12. doi: 10.1186/s41479-021-00090-x. PMID: 34218811; PMCID: PMC8256547.

68. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis. 2003 Dec 1;37(11):1405-33. doi: 10.1086/380488. Epub 2003 Nov 3. PMID: 14614663; PMCID: PMC7199894.

69. Mathers G. Bacteriology of the urine in lobar pneumonia // J. Infect. Dis. – 1916. – Vol. 19. 416–418.

70. Jaroszewski DE, Webb BJ, Leslie KO. Diagnosis and management of lung infections. Thorac Surg Clin. 2012 Aug;22(3):301-24. doi: 10.1016/j.thorsurg.2012.05.002. PMID: 22789595; PMCID: PMC7106184.

71. Meduri GU, Chastre J. The standardization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. Chest. 1992 Nov;102(5 Suppl 1):557S-564S. doi: 10.1378/chest.102.5_supplement_1.557s. PMID: 1424930.

72. Metersky ML, Ma A, Bratzler DW, Houck PM. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2004 Feb 1;169(3):342-7. doi: 10.1164/rccm.200309-1248OC. Epub 2003 Nov 20. PMID: 14630621.

73. Perfect JR, Bicanic T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What do we know now. Fungal Genet Biol. 2015 May; 78:49-54. doi: 10.1016/j.fgb.2014.10.003. Epub 2014 Oct 13. PMID: 25312862; PMCID: PMC4395512

74. Saccente M, Woods GL. Clinical and laboratory update on blastomycosis. Clin Microbiol Rev. 2010 Apr;23(2):367-81. doi: 10.1128/CMR.00056-09. PMID: 20375357; PMCID: PMC2863359.

75. Miyashita N, Ouchi K, Kishi F et al. Rapid and simple diagnosis of Chlamydophila pneumoniae pneumonia by an immunochromatographic test for detection of immunoglobulin M antibodies. Clin Vaccine Immunol. 2008 Jul;15(7):1128-31. doi: 10.1128/CVI.00085-08. Epub 2008 May 14. PMID: 18480232; PMCID: PMC2446634.

76. Azar MM, Hage CA. Laboratory Diagnostics for Histoplasmosis. J Clin Microbiol. 2017 Jun;55(6):1612-1620. doi: 10.1128/JCM.02430-16. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28275076; PMCID: PMC5442517.

Информация об авторах

Чернуха Марина Юрьевна – д. м. н., зав. лабораторией молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (903) 536-62-37; e-mail: chernukha@gamaleya.org (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-2349-8556*)

Аветисян Лусине Ремуальдовна – д. м. н., зав. лабораторией эпидемиологии оппортунистических инфекций ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (905) 597-77-27; e-mail: lusavr@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-9053-2515*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-415-437

ГЛАВА 4. МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

И.Е. Тюрин

CHAPTER 4. IMAGING METHODS

Igor' E. Tyurin

Методы визуализации (методы лучевой диагностики, методы имидж-диагностики) играют ключевую роль в выявлении заболеваний и повреждений органов дыхания, определении характера и распространенности патологического процесса, а также в оценке эффективности проводимого лечения. Рентгенологическая диагностика включает 3 основных направления: рентгенодиагностику, компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Что касается радионуклидных (радиологических) методов, то при патологии органов дыхания обычно проводят сцинтиграфию или гибридное исследование – сочетание однофотонной эмиссионной компьютерной томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с КТ. Все более широкое применение в респираторной медицине находят ультразвуковые исследования (УЗИ), подробные сведения о возможностях этой технологии представлены в главе 7 настоящего раздела.

В течение последних 30 лет визуализация болезней органов дыхания претерпела кардинальные изменения. В начале 1970-х гг. появились первые образцы компьютерных и магнитно-резонансных томографов, большое распространение получила сцинтиграфия, а в следующем десятилетии – ОФЭКТ. Уже в середине 1970-х стало возможным КТ-сканирование различных анатомических областей тела, в т. ч. органов грудной полости при задержке дыхания. В 1980-х гг. была разработана методика высокоразрешающей КТ (ВРКТ) для целенаправленного изучения патологии легких, оказавшая значительное влияние на диагностику и лечение интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ). Началось клиническое применение МРТ, чуть позже появились работы в области ПЭТ органов дыхания. В конце 1980-х гг. в КТ начали применять спиральную технологию сканирования. На ее основе были сформированы методики КТ-ангиографии, в т. ч. области грудной клетки. Это привело к кардинальным изменениям в диагностике ТЭЛА, в оценке распространенности злокачественных новообразований, в исследованиях аномалий и пороков развития легких малого круга кровообращения. Середина 1990-х гг. отмечена бурным развитием новых технологий цифровой рентгенографии на основе современных детекторов по типу плоских панелей (англ. *flat panel*). В нашей стране этот процесс начался с появления отечественных «цифровых флюорографов», но активное внедрение цифровой рентгенографии продолжается до настоящего времени. Начало нового века характеризуется созданием аппаратов КТс многорядными детекторами и все более активным использованием в клинической практике ПЭТ в сочетании с КТ. Появление многослойной (многосрезовой) КТ привело к развитию программ трехмерных преобразований и виртуальной эндоскопии, кардинальному ускорению процесса сканирования, революционным прорывам в области КТ исследований сердца. В этот же время ПЭТ объединилась с КТ в гибридную технологию ПЭТ/КТ, которая получила широкое распространение в диагностике и оценке распространенности онкологических заболеваний, а кроме того, все чаще применяется в оценке воспалительных заболеваний органов дыхания, таких как саркоидоз, туберкулез, легочный фиброз при ИЗЛ и др. Окончание второго десятилетия ознаменовалось интенсивным внедрением программ искусственного интеллекта (ИИ) в медицинскую визуализацию, причем первые опыты в этом направлении касались именно торакальной визуализации. В немалой степени этому способствовали программы скрининга рака легкого по данным низкодозной компьютерной томографии (НДКТ) и необходимость выявления очагов в легких. В начале 2020-х гг. ИИ стал широко применяться для анализа рентгенографических и КТ-изображений при коронавирусной инфекции.

В целом на данный момент в исследовании патологии органов дыхания применяются следующие современные методы визуализации (лучевой диагностики):

- рентгенологические исследования – рентгенодиагностика, КТ и МРТ;
- УЗИ;
- традиционные радионуклидные исследования и ПЭТ, обычно в сочетании с КТ (ПЭТ/КТ), а также, пока относительно редко, в сочетании с МРТ (МРТ/ПЭТ);
- рентгенохирургические диагностические и лечебные процедуры под лучевым наведением (рентгеноскопия, УЗИ, КТ).

В зависимости от основной диагностической задачи методы (технологии) визуализации и последовательность их применения в клинической практике могут меняться. Например, в пульмонологической и фтизиатрической практике основное значение имеют рентгенография и КТ (ВРКТ). Оценка легочной гипертензии требует включения в алгоритм диагностики перфузионной сцинтиграфии, эхокардиографии и МРТ сердца. В диагностике онкологических заболеваний, прежде всего рака легкого, а также опухолей плевры и средостения, преобладают КТ с внутривенным контрастированием, ПЭТ/КТ и различные варианты биопсии опухоли под контролем КТ, эндоскопической ультрасонографии (ЭУС) или эндобронхиальной ультрасонографии (ЭБУС). Скрининг респираторных заболеваний осуществляется с помощью цифровой рентгенографии (туберкулез легких) и низкодозной КТ (рак легкого).

Рентгенография

Рентгенография является наиболее частой рентгенологической процедурой в целом и органов грудной полости – в частности. Исследование может представлять собой обзорный снимок всей анатомической области в 1 или 2 стандартных проекциях либо снимок части грудной полости. В первом случае речь идет об обзорной рентгенографии, во втором – о прицельных и парциальных рентгеновских снимках. Примером могут служить прицельные снимки под контролем рентгеноскопии или задние снимки верхушек легких в положении лордоза для выявления туберкулезных изменений.

Проведение рентгенографии грудной клетки не требует специальной подготовки. Обзорные рентгенограммы выполняют при вертикальном положении пациента (стоя или сидя) в 2 проекциях – прямой передней и одной из боковых, правой или левой (рис. 1). Боковая проекция необходима для определения локализации патологических изменений, которые могут быть видны только в 1 проекции. Исключение в плане многопроекционного исследования составляют проверочные (профилактические) исследования, при которых основная задача заключается в выявлении патологии, но не в точном определении локализации изменений. Другим важным исключением являются исследования пациентов в реанимации, в больничной палате или дома, когда выполнение снимка в боковой проекции сопряжено со значительными техническими трудностями. Экспонирование при рентгенографии производят после обычного (нефорсированного) вдоха на задержанном дыхании. О точности положения пациента *в прямой проекции* свидетельствует одинаковое расстояние от линии остистых отростков до правого и левого грудино-ключичного сочленения. На рентгеновском снимке должны отображаться все анатомические структуры грудной клетки, в т. ч.: оба легочных поля; реберно-диафрагмальные синусы; поддиафрагмальную область; верхушки легких и мягкие ткани грудной стенки над ними; мягкие ткани грудной стенки, включая молочные железы у женщин. Рентгенография *в боковой проекции* также проводится в вертикальном положении. При известной патологии производится снимок в соответствующей проекции (правой и левой боковой), при отсутствии таких сведений, как правило, выполняется правый боковой снимок. В прошлом для этой цели использовали левую боковую проекцию, что было связано с малой мощностью рентгеновских аппаратов и традицией выполнять боковые снимки с близкого фокусного расстояния (70–100 см), в т. ч. во время рентгеноскопии. В настоящее время эта проблема полностью потеряла свою актуальность, поскольку снимки выполняются с расстояния 130–150 см и даже 180 см.

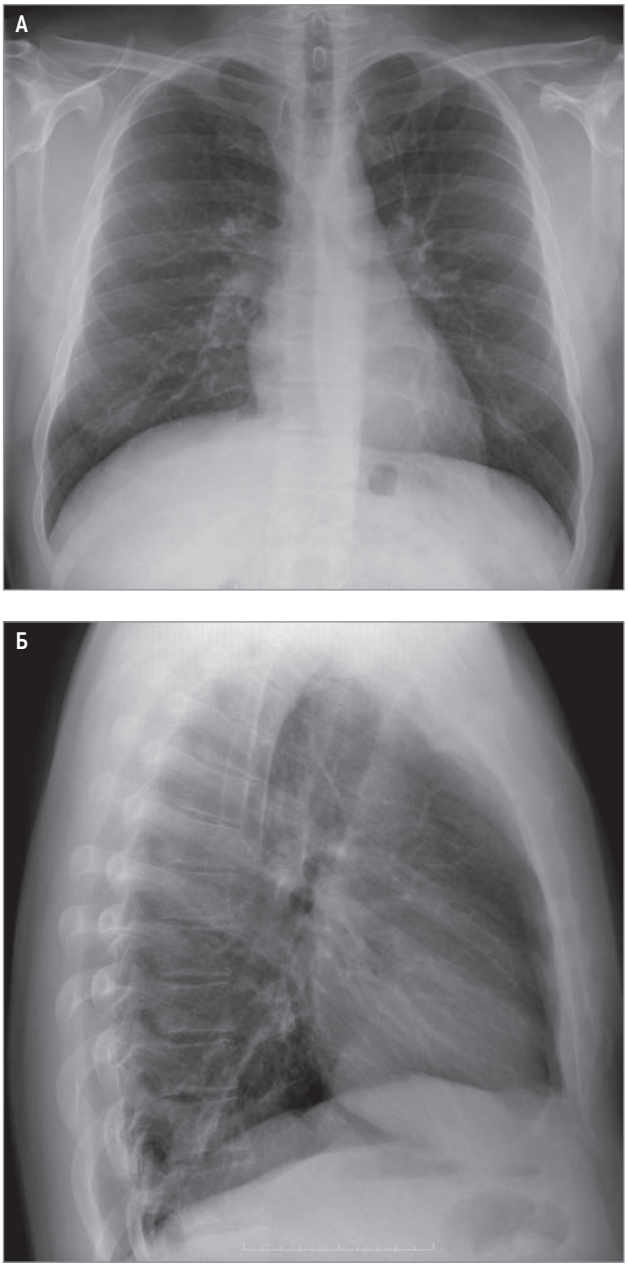


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма: А – прямая передняя проекция; Б – правая боковая проекция

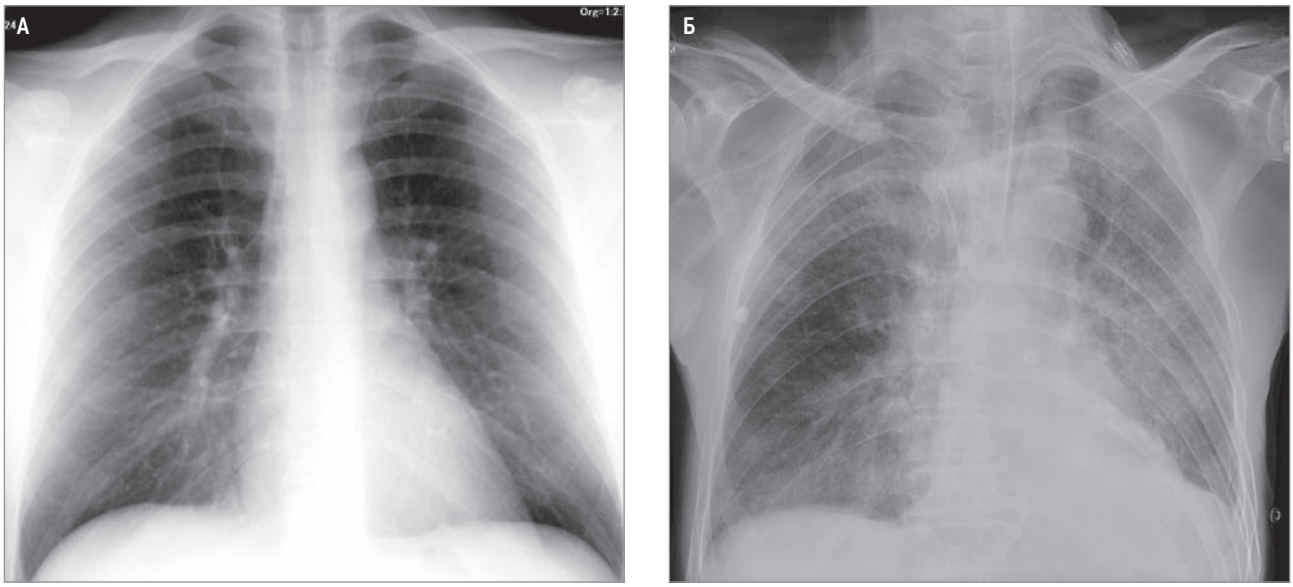


Рис. 2. Рентгенограмма в прямой задней проекции: А – норма; Б – картина отека легких

Кроме стандартного снимка в прямой передней проекции, аналогичные изображения можно получить при исследовании в прямой задней проекции и в положении лежа на боку при горизонтальном ходе рентгеновских лучей (латерография). Снимки *в прямой задней проекции* чаще выполняют вне рентгеновского кабинета, в палате, в условиях реанимации или приемного покоя, в домашних условиях. Для этой цели применяются передвижные или переносные рентгеновские аппараты. Особенностью таких изображений является вынужденное небольшое фокусное расстояние, что приводит к проекционному увеличению органов, расположенных в передней части грудной клетки, прежде всего сердца и аорты. Наоборот, задние отрезки ребер, расположенные непосредственно у воспринимающего устройства, отображаются необычно ясно и четко, что служит отличительным признаком такой методики исследования (рис. 2). *Латерография* представляет собой снимок в прямой проекции (обычно задней), однако пациент во время экспозиции находится в положении на боку. Такая методика обычно применяется для выявления жидкости или воздуха в плевральной полости (рис. 3).

Помимо рентгенографии в стандартных, прямой и боковой, проекциях, обзорные снимки могут быть получены и *в атипичных проекциях*. Обычно это правая или левая косые проекции. В прошлом такие рентгенограммы имели большое значение для оценки состояния камер сердца, особенно при диагностике клапанных пороков сердца. В настоящее время они практически не используются.

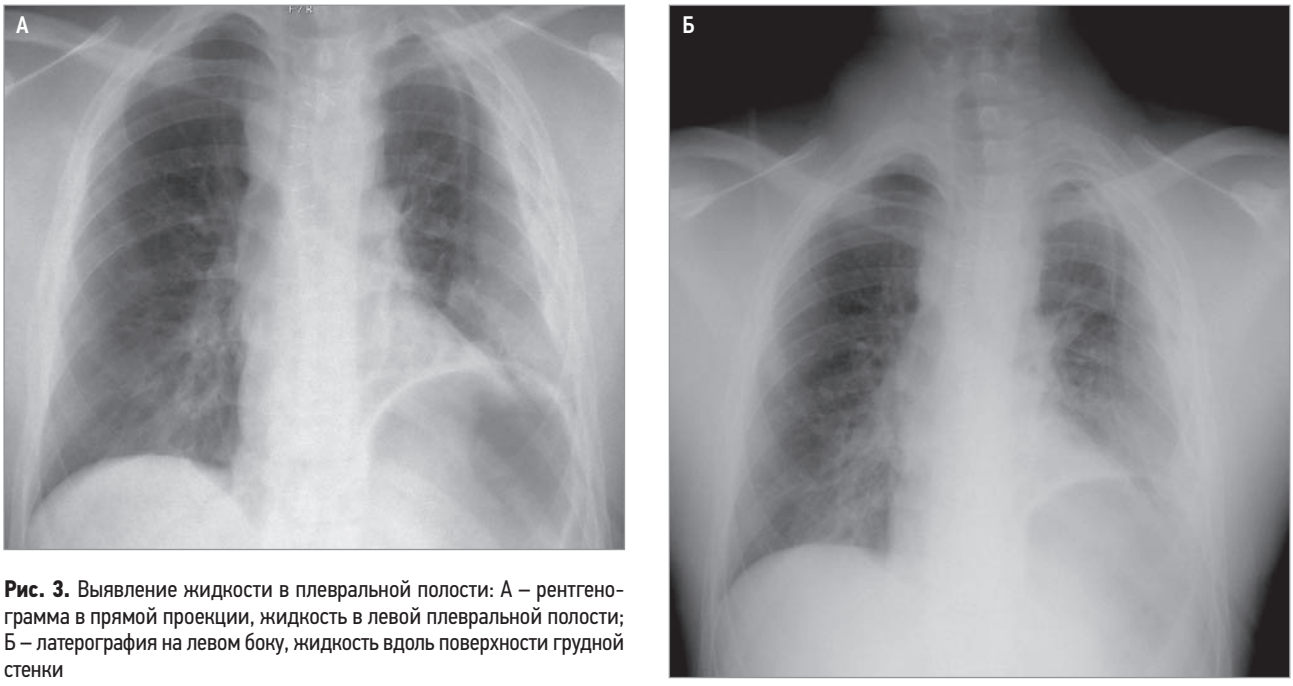


Рис. 3. Выявление жидкости в плевральной полости: А – рентгенограмма в прямой проекции, жидкость в левой плевральной полости; Б – латерография на левом боку, жидкость вдоль поверхности грудной стенки

Цифровая рентгенография

Цифровая рентгенография прочно заняла свое место в арсенале рентгенодиагностики и постепенно вытесняет пленочную рентгенографию из повседневной практики. Цифровые рентгеновские аппараты, специально предназначенные для исследования органов грудной полости, по традиции называются в нашей стране «цифровыми флюорографами», что вносит некоторую путаницу в терминологию (см. «Скрининг заболевания органов дыхания» в этой главе). Однако цифровые снимки грудной клетки можно выполнить на любом универсальном рентгеновском аппарате с цифровым детектором [1]. Основными преимуществами цифровой рентгенографии являются: более высокая информативность по сравнению с пленочным снимком, ускорение процесса получения изображения за счет исключения фотохимической обработки пленки, возможность постпроцессорной обработки полученного изображения с помощью компьютерных программ и ИИ, удобство хранения и передачи диагностической информации в цифровом виде.

Существует 2 основных типа цифровой рентгенографии [2]. Первый из них обозначается как *компьютерная рентгенография* (англ. *computed radiography* – букв. «компьютерная радиография»). Для регистрации изображений в этом случае используются стандартные светонепроницаемые кассеты со специальными фотостимулируемыми экранами. Эти экраны покрыты слоем люминофора, содержащего фосфор. Под действием квантов рентгеновского излучения люминофор меняет свои свойства. Освещение поверхности экрана лазерным лучом в проявочной камере (дигитайзере) вызывает свечение, пропорциональное интенсивности попавшего на него ослабленного рентгеновского излучения. Это свечение регистрируется фотоэлементом и преобразуется в электрический сигнал и в далее в изображение. Эта технология была промежуточным этапом в развитии цифровой рентгенографии и в настоящее время используется в тех случаях, когда аналоговый аппарат невозможно сразу заменить на цифровой. Технология компьютерной рентгенографии (радиографии) широко применяется в общей рентгенодиагностике и маммографии.

Второй тип цифровой рентгенографии основан на *прямом преобразовании квантов рентгеновского излучения* в электрический сигнал внутри детектора. Существует несколько видов таких устройств, которые применяются и в отечественных приборах.

Наиболее ранние по времени внедрения детекторы – приборы с зарядовой связью (ПЗС), где в качестве сцинтилляционного люминофора используется йодид цезия. Рентгеновские лучи падают на люминофор, создавая свет, который затем падает на ПЗС-матрицу. Она преобразует свет в электрические сигналы, которые оцифровываются и обрабатываются компьютером для создания изображения. Этот принцип напоминает работу цифрового фотоаппарата, где ключевым элементом также является ПЗС-матрица, превращающая свет из объектива в цифровое изображение. Данная технология применяется в большинстве отечественных «цифровых флюорографов», рентгенохирургических аппаратов и в некоторых универсальных рентгеновских комплексах, детекторы которых представляют собой комбинацию «экран – оптика – ПЗС-матрица». Основной проблемой таких детекторов является относительно низкая разрешающая способность.

Более современные системы плоскопанельной цифровой рентгенографии/радиографии (*Flat-panel digital radiography*) были разработаны для преодоления недостатков систем компьютерной рентгенографии. Как следует из названия, цифровой детектор выполнен в виде плоской панели размером со стандартную рентгеновскую кассету, обычно 35 × 35 см или 30 × 40 см. В настоящее время существует 2 категории плоских панелей, дифференцируемых в зависимости от типа используемого детектора: 1) системы цифровой рентгенографии с непрямым преобразованием; 2) системы цифровой рентгенографии с прямым преобразованием.

В системах *непрямой рентгенографии* ослабленное в объекте рентгеновское излучение сначала преобразуются в свет с помощью люминофора, такого как йодид цезия. Свет, излучаемый люминофором, падает на матричный массив электронных элементов, прямо пропорционально рентгеновскому воздействию. Заряды производят электрические сигналы, которые впоследствии оцифровываются и обрабатываются компьютером для создания изображения.

В системах цифровой рентгенографии *с прямым преобразованием* используются детекторы, которые преобразуют рентгеновские лучи непосредственно в электронные сигналы. Рентгеновские лучи падают на полупроводник (например, селен), который соединен с матричным массивом электронных элементов для создания электрических сигналов. Эти сигналы оцифровываются и обрабатываются цифровым компьютером для создания изображения.

Независимо от конструктивных особенностей оборудования, использование систем цифровой рентгенографии являются наиболее перспективными и быстро развивающимся направлением рентгенодиагностики. Они не только позволяют создавать цифровые рентгенографические изображения, но и открывают возможности для хранения рентгенограмм в базах данных, передачи по сетям, соединения с медицинскими документами в информационных системах. Это необходимая основа для применения программ компьютер-ассистированного анализа изображения (*computer assisted diagnosis* – CAD) и ИИ.

Современные средства анализа цифровых рентгенограмм отличаются исключительным разнообразием. Помимо стандартных средств управления цифровыми изображениями, таких как изменение яркости, контрастности, оптической плотности, цвета, измерение углов, расстояния, интенсивно-

сти (оптической плотности), существуют и новые возможности. Прежде всего к ним относится сегментация изображений – выделение отдельных участков оптической плотности, например, костных структур или мягких тканей грудной стенки и средостения или собственно легочной ткани (рис. 4). Таким образом, один снимок, полученный при определенных физико-технических условиях, позволяет получать изолированные изображение легочной ткани без суммационного наложения костных структур на легочные поля или, наоборот, устранять изображения мягких тканей для искусственного выделения костных структур.

Методы двухэнергетической рентгенографии основаны на применении двух различных пучков рентгеновского излучения, что позволяет проводить

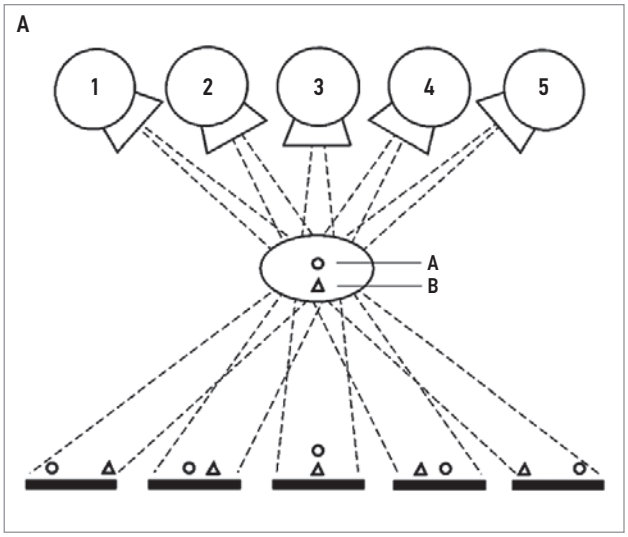




Рис. 4. Томосинтез легких: А – принцип действия; Б – нормальная картина грудной клетки, полученная посредством цифрового томосинтеза

субтракцию (вычитание одно изображения из другого) и улучшать изображение патологических изменений в легкий ткани. Наконец, специальные программы CAD и ИИ направлены на автоматическое выявление важной патологии, которая может быть пропущена при однократном анализе или при недостаточном опыте врача (рентгенолога, терапевта, реаниматолога, пульмонолога, педиатра). Фактически такое полуавтоматическое выявление очагов и инфильтратов, воздуха и жидкости в плевральной полости, а также переломов ребер стало рутинной практикой во многих рентгенодиагностических отделениях.

Клиническое применение рентгенографии легких

В настоящее время обзорная рентгенография легких рассматривается как основная методика первичного выявления и динамического наблюдения при патологии органов дыхания. Несмотря на противоречивые представления об эффективности у пациентов с отсутствием клинической симптоматики заболевания органов дыхания, рентгенография легких в нашей стране остается обязательным диагностическим тестом при большинстве заболеваний бронхолегочной системы, в т. ч. при госпитализации в стационар, перед хирургическим вмешательством, при динамическом наблюдении за пациентами, перенесшими туберкулез органов дыхания или имеющими в анамнезе злокачественное новообразование и в некоторых других клинических ситуациях.

У больных с наличием клинических симптомов рентгенография легких обычно является первоочередным диагностическим тестом. Показаниями к ее выполнению являются:

- клиника острого воспалительного процесса при подозрении на возникновение пневмонии;
- травма груди, сочетанные травмы нескольких анатомических областей с вовлечением грудной клетки;
- одышка при ее возникновении или немотивированном усилении;
- хронический кашель для определения причины клинической симптоматики;
- избыточное отделение мокроты при подозрении на бронхоэктазы.

В целом можно констатировать, что любое клиническое подозрение на наличие патологических изменений в легких, средостении, плевре или грудной стенке является обоснованным показанием для проведения рентгенографии легких.

Рентгеноскопия

В настоящее время рентгеноскопия не является основной, т. е. обязательной для каждого пациента с известной или предполагаемой легочной патологий, методикой рентгенологического исследования. Ее применение ограничено более высокой, в сравнении с рентгенографией, лучевой нагрузкой, меньшей разрешающей способностью, субъектив-

ностью восприятия диагностической информации, отсутствием документальности. Несмотря на это, наличие рентгеноскопии до настоящего времени является обязательным в клинике торакальной хирургии для оценки послеоперационного состояния грудной клетки и проведения интервенционных вмешательств. Сеодня основное назначение рентгеноскопии заключается в проведении рентгенохирургических манипуляций и внутрисосудистых вмешательств в грудной полости.

Аналоговая линейная томография

Аналоговая линейная томография представляет собой устаревшую методику рентгенологического исследования, основанная на взаимном смещении вдоль объята рентгеновской трубки и кассеты с пленкой для получения томографического (послойного) изображения. Вынуждено применяется в отдельных специализированных медицинских организациях при невозможности выполнить цифровой томосинтез или КТ. Отличается относительно низкой информативностью и высокой лучевой нагрузкой.

Цифровой томосинтез

Цифровая линейная томография, или цифровой томосинтез, представляет собой послойную визуализацию выбранной анатомической области на основе применения цифрового детектора излучения с произвольными параметрами количества, толщины реконструируемых слоев и расстояния между ними. Для получения цифровых томограмм используют плоскопанельные цифровые детекторы. С их помощью можно получить четкие изображения, обеспечивающие низкий уровень шума и уменьшение геометрических искажений [3].

Выделяют 3 основных способа перемещения рентгеновской трубки и цифрового детектора. Первый способ предполагает движение трубки в плоскости, параллельной плоскости детектора, при этом сам детектор может перемещаться в своей плоскости. Параллельный способ перемещения используется, как правило, для проведения томосинтеза области живота или грудной клетки [4]. При экзоцентрическом способе движения трубка и детектор жестко крепятся на траверсе и вращаются как единое целое вокруг пациента. Этот подход нашел применение в аппаратах в виде С-дуги для исследований позвоночника или черепа. Частично изоцентрическая траектория перемещения является комбинацией двух описанных выше. При этом трубка движется по окружности, а детектор может двигаться в своей плоскости или находиться в покое. Данный подход сегодня нашел широкое применение для томосинтеза молочной железы.

Для реконструкции томографических изображения используют метод, напоминающий обратное проецирование без фильтрации. Он составляет основу большинства алгоритмов реконструкции при томосинтезе из-за своей простоты и удобства. Также применяются алгоритмы дополнительного устранения нечеткости, которые обеспечивают коррекцию размытия изображений вне плоскости интереса.

В процессе одного периода движения рентгеновской трубки формируется определенное количество томографических срезов исследуемой области в виде так называемых необработанных, или «сырых», данных (англ. *raw data*). В последующем они подвергаются компьютерной обработке для устранения эффекта размытости изображения. Для этого применяют различные алгоритмы реконструкции, среди которых наиболее распространены методы «сдвига и сложения» и «фильтрованных обратных проекций», по сути, близкие к алгоритмам реконструкции в компьютерной томографии. В результате одного цикла смещения рентгеновской трубки вдоль грудной клетки получается в среднем 50 томограмм, обычно во фронтальной плоскости.

В целом томосинтез расширяет возможности рентгенодиагностики и в некоторых случаях существенно превосходит рентгенографию в выявлении ряда семиотических признаков, например полостей распада или мелких очагов. Томосинтез может выступать уточняющей методикой исследования после рентгенографии грудной клетки, а в ряде случаев, например при наблюдении в динамике за хроническими заболеваниями легких, позволяет отказаться от проведения КТ грудной полости. Тем не менее «золотым стандартом» в уточняющей диагностике заболеваний органов грудной клетки остается КТ.

К преимуществам метода томосинтеза относят послойную визуализацию с достаточно высоким пространственным разрешением изображения, а также более низкую лучевую нагрузку на пациента, по сравнению с КТ. По данным ряда авторов, ее значения могут находиться в пределах 0,1–0,7 мЗв.

Обычными областями применения цифрового томосинтеза являются патологические изменения в легких, такие как очаги и очаговые диссеминации, патологические образования, полости распада и кисты, реже эмфизема и участки вздутия. Наиболее пристальное внимание привлекает использование цифрового томосинтеза во фтизиатрической и онкологической практике как эквивалента КТ. Установлено, что с помощью цифрового томосинтеза удается выявить до 70% всех одиночных очагов в легких, обнаруженных при КТ.

Методики контрастирования

Методики контрастирования, применяемые при обследовании пациентов с заболеваниями органов дыхания, основаны на введении веществ, избыточно задерживающих или, наоборот, пропускающих рентгеновское излучение в исследуемой области. Их можно условно разделить на несколько основных групп: контрастирование полостей (плевральной, перикардиальной полостей, условно бронхиального дерева), контрастирование сосудов (ангиография) и контрастирование органов и тканей.

Первая группа методик представляет интерес лишь исторически и в настоящее время не используется. Такие исследования, как плеврография, диагностический пневмоторакс и пневмоперикард, пневмомедиастинография, пневмо- и пневморетроперитонеум, фистулография и др., полностью заменены современными томографическими методиками. Определенное значение может иметь лишь контрастирование верхних отделах пищеварительного тракта, обычно для дифференциальной диагностики заболеваний средостения. Примером может служить грыжа пищеводного отверстия диафрагмы или ахалазия пищевода, имитирующие новообразование в средостении.

Контрастирование сосудов осуществляется двумя способами. Первый представляет собой прямое введение рентгеноконтрастного контрастного вещества в интересующий сосуд, например в аорту (аортография), легочную артерию (ангиопульмонография), полую вену (кавография), бронхиальные артерии (бронхиальная артериография) и пр. Катетеризацию периферического сосуда проводят по методике Сельдингера, направляя катетер к интересующей области под контролем рентгеноскопии или УЗ. Затем вводят контрастное вещество и выполняют серию снимков (рис. 5). Прямая или катетерная ангиография обычно используется на предварительном этапе лечебных манипуляций, таких как стентирование, клепирование, бужирование и пр. Самостоятельного диагностического значения эта методика сегодня не имеет. Для диагностики применяют другие технологии – КТ, МРТ или УЗИ (рис. 6). В этих случаях контрастное вещество вводится в периферическую вену через гибкий катетер, после чего проводится исследование выбранной анатомической области. Современные программы сканирования с последующим 2D- и 3D-преобразованием позволяют получить исчерпывающую информацию о состоянии сосудов без интервенционных вмешательств. При целенаправленном исследовании сосудов такие методики соответственно обозначение: КТ-ангиопульмонография, МР-аортография, УЗ-ангиография и др.

Контрастирование органов и тканей при исследовании грудной клетки применяется относительно редко. Обычно внутривенное контрастирование с последующей оценкой накопления и выведения контрастного вещества применяется при исследовании солидных органов, таких как вилочковая железа, или для патологических образований в легких и в средостении. Степень накопления контрастного вещества иногда имеет важное значение в разграничении тканевых образований и кист при КТ, выявления гиперваскулярных образований при КТ и МРТ, для оценки перфузии легких при тромбоэмболии ветвей легочной артерии или при заболеваниях легочной паренхимы.

Ультразвуковое исследование

Применение УЗИ у больных с заболеваниями органов дыхания может быть направлено на решение нескольких задач. Во-первых, это исследование анатомических структур грудной клетки, хорошо видимых как в норме, так и в патологии. К ним относятся грудная стенка, плевра и плевральная полость, область переднего средостения, особенно у детей, сердца и крупных сосудов (эхокардиография). Ультразвуковое исследование имеет исключительное значение для выявления жидкости в плевральной полости, определения ее объема и характера, эвакуации жидкости из плевральной полости при пункциях и дренированиях. Не меньшее значение УЗИ имеет в выявлении воздуха в плевральной полости, в связи с чем часто используется в условиях реанимации или палаты интенсивной терапии.

Во-вторых, УЗИ может быть использовано для оценки легочной ткани, которая в норма практически не различима из-за наличия в ней воздуха и непреодолимой границы между воздушной легочной тканью и грудной стенкой. При развитии патологии,

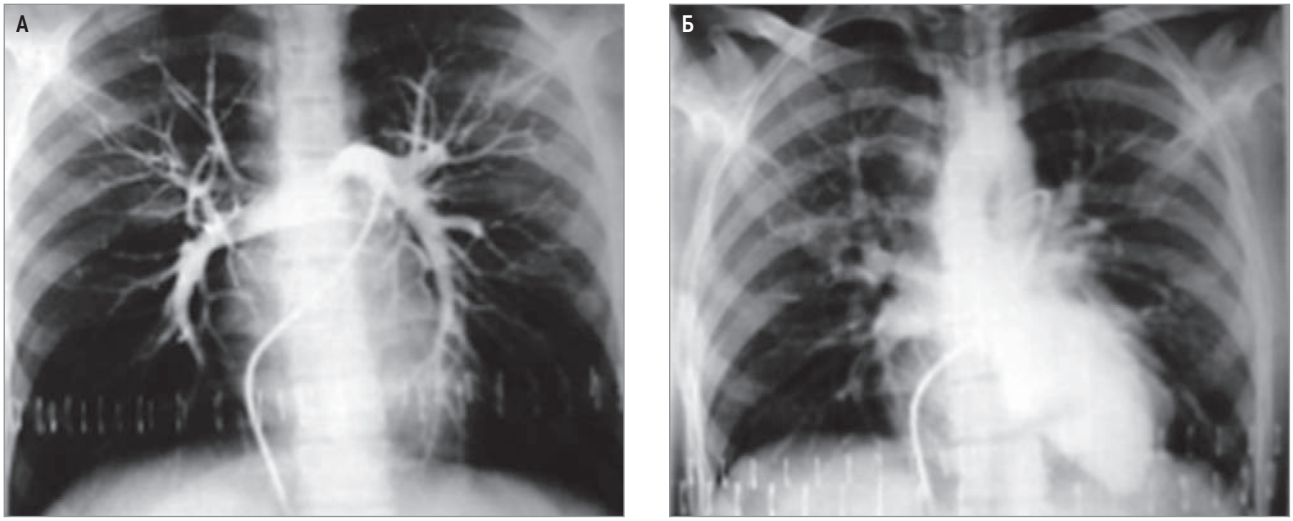


Рис. 5. Ангиопульмонография: А – артериальная фаза; Б – венозная фаза

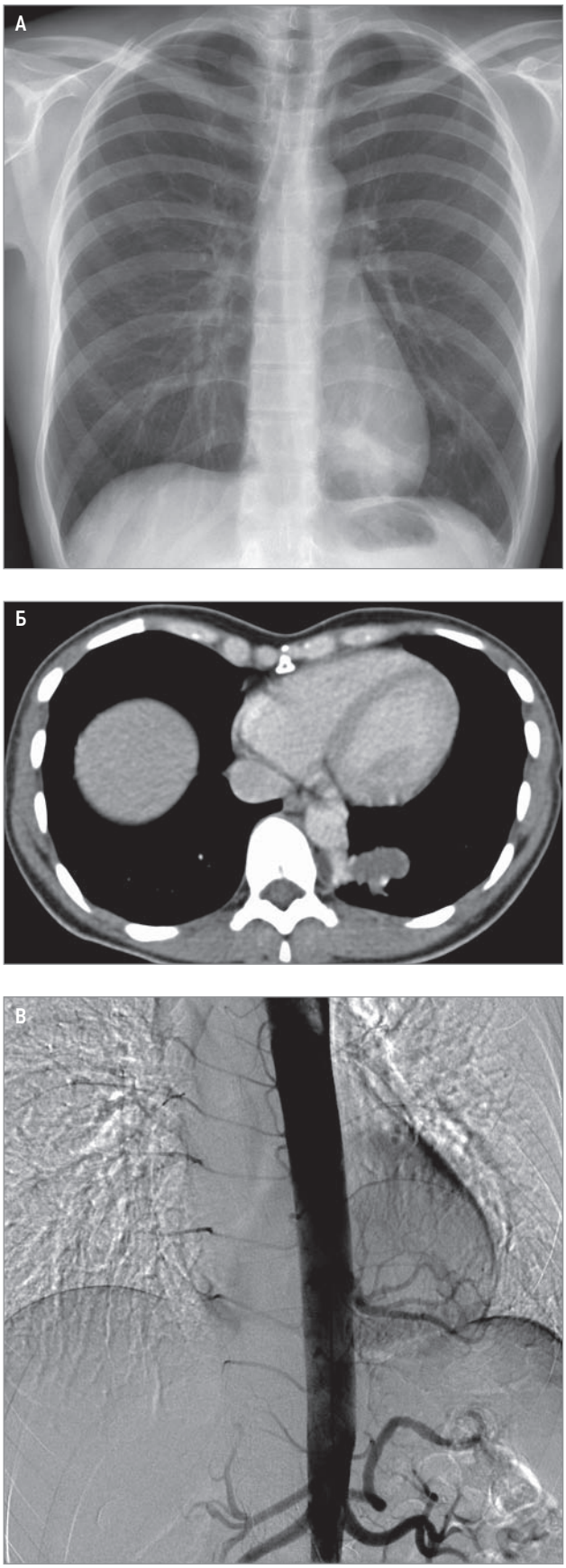


Рис. 6. Диагностика с применением контрастного вещества: А – обзорная рентгенография, патологическое образование в нижней доле левого легкого; Б – компьютерная томография с внутривенным контрастированием, патологический сосуд отходит от аорты в направлении к образованию; В – аортография, внутридолевая секвестрация

прежде всего при уплотнении легочной ткани вдоль реберной или диафрагмальной плевры, УЗИ позволяет исследовать уплотненный участок, выявить его форму, размеры, структуру, увидеть в нем просветы бронхов и сосуды.

Наконец, третье направление связано с проведением эндосонографических процедур при введении эндоскопа с УЗ-датчиком в просвет трахеи и крупных бронхов или пищевода. При исследовании дыхательных путей это ЭБУС, а при введении эндоскопа в пищевод и желудок – ЭУС. Такие манипуляции выполняются в целях прецизионной оценки стенок воздухопроводящих путей, изучения патологических образований и измененной легочной ткани вокруг трахеи и бронхов. Как ЭБУС, так и ЭУС позволяют провести широкий спектр интервенционных процедур под УЗ наведением, в частности пункции для биопсии лимфатических узлов и патологических образований в средостении и в легочной ткани, дренирование патологических полостей и др.

Несомненные преимущества УЗИ – высокая информативность в оценке тканевых и жидкостных структур, доступность, неинвазивный характер, отсутствие вредного ионизирующего излучения, относительно низкая (в сравнении с другими методами лучевой диагностики) стоимость. Основные недостатки метода, касающиеся респираторной системы, заключаются в трудности оценки воздухосодержащей легочной ткани и субъективном характере исследования, так как результаты напрямую зависят от опыта, квалификации и мануальных навыков специалиста. Кроме того, эти результаты обычно доступны только в виде протокола, а фиксированные изображения не являются предметом интерпретации или обсуждения. Тем не менее УЗИ грудной клетки остается важной частью обследования пациента врачом-пульмонологом и позволяет существенно повысить качество объективного осмотра, особенно в сложных случаях, например при недостаточном контакте, мобильности или в условиях реанимации.

Компьютерная томография

В настоящее время КТ стала основной методикой уточняющей диагностики заболеваний органов дыхания. Все так называемые специальные методики рентгенодиагностики, такие как линейная томография, рентгеноскопия, бронхография и другие виды контрастирования, уступили место КТ и в настоящее время практически не используются. Стандартный алгоритм обследования пульмонологического больного включает в себя выполнение обзорной рентгенографии грудной клетки, а при невозможности определить патологию – КТ в различных модификациях.

Принцип КТ заключается во вращении рентгеновской трубки и системы детекторов вокруг исследуемого объекта, что позволяет получить множество проекций для формирования одного аксиального (поперечного) изображения. Это отличает

КТ от всех остальных рентгенологических методик, в т. ч. от цифровой рентгенографии. На рентгеновском снимке или люминесцентном экране изображение возникает после прохождения излучения в одном направлении, одной проекции. При этом происходят обязательная суммация, взаимное наложение составных частей исследуемого объекта. Изображение при КТ лишено суммационного эффекта. На его формирование не влияют число, форма, объем и взаимное расположение тканей, через которые проходят рентгеновские лучи. Эта особенность существенно увеличивает объем информации, содержащейся в каждой компьютерной томограмме, по сравнению с рентгенограммой или линейной томограммой.

Все современные томографы представляют собой аппараты 3-го поколения, в которых рентгеновская трубка и многорядный детектор закреплены друг напротив друга на металлической раме кольцевидной форме (гентри), которая вращается вокруг исследуемой области со скоростью 2–3 об./с. Веерообразный пучок рентгеновского излучения пересекает объект в поперечной (аксиальной) плоскости, а изменение интенсивности рентгеновских лучей в различных проекциях позволяется сформировать поперечный срез на основе вычисленных коэффициентов ослабления рентгеновского излучения.

Принято выделять 2 технологии сканирования: пошаговую (последовательную, аксиальную) и спиральную (объемную). Пошаговая технология (**Axial CT, Sequential CT, Incremental CT)** предполагает обязательную остановку рентгеновской трубки после каждого цикла вращения. В этот момент стол с пациентом передвигается на необходимое расстояние, называемое шагом стола, для получения следующей томограммы.

Принцип спирального сканирования (также объемного, или непрерывного – **Spiral, volumetric, helical CT**) заключается в сочетании двух одновременных процессов: непрерывного вращения сканирующей системы и непрерывного смещения стола с пациентов через окно гентри. В результате траектория пучка рентгеновского излучения на поверхность тела пациента принимает форму спирали, что и дало название технологии. Быстрое спиральное сканирование существенно ускоряет процедуру сбора проекционных данных и создает новые возможности для их постпроцессорной обработки, в частности для преобразования аксиальных томограмм в многоплоскостные реформации и 3-мерные изображения. Получаемые изображения не зависят от различной глубины вдоха или выдоха пациента, а возможности построения томограмм с частичным взаимным наложением сводят к минимуму ступенчатые артефакты, свойственные многоплоскостным реформациям при КТ. Результаты исследования в этом случае становятся более наглядными, демонстративными, доступными для пространственного восприятия не только специалистов-рентгенологов, но и лечащих врачей.

Появление многорядных детекторов (многосрезовая или многослойная КТ – МСКТ) определило существенный прорыв в клиническом применении всех томографических технологий. Во всех прошлых поколениях КТ-установок имелся только один ряд детекторов, что позволяло получать одну томограмму за одно вращение рентгеновской трубки. В настоящее время разработаны установки, позволяющие получать от 4 до $\geqslant$ 320 томографических срезов за одно вращение рентгеновской трубки. Использование многосрезовой КТ позволяет реализовать 2 основных преимущества данной технологии: увеличить скорость сканирования и повысить пространственное разрешение.

При проведении КТ пациент располагается на столе компьютерного томографа в горизонтальном положении, обычно на спине. Широкий веерообразный пучок рентгеновского излучения пересекает выбранную анатомическую область в поперечном направлении, перпендикулярно продольной оси тела. Ослабленное рентгеновское излучение попадает на детекторы, в каждом из которых возникает световая вспышка (сцинтилляция). Видимый свет преобразуется в электрический сигнал и далее кодируется в цифровом виде с помощью аналого-цифрового преобразователя. За одно вращение рентгеновской трубки регистрируется несколько десятков тысяч значений ослабленного излучения (количество детекторов × количество проекций), из которых и строится конечное изображение. Для этого все вычисленные коэффициенты ослабления рентгеновского излучения распределяются по матрице томограммы, состоящей из 512 строк и столбцов. Каждому коэффициенту ослабления присеваются числовое значение в условных единицах и соответствующий оттенок серой шкалы. Совокупность всех оттенков в каждой элементарной ячейке матрице (вокселе) формирует диагностическое изображение аксиального (поперечного) среза исследуемой области.

Поскольку каждый элемент изображения КТ представляет собой числовое значение коэффициента ослабления, его можно измерить в условных единицах – числах Хаунсфилда (HU). Нулевое значение на шкале Хаунсфилда соответствует плотности воды, минимальное значение (–1 000 HU) – плотности воздуха. Верхняя граница шкалы не имеет фиксированного значения.

Изображение поперечного среза на экране монитора представляет собой распределение различных оттенков серой шкалы, соответствующих определенным числовым значениям коэффициентов ослабления. Для анализа возникающей картины применяют т. н. электронные окна (рис. 7). Суть электронного окна в том, что заданный диапазон из 256 градаций серого цвета может быть произвольно размещен на любом участке шкалы Хаунсфилда. При этом оператор имеет возможность включать в электронное окно любую часть шкалы с помощью изменения ширины окна и его центра. Так, при ширине

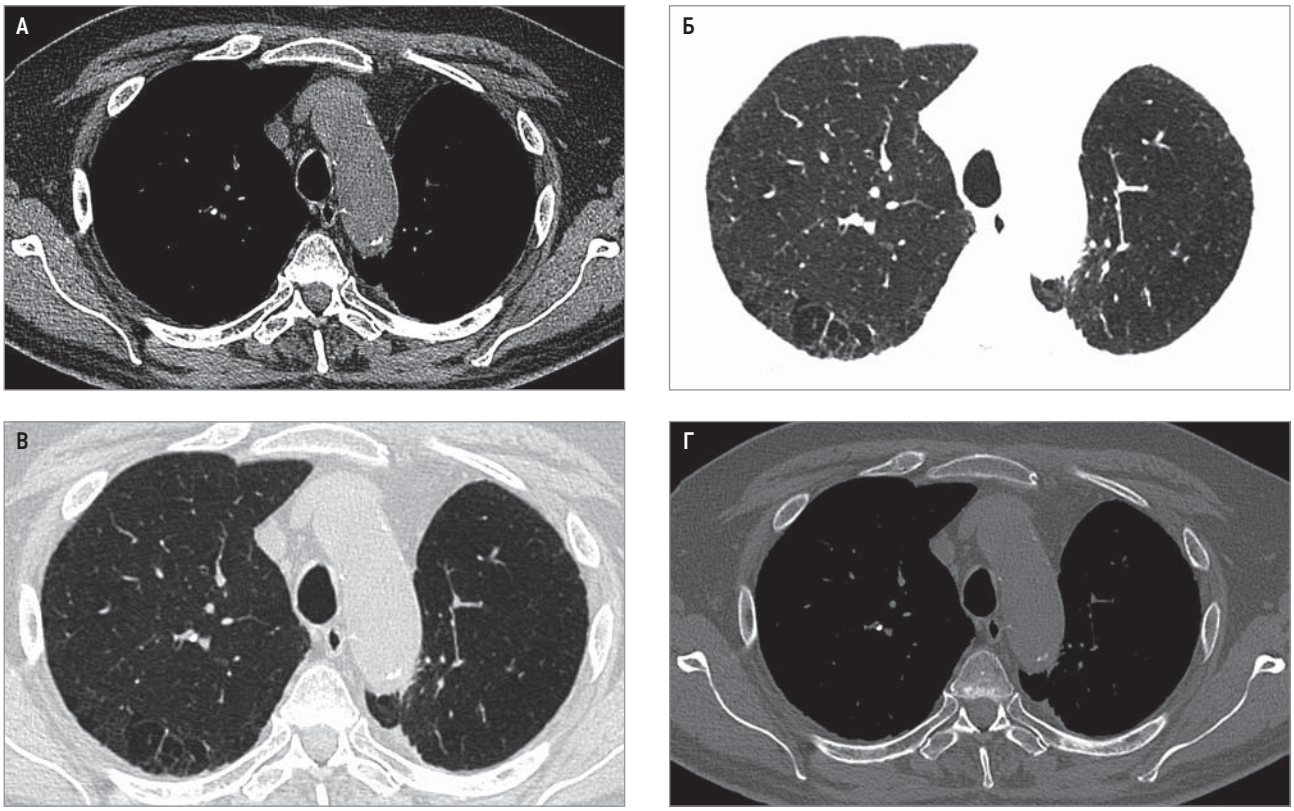


Рис. 7. КТ грудной клетки: А – мягкотканное окно; Б – легочное окно; В – плевральное окно; Г – костное окно

окна, равной 256 HU, каждая единица шкалы будет отображаться одной градацией серого цвета. В этом случае все числа Хаунсфилда, значения которых меньше нижней границы выбранного окна, будут представлены черным цветом на экране монитора. Напротив, числа Хаунсфилда, превышающие верхнюю границу окна, будут белыми. При визуальном анализе уменьшение ширины окна приводит к повышению контрастности изображения, и наоборот, увеличение ширины окна делает изображение менее контрастным.

Ширина и уровень окна выбираются оператором, исходя из условий наилучшего изучения определенной группы тканей. Так, коэффициенты ослабления большинства мягких тканей (кожных покровов, мышц, сухожилий), паренхиматозных органов, лимфатических узлов и кровеносных сосудов находятся в пределах 30–70 HU. Жировая клетчатка имеет более низкую плотность (от –30 до –120 HU). При изучении на КТ этих структур, а также патологических образований в грудной полости, жидкости в плевральных полостях и безвоздушных участков легочной ткани необходимо использовать относительно узкое окно (350–500 HU) при уровне окна 35–45 HU. Такое окно условно обозначается как мягкотканое (англ. *soft window*).

Коэффициенты ослабления собственно легочной ткани составляют от –700 до –900 HU. Воздух в просветах крупных бронхов имеет существенно меньшую плотность (–1 000 HU), в то время как кровь в сосудах легких – значительно большую (в среднем 40 HU). Для получения оптимального изображения легочной ткани с содержащимися в ней сосудами, бронхами, листками плевры и другими «мягкотканными» структурами ширина окна должна быть увеличена до 800–2000 HU, а уровень окна смещен в сторону низких значений коэффициентов ослабления (от –300 до –800 HU). Такие параметры характерны для легочного и плеврального окон.

Легочное окно (англ. *lung window*) характеризуется относительно небольшой шириной (1 000 HU), его уровень соответствует –800 HU. Изображение отличается высокой контрастностью, что позволяет детально оценить состояние воздухосодержащей легочной ткани, элементы легочного рисунка, выявить воздушные полости в легочной ткани. Вместе с тем избыточная контрастность может привести к искажению контуров мягкотканных структур и сосудов на границе с легочной тканью. Этот эффект особенно важно учитывать при изучении стенок бронхов и междолевой плевры. Применение одного легочного окна может привести к ошибочному заключению об утолщении стенок бронхов и листков плевры при отсутствии в них патологических изменений.

Плевральное окно (англ. *pleural window*) характеризуется значительно большей шириной и более высокими значениями центра: уровень окна достигает от –250 до –500 HU при ширине 1 500–2 000 HU. В этом режиме контрастность изображения уменьшается, что позволяет более объективно оценивать контуры сосудов и бронхов, грудной стенки и плевры.

Коэффициенты ослабления костной ткани обычно превышают 100 HU и могут достигать 2 000–4 000 HU (например, компактное вещество височной кости). Из-за значительных различий в плотности компактного и губчатого вещества котной ткани ширина окна при ее изучении должна быть значительной, в пределах 1 000–2 000 HU. Уровень окна необходимо сместить в сторону более высоких значений коэффициентов ослабления – 150–350 HU. Такое окно определяется как *костное* (англ. *bone window*).

В повседневной работе при исследовании органов грудной полости помимо мягкотканного можно применять одно из двух окон, легочное или плевральное, в качестве основного.

Методика сканирования

Первичная КТ органов грудной полости проводится в определенной последовательности:

1. Этап 1 – стандартное исследование на вдохе в положении на спине без внутривенного контрастирования.
2. Этап 2 – применение специальных методик, к числу которых относится применение специальных алгоритмов реконструкции и изменения толщины томографического слоя, в т. ч.:
   - высокоразрешающая КТ;
   - КТ с внутривенным контрастированием, включая КТ-ангиографию;
   - динамическая КТ;
   - полипозиционные исследования;
   - экспираторная КТ.

Стандартное исследование обязательно для всех больных независимо от характера выявленных или предполагаемых патологических изменений. Оно заключается в выполнении серии примыкающих томографических срезов от верхушек легких до задних отделов реберно-диафрагмальных синусов на высоте задержанного вдоха без применения контрастного усиления. Следует иметь в виду, что при КТ могут быть выявлены патологические изменения, невидимые на обзорных рентгенограммах и томограммах. Чаще это наблюдается у больных интерстициальными болезнями легких и эмфиземой, метастазами злокачественных опухолей в легкие, бронхоэктазами, ТЭЛА. Поэтому искусственное ограничение области исследования только зоной изменений, видимых на рентгеновских снимках, может привести к грубым диагностическим ошибкам.

Стандартное исследование проводят в положении больного на спине с заведенными за голову руками. Сканирование выполняют на высоте обычного (неформированного) вдоха. Томограммы восстанавливают в стандартном алгоритме реконструкции, поле изображения составляет 35–40 см, в зону интереса включается весь поперечный срез грудной полости. После сканирования врач анализирует полученные изображения на экране монитора. Первичный анализ изображений позволяет подтвердить, предположить или исключить наличие патологических изменений в грудной полости. При отсутствии изменений исследование может быть закончено уже на этом этапе. В случае выявления на стандартных томограммах патологических изменений определяют их локализацию, проводят анатомический и денситометрический анализ. При необходимости уточнить характер патологии применяют специальные методики КТ-исследования.

Высокоразрешающая компьютерная томография

Специальное КТ-исследование легких, которое определяется как ВРКТ (*high resolution CT* – HRCT), обычно применятся для исследования легких и бронхов при ИЗЛ, бронхоэктазах и эмфиземе. Реже эта методика используется для изучения патологических образований в легких. Целью такого вида исследования является максимально возможное увеличение пространственной разрешающей способности для выявления минимальных деталей изображения.

Повышение разрешающей способности достигается с помощью уменьшения толщины томографического слоя до 1 мм и использования алгоритма высокого пространственного разрешения, а также прицельной реконструкции, при которой величина поля изображения адаптирована к анатомическим размерам грудной полости пациента (рис. 8).

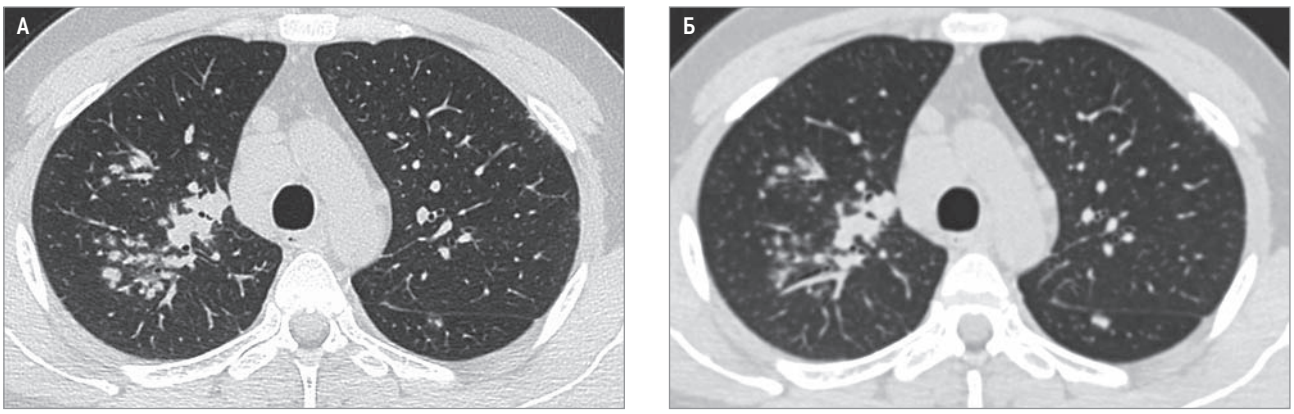


Рис. 8. Высокоразрешающая компьютерная томография легких при саркоидозе: А – значение алгоритма и уменьшение толщины среза; Б – стандартный алгоритм реконструкции

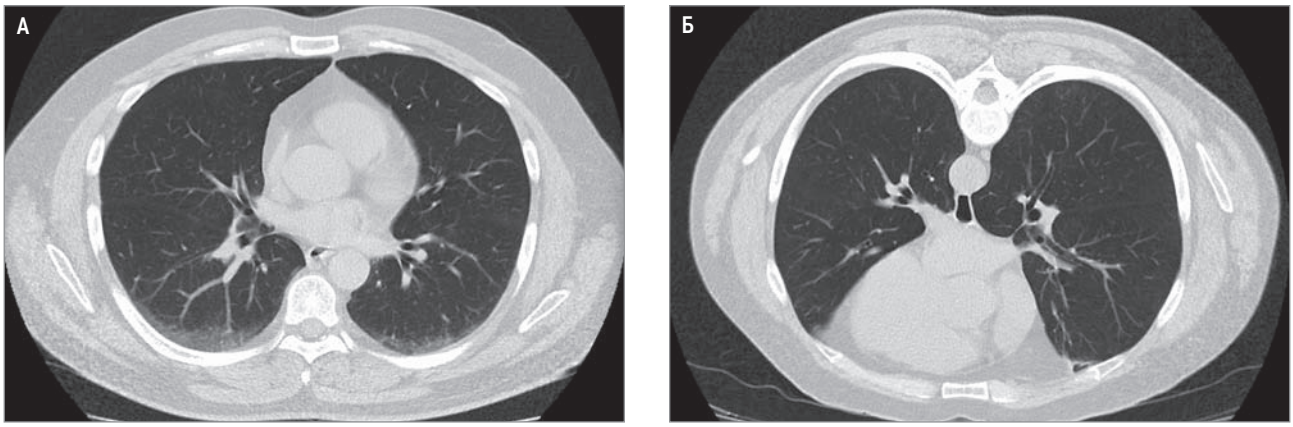


Рис. 9. Области функциональной гиповентиляции на компьютерной томограмме, положения: А – на спине; Б – на животе

Методика ВРКТ может быть самостоятельным исследованием грудной клетки или частью обычного КТ-исследования, как нативного, так и контрастного. Существует два варианта выполнения ВРКТ легких: спиральное и пошаговое сканирование. Спиральное сканирование характеризуется непрерывным движением сканирующей системы и непрерывным смещением стола с пациентом. Сканирование позволяет получить серию тонких прилежащих томографических срезов через весь объем легких. Для полноценного исследования всего объема легких на одной задержке дыхания необходим аппарат для получения ⩾ 16 срезов за одно вращения гентри.

Сканирование проводят в положении пациента на спине, с заведенными за голову руками и согнутыми в коленях ногами, расположенными на подставке. Контрастное усиление не требуется, если для этого нет специальных показаний (ТЭЛА, новообразование средостения и др.). Толщина томографического слоя не должна превышать 1,25 мм, но рекомендуется использование субмиллиметровых срезов.

Спиральное сканирование проводят в каудокраниальном направлении, от диафрагмы к верхушкам легких. Это позволяет уменьшить динамические артефакты в случаях, если пациент на может задержать дыхание на время всего сканирования.

Пошаговая технология сканирования предполагает обязательную остановку сканирующей системы после каждого оборота гентри. В этот момент стол с пациентом передвигается на необходимое расстояние, называемое шагом стола, для получения следующей томограммы. Толщина томографического среза составляет 1–1,5 мм, а расстояние между ними – 10 мм. Эквивалентная доза обычно не превышает 2–4 мЗв в зависимости от типа томографа. В современных спиральных томографах пошаговое сканирование выполняется в виде серии томограмм, так называемых кластеров (от англ. *cluster* – группа). Обычно одна серия включает ⩾ 5 срезов. Такая методика в настоящее время применяется для исследований в положении пациента на животе после уже выполненного сканирования на спине. При этом достаточно 3–5 срезов, чтобы убедиться в наличии или отсутствии изменений в задних сегментах легких. Данная манипуляция назначается врачом-рентгенологом при сомнительных результатах сканирования в положении на спине.

Экспираторная КТ представляет собой исследование грудной полости на выдохе. Перед сканированием пациент делает глубокий форсированный выдох и задерживает дыхание. Все остальные параметры сканирования не меняются. Экспираторная КТ необходима для выявления участков патологического скопления воздуха в легочной ткани – воздушных ловушек. Обычно они образуются при нарушении прохождения воздуха на выдохе по мелким бронхам и создают картину мозаичной плотности. Исследование проводится по назначению пульмонолога или рентгенолога.

Исследование в положение на животе применяется для устранения т. н. гравитационного эффекта, при котором ниже расположенные участки легких вследствие действия силы тяжести могут недостаточно заполняться воздухом (рис. 9). Это приводит к снижению воздушности легочной ткани и появлению феномена «матового стекла». В этом случае «матовое стекло» имеет физиологический (функциональный) характер и не связано с патологическими изменениями в легочной ткани. Для разграничения функциональной гиповентиляции и истинных патологических изменений по типу матового стекла применяют сканирование в положении на животе. Исследование обязательно при сомнительных результатах сканирования в положении на спине. Проводится по назначению рентгенолога.

Стандартная ВРКТ проводится без внутривенного контрастирования. Показания для введения водорастворимых контрастных веществ при обследовании пациентов с ИЛФ включают: подозрения на тромбоэмболию ветвей легочной артерии, хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию, новообразование в области средостения или корня легкого, дифференциальная диагностика локальных изменений в легких ткани (например, округлое образование или ателектаз).

Контрастное усиление

Необходимость введения контрастного вещества (КВ) при КТ обусловлена недостаточным контрастным разрешением метода. При любых рентгенологических процедурах, в т. ч. КТ, возможно различить 4 основных составляющих: кости и обызвествления, жир, мягкие ткани и жидкость. Контрастное разрешение при КТ значительно выше, чем при обычных рентгенологических исследованиях. Поэтому применение КТ позволяет не только более точно разграничить все 4 составляющие, но и в большинстве случаев отличить жидкость от мягкотканных структур (рис. 10). Наибольшие проблемы возникают при попытках отграничения отдельных мягких тканей друг от друга, например мягкотканных образований от собственных тканей паренхиматозного органа или крови в сосудах и камерах сердца от тканевых структур. Для решения этой проблемы применяют методики усиления изображения или контрастного усиления. В КТ искусственное повышение контрастного разрешения достигается путем внутривенного введения йодсодержащих водорастворимых КВ.

Основным вариантом контрастного усиления при исследовании органов дыхания является КТ-ангиография. Это исследование предполагает быстрое внутривенное введение значительного объема водорастворимого КВ при одновременном сканировании выбранной области исследования. Технология КТ-ангиографии позволяет изучать внутренние просветы сосудов и камер сердца, отличать сосуды от прилежащих мягкотканных анатомических структур и патологических образований, а при необходимости определять степень накопления КВ в патологических образованиях. Без введения КВ не представляется возможным отличить кровь в просвете сосуда от стенки сосуда, выявить сужение внутреннего просвета за счет тромбообразования, а также утолщение, расслоение или повреждение сосудистой стенки. На протяжении последних лет спиральная КТ-ангиография стала стандартной методикой для диагностики ТЭЛА (рис. 11), определения стадии опухолевого процесса при злокачественных новообразованиях грудной полости, оценки разнообразных вариантов и аномалий развития сосудов.

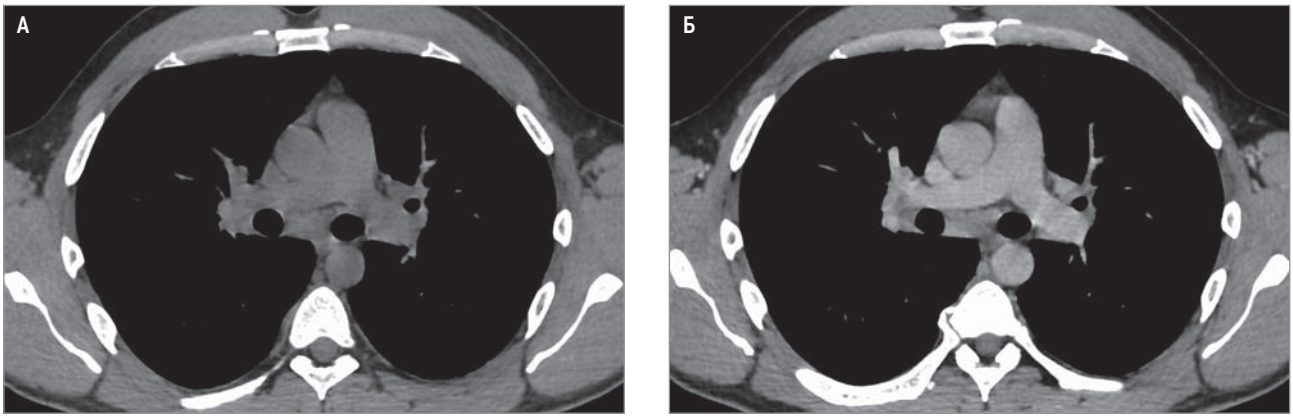


Рис. 10. Компьютерная томография, проводимая: А – без контрастирования (нативное исследование); Б – с внутривенным контрастированием

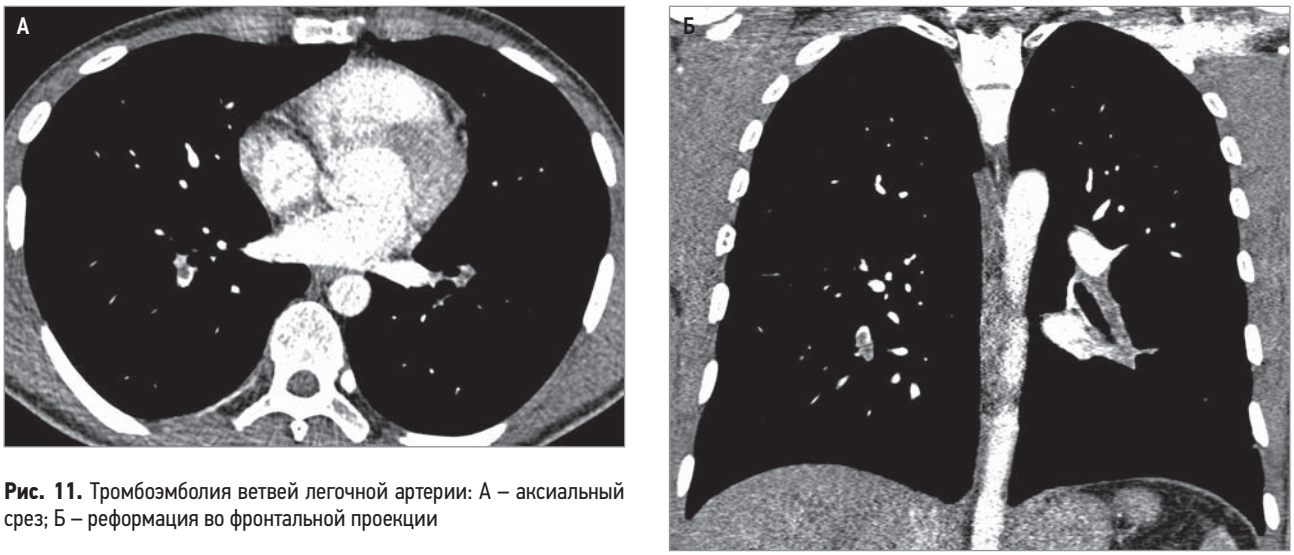


Рис. 11. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии: А – аксиальный срез; Б – реформация во фронтальной проекции

Клиническое применение компьютерной томографии

Согласно актуальным клиническим рекомендациям, применение КТ грудной клетки наиболее эффективно для оценки многочисленных заболеваний, патологических состояний, рентгенологических и клинических синдромов, таких как:

- патологические образования и увеличенные лимфатические узлы в средостении и корнях легких, например тимомы, лимфомы, нейрогенные и герминогенные опухоли;
- рак легкого – скрининг в группах риска с применением НДКТ; оценка клинической стадии и местной распространенности, которая может представлять собой самостоятельное исследование или входить в ПЭТ/КТ;
- ТЭЛА, при которой диагностика проводится с целью прямой визуализации тромбов в просвете сосудов, распознавания осложнений, установления источника эмболии;
- эмфизема (обычно буллезная) – проводятся специальная оценка перед операцией, выявление и характеристика бронхоэктазов;
- одиночные очаги в легких (особенно актуально для дифференциальной диагностики рака легкого и туберкулеза);
- интерстициальные заболевания легких, включая выявление очаговых и ретикулярных изменений, симптома «матового стекла», консолидации и кист;
- болезни мелких дыхательных путей, в т. ч. бронхиолиты;
- при ряде клинических синдромов, таких как кровохарканье, прогрессирующая одышка, лихорадка неясной природы, затяжная пневмония, фебрильная нейтропения, респираторные признаки при иммунодефиците;
- выявляемые при рентгенографии патологические изменения, требующие уточнения и подробной анатомической характеристики, включая ателектаз, одиночный очаг или патологическое образование в легком, плевральный выпот, расширение тени средостения, патологию корня легкого и др.

Магнитно-резонансная томография

При обследовании больных с патологией органов дыхания МРТ применяется редко. Несомненными преимуществами метода в оценке состояния грудной полости являются: более высокая, в сравнении с КТ, контрастная (тканевая) чувствительность; возможность визуализации движущейся крови без внутривенного введения КВ; отсутствие ионизирующего излучения; многопроекционное представление результатов.

Обоснование использования МРТ при лечении пациентов с заболеваниями легких очевидно: благодаря данной технологии можно провести комплексную структурную и функциональную визуализацию без использования ионизирующего излучения. Однако МРТ легких чрезвычайно сложна по 3 причинам: 1) ткань легкого отличается низкой плотностью и содержит относительно небольшое количество протонов, генерирующих МР-сигнал; 2) множественные границы сред, в частности воздух/ткань, вызывают существенные артефакты, которые напрямую связаны с быстрым ослаблением сигнала; 3) дыхательные движения, сосудистые и сердечные сокращения требуют быстрой визуализации или трудоемких методов запуска и стробирования.

Большинство заболеваний легких связаны с вытеснением воздуха из легочной ткани, с увеличением объема безвоздушной или частично воздушной ткани, за счет интерстициального, альвеолярного, бронхиального или плеврального скопления клеток, ткани или жидкости. Эти состояния проявляются увеличением количества протонов в области сканирования и уменьшением числа границ разделения «воздух/ткань», что увеличивает количество ядер водорода в среде и приводит к повышению интенсивности МР-сигнала. В целом такие состояния, как ателектазы, опухоли, плевральный выпот, воспаление легких или патология легких при интерстициальных заболеваниях легких, можно обозначить «плюс-патология» [5].

С другой стороны, ряд заболеваний легких могут проявляться повышением воздушности из-за бронхиальной обструкции и/или эмфиземы, например при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или астме (БА). Такие изменения расцениваются как «минус-патология», поскольку происходит потеря легочной ткани в связи с потерей объема крови, обусловленной гипоксической вазоконстрикцией. В результате степень повышения воздушности имеет обратную корреляцию с МР-сигналом, что создает дополнительные проблемы для выполнения МРТ [6].

Функциональная визуализация с помощью МРТ включает измерения перфузии, кровотока, вентиляции, газообмена, а также дыхательных движений и механики дыхания. Эта универсальность дополняется неионизирующей природой метода, что позволяет осуществлять регулярное наблюдение с целью мониторинга терапии во время клинических исследований или в обычных клинических условиях. Комбинация морфологической и функциональной визуализации легких, дающая информацию с высоким пространственным и временным разрешением в масштабе целой анатомической области, является основным преимуществом МРТ и отличает ее от всех других методов визуализации.

Для широкого клинического применения МРТ легких должна быть практичной, надежной и воспроизводимой. Помимо этих аспектов рабочего процесса, МРТ должна обеспечивать неизменно высокое качество изображения, а также точность диагностики и положительный терапевтический эффект. Различные производители сканеров предоставляют специальные протоколы для МРТ легких. Стандартный

протокол разных производителей, рассчитанный примерно на 15 мин пребывания пациента в процедурной, был опубликован консенсусной рабочей группой и может быть адаптирован для конкретных клинических ситуаций [7].

Для МРТ легких рекомендуются стандартные сканеры с напряженностью поля 1,5 Т. Более высокая напряженность, например 3,0 Т, теоретически может привести к улучшению отношения «сигнал/шум», однако более быстрое затухание сигнала из-за артефактов обычно создает дополнительные препятствия для визуализации именно легких. Требуются особые навыки для получения аналогичных результатов при 3,0 Т, по сравнению с 1,5 Т, – например, при визуализации очагов в легких.

Базовый протокол обычно основан на последовательностях без задержек дыхания и без внутривенного контрастирования (рис. 12). В это время можно использовать 3-мерное (3D) T1-взвешенное градиентное эхо и T2-взвешенное быстрое спин-эхо, а также короткие последовательности, например STIR. Дыхательные, сосудистые и сердечные движения можно устранить с помощью методов быстрой визуализации, стробирования и триггера соответственно. Рекомендуется использование сверхкороткого времени получения эхо-сигнала. Базовый протокол следует расширить до визуализации с контрастным усилением и высоким пространственным разрешением (однофазная МР-ангиография) или высоким временным разрешением, как при многофазной МР-ангиографии и перфузионной визуализации. Сложные и трудоемкие последовательности, требующие респираторного или сердечного вентилирования, должны быть предназначены для конкретных клинических случаев, поскольку требуют больших затрат времени и могут помешать планомерной работе кабинета МРТ.

Обычно T1-взвешенные 3D-градиентные эхо-последовательности, такие как объемно-интерполированные градиентные эхо-последовательности, рекомендуются для оценки средостения, очагов, образований и уплотнений в легких. Они могут быть повторены после введения контрастного вещества в программах с жироподавлением. При ХОБЛ, например, контрастное вещество компенсирует пониженный сигнал за счет свойств «минус-патологии».

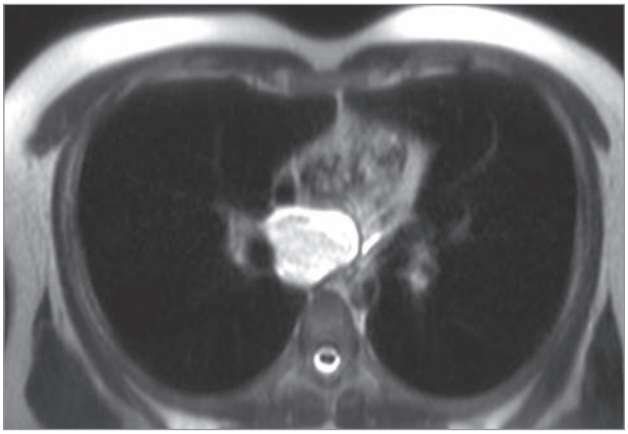


Рис. 12. Магнитно-резонансная томография грудной клетки: бронхогенная киста заднего средостения

Последовательность сбора данных с быстрым спин-эхо в T2-взвешенных последовательности позволяет легко визуализировать легочные инфильтраты, утолщения бронхиальной стенки, а также признаки гиперсекреции в виде скопление слизи и жидкости, например в оценке бронхоэктазов. Чувствительность T2-взвешенных последовательностей без задержки дыхания или дыхательных импульсов для выявления инфильтратов по крайней мере равна чувствительности рентгенографии грудной клетки и спиральной КТ. Неконтрастные последовательности градиентных эхо-сигналов, например *True* FISP, могут отображать сосуды легких и средостения с превосходным контрастом. Тромбы при острой легочной эмболии будет представлены как дефект наполнения с низкой интенсивностью сигнала, что делает эту последовательность быстрым методом скрининга ТЭЛА у отдельных пациентов.

МР-перфузия с контрастным усилением представляет собой простой и надежный в клинической практике метод. Трехмерные T1-взвешенные градиентные эхо-последовательности позволяют сократить время сбора данных (около 1,5 с) для 3-мерного набора данных (т. н. 4D или 3D+t), необходимого для визуализации перфузии во время пика контрастирования легочной паренхимы. Кроме того, высокая скорость сбора данных позволяет проводить временные измерения в областях с задержкой легочной артериальной перфузии и с системной бронхоартериальной перфузией. Исследования в области ядерной медицины позволили установить, что дефекты перфузии также можно интерпретировать как своеобразную модель вентиляционных дефектов.

Для прямой визуализации вентиляции с помощью МРТ доступно несколько различных методов. Они основаны на преобразованиях Фурье, либо на «кислородном усилении», либо на ингаляции гиперполяризованных инертных газов. Исследование вдыхания гиперполяризованных инертных газов, таких как ^{3}He или ^{129}Xe, требует специального МРТ-сканера для получения качественных изображений. Сложность обращения, высокая стоимость процедуры, особенно ^{3}He, необходимость процесса лазерной гиперполяризации в месте визуализации препятствовали более широкому клиническому применению этой давно известной технологии [8]. Двумерные или трехмерные динамические методы МРТ, т. н. 2D+t и 3D+t, могут использоваться для изображения взаимодействия грудной стенки и диафрагмы во время дыхательных циклов или форсированных дыхательных маневров со скоростью до 10 кадров в секунду. Эти технологии обеспечивают современную теоретическую основу для анализа механики дыхания.

В настоящее время существуют некоторые прямые показания для проведения МРТ легких, преимущественно у детей. К ним относятся сердечно-легочные сосудистые аномалии, такие как легочные артериовенозные мальформации, легочная секвестрация, гипоплазия легочной артерии, частичный или полный аномальный легочный венозный возврат, персистирующая левая верхняя полая вена или слинг легочной артерии. Кроме того, МРТ может быть показана при бронхолегочной дисплазии, муковисцидозе и воронкообразной грудной клетке. Важным показанием для МРТ у взрослых являются наличие опухоли верхушек легких (рак верхней борозды, или т. н. опухоль Панкоста), и вообще патология области верхней апертуры в силу низкой эффективности обычных методов визуализации, прежде всего КТ (рис. 13). Дополнительными показаниями для проведения МРТ являются заболевания сердца и легких, которые после рентгенографии грудной клетки должны подвергаться дальнейшей визуализации: легочная артериальная гипертензия, включая идиопатические состояния и посттромбоэмболическую легочную гипертензию, немелкоклеточный рак легкого для оценки резектабельности (Т3) и операбельности (Т4). Это особенно актуально при обнаружении опухолевой инфильтрации грудной стенки, диафрагмы или средостения.

При других заболеваниях легких МРТ используется только как метод визуализации второй линии, например, если существуют противопоказания к введению йодосодержащих контрастных веществ или радиационного воздействия. В подобном случае МРТ также может служить дополнительным инструментом оценки, если КТ не позволила получить достаточные результаты или другие диагностические тесты, такие как сцинтиграфия или бронхоскопия, противоречивы. Показания также могут включать в себя ТЭЛА и стадию рака легких в целом.

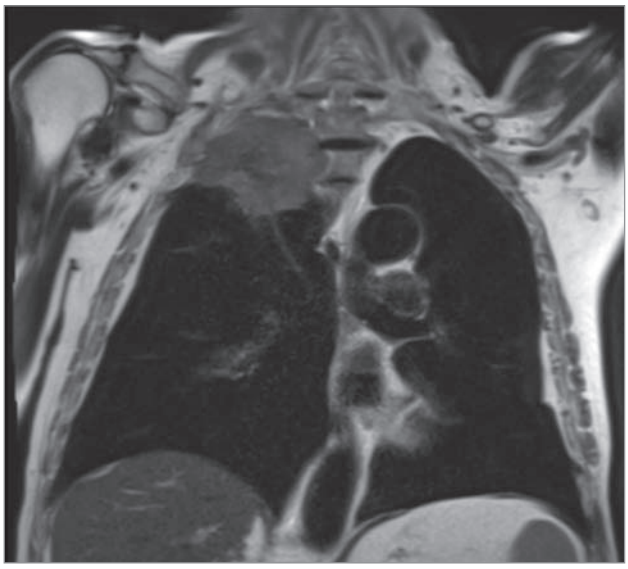


Рис. 13. Магнитно-резонансная томография грудной клетки: опухоль Панкоста с врастанием в верхнюю апертуру

Клиническое применение магнитно-резонансной томографии

МРТ находит клиническое применение в таких случаях, как:

- сердечно-легочные и сосудистые аномалии, в т. ч. у детей и новорожденных;
- опухоли легких верхней борозды (опухоли Панкоста);
- легочная артериальная гипертензия и правожелудочковая недостаточность;
- опухоли паравертебральной локализации с высоким риском распространения в спинномозговой канал;
- опухоли средостения в целом (вместо КТ, включая дифференциальную диагностику тканевых и кистозных образований в легком и средостении при невозможности дифференциальной диагностики по данным УЗИ и КТ);
- опухоли грудной стенки и плевры, а также кортикоплевральные опухоли легких при трудности оценки изменений грудной стенки по данным УЗИ и КТ;
- непереносимость рентгеноконтрастных веществ для проведения КТ;
- невозможность проведения спиральной КТ из наличия ионизирующего излучения.

Радионуклидная диагностика и позитронно-эмиссионная томография

Современная радионуклидная диагностика (РНД) основана на регистрации γ-квантов, испускаемых непосредственно радиоактивными нуклидами при их распаде либо образующихся при взаимодействии позитронов, испускаемых нуклидом, с электронами окружающих атомов.

Необходимым элементом любого радионуклидного исследования является радиофармацевтический препарат (РФП), который вводится в организм пациента в определенной дозе. Это химическое соединение, содержащее в своей молекуле определенный радиоактивный нуклид, которое вводится в организм человека с диагностической или лечебной целью. Накопление РФП в исследуемом органе или тканях позволяет судить, прежде всего, об их функциональном состоянии и метаболической активности. Эти данные имеют большое значение в выявлении зон повышенной и сниженной перфузии легочной ткани, позволяют оценивать активность воспалительного процесса в легких или лимфатических узлах и выявлять повышенную метаболическую активность опухолевых тканей любой локализации. В последние годы разработаны РФП на основе естественных химических соединений или их аналогов, которые более точно отражают течение биологических процессов при различных заболеваниях.

РНД имеет большое значение в выявлении заболеваний органов дыхания и в оценке результатов лечения. Ее методы и методики применяются

в диагностике злокачественных новообразований, ТЭЛА, ряда интерстициальных заболеваний легких, обструктивных заболеваний легких и других патологических состояний. В настоящее время основными методиками РНД в респираторной медицине являются: сцинтиграфия; однофотонная эмиссионная КТ, часто совмещенная с КТ; и ПЭТ, также совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ).

В прошлом радионуклидные исследования широко применялись для диагностики заболеваний органов дыхания. Сегодня они представляют скорее исторический интерес, поскольку практически полностью заменены КТ и МРТ. Важное клиническое значение сохраняет перфузионная сцинтиграфия в диагностике причин легочной артериальной гипертензии, прежде всего хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Наибольшее клиническое применение методы РНД находят в оценке онкологических заболеваний органов дыхания.

Перфузионная сцинтиграфия легких предназначена для оценки малого круга кровообращения. Она основана на принципе временной эмболизации небольшой части ($\approx 10^{-4}$) капиллярного русла легких после внутривенного введения макроагрегатов или микросфер альбумина человеческой сыворотки, меченных радионуклидом [9].

В настоящее время исследование проводят с макроагрегатами альбумина человеческой сыворотки крови, меченными технецием-99m (99mTcMAA). Биологический период полувыведения РФП составляет 2–9 ч. В легочной ткани 99mTcMAA постепенно разрушается, образуя более мелкие частицы, и удаляется из организма с помощью ретикулоэндотелиальной системы печени и селезенки. Другой формой являются микросферы человеческого альбумина, меченные 99mTcMCA.

Взвесь 99mTcMAA или 99mTcMCA после инъекции с током крови попадает в правое предсердие, правый желудочек и затем в сосуды легочной артерии. РФП практически полностью распределяется и фиксируется в легких пропорционально их кровотоку. Для получения сцинтиграфического изображения достаточно эмболизации минимальной части капиллярного русла легких, которая сохраняется всего несколько часов и не влияет на функцию легких и жизнедеятельность организма.

Противопоказания для проведения перфузионной сцинтиграфии легких практически отсутствуют. Тем не менее существует ряд ограничений: количество вводимых частиц агрегированного альбумина должно быть уменьшено при исследовании детей в возрасте до 15 лет и пациентов с тяжелой легочной артериальной гипертензией.

При визуальном изучении сцинтиграмм оценивается равномерность распределения препарата в легких, определяются границы легочных полей, локализация и размер дефектов накопления РФП. В норме сцинтиграфическое изображение, полученное при записи в передней и задней проекциях, по своей форме и положению соответствует рентгенологической картине легких.

Для количественного анализа каждое легочное поле делится на 3 равные зоны. При этом переднюю и заднюю проекции обычно анализируют раздельно. Счет со всех 6 зон передней проекции принимают за 100%, затем вычисляют процентное распределение счета по каждой зоне. Любое нарушение капиллярного кровотока сопровождается изменением указанных соотношений в накоплении РФП по полям и отделам легких.

При закупорке сосудов препарат не проникает в капиллярную сеть пораженных участков легкого, и эти участки на сцинтиграммах визуализируются в виде дефектов перфузии.

Сцинтиграфическое исследование *вентиляции легких* проводится с целью определения локализации, характера и распространенности обструкционных поражений бронхиального дерева. Наиболее известными РФП для выполнения данного исследования являются инертные газы: ксенон-133 (133Xe), ксенон-127 (127Xe), криптон-81m (81mKr) и др. Принцип вентиляционной сцинтиграфии основан на регистрации излучения радиоактивных инертных газов или меченых тонкодисперсных аэрозолей после ингаляции их пациентом. Полученные сцинтиграммы отражают распределение РФП по воздухоносным путям бронхиального дерева и альвеолярных протоков, начиная от ротовой полости и заканчивая собственно альвеолами.

Для диагностики ТЭЛА исследователи прибегают к комбинированию перфузионной и вентиляционной сцинтиграфии легких. Поскольку 99mTc является радионуклидом для проведения как перфузионной, так и вентиляционной сцинтиграфии, одновременное проведение этих методик оказывается невозможным. Выявление зон сниженной перфузии при сохранении нормальной вентиляции свидетельствует о вероятности ТЭЛА, которая может быть высокой, низкой или средней (промежуточной).

Нормальная картина легочной перфузии исключает ТЭЛА из дальнейшего клинического поиска. Это важно в случаях низкой вероятности ТЭЛА, при скрининге хронической тромбоэмболической легочной гипертензии или при обследовании беременных с подозрением на ТЭЛА. В большинстве случаев перфузионная сцинтиграфия выполняется именно как метод скрининга ТЭЛА, на основании результатов которого принимается решение о выполнении других методов исследования, таких как КТ или МРТ.

В пользу высокой вероятности ТЭЛА свидетельствуют дефект (дефекты) перфузии больших размеров, а также единичные или множественные несовпадающие дефекты накопления препарата в легких. Величину и форму дефектов перфузии принято в процентах: дефект, занимающий < 25% объема бронхопульмонального сегмента, является малым, 25–75% – средним, > 75% – большим. Результаты сцинтиграфии будут неопределенными

при малом количестве и размерах зон сниженной перфузии. Достоверность диагностики ТЭЛА существенно снижается при наличии множественных небольших дефектов перфузии, совпадающих с зонами гиповентиляции.

В настоящее время сцинтиграфия ограниченно применяется в диагностике заболеваний органов дыхания. Это связано с появлением новых технологий, позволяющих проводить более точную оценку как анатомии, так и функции органов дыхания и малого круга кровообращения. КТ с внутривенным контрастированием позволяет получить прямое изображение тромбов в ветвях легочной артерии, а программы КТ-перфузии являются прямым эквивалентом перфузионной сцинтиграфии, но не требуют применения РФП. Вентиляционная сцинтиграфия технически сложна в проведении и в настоящее время практически не применяется.

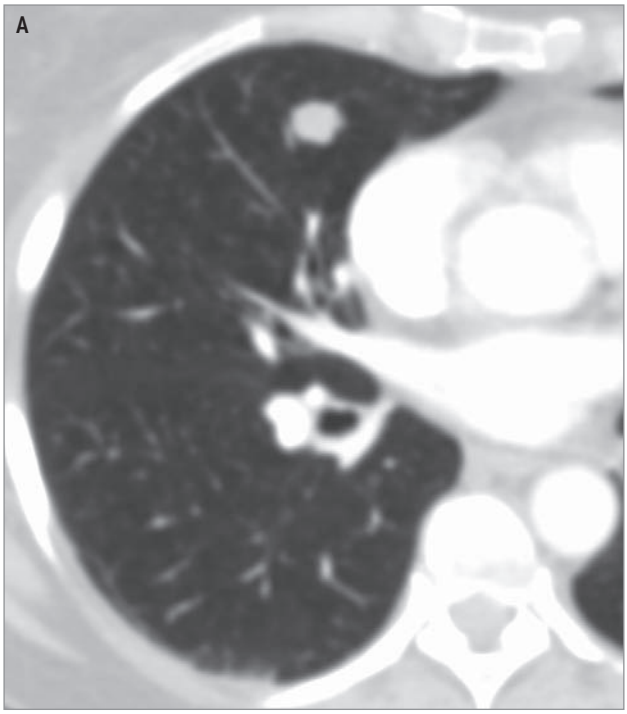
Важное значение перфузионная сцинтиграфия сохранила в скрининге ТЭЛА у беременных при низкой и средней клинической вероятности патологии с целью определения показаний к проведению КТ ангиографии. Другим важным показанием является дифференциальная диагностика причин развития легочной артериальной гипертензии. Наличие значимых дефектов перфузии указывает на высокую вероятность хронической тромбоэмболической легочной гипертензии и предполагает проведение дополнительных исследований.

Позитронно-эмиссионная томография в сочетании с компьютерной томографией

ПЭТ (двухфотонная эмиссионная томография) — радионуклидный томографический метод исследования внутренних органов человека или животного. Он основан на регистрации пары гамма-квантов, возникающих при аннигиляции позитронов с электронами. Позитроны возникают при позитронном бета-распаде радионуклида, входящего в состав радиофармпрепарата, который вводится в организм перед исследованием. Аннигиляция позитрона, остановившегося в веществе (в частности, в ткани организма), с одним из электронов среды порождает 2 γ-кванта с одинаковой энергией, разлетающихся в противоположные стороны по одной прямой. Большой набор детекторов, расположенных вокруг исследуемого объекта, и компьютерная обработка сигналов с них позволяет выполнить 3-мерную реконструкцию распределения радионуклида в сканируемом объекте. Почти всегда ПЭТ-томограф комбинируется с КТ- или, крайне редко, с МРТ-сканером.

В основе этого метода лежит возможность при помощи специального оборудования (ПЭТ-сканера) отслеживать распределение в организме биологически активных соединений, меченных позитрон-излучающими радиоизотопами. ПЭТ-сканирование с использованием фтордезоксиглюкозы (18-ФДГ) широко используется в клинической практике, прежде всего в онкологии (рис. 14).

Именно выбор подходящего РФП позволяет изучать с помощью ПЭТ такие разные процессы, как метаболизм, транспорт веществ, лиганд-рецепторные взаимодействия, экспрессию генов и дру-



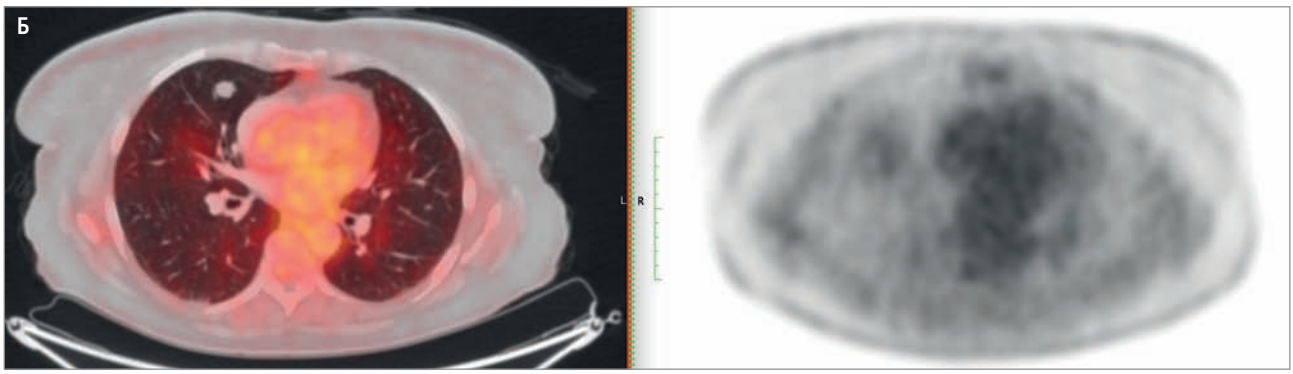


Рис. 14. Гамартома правого легкого, определяемая посредством: А – компьютерной томографии грудной клетки (одиночный очаг в правом легком); Б – сочетания позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с 18-ФДГ (нет накопления РФП)
Примечание: 18-ФДГ – фтордезоксиглюкоза; РФП – радиофармацевтический препарат.

гие функции. Использование РФП, относящихся к различным классам биологически активных соединений, делает ПЭТ достаточно универсальным инструментом современной медицины. Поэтому разработка новых РФП и эффективных методов синтеза уже зарекомендовавших себя препаратов в настоящее время становится ключевым этапом в развитии метода ПЭТ.

На сегодняшний день в ПЭТ в основном применяются позитрон-излучающие изотопы элементов II периода периодической системы:

- углерод-11 ($T^1/_2$ = 20,4 мин);
- азот-13 ($T^1/_2$ = 9,96 мин);
- кислород-15 ($T^1/_2$ = 2,03 мин);
- фтор-18 ($T^1/_2$ = 109,8 мин).

Фтор-18 обладает оптимальными характеристиками для использования в ПЭТ-диагностике респираторных заболеваний: наибольшим периодом полураспада и наименьшей энергией излучения. С одной стороны, относительно небольшой период полураспада фтора-18 позволяет получать ПЭТ-изображения высокой контрастности при низкой дозовой нагрузке на пациентов. Низкая энергия позитронного излучения обеспечивает высокое пространственное разрешение ПЭТ-изображений. С другой стороны, период полураспада фтора-18 достаточно велик, чтобы обеспечить возможность транспортировки РФП на основе фтора-18 из централизованного места производства в клиники и институты, имеющие ПЭТ-сканеры.

Наиболее распространенными показаниями для ПЭТ/КТ являются следующие:

- морфологическая и функциональная характеристика легочных очагов и патологических образований;
- определение стадии рака легкого в средостении по классификации TNM и скрининг метастазов;
- планирование лучевой терапии;
- выявление рецидивов опухоли и повторного лечения пациентов раком легких после лечения.

Кроме того, ПЭТ/КТ может использоваться: для дифференциальной диагностики опухолевых и воспалительных очагов; для оценки активности воспалительных процессов, в частности гранулематозных заболеваний; для выявления участков фиброза в легочной ткани

Очевидно, что наибольшее значение ПЭТ/КТ имеет в онкологической практике (рис. 15). У пациентов с впервые диагностированным НМРЛ первоначальная стадия заболевания является решающим шагом в выборе наиболее подходящей терапии и определении прогноза. Система TNM основана на сочетании 3 основных аспектов: местоположения и размера первичной опухоли (T); наличия или отсутствия изменений во внутрилегочных, прикорневых или медиастинальных лимфатических узлах (N); наличия или отсутствия других легочных очагов, плеврального выпота или внегрудных (отдаленных) метастазов (M). Комбинация оценок T, N и M используется для того, чтобы отнести данное поражение к одной из 4 стадий заболевания (I–IV), стратифицируя пациентов по прогнозу и перспективам лечения.

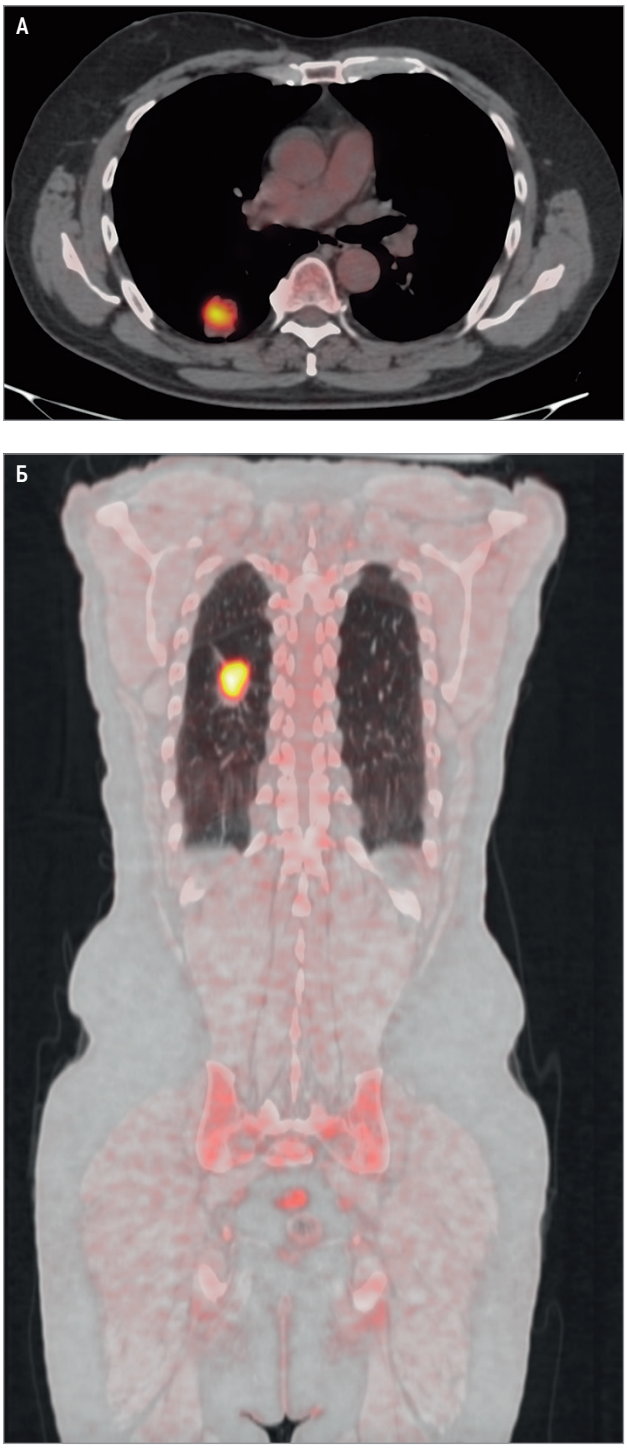


Рис. 15. Аденокарцинома правого легкого, определяемая посредством сочетания позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с 18-ФДГ: А – накопление РФП в очаге; Б – отсутствие других очагов накопления РФП при исследовании всего тела
Примечание: 18-ФДГ – фтордезоксиглюкоза; РФП – радиофармацевтический препарат.

В настоящее время ПЭТ/КТ все чаще вытесняет КТ в качестве основного метода визуализации для определения стадии немелкоклеточного рака легких,

поскольку предыдущие исследования показали, что совмещенное ПЭТ/КТ исследование более точно характеризует статус TNM, чем только КТ, только ПЭТ или визуально совмещенная ПЭТ и КТ. При этом технологии ПЭТ/КТ имеют большое значение при оценке N- и M-фактора распространения опухоли, но их возможности в определении T-фактора и тем более дифференциальной диагностике патологических образований в легких остаются предметом дискуссии.

При оценке очагов в легких необходимо учитывать относительно низкую чувствительность ПЭТ в выявлении рака легкого, что может привести к ложноотрицательным результатам при аденомах, карциноидных опухолях и аденокарциноме *in situ*, а также при очагах размером < 1 см [10]. С другой стороны, ПЭТ фиксирует повышенную метаболическую активность изучаемой патологии, которая может быть значительно повышена не только при новообразовании, но и при ряде доброкачественных процессов, таких как участки активного воспаления при саркоидозе, туберкулезе и других гранулематозах, ревматоидном артрите, организующейся пневмонии, пневмомикозах и ряде других процессов [11].

Учитывая превосходное пространственное разрешение, КТ с контрастным усилением остается важным методом оценки стадии T, хотя возможности оценивать инвазию мягких тканей или отличать опухоль от обструктивного ателектаза на основании данных КТ довольно ограничены. В дополнение к данным КТ применение ПЭТ показывает метаболическую активность тканей в области патологии, что часто позволяет выявить точные границы опухоли и неопухолевых изменений. В случае центрального расположения опухоли ПЭТ/КТ значительно улучшает определение стадии T благодаря точной корреляции анатомической характеристики опухоли при КТ со степенью поглощения ФДГ.

Оценка лимфатических узлов является важным элементом ПЭТ/КТ при немелкоклеточном раке легкого [12]. Оценки общей чувствительности и специфичности ПЭТ/КТ с 18-ФДГ, по данным метаанализов, составляли 77,4 и 90,1% соответственно. При этом на результаты ПЭТ/КТ существенно влияют методика исследования, размеры и локализация лимфатических узлов, морфологические подтипы рака легкого, наличие и степень выраженности сопутствующего воспалительного процесса в легочной ткани. Большое значение имеют различия в точности ПЭТ-сканеров различных производителей, а также дозы и реальная активность 18-ФДГ. В настоящее время данные ПЭТ/КТ рассматриваются как возможность более точно определить показания к предоперационной биопсии измененных лимфатических узлов и последующей лимфодиссекции. Отдельной проблемой является выбор тактики лечения пациентов с отрицательными результатами ПЭТ лимфатических узлов и небольшими (T1) опухолями в легочной ткани.

Использование ПЭТ/КТ всего тела революционным образом изменило подход к выявлению отдаленных метастазов при раке легкого. Рутинная практика применения многочисленных рентгенологических, ультразвуковых и радионуклидных методов заменена в настоящее время одним исследованием с последующим дополнительным изучением отдельных органов. Исключение составляют лишь метастазы в головном мозге, для выявления которых требуется МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием.

Важное значение ПЭТ/КТ-исследование приобрело в диагностике и оценке эффективности лечения злокачественных лимфом, прежде всего лимфом Ходжкина, новообразований плевры и средостения, а также в оценке метастатических поражений легких.

Скрининг заболеваний органов дыхания

В настоящее время скрининг заболеваний органов дыхания проводится в 2 направлениях: выявление туберкулеза легких и внутригрудных лимфатических узлов с помощью рентгенографии и выявление рака легкого по данным НДКТ.

В настоящее время проверочные рентгенологические исследования с использованием цифровой рентгенографии или пленочной флюорографии служат основным методом активного выявления туберкулеза органов дыхания. На ранних стадиях заболевания, когда субъективные и объективные симптомы отсутствуют или выражены незначительно, своевременно выполненное рентгенографическое исследование позволяет обнаружить изменения в грудной полости и начать необходимое лечение.

Термин «флюорография» является устаревшим. Он применяется только в нашей стране и в некоторых странах СНГ. Саму процедуру скрининга следует расценивать скорее как организованное мероприятие по обследованию больших групп населения на туберкулез, нежели методику рентгенологического исследования. Исторически флюорография как технология представляет собой фотографирование светящегося под действием рентгеновского излучения люминесцентного экрана. Результатом является изображение грудной клетки на фотопленке. Сегодня пленочные флюорографы в нашей стране составляют не более 5% от всего парка рентгеновских аппаратов, предназначенных для исследований грудной клетки. Все остальные аппараты являются цифровыми рентгенографическими установками.

Технология флюорографии была разработана в Бразилии, в 1935 г., специально для массового обследования населения на туберкулез. В середине прошлого века флюорография активно применялась во всем мире как важный элемент борьбы с туберкулезом легких. На фоне быстрого снижения заболеваемости в 1970-е гг. массовая флюорография утратила свое значение и была повсеместно заменена выборочными рентгенографическими исследованиями в группах риска. В 1980-х, согласно рекомен-

дациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и национальных органов здравоохранения ряда стран, флюорографию исключили из числа методов скрининга туберкулеза по причине низкой информативности и высокой лучевой нагрузки.

В нашей стране флюорографические обследования всего взрослого населения на туберкулез продолжаются до настоящего времени. Несмотря на то, что для проведения скрининга применяют цифровые рентгенографические аппараты, специально предназначенные для исследования грудной клетки, они по-прежнему называются в нашей стране «цифровыми флюорографами». Основной проблемой такого скрининга является не качество рентгеновского оборудования или информативность снимков, но крайне низкая выявляемость патологии в результате сохранения принципа тотального охвата всего взрослого населения вместо выделения отдельных групп риска. Как результат, выявляемость патологии при этом виде скрининга оказывается существенно ниже, чем обнаружение ипатологии в других скрининговых программах, например рака молочной железы при маммографии или рака легкого при НДКТ.

В отличие от пленочной флюорографии, цифровая рентгенография грудной клетки становится важнейшим компонентом всех программ раннего выявления туберкулеза легких в большинстве стран мира. Это связано с исключительной доступностью метода, в частности низкой стоимостью оборудования, простотой его использования и возможностью создания мобильных комплексов. Однако главными достоинствами технологии являются высокая информативность и большие перспективы в использовании систем компьютерного анализа и ИИ. Анализ цифровых рентгенограмм грудной клетки проводится на современных крупноформатных мониторах, с использованием инструментов компьютерного анализа (изменение резкости и контрастности, увеличение, определение размеров, углов, интенсивности, сравнение с предыдущими исследованиями и др.). Большое значение имеют компьютер-ассистированные программы анализа изображений, которые позволяют «разложить» суммационное изображение обзорной рентгенограммы на костные структуры, тканевые структуры и собственно легочную ткань. В последние годы рентгенограмма грудной клетки стала важным объектом для применения ИИ. Основанные на этой технологии программы направлены на выявление минимальной патологии, которая может быть пропущена при анализе врачом-рентгенологом, на автоматическое разделение нормы и патологии, а также на сортировку пациентов с выявленной патологией. Примерами могут служить разграничение наличия туберкулеза от его отсутствия, наличие COVID-19 от его отсутствия, разграничение туберкулеза и других заболеваний легких. В условиях скринингового исследования основное значение имеют первые две задачи: уменьшение пропусков патологии (ложноотрицательных результатов) и выделение из общего пула обследованных лиц с нормальным тестом. В перспективе это позволит полностью освободить врача-рентгенолога от анализа нормы и оптимизировать процесс двойного чтения снимков.

В настоящее время нет каких-либо доказательных исследований о том, что применение НДКТ для скрининга туберкулеза легких позволяет повысить выявляемость заболевания и улучшить результаты лечения пациентов с обнаруженной патологией. Поэтому в перспективе цифровая рентгенография в сочетании с программами ИИ и последующим лабораторным исследованием останется основным алгоритмом активного выявления туберкулеза легких большинстве стран мира.

Скрининг рака легкого направлен на снижение смертности от этого заболевания Повышение выживаемости, возрастание числа операбельных пациентов, увеличение количества выявленных случаев рака, снижение стадии заболевания не являются целью скрининга или доказательством его эффективности.

Первые попытки изучить программы скрининга рака легкого были предприняты в 1950-х и 1960-х гг. Они основывались на рентгенографических обследованиях, а в некоторых случаях дополнялись исследованием мокроты [13]. В результате проведенных исследований были полученные данные об увеличении выживаемости пациентов и увеличении числа операбельных случаев, однако снижения смертности зафиксировано не было. Был сделан вывод, что систематическое использование рентгенографии (в отдельных странах – флюорографии) не может быть эффективным для скрининга рака легкого. Эти выводы были зафиксированы в рекомендациях ВОЗ начала 1990-х г., и с этого времени ежегодная рентгенография (флюорография) как массовое организационное мероприятие не применяется для скрининга рака легкого. При этом рентгенография остается основной методикой первичной диагностики рака легкого у отдельных пациентов с респираторными симптомами и у лиц, которым исследование выполняется вне связи с заболеванием легких.

В конце 1990-х гг. группы исследователей в Японии и США показали возможность выявления небольших очагов в легочной ткани при использовании низкодозной спиральной компьютерной томографии без внутривенного контрастирования. Наблюдательные исследования показали, что в группах скрининга доля пациентов с I стадией рака легкого может достигать 80% [14]. В 2011 г. были опубликованы данные первого и до настоящего времени наиболее крупного исследования эффективности НДКТ при скрининге рака легкого NLST [15]. Проспективное рандомизированное исследование включало 53 545 курящих пациентов в возрасте 55–75 лет, с индексом курения > 30 пачколет и отсутствием симптомов рака легкого. Половине из них выполнялось ежегодное НДКТ легких, второй половине проводилась рентгенография

грудной клетки. Было установило снижение смертности от рака легкого на 16% в группе НДКТ. В более позднем европейском исследовании NELSON, включавшем > 15 тыс. пациентов из группы риска, выявлено еще более значительное снижение смертности, достигавшее 26% [16].

Две эти работы, наряду с менее крупными рандомизированными исследованиями по всему миру, доказали эффективность НДКТ в скрининге рака легкого в группах риска. Однако научные доказательства целесообразности такого обследования скрининга до настоящего времени не воплотились в национальные программы скрининга в отдельных государствах, включая РФ. Причинами являются сложность организации скрининга, отсутствие необходимого оборудования, относительно высокий уровень ложноположительных результатов и высокая стоимость таких программ.

Общепринятыми рекомендациями по оценке изменений, выявленных в результате НДКТ, является система *Lung*-RADS. Она позволяет стандартизировать интерпретацию данных НДКТ и применима только у пациентов, проходящих скрининг, т. е. включенных в группу риска развития рака легкого. На основании этой системы проводятся изменения выявленных очагов с последующим отнесением их к определенной группе соответственно вероятности возникновения рака легкого. В зависимости от размеров/объема очага и его визуальных характеристик, участники скрининга разделяются на 3 группы. Первая продолжает проходить регулярный, раз в год, скрининговый тест. Вторая группа вызывается на контрольное НДКТ через 3, 6 и 9 мес. Третья группа направляется на консультацию и дополнительное обследование в специализированную медицинскую организацию.

В целом скрининг как самостоятельное мероприятие включает 3 основных этапа. К 1-му этапу относятся планирование осмотров, включая информирование населения, выделение групп риска, составление планов графиков профилактических осмотров, а в дальнейшем – подготовка отчетов по проделанной работе с обязательным анализом выявленной патологии. При этом необходимо учитывать не только число выявленных больных, но и своевременность диагностики заболевания. Об этом можно судить по структуре выявленных форм туберкулеза и рака легкого, эффективности их лечения. Официальные отчетные формы не предусматривают такого анализа, но он имеет большое значение для повышения качества обследования.

Ко 2-му этапу относится выполнение собственно рентгенологического исследования в виде цифровой рентгенографии или НДКТ. Ответственность за его проведение возложено на рентгеновские отделения лечебно-профилактических учреждений, в состав которых входят стационарные и передвижные рентгеновские кабинеты и кабинеты КТ. Для этого необходимы предварительная разработка технических условий исследования и правила интерпретации полученных изображений, например система *Lung*RADS для чтения результатов НДКТ. На основании полученного рентгенологического заключения происходит сортировка обследованных для дальнейшего наблюдения или дополнительного обследования.

На 3-м этапе проходит дополнительное обследование лиц с выявленной или предполагаемой, по данным скринингового теста, патологией. Оно осуществляется в специализированных медицинских организациях (противотуберкулезных или онкологических диспансерах, многопрофильных стационарах, диагностических центрах или центрах амбулаторной онкологической помощи) с использованием всего имеющегося арсенала лучевых, лабораторных, функциональных, эндоскопических, хирургических и инструментальных методов исследования.

Интервенционные процедуры под лучевым наведением

Интервенционная радиология (ИР) возникла на основе ангиографии и рентгенохирургии. В торакальной радиологии методики ИР используются прежде всего для осуществления пункционных процедур под лучевым наведением. К ним относятся чрескожные пункционные биопсии патологических образований в легочной ткани, средостении, плевре, грудной стенке. Они могут выполняться под контролем рентгеноскопии, УЗИ, КТ. Другим направлением являются эндоскопические процедуры под контролем рентгеноскопии или с использованием УЗ-наведения при эндосонографии.

Наряду с обычными процедурами, технологии ИР расширяют возможности обычных диагностических методик до активного выполнения терапевтических манипуляций под контролем одного из методов визуализации. Преимуществами ИР в этих случаях являются: уменьшение количества осложнений, времени пребывания в стационаре и стоимости лечения.

Наиболее частой интервенционной процедурой в респираторной медицине является трансторакальная пункция под контролем рентгеноскопии, УЗ или КТ. Для патологических образований, расположенных на поверхности легкого или в плевре, оптимальной методикой наведения является ультразвук. Для глубоко расположенных патологических образований более эффективна КТ, особенно при возможности проведения КТскопии в реальном масштабе времени. Все большее распространение получают методики эндобронхиального УЗИ. Эта методика представляет собой сочетание гибкой бронхоскопии и УЗИ. Основным направлением эндоскопического ультразвука является пункционная биопсия патологических образований в легком, а также в корнях легких и в средостении в случаях, если они непосредственно прилежат к трахеобронхиальному дереву. Другим способом верификации патологических образований в средостении является эндоскопиче-

ский ультразвук, когда эндоскоп, снабженный ультразвуковым датчиком, вводится в пищевод. В последние годы технологии ИР все шире используются для восстановления проходимости трахеи и крупных бронхов при раке легкого.

Заключение

Таким образом, методы лучевой диагностики являются важнейшими инструментами в изучении состояния органов дыхания. Во многих случаях обзорная рентгенография, наряду с тщательно собранным анамнезом и объективным исследованием пациента, позволяет сделать правильное заключение о характере патологии в грудной полости. Вместе с тем широкий спектр специальных методов визуализации, среди которых наибольшее значение имеет КТ, позволяет уточнить и детализировать диагноз, выработать адекватную тактику лечения и оценить эффективность проведенных лечебных мероприятий.

Литература

1. Зеликман М. И. Цифровые рентгенодиагностические системы. Радиология – практика 2008. 4: 38–49.

2. E. Seeram, Digital Radiography. Physical Principles and Quality Control. Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2019 ISBN 978-981-13-3243-2 https://doi.org/10.1007/978-981-13-3244-91

3. Никитин М.М., Ратобыльский Г.В. Цифровой томосинтез в диагностике и контроле эффективности лечения туберкулеза органов дыхания (обзор литературы). Медицинская визуализация. 2016;(3):95-102.

4. Chou SH, et al.. Digital tomosynthesis of the chest: current and emerging applications. Radiographics. 2014 Mar-Apr;34(2):359-72. doi: 10.1148/rg.342135057. PMID: 24617684.

5. Biederer J, Beer M, Hirsch W, et al. MRI of the Lung (2/3): Why ... when ... how? Insights Imaging 2011; In press. DOI 10.1007/s13244-011-0146-8.

6. Ley-Zaporozhan J, Puderbach M, Kauczor HU. MR for the evaluation of obstructive pulmonary disease. Magn Reson Imaging Clin N Am 2008; 16:291–308.

7. Puderbach M, Hintze C, Ley S, Eichinger M, Kauczor HU, Biederer J. MR imaging of the chest: a practical approach at 1.5T. Eur J Radiol 2007; 64:345–355.

8. van Beek EJ, Wild JM, Kauczor HU, Schreiber W, Mugler JP 3rd, de Lange EE. Functional MRI of the lung using hyper- polarized 3-helium gas. J Magn Reson Imaging 2004; 20:540–554.

9. Кривоногов Н.Г., Завадовский К.В. Радионуклидная диагностика в пульмонологии / стр. 138–157. В кн.: Радионуклидная диагностика для практических врачей / Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. – Томск: STT, 2004. – 394 с.

10. Ruilong Z, et al. Diagnostic value of 18F-FDG-PET/CT for the evaluation of solitary pulmonary nodules: a systematic review and meta-analysis. Nucl Med Commun. 2017 Jan;38(1):67–75.

11. Divisi D, et al. Diagnostic performance of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of solitary pulmonary nodule: a meta-analysis. J Thorac Dis. 2018 Apr;10 (Suppl 7): S779–S789. https://doi.org/10.21037/jtd.2017.12.126.

12. Schmidt-Hansen M, et al.. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 11. Art. No.: CD009519. DOI: 10.1002/14651858.CD009519.pub2.

13. Kubik A, Parkin DM, Khlat M, et al. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomized controlled trial on a population of high-risk males in Czechoslovakia. Int J Cancer 1990;45:26–33.

14. Henschke CI, Yankelevitz DF, et al. International Early Lung Cancer Action Program InvestigatorsSurvival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. N Engl J Med 2006;355:1763–71.

15. Aberle D.R., Adams A.M., Berg C.D. et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening // The new England journal of medicine. 2011. Vol. 365(5). P.395-409. DOI: 10.1056/NEJMoa1102873.

16. Koning H.J., van der Aalst C.M., de Jong P.A. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial // The new England journal of medicine. 2020. Published online. DOI: 10.1056/NEJMoa1911793.

Информация об авторе

Тюрин Игорь Евгеньевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 324-71-44; e-mail: igortyurin@gmail.com (SPIN-code: 6499-2398, ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-3931-1431*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-438-453

ГЛАВА 5. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ЛЕЧЕБНАЯ БРОНХОСКОПИЯ

И.В. Сивокозов

CHAPTER 5. DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC BRONCHOSCOPY

Ilya V. Sivokozov

Бронхоскопия – один из видов эндоскопического исследования, в ходе которого производится осмотр трахеобронхиального дерева, а при необходимости выполняются диагностические или лечебные вмешательства.

Дата выполнения первой в истории бронхоскопии известна доподлинно: 30 марта 1897 г. Густав Киллиан (*Gustav Killian*), профессор клиники университета в городе Фрайбург (Германия), выполнил эндоскопическое исследование трахеи с помощью сконструированного им жесткого бронхоскопа. Исследование было проведено под местной анестезией раствором кокаина. Примечательно, что первая же бронхоскопия была выполнена с лечебной целью – для удаления инородного тела (фрагмента кости) из просвета правого главного бронха. Новый вид диагностического и лечебного пособия драматичным образом изменил судьбу многочисленных пациентов с аспирацией инородных тел в трахеобронхиальное дерево, по сути, обреченных на медленное угасание из-за развития асфиксии либо постоянных случаев пневмонии в обтурированной зоне легкого, а также фатальных легочных кровотечений.

Бронхоскопия быстро утвердилась в арсенале респираторной медицины. В 1-й половине XX в. техника жесткой бронхоскопии постоянно совершенствовалась, а прогресс анестезиологии позволил перейти от выполнения исследования в сознании к интервенциям в условиях наркоза и управляемого дыхания. К середине 1960-х гг. бронхоскопия уже позволяла выполнять как диагностические, так и лечебные вмешательства на трахеобронхиальном дереве и ткани легкого – от удаления инородных тел до реканализации просвета трахеи при опухолевых стенозах, биопсии легкого и средостения.

Очередной переворот произошел в 1966 г., когда токийский хирург Шигето Икеда (*Shigeto Ikeda*) изобрел новый, гибкий, бронхоскоп. В отличие от классического жесткого металлического тубуса, этот эндоскоп обладал большой гибкостью, что позволило вновь выполнять исследование под местной анестезией и в амбулаторных условиях, а также открыло возможности для удобной, простой и быстрой визуализации бронхов сегментарного и субсегментарного уровня. За последующие 20 лет доля исследований жесткими бронхоскопами стремительно уменьшалась, новая техника гибкой бронхоскопии утверждалась в качестве тотально доминирующей. Рутинными стал целый ряд биопсийных вмешательств на легком и средостении – бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), трансбронхиальная биопсия легкого (ТББЛ), игловая биопсия лимфоузлов средостения, щеточковая (браш-) биопсия.

В последнее десятилетие XX в. бронхология вновь вошла в эпоху перемен, продолжающуюся и поныне. Переход от исследований под контролем зрения к видеобронхоскопии обеспечил качественный скачок возможностей диагностических и лечебных вмешательств, резко повысив качество исследования. Появление новых оптических модальностей – аутофлуоресцентной бронхоскопии, узкоспектрального изображения в разных вариациях (NBI, *i-scan*, FICE), изображений высокой (HD) и сверхвысокой (4K) четкости значительно облегчили раннюю детекцию предраковых изменений слизистой бронхиального дерева и демаркацию краев видимой опухоли. Внедрение холодовой биопсии, или криобиопсии, бронха и легкого позволило отказать от дорогостоящей инвазивной хирургической тактики у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ).

Настоящую революцию в диагностике и стадировании рака легкого, а также малоинвазивной верификации патологии средостения произвел эндобронхиальный ультразвук. Стало возможным буквально «заглянуть» за стенку бронха с помощью ультразвукового луча, точно определить расположение в легочной ткани периферических образований, даже самых мелких по размеру.

Одновременно все более широкое распространение получают бронхологические вмешательства с терапевтической целью – реканализация (восстановление просвета) трахеи и бронхов с помощью электрохирургического инструментария, криозондов, аргоноплазменной коагуляции, высокоэнергетических лазеров. Отдельным направление бронхологии является стентирование (постановка эндоскопических протезов) для поддержания просвета трахеи и крупных бронхов при рубцовых стриктурах

или опухолевых стенозах. Все эти направления невозможны без адекватного применения классической жесткой бронхоскопии, что привело к ее своего рода «ренессансу».

Сегодня невозможно представить респираторную медицину без бронхоскопии. Бронхологические исследования повсеместно применяются для быстрой, точной и щадящей диагностики самой разнообразной легочной патологии, а также все шире используются для лечения как в торакальной онкологии, так и при бронхообструктивных заболеваниях и эмфиземе легких.

Показания к бронхоскопии

Бронхоскопия может выполняться с целью как диагностики заболеваний легкого и средостения, так и с терапевтической целью. В последнем случае наиболее частым показанием является санация бронхиального дерева, т. е. механическое удаление содержимого бронхиального дерева. Такие бронхоскопии относят к санационным, в то время как остальные виды лечебных бронхологических вмешательств – к терапевтическим. Среди последних – реканализация и стентирование, фотодинамическая терапия трахеи и бронхов, лечебный лаваж легкого при альвеолярном протеинозе, удаление инородных тел из бронхиального дерева, клапанная бронхоблокация при полостных формах туберкулеза, эмфиземе или бронхоплевральном свище и т. п.

Показания к диагностической бронхоскопии

Показаниями к диагностической бронхоскопии являются:

- изменения на рентгенограммах / при компьютерной томографии (КТ) в легком, средостении, плевральной полости, в т. ч.:
  - образование легкого – верификация и стадирование рака легкого;
  - обнаружение атипических клеток в мокроте независимо от результатов КТ грудной клетки;
  - необъяснимая осиплость голоса или паралич голосовых связок;
  - ателектаз (персистирующий) – установление причины ателектаза;
  - диффузное поражение легкого (диссеминации различного характера, симптом «матового стекла» разной степени выраженности);
  - полость в легком (абсцесс, полостная форма опухоли, туберкулез);
  - инфильтрат или очаговые изменения в легочной ткани (пневмония, туберкулез);
  - аденопатия/образование средостения (саркоидоз, лимфома, метастатический процесс, туберкулез);
- неразрешающаяся или медленно разрешающаяся (> 1 мес.) пневмония;
- кашель неясной этиологии (при исключении иных причин – гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, атипичной инфекции и т. п.);
- кровохарканье;
- подозрение на инородное тело трахеи и бронхов;
- подозрение на трахеопищеводный свищ;
- исключение разрыва трахеи/бронха у пациентов с травмой грудной клетки;
- пред- и послеоперационный осмотр в торакальной хирургии.

Показания к санационной бронхоскопии

Санационная бронхоскопия (от лат. *sanatio* – лечение, исцеление) – это механическое удаление содержимого бронхиального дерева (мокрота, гной, кровь, инородные тела) с помощью гибкого/жесткого бронхоскопа. Может сопровождаться промыванием бронхиального дерева различными растворами (физиологический раствор, антибиотик, антисептик, муколитик, фермент и т. п.).

Эндоскопическая санация трахеобронхиального дерева является частым показанием к выполнению бронхоскопии, преимущественно в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Показаниями к ее выполнению являются:

- жизнеугрожающий ателектаз легкого;
- ателектаз доли легкого, в т. ч. с наличием рентгенологических признаков бронхографии с поражением сегментарных бронхов;
- обтурирующие бронхиальное дерево слизистые и гнойные «пробки» с формированием рецидивирующих ателектазов разного уровня поражения (при неэффективности санации катетером и физиотерапевтических методов);
- нейромышечные расстройства с развитием проксимального (лобарного) ателектаза вследствие нарушенного бронхиального клиренса и обтурации бронхов «пробками» мокроты;
- травма грудной клетки, ожог бронхиального дерева, переломы позвоночника и тяжелая черепно-мозговая травма (при неэффективности перкуссионного дренажа и иных физиотерапевтических методов лечения, а также при неэффективности санации трахеобронхиального дерева катетером);
- муковисцидоз и распространенные бронхоэктазы иной этиологии (невозможность адекватного отхождения обильного и крайне густого гнойного отделяемого, при неэффективности перкуссионного дренажа и иных физиотерапевтических методов лечения);
- астматический статус, на фоне искусственной вентиляции легких (ИВЛ) при сложностях перехода к самостоятельному дыханию (удаление эндобронхиальных сгустков мокроты может улучшить газообмен);
- массивные некротические/гнойные наложения, грануляционные разрастания слизистой бронхов (после трансплантации, оперативных вмешательств на органах грудной полости).

Показания к терапевтической бронхоскопии

Целью терапевтической бронхоскопии является восстановление проходимости крупных дыхательных путей (трахеи, главных и долевых бронхов) как механическим способом (различные бужи, дилатационные баллоны, щипцы и пр.), так с помощью электрохирургии, лазерного излучения, аргоноплазменной коагуляции, криозондов и пр. В последние годы терапевтические вмешательства при бронхоскопии все чаще направлены на улучшение вентиляции при гетерогенной эмфиземе легкого, а также достижение контроля при тяжелом течении бронхиальной астмы (БА).

Показания к терапевтической бронхоскопии включают в себя:

- удаление инородных тел трахеи и бронхов;
- реканализацию (восстановление просвета) трахеи и бронхов при опухолевом процессе или рубцовом стенозе;
- стентирование (установку эндопротеза) трахеи и главных бронхов;
- фотодинамическую терапию при раке легкого;
- брахитерапию при раке легкого;
- тотальный лаваж легкого при болезнях накопления (альвеолярный протеиноз);
- ведение пациентов с бронхоплевральным либо трахеопищеводным свищом;
- интубацию трахеи при нарушенной анатомии – травмах гортани, шеи, нижней челюсти, патологии позвоночника и т. п.;
- эндоскопическую редукцию объема легкого при гетерогенной эмфиземе;
- эндоскопическую бронхотермопластику при тяжелом течении БА.

Противопоказания к бронхологическому исследованию

Всегда следует помнить, что бронхоскопия несет в себе определенные риски осложнений – от аллергических реакций на анестетик до легочного кровотечения, пневмоторакса и инфекций вследствие определенных биопсийных вмешательств. Хотя в нашей стране бронхоскопия выполняется в условиях эндоскопического отделения, ставить знак равенства между гастроскопией и бронхоскопией недопустимо, ведь как степень осложнений, так и скорость их развития при бронхоскопии значительно более грозны и выражены в сравнении с остальными эндоскопическими исследованиями.

Выделяют следующие **абсолютные противопоказания** к бронхоскопии:

- некорригируемая жизнеугрожающая аритмия;
- невозможность обеспечить адекватную оксигенацию пациента в ходе исследования;
- острая дыхательная недостаточность с развитием гиперкапнии (если пациент не находится на ИВЛ);
- субтотальная обструкция трахеи;
- агональное состояние, когда исследование не улучшит состояние пациента.

Также имеется ряд **относительных противопоказаний**:

- перенесенный инфаркт миокарда в срок < 6 нед. до момента предполагаемой бронхоскопии;
- декомпенсированная недостаточность кровообращения / дыхательная недостаточность;
- нестабильность шейного отдела позвоночника;
- уровень тромбоцитов < 50 000 на 1 мкл;
- некорригируемая коагулопатия;
- непереносимость анестетиков;
- психические расстройства, лабильность психики.

В связи с высокой вероятностью кровотечения при выполнении биопсии слизистой бронха либо ткани легкого следует с осторожность подходить к выполнению бронхоскопий у групп риска – пациентов с уремией, синдромом верхней полой вены, а также легочной гипертензией. Тем не менее эндоскопический осмотр бронхиального дерева у таких больных может быть проведен без существенных рисков.

Виды бронхологических исследований

В настоящее время все бронхологические исследования, в зависимости от применяемых эндоскопов, можно разделить на 3 большие группы.

Жесткая (ригидная) бронхоскопия. Выполняется с помощью металлических тубусов различного диаметра, которые под контролем оптического телескопа или ларингоскопа вводятся через гортань или трахеостомическое отверстие в просвет трахеи (рис. 1). Исторически это первый вид бронхологических исследований, которые в настоящее время в основном применяются при терапевтических вмешательствах на бронхиальном дереве. Преимуществами жесткой бронхоскопии являются большой внутренний канал эндоскопа (5–12 мм) и возможность применения жесткой оптики и инструментов, что позволяет более эффективно выполнять как биопсию, так и реканализацию просвета трахеи. В сравнении с гибкой бронхоскопией, большой внутренний просвет и жесткие инструменты делают возможным более эффективный контроль осложнений (кровотечений, обтурации просвета) в бронхиальном дереве. Применение видеокамер высокой четкости позволяет добиться непревзойденного на данный момент качества эндоскопического изображения формата HD+ и даже 4K с применением как стандартного режима изображения, так и дополнительных режимов повышенной контрастности (рис. 2).

Недостатками такого исследования являются: ограниченная зона применения (доступны осмотру трахея, главные бронхи, нижнедолевые бронхи с обеих сторон, осмотр сегментарных ветвей, в особенности в верхних долях легких ограничен); потребность в наркозе; сложность интубации у пациентов с нарушениями анатомии шеи и гортани.

Гибкая бронхоскопия. Выполняется с помощью фиброволоконнного (оптического) либо видеобронхоскопа (рис. 3). Впервые проведена в 1966 г. и в настоящее время является доминирующим видом



Рис. 1. Интубация тубусом жесткого бронхоскопа
Примечание: на мониторе визуализируются голосовые складки и дистальная треть тубуса жесткого бронхоскопа. В правой руке оператора (крайний слева) видны соединенные жесткая оптика, видеокамера, световод и тубус жесткого бронхоскопа (*Karl Storz #11*, *Tuttlingen*, Германия)

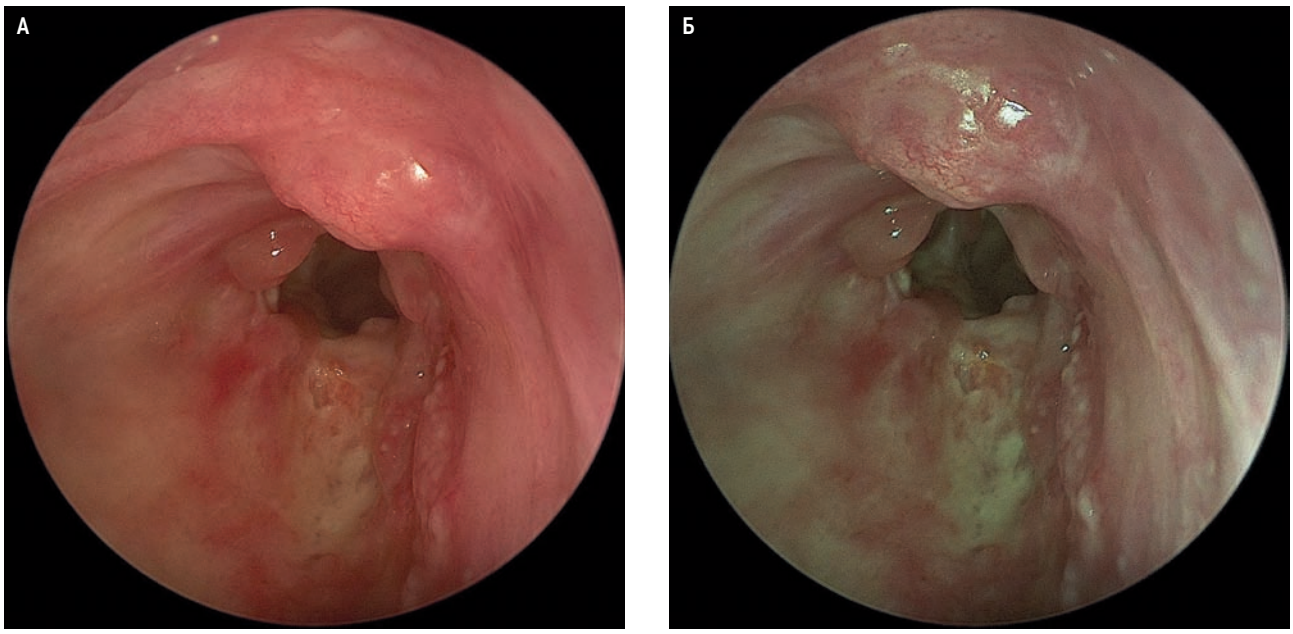


Рис. 2. Эндофотографии, полученные при жесткой бронхоскопии в режиме разрешения 4К: А – проксимальная треть левого главного бронха у пациента с поражением слизистой, режим осмотра в белом свете; Б – идентичная зона в более контрастном режиме
Примечание: А – визуализируются множественные грануляционные разрастания в области хрящевых полуколец (на 12 чв), язвенно-некротическое поражение слизистой по мембранозной стенке левого главного бронха (по центру изображения). Б – выявленные изменения, а также извитая сосудистая сеть в зоне грануляции контурируются четче. Окончательный диагноз: язвенно-некротический туберкулез левого главного бронха. Исследование проведено при помощи системы *KarlStorz Image 1S* (Германия).



Рис. 3. Современный гибкий видеобронхоскоп высокой четкости с наружным диаметром вводимой части < 4 мм
Примечание: изображение с видеочипа, вмонтированного в эндоскоп, транслируется через видеоцентр на экран монитора, обеспечивая более высокое качество исследования и возможность фото- и видеофиксации. Обратите внимание на отсутствие окуляра на рукоятке бронхоскопа. Представлена модель *Pentax EB11 J10* (*Pentax,* Япония).

исследований с целью как диагностики патологии легких и средостения, так и санации трахеобронхиального дерева. В тех же случаях, когда выполняется терапевтическое вмешательство с помощью жесткого бронхоскопа, как правило, комбинируют жесткую и гибкую бронхоскопию. Тем самым совмещаются преимущества обоих методов и минимизируются их недостатки.

В настоящее время фиброволоконная (оптическая) бронхоскопия фактически уступила место видеобронхоскопам высокого разрешения, которые позволяют осуществлять осмотр бронхиального дерева до самых мелких ветвлений 6–7-й генерации. Одновременно видеобронхоскоп обеспечивает поддержание высокого разрешения и контурной резкости за счет доступности дополнительных модальностей изображения (системы узкоспектрального изображения, цифровой хромоскопии – рис. 4).

Преимущества гибкой бронхоскопии – возможность выполнения исследования амбулаторно под местной анестезией, доступность осмотру всех до-

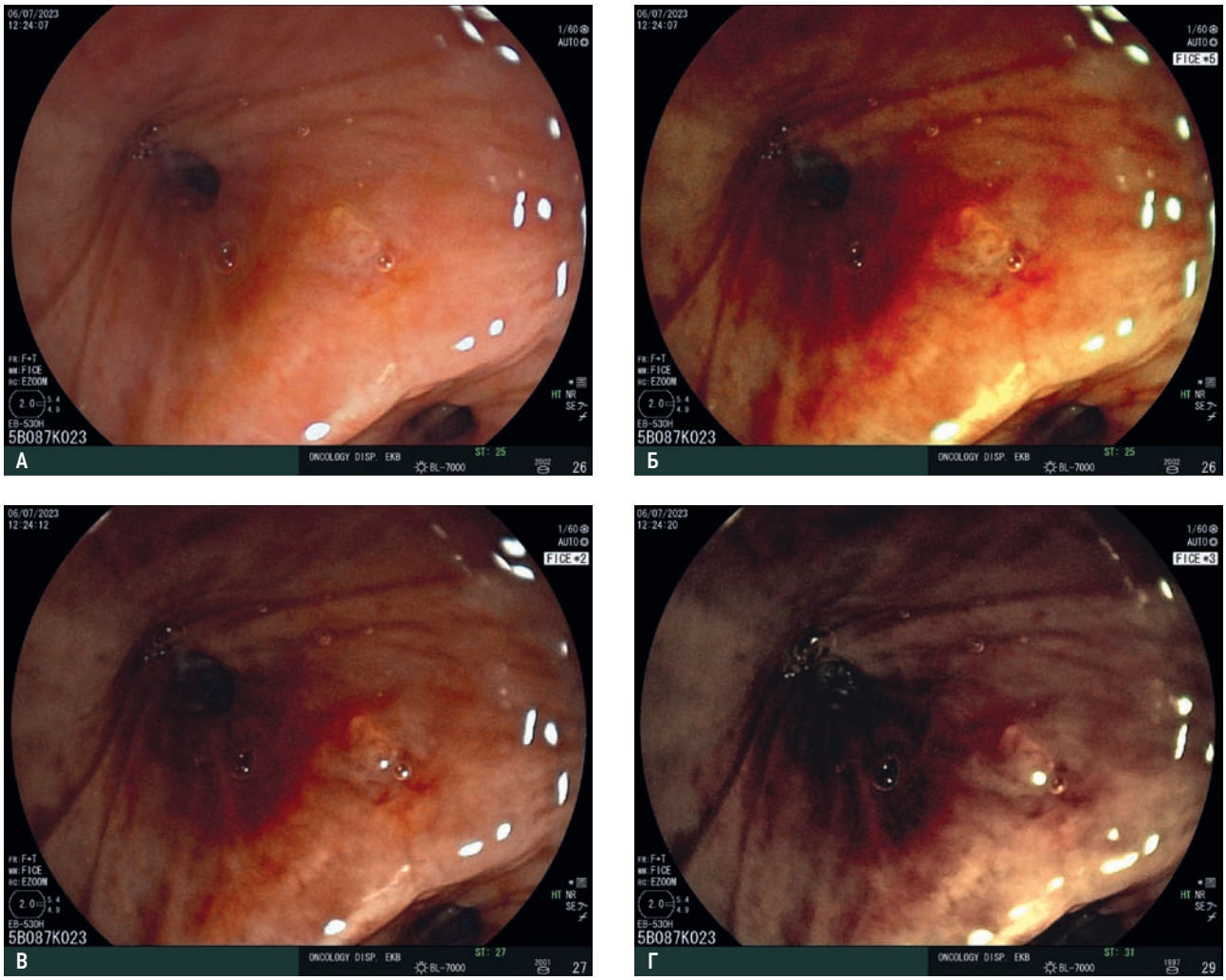


Рис. 4. Эндофотографии, полученные при гибкой видеобронхоскопии в режиме разрешения HD+: А – шпора LB_3 у пациента с периферическим образованием верхней доли левого легкого, режим осмотра в белом свете; Б–Г – идентичная зона, осмотр в режиме цифровой хромоскопии FICE
Примечание: А – визуализируется плоскоприподнятый экзофит (в центре) с извитой сосудистой сетью; Б–Г – выявленные изменения, а также извитая сосудистая сеть контурируются четче. Окончательный диагноз: имплантационный метастаз аденокарциномы легкого в зоне шпоры LB_3. Исследование проведено при помощи системы *Fujifilm ELUXEO 7000* и видеоэндоскопа *Fujifilm EB530H* (*Fujifilm*, Япония)



Рис. 5. Современный гибкий эхобронхоскоп высокой четкости
Примечание: в дистальную часть эндоскопа вмонтирован конвексный ультразвуковой датчик (белого цвета), позволяющий «заглянуть» за стенку бронха и выполнить «зрячую» биопсию лимфоузлов и образований средостения, прилежащих к трахеобронхиальному дереву. Представлена модель *Pentax EB19 J10 U* (*Pentax*, Япония).



Рис. 6. Ультразвуковой мини-зонд, проведенный через рабочий канал гибкого бронхоскопа
Примечание: с помощью радиального сканирования на 360° возможно оценить структуру и положение периферических образований легких, а при необходимости (после удаления датчика) – выполнить биопсию. Представлены мини-зонд *Olympus UM-S20-17S* и гибкий бронхоскоп *Olympus BF H190* (*Olympus,* Япония).

левых и сегментарных ветвей, а также мелких дистальных бронхов 5–6-го порядка (с помощью специальных эндоскопов), дополнительные режимы визуализации в видеоэндоскопах (аутофлюоресценция, узкоспектральное изображение). К недостатки данного исследования относятся: малый размер рабочего канала в сравнении с тубусом жесткого бронхоскопа; более низкий, в сравнении с применением жесткого бронхоскопа, контроль за осложнениями манипуляций, в особенности при стентировании и реканализации.

Эндосонография. Выполняется с помощью видеобронхоскопа со встроенным ультразвуковым сенсором (рис. 5) либо специального ультразвукового зонда, вводимого через рабочий канал гибкого бронхоскопа (рис. 6). Преимущества методик: возможность визуализации структур за стенкой трахеи, главных и долевых бронхов, с выполнением пункционной игловой биопсии при патологии средостения под непосредственным ультразвуковым контролем. При применении мини-зондов возможно точное установление локализации образования в ткани легкого, с последующей биопсией. Недостатки: высокая стоимость, хрупкость инструментария и эндоскопов, невозможность выполнения биопсии образований в паренхиме легкого под непосредственным контролем ультразвука.

Обследование пациента

Перед выполнением бронхологического исследования следует провести ряд диагностических обследований. Необходимый минимум таков:

- обзорная рентгенография грудной клетки в 2 проекциях – минимальное рентгенологическое обследование;
- при наличии периферического образования легкого, диссеминированного процесса в паренхиме легкого, подозрении на центральный рак легкого – КТ высокого разрешения (толщина срезов – не более 2 мм). Если планируется выполнение биопсии средостения, крайне желательна КТ с контрастированием для точного разграничения увеличенных лимфоузлов либо образования средостения от сосудистых структур. Качественно выполненное рентгенологическое обследование позволяет повысить эффективность диагностики, снизить частоту осложнений (особенно при вмешательствах в средостении и при периферических образованиях легкого);
- клинический анализ крови с выявлением уровня тромбоцитов, позволяющий определеть возможности выполнения эндоскопической биопсии;
- функциональное исследование – спирометрия для определения степени обструктивных изменений, так как у пациентов с объемом формированного выхода за 1-ю с ($ОФВ_1$) < $50\%_{должн.}$ частота осложнений диагностических бронхоскопий повышается более чем в 6 раз;
- электрокардиограмма – для исключения ишемии миокарда, аритмий.

Особые клинические ситуации

Принимая решение о выполнении бронхоскопии, специалисту также следует учитывать ряд особых клинических ситуаций.

В случае если пациенты получают **непрямые антикоагулянты**, необходимо обсудить возможность отмены препаратов совместно с кардиологом):

- варфарин – отмена за 5 дней до исследования (с достижением уровня МНО ниже 1,5), возобновление приема вечером после выполнения бронхоскопии;
- клопидогрел – отмена за 5 дней до исследования с переводом на применение аспирина, возобновление приема на следующий день после бронхоскопии.

Важно отметить, что прием аспирина не влияет на безопасность бронхоскопии и бронхобиопсии.

В случае **хронической обструктивной болезни легких** (ХОБЛ) необходимо учитывать следующее:

- Пациенты с ХОБЛ имеют повышенный риск осложнений после выполнения бронхоскопии, в том числе серьезных – 22% при $ОФВ_1 < 50\%$.
- Перед выполнением диагностической бронхоскопии терапия ХОБЛ должна быть насколько возможно оптимальной.
- Выполнение «профилактической» бронхоскопии при ХОБЛ настоятельно не рекомендуется.

Отдельную группу, требующую особого внимания, составляют **пациенты с БА**:

- Перед выполнением диагностической бронхоскопии должен быть достигнут контроль БА, особенно если планируется БАЛ.
- Перед выполнением диагностической бронхоскопии необходимо обеспечить бронходилатацию через небулайзер.
- При обострении заболевания не рекомендуется терапевтический БАЛ.
- Возможно применение бронхоскопии в терапии *status asthmaticus* на фоне ИВЛ.
- Применение «профилактической» бронхоскопии на фоне БА недопустимо.

Подготовка к исследованию

При показаниях к бронхоскопии специалисту следует тщательно изучить клиническую ситуацию, провести полноценное обследование пациента, и, лишь получив полную картину предполагаемого недуга, определить как характер исследования, так и потребность в выполнении биопсии. Недопустимо назначение бронхологического исследования «для проформы», с профилактической целью.

Бронхоскопия выполняется натощак (пациент не должен есть и пить не менее 5 ч до момента выполнения исследования). Перед исследованием пациенту может выполняться премедикация, обычно с помощью седативных препаратов.

За рубежом атропин в настоящее время *не рекомендован* для рутинной премедикации при выполнении бронхоскопии в связи с отсутствием клинических преимуществ при повышенном риске гемодинамических нарушений. В нашей стране, тем не менее, большинство бронхологических исследований выполняется с применением атропина в качестве средства премедикации для коррекции возможных ваго-вагальных рефлексов, ларингоспазма и гиперсекреции слюнных и бронхиальных желез во время бронхоскопии. Окончательное решение относительно применения премедикации атропином остается на усмотрение врача, выполняющего бронхоскопию.

Методика выполнения

Анестезия. Чем лучше и тщательнее выполнена анестезия перед гибкой бронхоскопией, тем более комфортно для врача выполнение диагностического исследования: сокращается время процедуры, легче корректировать возможные осложнения. Все виды анестезии можно разделить на 3 группы: местная анестезия, седация и общий наркоз. В России подавляющее большинство диагностических бронхоскопий выполняются под местной анестезией. Лидокаин является анестетиком первого выбора, так как обладает наилучшими характеристиками, позволяя достичь обезболивания при минимальной вероятности побочных эффектов (в особенности метгемоглобинемии). Альтернативным препаратом для проведения местной анестезии является новокаин. Перед выполнением анестезии следует тщательно собрать анамнез в отношении непереносимости лекарственных средств, прежде всего анестетиков.

Максимальная допустимая доза лидокаина при одном исследовании составляет *480 мг (24 мл 2%-ного раствора), рекомендуемая – 160 мг (8 мл 2%-ного раствора)*.

Перед выполнением бронхологического исследования последовательно проводится анестезия гортаноглотки и носовых ходов (если предполагается трансназальная интубация), а в ходе самого исследования – дополнительная анестезия гортани, трахеи и бронхов через канал бронхоскопа.

Осмотр бронхиального дерева. Введение (интубация) гибкого бронхоскопа в трахею может проводиться трансназально, трансорально, а также через трахеостомическое отверстие. Интубация тубусом жесткого бронхоскопа может быть осуществлена двумя последним способами.

По мере продвижения эндоскопа производится поэтапный осмотр гортаноглотки, трахеи, главных, долевых, сегментарных и субсегментарных бронхов обоих легких.

В ходе исследования могут применяться различные модальности осмотра бронхиального дерева – от обычного белого света до режимов дополненной визуализации (узкоспектральное изображение, аутофлуоресценция, цифровая хромоскопия), что позволяет выявлять малейшие изменения рельефа и сосудистой сети слизистой бронхиального дерева (рис. 7).

Виды биопсии, выполняемые при бронхоскопии

Браш-биопсия

Браш-биопсия (от англ. *brush* – щетка), или щеточковая биопсия, выполняется с помощью специальной цитологической щетки, помещенный в оболочку, которая проводится через рабочий канал гибкого бронхоскопа (рис. 8). Внешняя оболочка обеспечивает защиту ворсинок щетки от контаминации содержимым как канала эндоскопа, так и отделяемого бронхиального дерева, поэтому иногда такую манипуляцию называют «защищенной» браш-биопсией. Браш-биопсия позволяет получить мате-

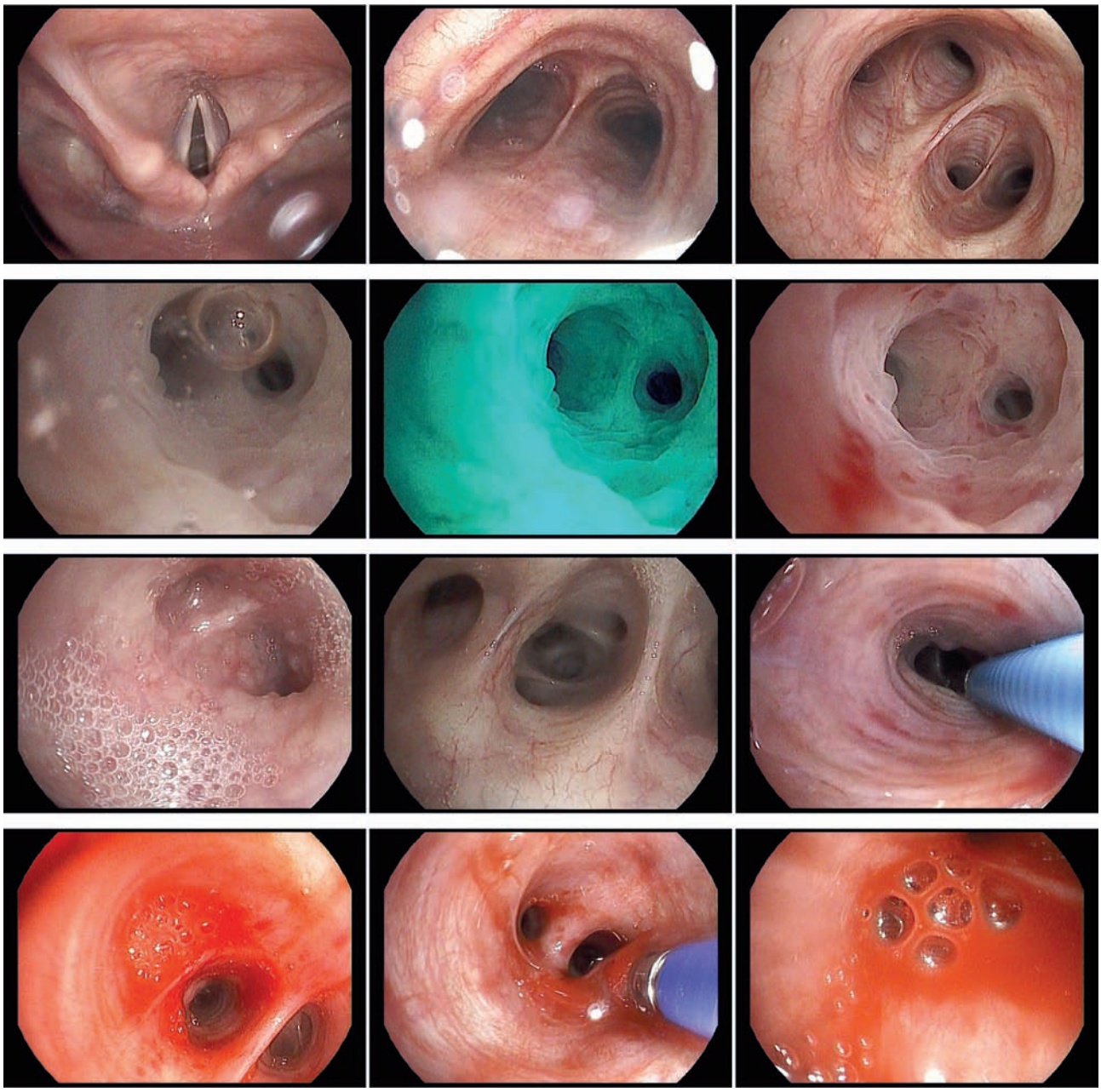


Рис. 7. Видеобронхоскопия в режиме HD+ у пациентки с диссеминацией неясного генеза
Примечание: верхний ряд, слева направо – гортань; бифуркация трахеи; устье левого верхнедолевого бронха. 2-й ряд сверху – этапы выполнения бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) в обычном изображении и режимах цифровой хромоскопии, слева направо: режим белого света; режим *i-scan* 3; режим *i-scan* 2 (мелкие высыпания на слизистой бронха наиболее четко контурируются в режиме *i-scan* 2). 3-й ряд сверху, слева направо: устья латерального (RB4) и медиального сегментов средней доли правого легкого после выполнения БАЛ (отмечается большое количество пенистой жидкости); осмотр устьев среднедолевого бронха (СДБ), верхнего сегмента нижней доли правого легкого и нижнего долевого бронха на уровне дистальной трети промежуточного бронха; выполнение трансбронхиальной биопсии легкого (ТББЛ) с помощью щипцов (контрастная оплетка синего цвета). Нижний ряд – этапы выполнения ТББЛ, слева направо: устье СДБ после очередной серии ТББЛ (умеренное количество геморрагического отделяемого в устье СДБ); момент проведения щипцов (контрастная синяя оплетка) в устье RB4; устье RB4 после выполнения очередной серии ТББЛ (умеренное количество сгустков крови, «закупоривающей» устье). Окончательный диагноз: саркоидоз легких (подтвержден по данным как ТББЛ, так и эндобронхиальной биопсии в зоне изменений слизистой СДБ). Исследование проведено при помощи видеоэндоскопа *Pentax EB15 J10* и видеоцентра *DEFINA* (*Pentax*, Япония)

риал для цитологического и микробиологического исследования.

Показания:

- видимые изменения слизистой (пролиферация, инфильтрация и т. п.);
- изменения в легочной ткани (очаг, образование, инфильтрат);
- патологическое строение сосудов слизистой бронха.

Противопоказания:

- тромбоцитопения (< 90 000 на 1 мкл);
- некорригируемая коагулопатия;
- при браш-биопсии легочной ткани – выраженная эмфизема легких с формированием булл.

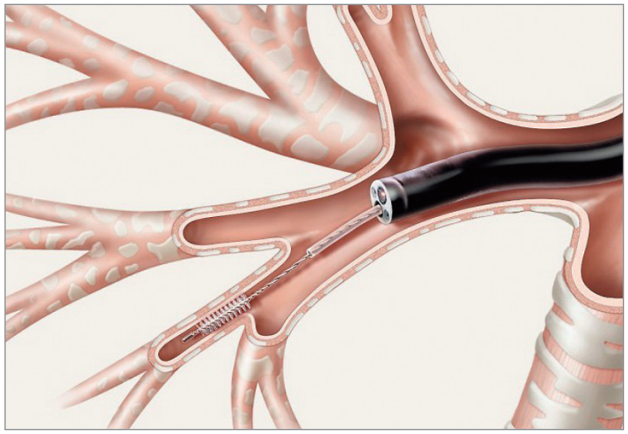


Рис. 8. Выполнение браш-биопсии бронха

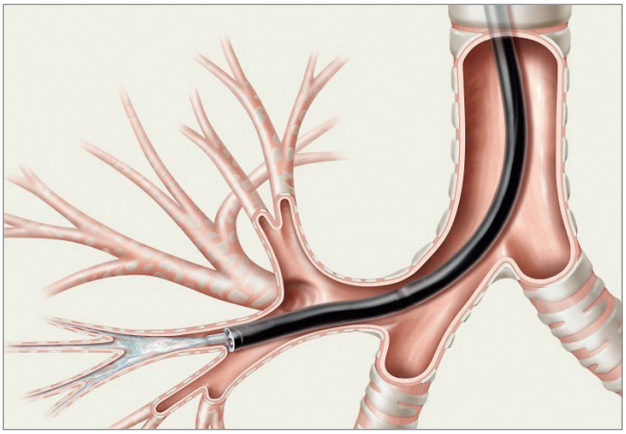


Рис. 9. Выполнение процедуры бронхоальвеолярного лаважа

Бронхоальвеолярный лаваж

БАЛ иногда называют «жидкостной биопсией легкого», и не без оснований. В ходе этой манипуляции производится промывание дистальных отделов респираторного тракта вплоть до уровня альвеол теплым физиологическим раствором (рис. 9) с последующим забором жидкости в контейнер для анализа. Лаважная жидкость вводится порционно, аликвотами по 20–50 мл, общим объемом не менее 120–150 мл, но не более 250 мл. В среднем лаважная жидкость после процедуры БАЛ содержит сведения из 1 млн альвеол и позволяет достичь самого большого охвата легочной ткани из всех доступных модальностей биопсий. Данные о роли БАЛ в диагностике определенных нозологий представлены в таблице.

Показания:

- исключение инфекции любого характера в бронхолегочной системе;
- диффузные/диссеминированные заболевания легких (саркоидоз, альвеолиты);
- внутрилегочные очаги неясной этиологии, определяемые при рентгенографии и/или КТ;
- неопластические процессы в легочной ткани;
- гемосидероз, жировая пневмония, альвеолярный протеиноз.

Противопоказания:

- острый респираторный дистресс-синдром (отек легкого).

Спектр направляемого на исследование материала БАЛ в зависимости от подозреваемой нозологии.

Щипцовая эндобронхиальная биопсия бронха

Данный вид эндобронхиальной биопсии (ЭБ) выполняется с помощью мини-щипцов, проводимых через рабочий канал бронхоскопа (рис. 10). Биопсия проводится под визуальным контролем. Бранши щипцов раскрывают, производят захват ткани, а затем отрыв биоптата от стенки бронха или трахеи. Щипцы извлекают из рабочего канала, их бранши

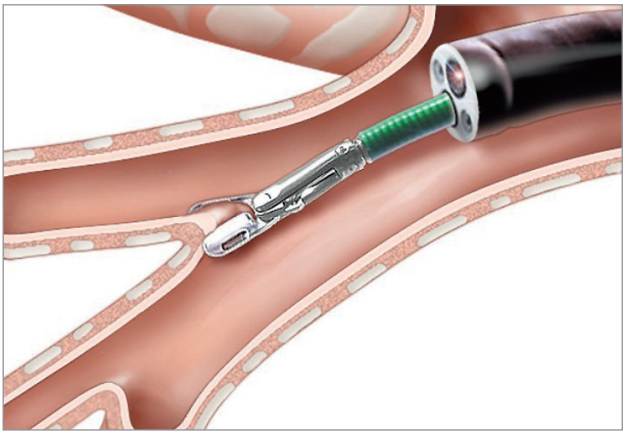


Рис. 10. Выполнение щипцовой эндобронхиальной биопсии бронха

Таблица. Информативность материала бронхоальвеолярного лаважа при различных заболеваниях

Ds	Тест	Информативность, %
Пневмония	Посев, ПЦР	50–76
Микозы	Цитология, среда Сабуро, ПЦР, маннан, галактоманнан	90–92
Туберкулез	Цитология, окраска по Цилю–Нильсену, ПЦР, посев, бактериологический анализатор	82–90
Диффузные болезни	Цитология	50–65
Рак	Цитология, определение мутации гена *EGFR*, иммуноцитохимия	73–90
Васкулиты	Цитология, иммуноцитохимия	20–30
Периферические образования	Цитология, иммуноцитохимия	10–20

Примечание: ПЦР – полимеразная цепная реакция.

вновь разводят, и полученный биоптат помещают либо на предметное стекло для приготовления мазков-отпечатков, либо сразу в формалин для последующего гистологического исследования. Размер вводимой части щипцов определяется диаметром рабочего канала и колеблется от 1,2 до 2,8 мм и даже более. Чем больше размер щипцов, тем больше размер получаемого биоптата.

Показания:

- видимые изменения бронхиального дерева (пролиферация, инфильтрация и т. п.);
- подозрение на саркоидоз, даже при нормальной слизистой оболочке;
- патологическое строение сосудов слизистой оболочки бронха.

Противопоказания:

- тромбоцитопения (< 90 000 на 1 мкл);
- некорригируемая коагулопатия/

Щипцовая трансбронхиальная биопсия легкого

Этот вид биопсии (рис. 11), так же как ЭББ, выполняется с помощью мини-щипцов, проводимых через рабочий канал бронхоскопа. Отличием является то, что при трансбронхиальной биопсии легкого (ТББЛ) отсутствует визуальный контроль. Бранши щипцов раскрывают в просвете мелких бронхов, производят захват ткани, а затем отрыв биоптата от стенки бронхиолы. Контроль положения инструмента проводится по данным рентгеноскопии либо на основании тактильных ощущениях (при большом опыте оператора). Дальнейшие действия не отличаются от биопсии под визуальным контролем: щипцы извлекают из рабочего канала, бранши их вновь разводят, а полученный биоптат помещают на предметное стекло для приготовления мазков-отпечатков либо сразу в формалин для последующего гистологического исследования. Как правило, для ТББЛ применяют щипцы диаметром не более 2 мм, так как при использовании более крупных инструментов возможно повышение числа осложнений биопсии – пневмоторакса и кровотечения.

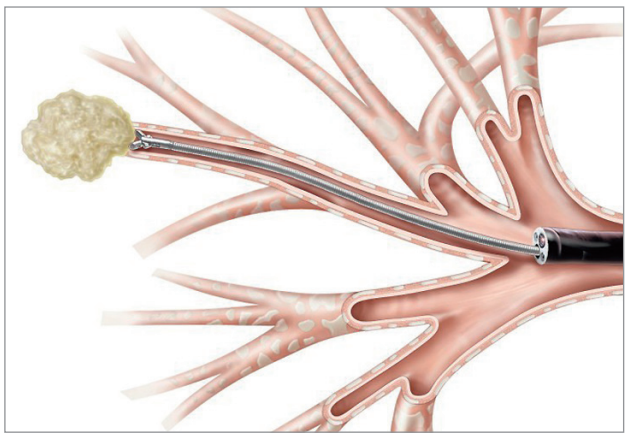


Рис. 11. Выполнение щипцовой трансбронхиальной биопсии легкого

Показания:

- диссеминированные процессы в легочной ткани;
- периферические образования в легких, в т. ч. при подозрении на онкопроцесс;
- подозрение на полостную форму опухоли в ткани легкого.

Противопоказания:

- тромбоцитопения (< 90 000 на 1 мкл);
- некорригируемая коагулопатия;
- выраженная буллезная и парасептальная эмфизема.

Эндо- и трансбронхиальная криобиопсия – ЭБКБ/ТБКБ

В основе криобиопсии (от др.-греч. *κρύο* – холодный) лежит знакомый всем с детства эффект «примораживания» теплой ткани к холодной поверхности. Тонкие и гибкие криозонды различного диаметра, проводимые через инструментальный канал гибкого бронхоскопа, при адиабатном расширении рабочего газа (как правило, CO_2) позволяют резко снизить температуру в дистальной части зонда до –45–60 °С и тем самым достичь примерзания окружающей его ткани. Получаемый посредством эндо- и трансбронхиальной криобиопсии (ЭБКБ/ТБКБ) биоптат на порядок – десятикратно – превосходит по размеру биоптаты, получаемые классическими щипцевыми методиками. Помимо размера, криобиопсия имеет еще одно преимущество над «классикой», а именно крайне высокое качество получаемой ткани (рис. 12), практически лишенной артефактов размозжения и скручивания, неизбежных при механическом забора материала.

Технически процедура выполнения криобиопсии сходна с щипцовыми методиками за некоторыми особенностями:

- Крайне желательно применение в качестве доступа тубуса ригидного бронхоскопа для удаления больших фрагментов ткани и контроля возможного кровотечения.
- Необходимо использование баллонов Фогарти в качестве средства механического гемостаза.

Особенностью криобиопсии является еще и тот факт, что первичный материал биоптата, как правило, не предполагает получения цитологического материала, так как по процедуре биоптата размораживается с теплом физиологическом растворе, а затем переносится в формалин для последующего гистологического исследования.

В настоящее время криобиопсия считается «золотым стандартом» при морфологической верификации некоторых ИЗЛ, периферических образований легкого, перибронхиальной формы центрального рака легкого. Эффективность ТБКБ в диагностике ряда ИЗЛ может доходить до 70–85%.

Помимо диагностических целей, криозонды позволяют осуществлять быструю, эффективную и безопасную реканализацию просвета трахеи и бронхов при опухолевых стенозах. Преимуществом методи-

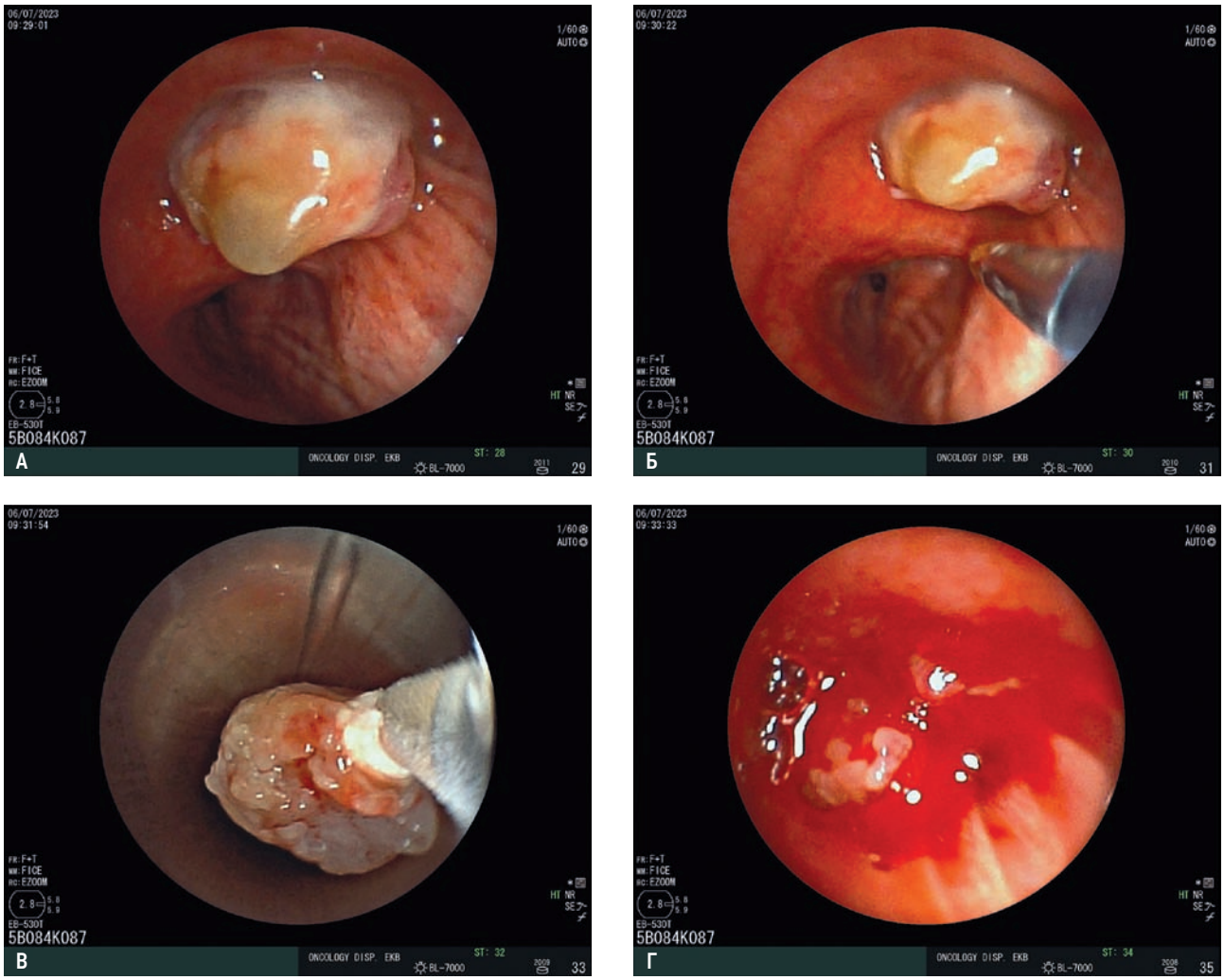


Рис. 12. Эндофотографии, полученные посредством гибкой видеобронхоскопии в режиме разрешения HD: А – устье верхнедолевого бронха у пациента с образованием легкого, режим осмотра в белом свете; Б–В – этапы криобиопсии экзофита в устье верхнедолевого бронха правого легкого (размер биоптата составляет 10 × 12 × 15 мм); Г – осмотр зоны интереса после биопсии, умеренное кровотечение после криоинтервенции Примечание: А – визуализируется экзофит с выраженным некротическим налетом, полностью обтурирующий устье бронха. Окончательный диагноз: плоскоклеточный рак верхней доли правого легкого. Исследование проведено при помощи системы *Fujifilm ELUXEO 7000* и видеоэндоскопа *Fujifilm EB530T* (*Fujifilm*, Япония)

ки является отсутствие необходимости снижения фракционной концентрации кислорода (FiO_2) или перехода на апноэ при выполнении реканализации, в отличие от «горячих» вариантов реканализации – например, лазерной вапоризации и аргоноплазменной коагуляции.

Вместе с неоспоримыми преимуществами криовоздействия нельзя не упомянуть о повышенном риске осложнений при применении данной методики. Логично, что за больший объем биоптата приходится «платить» более высокими рисками: в первую очередь, развития кровотечений, а в случае криоинтервенций на периферии бронхиального дерева – и травматического пневмоторакса. Именно поэтому, принимая решение о выполнении той или иной модальности биопсии, врач должен помнить прежде всего о безопасности пациента.

Показания:

- диссеминированные процессы в легочной ткани с явлениями фиброзирования;
- идиопатическая интерстициальная пневмония, в первую очередь при исключении идиопатического легочного фиброза;
- периферические образования в легких, в т. ч. при подозрении на онкопроцесс;
- подозрение на полостную форму опухоли в ткани легкого;
- перибронхиальная форма центрального рака легкого.

Противопоказания:

- тромбоцитопения (< 90 000 на 1 мкл);
- некорригируемая коагулопатия;
- выраженная буллезная и парасептальная эмфизема;
- отсутствие возможности обеспечить безопасность биопсии (баллон Фогарти, ригидный бронхоскоп и пр.).

Игловая биопсия

Данный вид диагностического вмешательства выполняется с помощью гибкой иглы, помещенной в за-

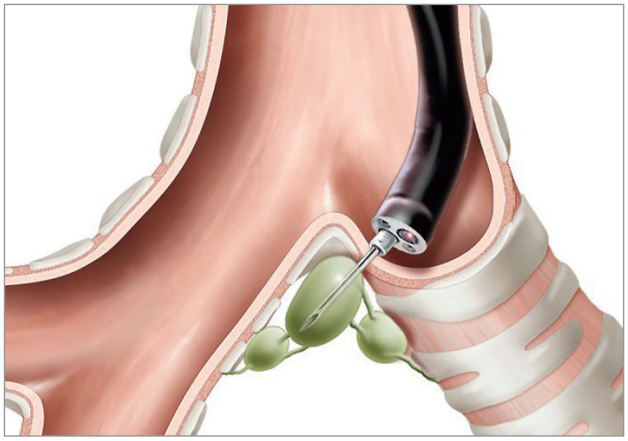


Рис. 13. Выполнение игловой биопсии

щитную оболочку. Внешняя оболочка обеспечивает как защиту просвета иглы от контаминации содержимым рабочего канала эндоскопа и слизистой бронхиального дерева, так и минимизирует риск повреждения эндоскопа острой иглой при проведении ее через рабочий канал. Преимуществом игловой биопсии в сравнении с другими видами диагностических вмешательств является полное отсутствие преград: игла может без существенных проблем «пробить» стенку бронхиального дерева и обеспечить получения материала там, где пасуют все остальные варианты. Недостатком игловой биопсии является преимущественно цитологический характер получаемого материала.

Показания:

- аденопатия / образование средостения;
- образование легкого, прилежащее к крупному бронху / трахее;
- перибронхиальное сдавление / рост;
- периферическое образование легкого.

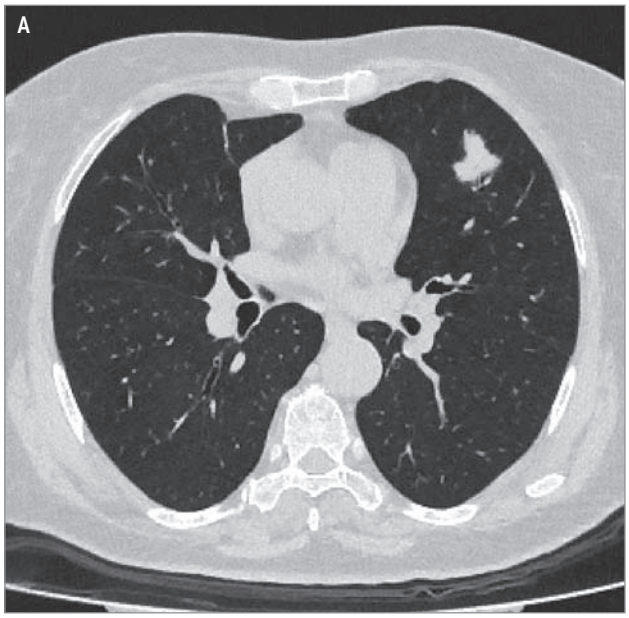
Противопоказания:

- тромбоцитопения (< 50 000 на 1 мкл);
- некорригируемая коагулопатия;
- выраженная буллезная и парасептальная эмфизема.

Эндосонография средостения и паренхимы легкого

Настоящую революцию в диагностике и стадировании рака легкого, малоинвазивной верификации патологии средостения произвела эндосонография. Стало возможным «заглянуть» за стенку бронха с помощью ультразвукового луча, точно определить расположение как лимфоузлов средостения, так и периферических образований в легочной ткани, даже самых мелких (рис. 14). Биопсия средостения и легочной ткани, выполняемая под контролем эндоскопического ультразвукового исследования, позволяет с недостижимой ранее точностью получать материал для цитоморфологического и микробиологического исследования при самом широком спектре нозологий, позволяя отказаться от инвазивной хирургической диагностики.

Доступность при выполнении эндосонографии средостения новых дополнительных модальностей оценки изображения – соноэластографии, цветного допплеровского картирования в режимах высокой чувствительности, режима тканевой гармоники и многих других – делает возможным обеспечение прецизионной, или таргетированной, биопсии внутри структуры «цели», позволяя достигать крайне высокой информативности верификации диагноза у пациента (рис. 15).



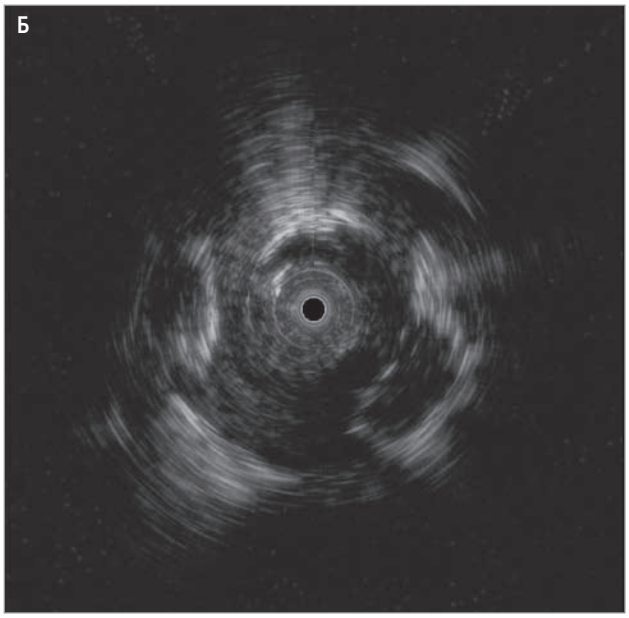


Рис. 14. Навигационная бронхоскопия с применением рЭБУС: А – аксиальный срез КТ пациентки с периферическим образованием верхней доли левого легкого; Б – сканограмма рЭБУС периферического образования при сканировании радиальным мини-зондом
Примечание: КТ – комппьютерная томография; рЭБУС – радиальная эндобронхиальная ультрасонография. Окончательный диагноз: аденокарцинома левого легкого, верифицированная с помощью навигации по данным рЭБУС. Исследование проведено при помощи ультразвуковой системы *Fujifilm SP900* (*Fujifilm*, Япония)

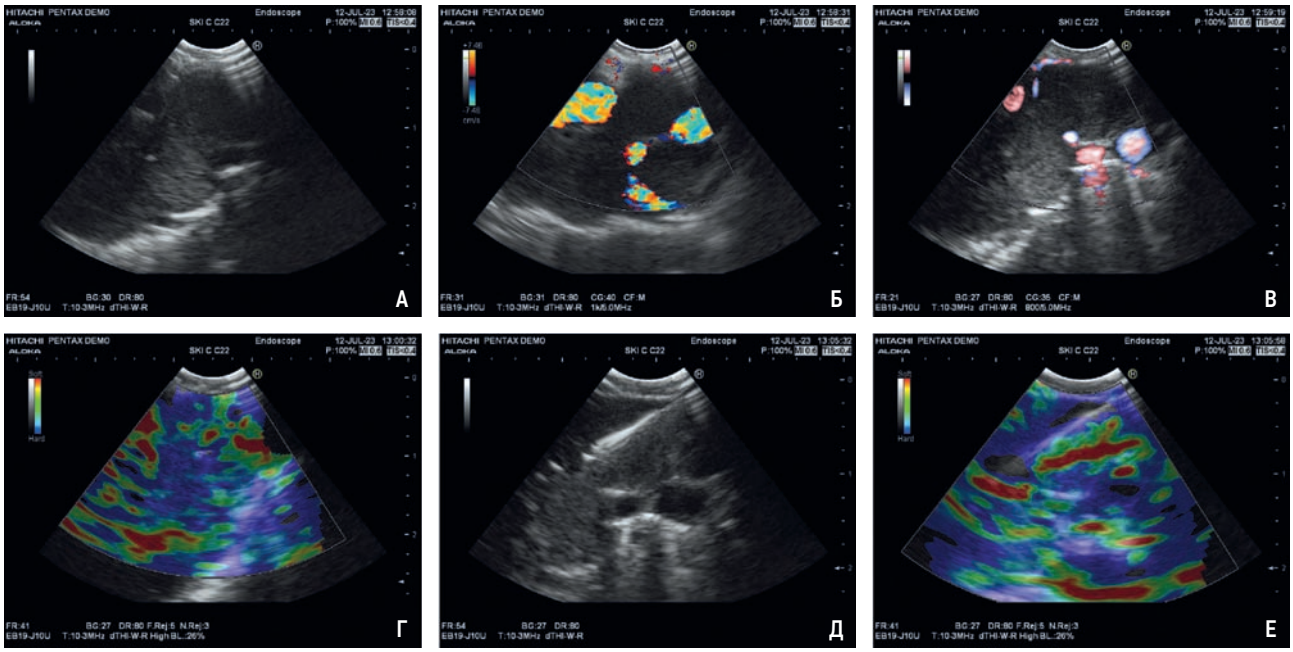


Рис. 15. Эндобронхиальная ультрасонография у пациента с аденопатией средостения неясного генеза: А – сонограмма лимфатического узла группы 11R в стандартном В-режиме; Б – сонограмма того же лимфоузла в режиме цветного допплеровского картирования; В – сонограмма той же зоны в режиме ЦДК *FineFlow*; Г – та же зона в режиме соноэластографии; Д – сонограмма того же лимфоузла, момент выполнения тонкоигольной биопсии средостения; Е – момент «таргетирования» иглы в толще лимфоузла с выбором точки биопсии по данным соноэластографии

Примечание: Б – визуализируются множественные крупные сосуды, располагающиеся в ткани «цели»; В – визуализируются мелкие зоны кровотока, которые невозможно определить с помощью стандартного режима Допплера; Г – доминирует синее окрашивание, отражающее высокую плотности «цели»; Д – в толще узла четко визуализируется эхотень иглы. Окончательный диагноз: метастатическое поражение, верифицированное по результатам эндобронхиальной ультрасонографии с тонкоигольной пункцией. Исследование проведено при помощи ультразвуковой системы *Hitachi Noblus* (*Hitachi*, Япония), эхобронхоскопа *Pentax EB19 J10U* (*Pentax*, Япония), иглы *Cook Echotip EBUS 22G* (*Cook Medical*, США).

Показания:
- аденопатия / образование средостения;
- образование легкого, прилежащее к крупному бронху / трахее;
- перибронхиальное сдавление / рост;
- периферическое образование легкого.

Противопоказания:
- тромбоцитопения (< 90 000 на 1 мкл);
- некорригируемая коагулопатия;
- выраженная буллезная и парасептальная эмфизема.

Навигационная бронхоскопия

В последние годы неуклонно растет число пациентов с выявляемыми периферическими образованиями легких. Быстрая, точная, безопасная и экономически обоснованная верификация такого рода изменений в паренхиме легкого является крайне актуальной, но весьма непростой проблемой. Именно поэтому в настоящее время в пуле диагностической бронхоскопии выделяют целый комплекс исследований, требующих в первую очередь прецизионной навигации в «лабиринте» бронхиального дерева, где точность наведения на цель измеряется буквально миллиметрами. Благодаря потребности в точном ориентировании и появилась группа методик под названием «навигационная бронхоскопия».

Варианты осуществления навигации и подтверждения «попадания в цель» при бронхологическом исследовании весьма разнообразны (рис. 16):
- классическая рентгеноскопия (с помощью С-дуги);
- дополненная (*augmented*) рентгеноскопия, когда в режиме реального времени на экране рентгеноскопа отражается «путь» к выбранному образованию;
- конусно-лучевая КТ, позволяющая с крайне высокой точностью подтвердить «попадание в цель» биопсийным инструментом;
- виртуальная бронхоскопия – имитация эндоскопического исследования на основании данных КТ;
- ультразвуковая навигация с помощью радиальной эндобронхиальной ультрасонографии;
- электромагнитная навигация (наведение на цель осуществляется с помощью созданного вокруг пациента электромагнитного поля);
- применение тонких (наружный диаметр < 4 мм) бронхоскопов;
- применение робот-ассистированной бронхоскопии.

Применение методов навигации возможно как по отдельности, так и в различных комбинациях, за счет чего эффективность верификации периферических образований в легком повышается и может достигать 85–90%.

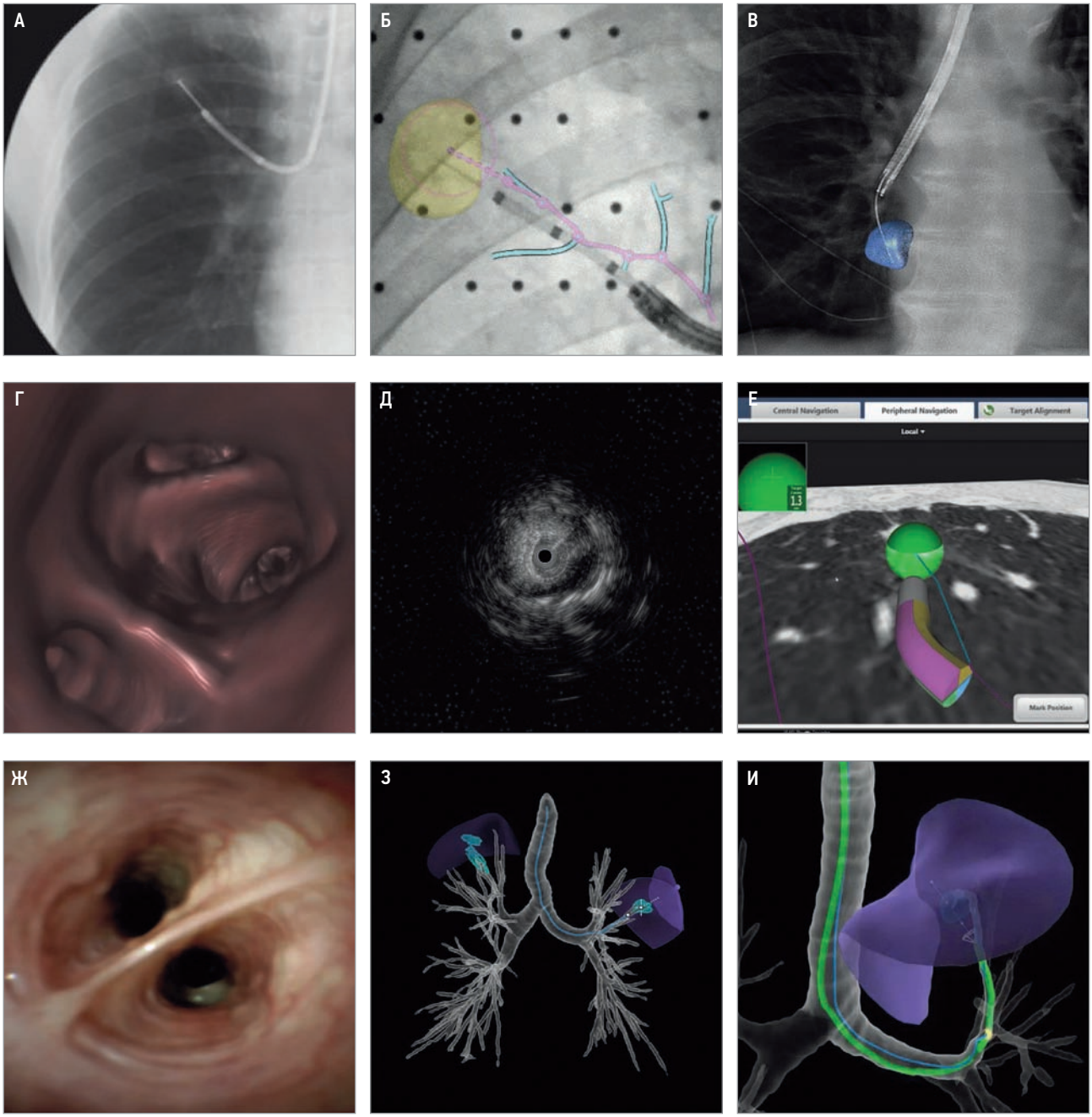


Рис. 16. Методики навигационной бронхоскопии: А и Б – классическая и дополненная рентгеноскопия; В – конусно-лучевая компьютерная томография; Г –виртуальная бронхоскопия; Д – радиальная эндобронхиальная ультрасонография; Е – электромагнитная навигация; Ж – сверхтонкий бронхоскоп, диаметр 3,5 мм; З – робот-ассистированная бронхоскопия, этап выбора цели); И – робот-ассистированная бронхоскопия, этап биопсии цели

Осложнения диагностической бронхоскопии

Тяжелые осложнения диагностической бронхоскопии весьма редки, и как правило связаны не с собственно исследованием, а с выполнением биопсийных вмешательств. Умеренная кровоточивость после биопсии с сочетанной лихорадкой отмечаются в 10–15% случаев. В отдельных ситуациях при чересчур глубокой седатации могут развиться угнетение дыхания, гипотензия и аритмия. Крайне редко возникают реакции непереносимости местной анестезии с проявлениями в виде ларингобронхоспазма, судорог, метгемоглобинемии и рефрактерного цианоза или срыва сердечного ритма. Летальность при выполнении бронхоскопии в целом колеблется от 1 до 4 случаев на 10 тыс. исследований. Пациенты старшего возраста с сопутствующим заболеваниями (тяжелая ХОБЛ, ишемическая болезнь сердца, пневмония с развитием гипоксемии, прогрессирующее опухолевое поражение и т. п.) имеют более высокий риск развития осложнений в сравнении с другими группами.

Сама по себе процедура бронхоскопии может осложняться:

- минимальным отеком гортани с осиплостью голоса;
- гипоксемией у пациентов с нарушением газообмена;

- аритмией (как правило, предсердного характера, экстрасистолией либо брадикардией);
- крайне редко – трансмиссией инфекции при нарушении правил обработки эндоскопов.

Выполнение биопсии при бронхоскопии может осложняться:

- травматическим пневмотораксом (преимущественно при ТББЛ) – от 2 до 5% при ТББЛ до 10–15% при ТБКБ;
- значимым легочным кровотечением – от 1–1,5% случаев при использовании щипцевых методик биопсий до 15% при ЭБКБ/ТБКБ.

Лечебная бронхоскопия

В течение последнего десятилетия помимо чисто диагностического направления расширяются и терапевтические возможности бронхологии. Так, становится доступным малоинвазивное лечение пациентов с гетерогенной эмфиземой легких, деструктивными формами туберкулеза, тяжелой БА. Активно совершенствуются возможности восстановления проходимости трахеобронхиального дерева – различные методики как первичной реканализации просвета (криореканализация, электрохирургия, лазерная вапоризация), так и поддержания просвета бронха путем установки эндопротезов (стентирование). Ниже более подробно приведены сведения о некоторых из указанных методик, доступных к применению в России на момент публикации данного руководства, в первую очередь – в области пульмонологии и фтизиатрии.

Эндоскопическая редукция объема легкого (клапанная бронхоблокация)

Изначально методика эндоскопической редукции объема легкого была задумана и применена для коррекции «воздушных ловушек» и устранения «мертвого» с точки зрения газообмена объема легочной ткани у пациентов с терминальным течением ХОБЛ и эмфиземы легких. За рубежом этот метод достаточно широко применяется и как отдельный вариант терапии пациентов с эмфиземой, и как этап подготовки пациента к трансплантации легких.

В нашей же стране основное область применения данной методики сосредоточена во фтизиатрии, в первую очередь у пациентов с деструктивными формами туберкулеза легких (рис. 17). Установка эндобронхиальных клапанов в долевые и сегмен-

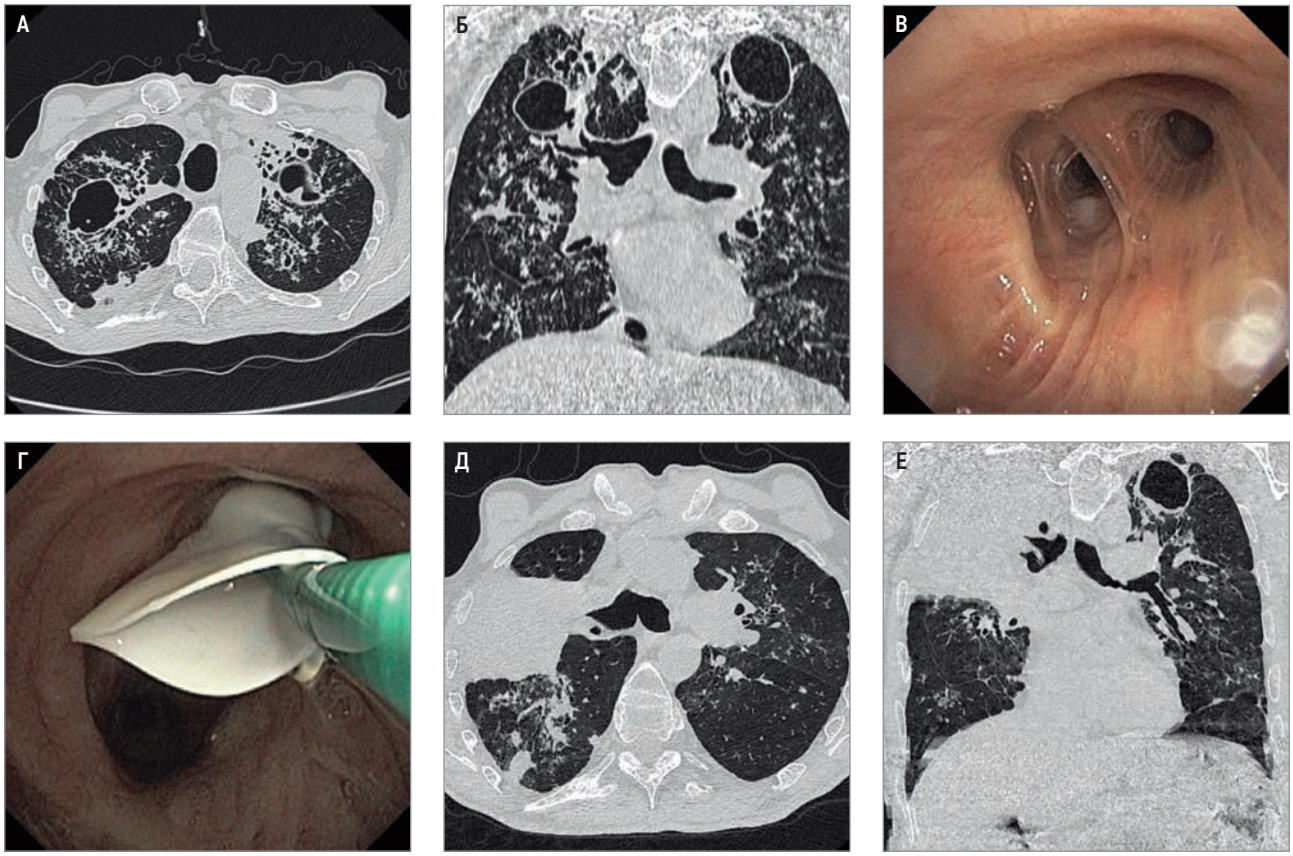


Рис. 17. Эндоскопическая редукция объема легкого с помощью эндобронхиального клапана: А, Б – аксиальный срез компьютерной томографии и реконструкция в легочном режиме пациента с распространенным деструктивным туберкулезом обоих легких с широкой лекарственной устойчивостью; В, Г – гибкая видеобронхоскопия с осмотром устья верхнедолевого бронха правого легкого, момент установки эндобронхиального клапана в устье верхнего долевого бронха справа; Д, Е – аксиальный срез компьютерной томографии и реконструкция в легочном режиме того же пациента через 14 суток после установки эндобронхиального клапана в устье верхнего долевого бронха правого легкого
Примечание: В, Г – визуализируются лепестковая часть клапана и контрастная оплетка щипцов; Д, Е – наблюдается формирование ателектаза в зоне блокации с исчезновением ранее определявшейся каверны. Установлен эндобронхиальный клапан «ЭК № 12 («Медланг», Россия), исследование проведено при помощи видеобронхоскопа *Olympus BF1T150* и видеоцентра *Olympus CV-190* (*Olympus*, Япония).

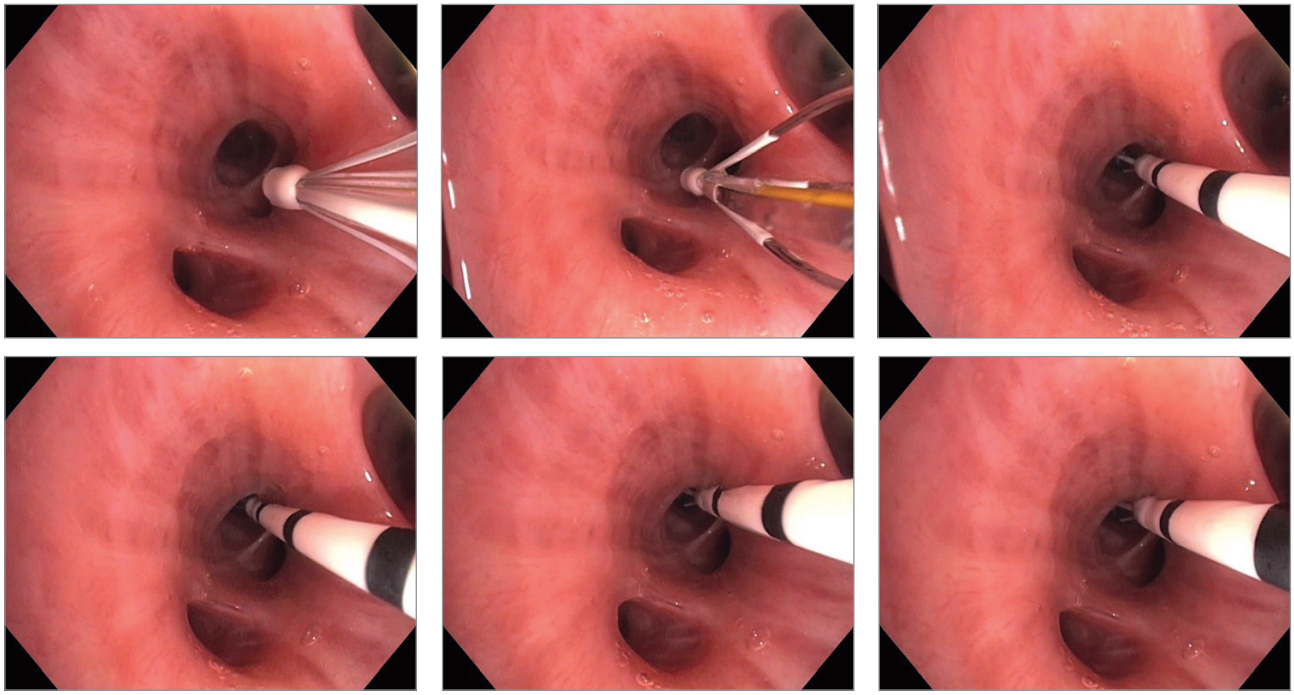


Рис. 18. Видеобронхоскопия с выполнением процедуры бронхиальной термопластики пациенту с тяжелым течением бронхиальной астмы
Примечание: эндофотографии отражают этапы термического воздействия радиочастотным катетером на сегментарные и субсемегнтарные переднего базального сегмента правого бронха. Визуализируется корзинчатая дистальная часть катетера, а также сантиметровые метки на нем, служащие ориентиром для полноценной обработки бронха. Для проведения бронхиальной термопластики использована система *Alair* (*Boston Scientific Corporation*, США), исследование проведено при помощи видеобронхоскопа *Olympus BF H190* и видеоцентра *Olympus CV-190* (*Olympus*, Япония).

тарные бронхи, дренирующие каверны, позволяет значительно уменьшить сроки закрытия полостей распада в легочной паренхиме, а также достичь быстрого прекращения бактериовыделения.

Помимо фтизиатрической практики, широкое распространение методика клапанной бронхоблокации получила в отечественной торакальной хирургии с целью устранения продленного сброса воздуха в послеоперационном периоде, а также в коррекции несостоятельности культи бронха, где она обеспечивает эффективность закрытия дефектов и устранения сброса воздуха в 50–90% случаев.

Бронхиальная термопластика

Еще одним методом немедикаментозного лечения пациентов респираторного профиля является бронхиальная термопластика. Методика предназначена для лечения пациентов с тяжелым течением БА. В основе методики лежит термическое воздействие на мелкие ветвления бронхиального дерева с помощью специального катетера-корзинки, которым в ходе лечебной бронхоскопии под контролем зрения и производится обработка бронхиальной стенки (рис. 18). За одну процедуру обработать все видимые бронхиальные ветви невозможно, поэтому курс лечения предусматривает 3 процедуры термопластики, выполняемые последовательно с интервалом не менее чем в 3 недели. Также при обработке бронхиальных ветвлений термическому воздействию не подвергает среднедолевой бронх правого легкого во избежание формирования стенозов и «синдрома средней доли».

После завершения полного курса из 3 процедур бронхиальной термопластики у пациентов с тяжелой БА достоверно снижается частота обострений заболевания, снижается потребность в системных кортикостероидах, а также повышается качество жизни. Эффект методики стабилен и сохраняется на протяжении многих лет. Вместе с тем следует отметить, что достигнутый прогресс не всегда сопровождается улучшением показателей спирометрии.

Заключение

Бронхологические методы играют важную роль в респираторной медицине как для своевременной и точной верификации диагноза, так и с терапевтической целью. Знание врача-клинициста возможностей бронхоскопии, понимание показаний и противопоказаний к конкретному виду исследования позволяют во многих случаях установить диагноз и оказать адекватную помощь пациенту малоинвазивно, без применения хирургических вмешательств.

Информация об авторе

Сивокозов Илья Владимирович – к. м. н., зав. отделением эндоскопии Центра диагностики и реабилитации органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИ туберкулеза»; тел.: (499) 785-91-76; e-mail: sivokozov@bronchology.ru

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-454-459

ГЛАВА 6. ТОРАКОСКОПИЯ

Е.А. Тарабрин, А.П. Фабрика, В.А. Савельева

CHAPTER 6. THORACOSCOPY

Evgeniy A. Tarabrin, Andrey P. Fabrika, Valeria A. Savelieva

Торакоскопия – особый тип щадящего хирургического доступа к органам груди, позволяющий выполнять малоинвазивные хирургические операции с использованием специального эндоскопического оборудования и инструментария. Достигаемые при этом косметический и функциональный (в виде ранней реабилитации) эффекты позволили выделить торакоскопию как отдельное направление в развитии торакальной хирургии и интервенционной пульмонологии.

История направления

Впервые методику торакоскопического вмешательства применил *H.C. Jacobaeus* при туберкулезе легких в 1910 г. [1]. Позже он опубликовал 75 случаев эндоскопического разделения плевральных сращений для наложения лечебного пневмоторакса при кавернозном туберкулезе, и до 1950-х гг. торакоскопия использовалась в основном для проведения пневмолиза во фтизиатрической практике (операция Якобеуса) [2]. Позже перечень показаний к малоинвазивным операциям расширился, и уже после 1970 г. был проведен ряд больших клинических исследований на материале > 1 000 торакоскопий, выполненных по разным показаниям, в основном с диагностической целью [3–8]. В 1980–90-е гг. благодаря техническому прогрессу эндоскопическое оборудования и инструменты были усовершенствованы, а внедрение видеовизуализации и цифровых технологий позволило этому виду операций занять одно из основных мест в рутинной хирургической практике.

Показания к торакоскопии

Современная эндоскопическая техника позволяет выполнять хирургические операции на органах груди практически того же объема, что и при обычной торакотомии. Традиционно основным показанием к торакоскопии являются диагностические операции, позволяющие произвести визуализацию патологического процесса и выполнить биопсию для морфологической верификации.

Показаниями к **диагностической торакоскопии** служат:

- неверифицированное единичное или множественные новообразования в легком, средостении, плевре;
- лимфаденопатия средостения неясного генеза (в т. ч. при установленном диагнозе рака легкого – для определения стадийности процесса);
- диссеминированный процесс в легком;
- некоторые случаи травмы груди – для исключения повреждения внутренних органов;
- плеврит при неустановленной другими методами диагностики этиологии;
- злокачественная опухоль внутригрудной локализации для решения вопроса о возможности радикального хирургического лечения и, соответственно, целесообразности торакотомии.

Торакоскопические операции **с лечебной целью** выполняются:

- при рецидивирующем спонтанном пневмотораксе (резекция патологически измененного легкого и плевродез);
- эмфиземе легких (буллэктомия, хирургическая редукция объема легких);
- эмпиеме плевры (санация плевральной полости, декортикация);
- доброкачественных и злокачественных заболеваниях легких (неанатомические и анатомические резекции), средостения (удаление опухоли, тимэктомия);
- злокачественном рецидивирующем плеврите (плевродез);
- рецидивирующем перикардите (фенестрация перикарда);
- некоторых случаях травмы груди (остановка кровотечения, ушивание легкого, диафрагмы, репозиция ребер и пр.);
- заболеваниях пищевода (эзофагопластика, удаление дивертикула);
- заболеваниях диафрагмы (резекция, пластика);
- пальмарном гипергидрозе (симпатэктомия).

Спектр возможных хирургических операций, выполняемых посредством торакоскопии, не ограничивается приведенными перечнями и постоянно расширяется по мере развития технологий и появления новых хирургических эндоскопических инструментов.

Противопоказания к применению

Поскольку торакоскопия – это не операция, а хирургический доступ, то противопоказания к ней

определяются в основном тем объемом хирургического вмешательства, который предполагается выполнить. Тяжелые острые или декомпенсированные хронические сопутствующие и конкурирующие заболевания (например, острый инфаркт миокарда, декомпенсированная сердечная недостаточность) и неконтролируемые нарушения свертывающей системы крови могут послужить прямым противопоказанием для любого вида вмешательств, кроме выполняемых по строгим жизненным показаниям. К специфическим противопоказаниям, при которых выполнение торакоскопии затруднительно или невозможно, следует отнести:

- облитерацию плевральной полости;
- непереносимость пациентом однолегочной вентиляции легких либо техническая невозможность ее обеспечения;
- большие размеры опухоли (обычно > 6 см).

Возможность проведения хирургической операции посредством малоинвазивного доступа нередко зависит от опыта бригады врачей. В нестандартных случаях целесообразным является планирование операции путем проведения консилиума компетентных специалистов.

Анестезия

Торакоскопическое хирургическое вмешательство может быть выполнено под местной, эпидуральной и под общей анестезией. Выбор анестезиологического пособия зависит от объема предполагаемой операции. «Малые» хирургические вмешательства, например, ревизия и биопсия плевры при плеврите или эндоскопическая оценка повреждения внутренних органов при травме, нередко не требуют интубации и наркоза. В то же время плевра является хорошо иннервированным и рефлексогенным органом и выполнение операций большего объема требует глубокой общей анестезии.

При проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) принципиальным является ателектаз легкого на стороне хирургического вмешательства, что при наложении хирургического пневмоторакса создает пространство в плевральной полости и позволяет производить необходимые манипуляции. Для этого используются двупросветные интубационные трубки для раздельной вентиляции легких. Иногда допустимо применение однопросветных трубок с введением в плевральную полость углекислого газа (наложение карботоракса), за счет которого достигается коллапс легкого.

Целесообразна установка центрального венозного катетера, данную манипуляцию желательно проводить на стороне предполагаемого хирургического вмешательства, чтобы при развитии каких-либо осложнений устранить их в ходе основной операции.

Комбинированная анестезия предполагает использование как ингаляционных, так и внутривенных препаратов. Применяются анестетические препараты, амнестические агенты, наркотические вещества и препараты для нейромышечной блокады. Интраоперационный мониторинг включает в себя контроль газового состава крови и параметров функции сердечно-сосудистой системы. При наличии сопутствующих заболеваний кардиореспираторной системы необходим инвазивный мониторинг показателей как легочной, так и системной гемодинамики.

Одной из целей анестезиологического сопровождения является ранняя экстубация, это позволяет восстановить кашлевой рефлекс и снизить риск осложнений, ассоциированных с ИВЛ.

Подготовка пациента

При планировании операции необходимо ознакомить пациента с ходом предстоящего вмешательства и особенностями послеоперационного периода, а также провести рентгенологическое обследование и исследование функции внешнего дыхания.

Соблюдаются общие принципы предоперационной подготовки больного к операции на органах груди. В операционной пациенту задается положение тела, позволяющее производить запланированные манипуляции. Так, например, при операциях на легком стандартной является позиция на противоположном боку, вмешательства на переднем средостении требуют некоторой супинации, пронация необходима при операции на структурах заднего средостения.

Техническое оснащение

Выполнение торакоскопии стало возможным благодаря появлению жестких и полужестких тораколапароскопов – инструментов визуализации. В настоящее время тораколапароскоп является основой технической составляющей данной методики. Техническое развитие привело к формированию целой линейки продукции, включающей различные по длине, диаметру и углу обзора инструменты (рис. 1). Интерес представляли полужесткие автоклавируемые торакоскопы (рис. 2), но из-за ограниченных возможностей к применению они не получили широкого распространения. Другим направлением индустриального развития методики стало изобре-

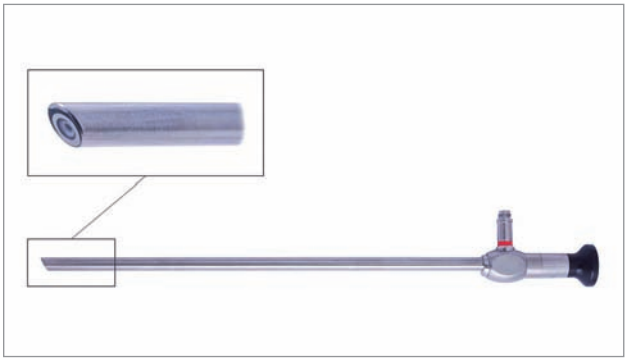


Рис. 1. Торакоскоп с углом обзора 30°



Рис. 2. Полужесткий автоклавируемый торакоскоп



Рис. 3. Торакоскоп с рабочим каналом

тение торакоскопов с рабочим каналом, что теперь позволяет минимизировать количество и размер хирургических доступов, нередко выполняя диагностические вмешательства через один хирургический порт (рис. 3).

В настоящее время практически не применяется прямая торакоскопия, при выполнении которой оператор осуществляет визуальный контроль непосредственно в окуляр эндоскопа. Оснащение эндоскопических операционных обычно включает в себя наличии систем видеокамер, осветителя и видеомонитора (рис. 4). В учреждениях, специализирующихся в области торакальной хирургии, операции выполняются посредством видеоторакоскопии, что повышает качество диагностики благодаря возможности цифрового увеличения получаемого изображения.

Хирургические инструменты, с помощью которых осуществляются непосредственно манипуляции в плевральной полости, представлены довольно большой линейкой продукции (рис. 5).

Методика выполнения

Основным преимуществом торакоскопии перед стандартной торакотомией является малотравматичный хирургический доступ, осуществляемый путем небольших разрезов (обычно ≈ 10 мм). Через них в плевральную полость вводятся троакары (рис. 6), обеспечивающие введение эндоскопа. Прежде всего проводится ревизия плевральной

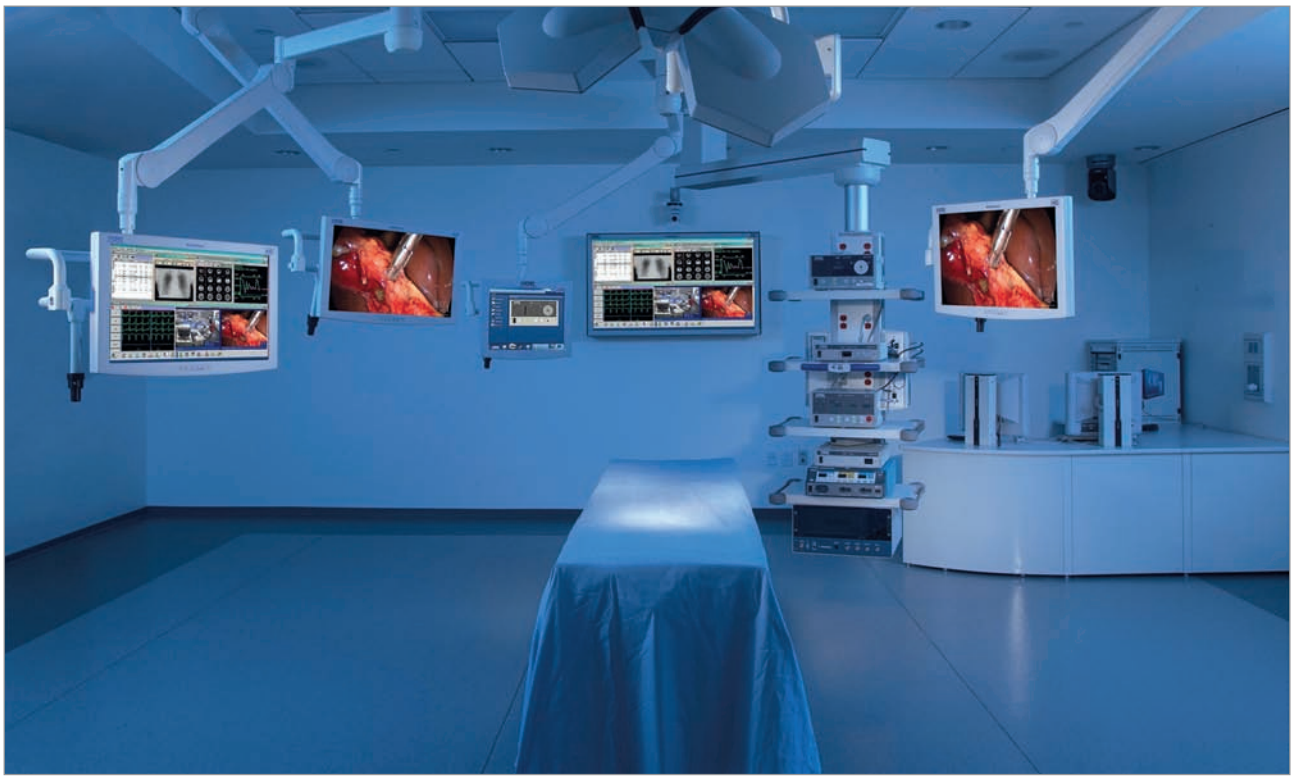


Рис. 4. Оснащение эндоскопической операционной



Рис. 5. Хирургические инструменты для торакоскопии

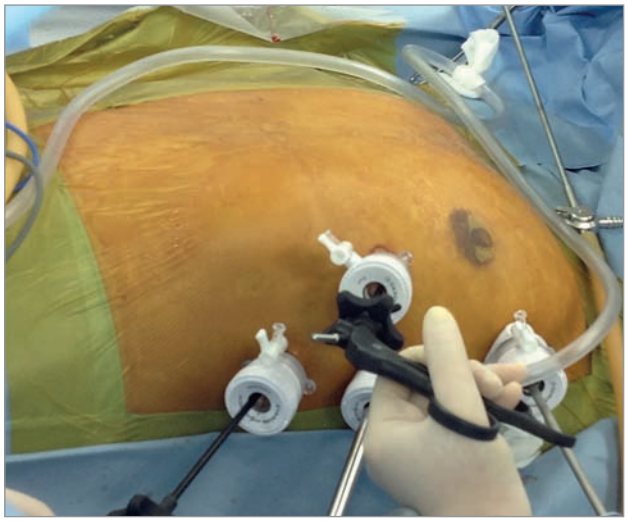


Рис. 6. Хирургический доступ при торакоскопии

полости и патологического процесса (рис. 7). При диагностических операциях при плевритах, новообразованиях плевры, с целью взятия биопсии обычно достаточно 1–3 троакаров для адекватной визуализации патологического процесса и использования эндоскопических инструментов для хирургических манипуляций. Как правило, порты располагаются по принципу равностороннего треугольника, это позволяет предупредить перекрещивание манипуляторов.

Небольшой объем биопсийного материала может быть извлечен через стандартный порт (рис. 8). В случае же расширенных вмешательств (например, при лобэктомии, пневмонэктомии) необходимо более широкое рассечение межреберного промежутка (до 3–6 см). Такие вмешательства получили название видеоассистированных торакоскопических операций (рис. 9).

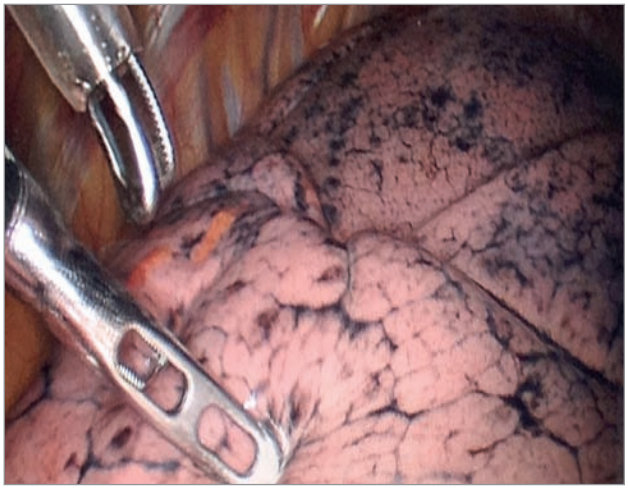


Рис. 7. Ревизия плевральной полости

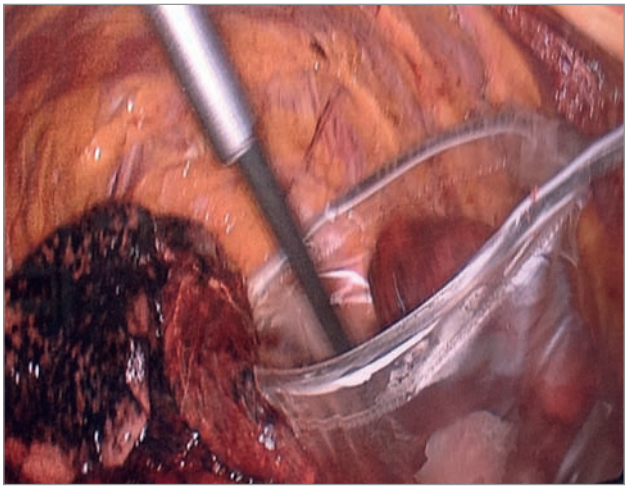


Рис. 8. Извлечение биопсийного материала в пластиковый контейнер

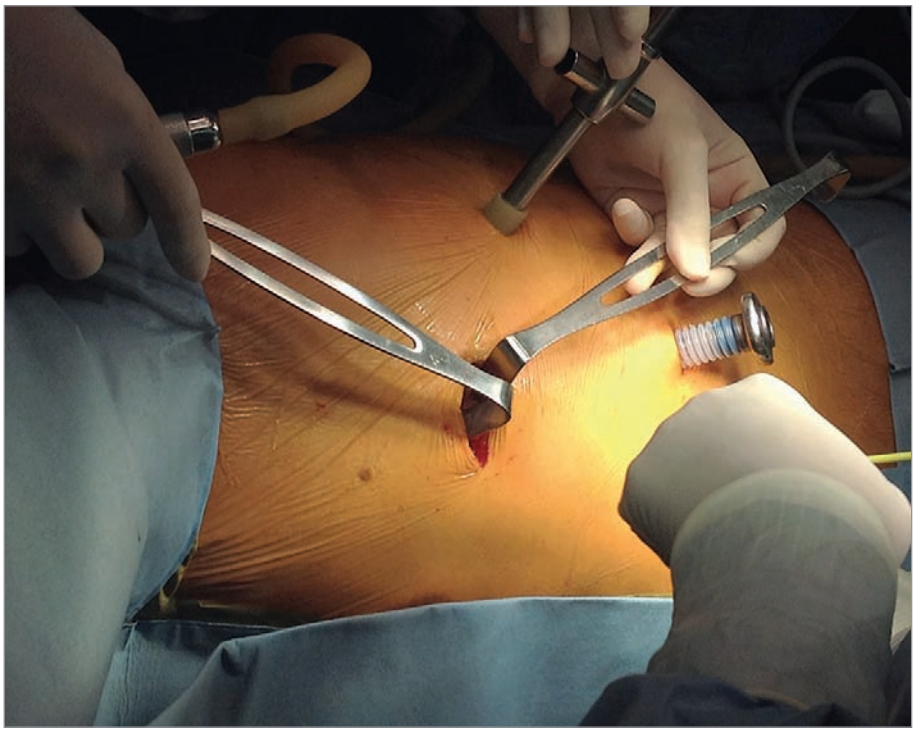


Рис. 9. Расширение доступа для извлечения операционного материала

Осложнения и конверсия доступа

Особенности выполнения хирургических операций через торакоскопический доступ определяют возможные специфические интраоперационные проблемы. Поскольку операция проводится через малоинвазивный доступ, отсутствует непосредственный тактильный контроль при препарировании анатомических структур или патологических образований.

Интрапаренхиматозное положение патологического узла в легком, малые его размеры, расположение вблизи крупных сосудов и бронхов нередко делают ревизию и, следовательно, удаление образования затруднительными или невозможными. Предложены различные методики бесконтактного выявления локализации очага в легком [9, 10], но ни одна из них не получила широкого распространения. Возникновение подобного рода интраоперационных проблем может послужить показанием к конверсии доступа.

Выделение сосудистых структур при анатомических резекциях в условиях апосредованного тактильного восприятия повышает риск их повреждения и кровотечения. Ввиду ограниченного поля зрения гемостаз часто бывает затруднителен, данное осложнение является одной из частых причин экстренной конверсии доступа.

Частота кровотечений из зоны установки троакара, равно как и катастроф, возникающих при препарировании анатомических структур, обратно пропорциональна опыту оперирующего хирурга и частоте выполняемых торакоскопических операций в конкретном учреждении.

Спектр послеоперационных осложнений (длительный сброс воздуха, гемоторакс, инфекционные осложнения и пр.) и частота их возникновения зависят от характера и объема самого хирургического вмешательства. При диагностической торакоскопии летальные исходы редки.

Преимущество перед стандартными видами хирургического доступа

Перспективы развития торакоскопических технологий определены благодаря клиническим исследований, показавших их бóльшую эффективность в сравнении с аналогичными операциями, выполняемыми через традиционные виды доступа (торакотомия, стернотомия). Большинство исследователей отмечают снижение длительности госпитализации, меньшую выраженность болевого синдрома [11, 12], уменьшение объема кровопотери [13], снижение частоты осложнений [14] и более раннее восстановление трудоспособности [15] при использовании торакоскопии. Следует отметить, что в этом случае не снижается продолжительность жизни при онкологических заболеваниях.

Подготовка специалистов

Торакоскопия – перспективная и активно развивающаяся технология хирургических операций, выполняемых на органах груди. Совершенно новая концепция пространственного восприятия и тактильного контроля, осуществляемых посредством дополнительных инструментов, требует особой подготовки мануальных навыков у хирургов, в т. ч. высокого профессионального уровня в выполнении операций посредством торакотомии. В последние годы получили развитие симуляционные компьютерные и муляжные центры и курсы экспериментальных тренингов, где специалисты могут пробрести необходимые навыки.

Литература

1. Jacobaeus H. Uber die Moglichkeit, die Zystoskopie bei Untersuchung seroser Hohlungen anzuwenden. Munch Med Wochenschr. 1910; 57: 2090–2092.

2. Jacobaeus H.C. The Cauterization of Adhesions in Artificial Pneumothorax Treatment of Pulmonary Tuberculosis under Thoracoscopic Control. Proc R Soc Med. 1923; 16: 45–62.

3. Bendixen M., Jørgensen O.D., Kronborg C. et al. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016; 17(6): 836–844.

4. Brandt H.J., Mai J. Differentialdiagnose des Pleuraergusses durch Thorakoskop. Pneumologie 1971; 145: 192–203.

5. Brandt H.J. Diagnostik der Pleuraerkrankungen einschlieblich Thoracoskopie und Biopsie. Thoraxchirurgie 1974; 22: 371–380.

6. Brandt H.J. Indikation und Technik der diagnostischen Thorakoskopie. Atemwegs Lungenkrankh. 1978; 3: 150–160.

7. Piwkowski C. et.al. Postoperative pulmonary complications after lobectomy: video-assisted thoracoscopic approach and thoracotomy. Interact. CardioVasc. Thorac. Surg. 2013; 17 (suppl. 1): S29.

8. Sattler A. La thoracoscopie: interet therapeutique dans les syndromes pleuro-pulmonaires d'urgence et interet diagnostique. Poumon-Coeur. 1981; 37: 265–267.

9. Swierenga J., Wagenaar J.P., Bergstein P.G. The value of thoracoscopy in the diagnosis and treatment of diseases affecting the pleura and lung. Pneumonologie 1974; 151(1): 11–18.

10. Swierenga J. Atlas of thoracoscopy. Boehringer, Ingelheim. 1977.

11. Gill R.R., Zheng Y., Barlow J.S. et al. Image-guided video assisted thoracoscopic surgery (iVATS) – phase I–II clinical trial. J. Surg. Oncol. 2015; 112(1): 18–25.

12. Okuda K., Yano M., Sasaki H. et al. A safe method for marking small pulmonary nodules with crystal violet. Surg. Today 2015; 45(7): 871–875.

13. Yang H.X., Woo K.M., Sima C.S. et al. Long-term survival based on the surgical approach to lobectomy for clinical stage I nonsmall cell lung cancer: comparison of robotic, video-assisted thoracic surgery, and thoracotomy lobectomy. Ann. Surg. 2016; 265(2): 431–437.

14. Jung H.S., Kim H.R., Choi S.H. et al. Clinical feasibility and efficacy of video-assisted thoracic surgery (VATS) anatomical resection in patients with central lung cancer: a comparison with thoracotomy. J. Thorac. Dis. 2015; 7(10): 1774–1779.

15. Jeon J.H., Kang C.H., Kim H.S. et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy in non-small-cell lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with lower pulmonary complications than open lobectomy: a propensity score-matched analysis. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2014; 45(4): 640–645.

Информация об авторах

Тарабрин Евгений Александрович – д. м. н., зав. кафедрой госпитальной хирургии № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; главный внештатный специалист – торакальный хирург Департамента здравоохранения Москвы; главный научный сотрудник ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского»; тел.: (495) 680-66-53; e-mail: drtarabrin@yandex.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-9616-1161*)

Фабрика Андрей Павлович – ассистент кафедры госпитальной хирургии № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (903) 544-36-07; e-mail: fabrika_a_p@staff.sechenov.ru

Савельева Валерия Андреевна – ассистент кафедры госпитальной хирургии № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел: (903) 544-36-07; e-mail: saveleva_v_a@staff.sechenov.ru

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-460-472

ГЛАВА 7. УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ МЕТОДЫ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Г.В. Неклюдова, Ж.К. Науменко, В.А. Новиков, Г.М. Галстян, Е.Н. Паровичникова

CHAPTER 7. ULTRASOUND METHODS IN PULMONOLOGY

Galina V. Nekludova, Zhanna K. Naumenko, Viacheslav A. Novikov,
Gennady M. Galstyan, Elena N. Parovichnikova

Ультразвуковые (УЗ) методы исследования по праву занимают ключевые позиции в диагностическом процессе при многих заболеваниях различных органов и систем. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов грудной клетки связано с объективными затруднениями. Прежде всего, это невозможность визуализации структур в глубине легочной ткани, так как воздушная ткань легких полностью отражает ультразвук. Кроме того, у некоторых пациентов узкие межреберные промежутки ограничивают ультразвуковое окно. УЗИ в пульмонологии не рассматривается как базисный инструмент диагностического поиска, но в качестве дополнительного метода может привнести существенные коррективы в постановку диагноза, а следовательно, и в назначенное лечение. Основная диагностическая информация может быть получена при классическом двухмерном серошкальном сканировании (за исключением эхокардиографии – ЭхоКГ), что не требует дополнительного оборудования или специального программного обеспечения.

В пульмонологии одной из актуальных задач УЗИ является обнаружение жидкости в плевральных полостях. Данный метод позволяет выявить минимальное количество жидкости, а при необходимости пунктирования плевральной полости с помощью УЗИ можно четко указать регион наибольшего скопления жидкости, т. е. выбрать наиболее подходящее место для пункции.

Нередко уже при первом осмотре пациента, жалующегося на одышку или кашель, требуется уточнение причины возникновения данных симптомов: недостаточность со стороны сердечно-сосудистой системы или заболевания органов дыхания. В этом случае большую помощь может оказать ЭхоКГ, позволяющее выявить патологию со стороны левых отделов сердца, оценить состояние правых отделов сердца и давление в легочной артерии (ЛА). Кроме того, УЗИ помогает обнаружить жидкость не только в плевральных полостях, но и в полости перикарда.

Нередко при подозрении на тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) врачи-пульмонологи дополнительно к ЭхоКГ назначают дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей для выявления тромбов.

При саркоидозе с помощью УЗИ можно исключить или подтвердить увеличение периферических лимфоузлов и оценить их структуру. При параличе диафрагмы УЗИ позволяет выявить снижение ее экскурсии или парадоксальное движение. В некоторых случаях косвенным подтверждением лимфангиолейомиоматоза (ЛАМ) могут служить обнаруженные при УЗИ гемангиомы печени или ангиомиолипомы почек.

Физика ультразвука

Частота УЗ-излучения, используемого в медицине, составляет от 2 до 20 МГц. Отражение УЗ-волны является основой для получения ультразвукового изображения и зависит от разницы УЗ-характеристик тканей или импеданса. На границе между двумя тканевыми структурами с различной проницаемостью для УЗ-волн (или различным импедансом) УЗ-импульс частично отражается. Чем больше разница акустического импеданса, тем сильнее отражение сигнала. Разница в импедансе между воздухом и тканями – наибольшая, поэтому почти вся энергия УЗ-луча отражается обратно. Использование специального геля позволяет удалить воздух между датчиком и кожным покровом исследуемого, что дает возможность УЗ-лучу проникнуть в ткани. Энергия отраженного УЗ-сигнала характеризуется амплитудой и временем получения отраженного сигнала. Амплитуда сигнала показывает, как много энергии УЗ-излучения отражено от исследуемой структуры; время связано с расстоянием от датчика до мишени [1].

Ультразвуковые режимы

В настоящее время используются следующие режимы. B-режим – амплитуда энергии в виде пятен различной яркости позволяет получить обычное двумерное УЗ-изображение, а M-режим (или режим движения, от англ. *motion*) – положение изображения конкретного объекта, которое представлено относительно оси времени (оси X). Допплерография используется для регистрации движения крови или тканевых структур [1]. Традиционно принято, что красный цвет обозначает объекты, движущиеся

в сторону датчика, а синий цвет – обозначает объекты, движущиеся от датчика. Для получения оптимального изображения в режиме допплеровского исследования сигнал, излучаемый датчиком, должен распространяется вдоль оси движения исследуемой структуры или потока. В отличие от допплеровского режима, исследования для оптимального и корректного получения изображения в М-режиме необходимо, чтобы луч сканирования проходил перпендикулярно оси изучаемого объекта. В эхокардиографии все шире внедряются такие современные технологии, как методики *strain* и *strain rate*, позволяющие исследовать деформацию и скорость деформации сегментов миокарда [2]. Технология *Speckle Tracking Imaging* (методика 2D-*strain*) основана на отслеживании перемещения естественных акустических зернистых структур миокарда на серошкальном изображении в В-режиме, благодаря чему можно оценивать движение миокарда, в т. ч. в апикальных сегментах. Кроме того, при использовании данной методики оценивают деформацию и скорость деформации волокон миокарда одновременно в продольном и радиальном направлениях.

При УЗИ сердца, легких или плевральных полостей используют УЗ излучение с частотой 3–6 МГц. Этот диапазон излучения является оптимальным компромиссом между пространственным разрешением и глубиной проникновения в ткани грудной полости.

Для получения наилучшего изображения необходимо выбрать оптимальную глубину сканирования. При УЗИ грудной полости глубина, как правило, составляет 10 см. Меньшая глубина улучшает изображение ближайшего поля, например плевральной поверхности, при этом используют УЗ-излучение с частотой 6–12 МГц [4, 5].

Интерпретация изображения

С помощью УЗИ визуализируются 2 типа изображения, а именно анатомические структуры и артефакты. Плотность анатомических структур определяется при сравнении с плотностью паренхимы печени, которую в норме принято считать изоэхогенной. Менее плотные структуры характеризуются как гипоэхогенные или анэхогенные. Акустическая плотность гиперэхогенных структур значительно превосходит акустическую плотность печени, в качестве примера можно привести изображение ребер или воздуха. Другой характеристикой анатомических структур является однородность. Артефакты изображения не соответствуют конкретной анатомической структуре, примеры – акустические тени от костных структур, кальцинатов, усиление УЗ-сигнала дистальнее жидкостной структуры, эффект реверберации. Реверберация – это чередование темных и белых линий, возникающих при многократном отражении УЗ-луча между 2 поверхностями с различными акустическими свойствами. Данный эффект наблюдается, например, на границе ткани и воздуха. В отличие от анатомических структур, артефакты перемещаются с движением датчика [6–8].

УЗИ в пульмонологии

Эхокардиография в пульмонологии

В клинической практике наиболее востребованным методом УЗИ органов грудной полости является ЭхоКГ, традиционно используемая врачами-кардиологами. Однако нередко врачам-пульмонологам важно определить, преобладает патология со стороны левых или правых отделов сердца и выявить признаки легочной гипертензии (ЛГ).

Наиболее доступным и точным методом диагностики легочного сердца (ЛС) является ЭхоКГ. ЛС ассоциировано с легочной артериальной гипертензией, являющейся следствием заболеваний, нарушающих функцию и/или структуру легких [9]. Этот термин не используется для описания изменений правого желудочка (ПЖ) при патологии левых отделов сердца, его врожденных и приобретенных пороках. Чаще всего причиной ЛС является хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальные заболевания легких, но ЛС может развиваться и при муковисцидозе, деформации грудной клетки, ожирении и т.д.

В настоящее время понятие ЛС уходит на второй план, а паттерн структурных изменений сердца при ЛГ на фоне заболеваний легких характерен для прекапиллярного варианта ЛГ. Согласно современной классификации, данный вариант ЛГ отнесен к 3-й группе, которая обозначена как «ЛГ, связанная с заболеваниями легких и/или гипоксией» [10]. К прекапиллярному варианту ЛГ, кроме того, относится легочная артериальная гипертензия, а также ЛГ, связанная с обструкцией ЛА. При этих патологических состояниях развивается аналогичный вариант гемодинамических изменений и ремоделирования сердца.

Повышение давления в ЛА приводит к гипертрофии и дилатации ПЖ, а со временем – и к его недостаточности ПЖ. Таким образом, основными ЭхоКГ признаками данного варианта ЛГ являются гипертрофия ПЖ и/или расширение ПЖ и правого предсердия (ПП), парадоксальное движение межжелудочковой перегородки вследствие прекапиллярного повышения давления в легочной артерии. При отсутствии ЛГ толщина свободной стенки ПЖ, измеренная при УЗИ, не превышает 5 мм [2]. В норме верхушка сердца образована левым желудочком, размер ПЖ составляет около 60% размера левого желудочка (ЛЖ). При умеренной дилатации ПЖ его размер сопоставим с размером ЛЖ и наряду с ЛЖ участвует в формировании верхушки сердца. При прогрессировании дилатации ПЖ отмечается преобладание размеров ПЖ над ЛЖ. В этом случае при визуальной оценке ультразвукового изображения верхушка сердца будет образована преимущественно ПЖ. Дилатация ПЖ приводит к ремоделированию

ЛЖ. Увеличенный ПЖ поджимает ЛЖ и по механизму межжелудочкового взаимодействия, вызывает нарушение наполнения ЛЖ, что приводит к снижению ударного объема последнего [11]. Помимо диастолического взаимодействия желудочков, которое рассматривают как желудочковую конкуренцию за диастолическое наполнение в ограниченном перикардиальном пространстве, существует и систолическое взаимодействие. По данным разных авторов, систолическая функция ПЖ на 20–40% зависит от систолической функции ЛЖ [12, 13].

Следствием повышения давления в ПЖ является патологическая трикуспидальная регургитация (ТР), что приводит к перегрузке и дилатации ПП. Для оценки величины ПП определяют абсолютные и относительные линейные размеры ПП, а также его площадь, объем и индекс объема ПП. Среднее значение нормальной величины площади ПП – 13,5 ± 2,0 см^2 [14]. В исследовании *H. Muller et al.* [15] у здоровых людей нижняя граница нормальных значений этого показателя при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) равнялась 10 см^2, а верхняя – 18 см^2. Ремоделирование ПП имеет высокую чувствительность и специфичность неблагоприятного клинического исхода [14].

Расчет параметров систолической функции ПЖ затруднен из-за формы ПЖ и положения сердца в грудной клетке. В настоящее время предложены различные подходы к оценке систолической функции ПЖ с помощью ЭхоКГ. Есть мнения, что, в отличие от ЛЖ, наибольший вклад в систолическую функцию ПЖ вносит его продольное укорочение [16]. Поэтому для оценки систолической функции ПЖ наиболее достоверен анализ его изменения вдоль продольной оси. Один из наиболее простых и воспроизводимых методов – определение амплитуды движения фиброзного кольца ТК, которая отражает движение основания ПЖ к его верхушке. Измерение систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана (*tricuspid anular plane systolic excursion* – TAPSE) проводится в М-режиме, курсор располагается в области фиброзного кольца трикуспидального клапана (ТК) в проекции свободной стенки ПЖ. Исследование рекомендуется проводить из апикального 4-камерного доступа, поскольку при этом направление движения фиброзного кольца ТК наиболее близко к распространению луча сканирования. В норме TAPSE составляет ⩾ 20 мм. О систолической дисфункции ПЖ достоверно свидетельствует показатель TAPSE < 17 мм [2]. Проведенные исследования доказали, что величина TAPSE коррелирует с фракцией выброса ПЖ [17–20]. Внедрение тканевого допплеровского режима исследования дало возможность разработать еще один подход к оценке систолической функции ПЖ. Он основан на определении скорости систолического движения базального сегмента свободной стенки ПЖ (S') [21, 22]. Значение S' менее 10 см/с является надежным предиктором снижения сердечного индекса < 2,2 л/мин•м^2 [23].

Исследование деформации и скорости деформации (*strain* и *strain rate*) сегментов миокарда является еще одним важным аспектом при оценке систолической функции ПЖ. Использование тканевой допплерографии для анализа деформации миокарда имеет существенное ограничение, а именно, уголзависимость результата исследования, что может привести к ошибке измерения. Технология *Speckle Tracking Imaging*, в свою очередь, является уголнезависимой, поэтому позволяет определять функцию миокарда в т. ч. и апикальных сегментов. Кроме того, данная методика дает возможность оценивать деформацию волокон миокарда и ее скорость одновременно в продольном и радиальном направлениях. Поэтому данная методика получила название 2D-*strain*. Согласно рекомендациям по проведению ЭхоГК [2] нормальным значением деформации свободной стенки ПЖ следует считать величину < –20% (–29,0 ± 4,5%). В проведенных исследованиях было показано, что у пациентов с ЛГ, независимо от генеза этого заболевания, отмечалось достоверное снижение глобальной и региональной продольной деформации миокарда ПЖ [24].

Характер нарушений диастолической функции ПЖ при различных патологиях продолжает изучаться. Применение импульсного и тканевого режимов исследования позволяет выявить диастолическую дисфункцию ПЖ и определить ее характер. Выделяют следующие ее варианты: нарушение релаксации, а дисфункцию псевдонормального и рестриктивного типа.

Поскольку изменение показателей ЭхоКГ, характеризующих систолическую функцию ПЖ, как правило, свидетельствует о его декомпенсации, то актуальным является определение параметров, которые могли бы как можно раньше указывать на развитие нарушений компенсаторных возможностей ПЖ. С этой целью *M. Guazzi et al.* [25] предложили оценивать соответствие функции ПЖ состоянию легочного кровотока (то есть возросшей постнагрузке), используя отношение TAPSE к величине систолического давления в ЛА (TAPSE/СДЛА). В многочисленных исследованиях продемонстрирована хорошая прогностическая способность данного показателя в оценке прогноза летальности больных с ЛГ.

С помощью ЭхоКГ можно рассчитать систолическое, диастолическое и среднее давление в ЛА. В практике наиболее часто рассчитывают СДЛА. Следует подчеркнуть, что допплер-ЭхоКГ не является методом прямого измерения давления в ЛА, а позволяет лишь произвести его расчетную оценку на основе уравнения Бернулли и скорости транстрикуспидальной регургитации, что основано на множестве теоретических допущений. Точность оценки СДЛА зависит от ряда объективных и субъективных причин. При использовании результатов ЭхоКГ как единственного обоснования существует риск как ложноположительного, так и ложноотрицательного диагноза ЛГ.

На сегодняшний день при диагностике ЛГ принято использовать комплексный анализ эхокардиографических признаков, который включает в себя не только скорость потока ТР, но и взаимоотношение ПЖ и ЛЖ, структурные изменения ЛА, гемодинамические характеристики кровотока в ЛА и выраженность легочной регургитации, состояние нижней полой вены и ее реакции на дыхательные маневры, величину ПП, а также выраженность снижения TAPSE/СДЛА. Проведенный метаанализ показал, что такой комплексный подход при диагностике ЛГ позволяет повысить точность диагностического процесса, при этом чувствительность составляет 85%, а специфичность – 74% [26].

Несмотря на определенные диагностические ограничения данного метода, согласно современным рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ [10], эхокардиография рекомендуется в качестве обязательного неинвазивного диагностического исследования первой линии у больных с подозрением на ЛГ.

УЗИ легких и плевральных полостей

В настоящее время в пульмонологической практике помимо традиционных методов исследования легких все чаще используется УЗИ грудной клетки с целью выявления патологии плевры и легкого.

УЗ-метод является быстрым, доступным и легко воспроизводимым способом [27–29]. Ультразвук уже давно показал свою информативность при обследовании сердца, печени, селезенки, почек и т. д. Учитывая физические свойства ультразвука и его рассеивание в воздушной среде, длительное время он не использовался для диагностики поражений легких [30]. В последнее время издано много работ по этой теме и показано, что при патологических процессах (отек, консолидация и т.д.) содержание воздуха в альвеолах уменьшается и создается необходимое акустическое сопротивление, позволяющее отражать УЗ-лучи [31–33]. Последние формируют изображение на УЗ-аппарате. УЗИ легких занимает около 3 мин [6] и может выполняться многократно, так как не несет лучевой нагрузки.

Техника проведения ультразвукового сканирования

УЗИ легких можно выполнять в любом положении тела. Все определяется показаниями при проведении исследования [6, 30]. Существуют быстрые техники сканирования при ургентных ситуациях, где используются разные протоколы УЗИ [6, 34–40]. В ряде случаев применяется полный протокол исследования легких [32].

Ургентные техники во многом дублируют друг друга. Для быстрого исследования легких сканируют 2–3 межреберных промежутка с каждой стороны – например, по BLUE-протоколу [6].

В международных рекомендациях по УЗИ легких предложено делить грудную клетку на 8 регионов [41]: верхний и нижний на передней поверхности грудной клетки, а также верхний и нижний регионы латеральной поверхности грудной клетки с каждой стороны. Рекомендовано сканировать 28 межреберных промежутков для полной количественной оценки патологического процесса, в экстренных ситуациях разрешается ограничиться 2 регионами на передней поверхности [41]. Во время исследования датчик устанавливают перпендикулярно грудной клетке в межреберном промежутке [6, 32, 42]. Метка датчика располагается по направлению к голове, краниально.

Ультразвуковое изображение легких в норме

При ультразвуковом исследовании здоровых легких визуализируются: кожа, мягкие ткани, ребра, париетальный и висцеральный листки плевры. Далее ультразвуковой луч рассеивается и на экране формируется А-линия – гиперэхогенная горизонтальная линия (их может быть несколько). Она находится глубоко под плеврой, параллельно ей. А-линии могут присутствовать как в норме, так и при патологии и представляют собой реверберации от кожи и париетальной плевры [6, 32, 42].

Если на мониторе при УЗИ легких появляется какое-либо изображение, то это связано с патологией, поскольку легкое теряет воздушность.

При УЗИ легких можно лоцировать париетальную и висцеральную плевру. Плевра в норме представляется собой тонкую ровную линию. Ребра с плевральной линией между ними формируют ультразвуковую картину, называемую признаком «летучей мыши» (англ. *bat sign*), где ребра – «крылья», а плевральная линия между ними – «тело» [6, 42]. Для выявления данного признака необходимо разместить датчик вертикально в межреберном промежутке. Плевральная линия или плевра лоцируется в виде гиперэхогенной линии, расположенной сразу под ребрами и соответствует поверхности легких. Отсутствие признака «летучей мыши» при УЗИ свидетельствует о пневмотораксе [6, 42].

Скольжение легкого (англ. *lung sliding*) – это ритмичное, синхронное с дыханием движение висцеральной плевры, которое считается важным признаком сохраненной функциональной активности легких. Для определения данного феномена предпочтителен М-режим. При скольжении легкого наблюдается характерный признак «морского берега». Скольжение легкого становится неопределенным при эмфиземе легких, исчезает при пневмотораксе, ателектазе, плевральном фиброзе и апноэ [6, 32, 42].

В норме можно увидеть единичные В-линии – гиперэхогенные линейные вертикальные «лучи» [6, 42]. В реальном масштабе времени они движутся синхронно со «скольжением легкого». Считается нормальным, если их не более 3 в одном межреберном промежутке [6, 32, 42]. Также встречаются отдельные (изолированные) В-линии. При сканировании грудной клетки они обычно располагаются в нижних отделах боковой области [6, 29].

Ультразвуковое изображение легких при патологии

Интерстициальный синдром

Интерстициальный синдром возникает при кардиогенном отеке легких, остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС), интерстициальной пневмонии (вирусной [43–45]), хронических интерстициальных заболеваниях легких в стадии обострения [28, 44–49].

При интерстициальном синдроме происходит утолщение межальвеолярных перегородок. Создаются условия для отражения УЗ-сигнала в связи с образованием границ раздела между средами с различной акустической плотностью [1, 50]. При этом УЗ-сигнал не рассеивается в воздушной среде, а много раз отражается от утолщенных межальвеолярных перегородок. На экране монитора формируется артефакт в виде вертикальной линии, похожей на луч, который начинается от плевры и продолжается до конца экрана. Этот артефакт получил название В-линия, или «хвост кометы» [28, 31, 33].

Альвеолярная консолидация

Консолидация (утрата воздушности) легких может быть обусловлена пневмонией, ТЭЛА, новообразованием с метастазами, ателектазом легкого, коллапсом или контузией легкого [27, 51]. Консолидация появляется в результате заполнения жидкостью альвеол, от которых отражается УЗ-сигнал. При этом вместо обычного воздушного барьера наблюдаются эхоструктуры, напоминающие печеночную паренхиму. Верхней границей при отсутствии выпота является висцеральная плевра. Дистальная граница может быть «рваной» (стык между консолидированной и воздушной паренхимой легкого), такой феномен называют «тканевым знаком» (англ. *tissue-like sign*) [32, 51].

Об альвеолярной консолидации также может свидетельствовать воздушная бронхограмма, которая представляет собой множество точек или линейных гиперэхогенных затемнений, обнаруживаемых в области консолидации [6]. Бронхограмма бывает динамичной и статичной. Динамичная бронхограмма – результат движения воздуха от крупных бронхов к периферическим во время вдоха, что проявляется исчезновением гиперэхогенных затемнений во время дыхания. Если во время дыхания гиперэхогенные затемнения не исчезают, такая бронхограмма называется статичной [6, 51]. Динамичная воздушная бронхограмма чаще является признаком пневмонии. При статичной бронхограмме отсутствует движение воздуха в бронхах. Консолидация может быть как с бронхограммой, так и без нее, и редко располагается на передней поверхности грудной клетки – чаще всего такая локализация соответствует ателектазу [52].

Консолидация может включать дополнительные УЗ-признаки: признак «хвост кометы», плевральный выпот.

Альвеолярно-интерстициальный синдром

Альвеолярно-интерстициальный синдром сочетает в себе несколько ультразвуковых признаков и возникает при различных заболеваниях: пневмонии различной этиологии [48], ТЭЛА, новообразованиях с метастазами, ателектазе, коллапсе, контузии легкого [41]. УЗ-признаками альвеолярно-интерстициального синдрома являются консолидация с бронхограммой в сочетании с В-линиями [6]. Если имеются А-линии, то В-линии располагаются поверх них [6]. Еще одним признаком альвеолярно-интерстициального синдрома являются множественные В-линии [45], которые могут расширяться и сливаться между собой (сливные В-линии – *confluent B-lines*) [44].

При УЗИ полезна совместная оценка В-линий и характеристик плевральной линии. Гладкая, тонкая и ровная плевральная линия в совокупности с множественными В-линиями может свидетельствовать о кардиогенном отеке легких, в то время как при легочном генезе данного синдрома она чаще будет утолщенной, шероховатой, неровной [39].

Сочетание ЭхоКГ и УЗ-допплерографии вен нижних конечностей при ультразвуковых признаках поражения легких позволяет помочь в дифференциальной диагностике между кардиогенным и некардиогенным отеком легких, ТЭЛА [6, 46–49].

Распространению УЗИ легких в повседневной клинической практике способствуют простота выполнения исследования, информативность метода, возможность проведения непосредственно у постели больного, доступность оборудования.

Ультразвуковая диагностика наличия жидкости в плевральных полостях

Специалист, проводящий УЗИ грудной клетки, должен установить факт наличия жидкости в плевральной полости, определить ее локализацию и примерный объем выпота, по возможности определить этиологию плеврального выпота, оценить состояние легочной ткани, плевральных листков, а также мягких тканей грудной стенки, произвести разметку для проведения плевральной пункции.

Плевральный выпот представлен как анэхогенное пространство между париетальной и висцеральной плеврой [41]. В М-режиме он выглядит как знак синусоиды.

При УЗИ следует отличать выпот в перикарде от плеврального выпота. При перикардите выпот расположен кпереди от нисходящей аорты при исследовании из парастернальной позиции по длинной оси.

Преимущество УЗ-метода – широкая доступность имеющегося аппаратного оснащения больниц. Исследование может выполняться на любых УЗ приборах без применения специального программного обеспечения [53]. Дополнительное преимущество заключается в том, что пациент может проходить обследование в любом положении – лежа, сидя или стоя. При наличии портативного УЗ сканера иссле-

дование может быть выполнено на месте, у постели больного.

Существует несколько причин, при которых невозможно получить информативное УЗ-изображение. Наличие слоя воздуха в мягких тканях грудной стенки при подкожной и межмышечной эмфиземе, развитие пневмоторакса вызывает полное отражение ультразвуковых волн. В этой ситуации рентгенологические методы являются более информативными и позволяют оценить степень коллабирования легкого, распространенность воздуха в плевральной полости.

В методологии УЗИ грудной клетки существуют 2 подхода: поисковый и прицельный режим сканирования. Более экономичным является прицельное УЗ сканирование после проведения рентгенографии грудной клетки в 2 проекциях.

Среди причин появления жидкости в плевральной полости можно выделить следующие: воспалительные изменения, опухолевое поражение, нарушение целостности плевральных листков, нарушение крово- и лимфообращения, а также снижение коллоидно-осмотического давления плазмы крови.

Плевральные выпоты, в зависимости от биохимического и цитологического состава плевральной жидкости, а также патогенеза ее образования, разделяются на транссудат и экссудат. Накопление транссудата в плевральной полости обозначается как гидроторакс. **Гидроторакс** образуется, когда количество продуцируемой плевральной жидкости превышает количество выводимой. Такая патологическая ситуация возникает при застойной сердечной недостаточности, циррозе печени, нефротическом синдроме.

При гидротораксе содержимое плевральной полости, как правило, однородное, полной акустической прозрачности (анэхогенное), не имеет никаких включений и свободно распределено в плевральной полости. Плевральные листки не изменены.

Экссудат отличается от транссудата большей относительной плотностью (> 1,018), высоким содержанием белка (> 30 г/л). **Экссудативный плеврит** наиболее часто возникает при распространении инфекционного воспалительного процесса в легких на плевру, а также может наблюдаться при метастатическом поражении плевры, злокачественных опухолях легких.

При серозном экссудате или на ранних стадиях развития серозно-фибринозного экссудата до образования фибриновых структур содержимое плевральной полости может иметь достаточно однородную анэхогенную структуру без изменения листков плевры. Поскольку экссудат характеризуется высоким содержанием белка, то в дальнейшем отмечается выпадение фибрина в осадок с образованием наложений на плевре различной толщины и распространенности, образование фибриновых тяжей и нитей, взвеси. При организации выпота фибриновые наложения на плевральных листках организуются в плотную соединительную ткань с образованием плевральных шварт [53].

Эмпиема плевры или **пиоторакс** является результатом неблагоприятного варианта течения экссудативного плеврита. Пиоторакс характеризуется наличием содержимого достаточно густой консистенции, то есть содержимое имеет высокую акустическую плотность (по акустическим свойствам аналогично акустической плотности нормальной печени или превышает ее), и малой подвижностью. При неблагоприятном течении пиоторакса возможен переход патологического процесса на ткани грудной стенки с образованием подкожного абсцесса или с развитием бронхоплеврального свища.

При отсутствии данных за наличие первичной патологии органов, которые могли бы быть причиной транссудата, и при обнаружении жидкости в обеих плевральных полостях и в полости перикарда, следует исключать экссудативный характер жидкости, в первую очередь метастатической этиологии. С этой целью проводится исследование плевральных листков для выявления опухолевого поражения плевры (метастазов на плевре или первичного опухолевого поражения), причем данное исследование следует проводить до плевральной пункции, поскольку большое количество жидкостного содержимого является хорошим ультразвуковым окном. Утолщение плевральных листков или изоэхогенные узловые образования различной формы могут выявляться при карциноматозе плевры [54]. При злокачественной мезотелиоме плевральные листки могут иметь нерегулярные гипоэхогенные утолщения с нечеткими границами. Для обнаружения плевральных метастазов рентгенография грудной клетки не информативна.

Кроме перечисленных выше вариантов содержимого плевральной полости возможно скопление крови (**гемоторакс**) или лимфы (**хилоторакс**). При геморрагическом характере выпота изменяется его эхоструктура, которая характеризуется появлением плотной мелкозернистой однородной взвеси, умеренно подвижной при дыхании. Кроме того, выявляются тромботические массы, УЗ-картина которых может быть схожа с изображением фибриновых структур при фибринозном плеврите. В данном случае принципиальной для дифференциальной диагностики является травма в анамнезе.

Различают свободные и осумкованные плевральные выпоты. При свободном выпоте жидкость может свободно перемещаться в любой отдел при перемене положения тела, поскольку жидкость не ограничена дополнительными структурами в плевральной полости, например фибринозными перегородками, швартами или плевральными сращениями. Осумкование характеризуется ограничением жидкости в определенной области и невозможностью или затруднением ее перемещения за счет наличия плотных фиброзных структур. Осумкование может быть полным или частичным. Наибольшей склонностью к осумкованию обладает гнойный экссудат.

Следует отметить, что УЗ метод не всегда позволяет визуализировать осумкованные плевриты. При сохранении нормальной воздушности прилежащего отдела легкого визуализация парамедиастинальных и междолевых плевритов невозможна [54].

Учитывая радиологическую безопасность, УЗИ плевральной полости является важным инструментом динамического наблюдения выявленных патологических изменений.

Использование УЗ-метода при проведении инвазивных процедур повышает их безопасность и результативность. Показано, что плевроцентез под контролем УЗ-сканирования позволяет получить жидкость в 80–90% ранее безуспешных процедур, проведенных «вслепую» [55], и снизить частоту ятрогенного пневмоторакса до 0–5% [56–61].

Определение объема плеврального выпота

Наиболее простой способ количественной оценки величины плеврального содержимого это определить расхождение плевральных листков, то есть толщину паракостального (наибольшее расстояние между костальной поверхностью воздушного легкого и грудной стенкой) или субпульмонального слоя жидкости (наибольшее расстояние между базальной поверхностью легкого и диафрагмой) [53]. На наш взгляд, этот способ наиболее прост, менее субъективен, достаточно высоковоспроизводим, поэтому может применяться при динамическом наблюдении, причем как в одном, так в разных лечебных учреждениях.

Используют разные формулы расчета для определения объема плеврального выпота [62–65]. Однако следует сказать, что все эти способы дают приблизительную количественную оценку с достаточной величиной ошибки, поскольку свободный плевральный выпот может иметь сложную геометрическую форму, с наличием большого количества разнообразных по величине и форме плотных структур. Кроме того, данный подход не лишен высокой доли субъективизма и нуждается в высококвалифицированном персонале. Из наиболее простых формул можно привести следующую: *объем выпота (мл) = 20 × расхождение листков плевры (мм)* [48, 62].

При правильной геометрической форме осумкованного выпота применение формулы для расчета объема эллипса дает возможность получить достаточно точное определение его объема.

Третий подход к определению количества свободного выпота в плевральной полости – это эмпирический метод оценки, основанный на последовательности изменения эхокартины выпота в зависимости от его объема [53]. Так обнаружение минимального количества свободной жидкости в заднем реберно-диафрагмальном синусе возможно при объеме около 5–10 мл, форма выпота треугольная. По мере увеличения количества жидкости меняется площадь выпота, а затем и его форма, взаимоотношение жидкости и легочной ткани. При плевральных выпотах > 500 мл появляется компрессионный ателектаз нижнего края легкого. Зная последовательность ультразвуковых изменений, исследователь может дать приблизительную оценку диапазона значений объема выпота. Данный метод достаточно субъективен, и во многом результат исследования зависит от опыта врача.

Ультразвуковая диагностика пневмоторакса

Для выявления признаков пневмоторакса УЗИ является более информативным методом по сравнению с ренгенографией легких, особенно если она выполнена в положении больного лежа [67]. Однако следует помнить, что у пациентов с ХОБЛ специфичность УЗИ при диагностике пневмоторакса снижается до 71%, что, вероятно, связано с гипервоздушностью и буллезными изменениями легочной ткани [67]. Успешное разрешение пневомторакса может быть оценено с помощью УЗИ, причем УЗ-метод может определить остаточный пневмоторакс лучше, чем рентгенография органов грудной клетки [68].

Для диагностики пневмоторакса применяют 4 признака: наличие «точки легкого», отсутствие «скольжение легкого», отсутствие В-линий, отсутствие пульсации легкого [41, 63].

«Точка легкого» при сканировании в В-режиме визуализируется как граница между тканью легкого и пневмотораксом. В норме «точки легкого» не бывает [51, 63]. Признак «точка легкого» специфичен для пневмоторакса [27, 41].

Отсутствие «скольжения легкого» не всегда характеризует пневмоторакс. Например, при обструкции дыхательных путей опухолью, инородным телом или [69] при ОРДС, пневмонии, эмфиземе легких, при сращении плевры может отсутствовать скольжение легкого [27].

В М-режиме при пневмотораксе отсутствует такой признак, как «берег моря». Визуализируются горизонтальные линии – знак «стратосферы» или «штрих-код» [32, 41].

При наличии А-линий и отсутствии скольжения легкого или В-линий специфичность диагностики пневмоторакса возрастает до 96%. Напротив, в случае комбинации А-линий со скольжением легких и/или В-линиями пневмоторакс исключен [6, 32].

Диагностика пневмоторакса с помощью УЗИ является наиболее сложной задачей для начинающих специалистов и требует наработки практических навыков [6, 28, 41].

Ограничения в использовании УЗИ легких

Ограничения обусловлены, прежде всего, свойствами ультразвука. Невозможно получить данные о состоянии легочной ткани при подкожной эмфиземе, так как УЗ-лучи рассеиваются и не доходят до легкого. Похожая ситуация возникает при исследовании больных с эмфиземой легких, у пациентов, которым проводится искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с высоким положительным давлением

в конце выдоха. Трудности возникают при обследовании тучных пациентов. Усложняет исследование и наличие повязок на грудной клетке. Учитывая, что УЗ-синдромы характеризуют большое количество патологий, установить точный диагноз не удается [48, 50].

Результаты УЗИ легких во многом зависят от умения оператора. Для быстрого и правильного выполнение исследования, грамотной интерпретации результатов необходимы знания и практические навыки. Однако следует отметить, что можно освоить методику УЗИ легких в достаточно короткий временной промежуток. Так, было показано, что после 12 исследований, проведенных совместно со специалистом, при дальнейшей самостоятельной работе обучающийся в 98% случаев, как правило, не допускает серьезных ошибок [70].

Несмотря на некоторые ограничения УЗИ легких, связанные с физикой ультразвука [1, 50], данный метод является эффективным при многих патологических состояниях легких.

УЗИ диафрагмы

Одной из актуальных проблем пульмонологии является анализ состояния основной дыхательной мышцы – диафрагмы. Состояние диафрагмы имеет важное значение не только у больных с респираторными, но и нейромышечными заболеваниями, а также при «неясной» одышке и верификации причин дыхательной недостаточности, при решении вопроса об отключении пациентов от ИВЛ. С этой задачей вполне успешно может справиться УЗИ, которое является неинвазивным и безопасным методом диагностики, позволяющим получить важную информацию как о структуре, так и о функции диафрагмы. Данная методика проста, хорошо воспроизводима и может использоваться как в диагностическом процессе, так и при динамическом наблюдении.

Оценка морфо-функционального состояния диафрагмы основана на определении экскурсии и утолщения диафрагмы при дыхательных маневрах. Для исследования экскурсии диафрагмы используют низкочастотный УЗ датчик (2,5–5 МГц) [71]. При исследовании правого купола диафрагмы печень служит акустическим окном, а движение диафрагмы определяется по перемещению гиперэхогенной линии, которая примыкает к печени. При исследовании левого купола диафрагмы в качестве ультразвукового окна используют изображение селезенки. Как и при эхокардиографии, для анализа движения диафрагмы может быть применена оценка скорости этого движения и методика *Speckle Tracking* [72–75].

Для оценки толщины диафрагмы используется высокочастотный датчик (7–15 МГц), с помощью которого визуализируют диафрагму в месте ее соприкосновения с латеральной грудной стенкой (зона аппозиции) [76]. Диафрагма определяется в виде гипоэхогенной структуры выше изображения печени или селезенки, ограниченной 2 тонкими гиперэхогенными линиями, которые соответствуют диафрагмальной плевре (верхняя) и брюшине (нижняя линия) [76]. Утолщение диафрагмы при дыхании может быть измерено в М- и В-режимах. Исследование выполняют как при спокойном дыхании, так и при дыхательных маневрах (глубокий вдох, *sniff*-маневр). Показано, что повторные измерения параметров диафрагмы при УЗИ проводятся с достаточно низкой вариабельностью как одним, так и разными исследователями [76].

В норме при спокойном вдохе диафрагма движется в каудальном направлении, при этом амплитуда движения превосходит 10–15 мм. При дисфункции диафрагмы амплитуда сокращается до < 5 мм; кроме того, может регистрироваться парадоксальное движение диафрагмы в краниальном направлении.

R. Carrillo-Esper et al. показали, что нормальное значение толщины диафрагмы на уровне функциональной остаточной емкости легких должно превышать 1,3–1,5 мм для женщин и 1,7–2,0 мм для мужчин (> 1,5–1,7 мм для общей когорты) [77]. *A.G. Boon et al.* определили нижнюю границу нормального значения этого показателя (как 5-й процентиль), которая составила 1,5 мм [78].

В норме при максимально глубоком вдохе толщина диафрагмы должна увеличиваться не менее чем на 20% от значения на выдохе, причем разница между измерениями, выполненными справа и слева, должна быть минимальной [78].

Таким образом, данный метод при соблюдении правил проведения исследования позволяет достаточно просто получить точную и важную клиническую информацию. Например, были получены убедительные данные, которые продемонстрировали, что удачная экстубация имеет высокую вероятность при экскурсии диафрагмы > 10,5 мм и при фракции утолщения > 30–36% [79, 80]. Снижение экскурсии диафрагмы при максимальном усилии на вдохе < 25 мм с чувствительностью 100% и специфичностью 85% свидетельствует о тяжелой дисфункции [81].

При парезе диафрагмы ее толщина при глубоком вдохе от уровня функциональной остаточной емкости легких до общей емкости легких (фракция утолщения диафрагмы) должна увеличиваться не менее чем на 20% [78, 82]. Если использовать комбинацию двух УЗ признаков, а именно снижение фракции утолщения диафрагмы при дыхательном маневре < 20% и уменьшение толщины < 1,4 мм при спокойном выдохе (на уровне функциональной остаточной емкости легких), то при диагностике нейромышечного пареза диафрагмы чувствительность и специфичность метода составляют 93 и 100% соответственно [83].

УЗИ диафрагмы при острой дыхательной недостаточности (ОДН) также имеет несомненную клиническую важность. Так, *X. Bobbia Б et al.* показали, что у больных с экскурсией диафрагмы > 2,3 см, измеренной в М-режиме, не требовалась неинвазивная вентиляция легких (НВЛ), в то время как при экскурсии диафрагмы < 2 см потребность в НВЛ значимо

возрастала [84]. Результаты исследования *F. Antenora et al.* свидетельствуют, что $^1/_3$ пациентов, которым требовалась НВЛ, имели фракцию утолщения диафрагмы < 20% [85]. *A. Marchioni et al.* обнаружили, что у пациентов с обострением ХОБЛ при наличии дисфункции диафрагмы более чем в 4 раза возрастает риск неудачной НВЛ, а такой УЗ-параметр, как фракция утолщения диафрагмы, продемонстрировал большую точность в предсказании неблагоприятного результата НВЛ при ОДН, чем исходные значения pH < 7,25 или изменения pH и парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови в первые 2 ч после начала НВЛ, с помощью которых традиционно оценивают эффективность неинвазивной вентиляции [86]. Признаки дисфункции диафрагмы коррелируют с вероятностью летального исхода, длительностью пребывания в отделении интенсивной терапии, необходимостью проведения длительной механической вентиляции легких.

Дополнительные возможности УЗИ при различных заболеваниях легких

Применение УЗ-методов в пульмонологии имеет широкие и разнообразные аспекты. Например, оценка распространенности патологического процесса при опухолях, ЛАМ, саркоидозе и т. д. Так в клинической практике при саркоидозе легких часто необходима информация о состоянии периферических лимфатических узлов. С помощью УЗИ можно как выявить увеличение отдельных групп лимфоузлов, так и оценить их структуру. В норме лимфатический узел при УЗИ выглядит как овальной формы образование с четкими ровными контурами, гипоэхогенной краевой частью и гиперэхогенной сердцевиной, размером не более 10 мм. Выявление увеличенных лимфоузлов округлой формы, гипоэхогенной структуры без гиперэхогенной срединной части свидетельствует о генерализации процесса, а уменьшение их размеров в процессе лечения и нормализация структуры – о положительной динамике.

У больных с ЛАМ с помощью УЗИ органов брюшной полости и почек можно выявить гемангиомы печени и ангиомиолипомы почек, что для врача-пульмонолога является дополнительной информацией, подтверждающей диагноз ЛАМ. У женщин с диагнозом ЛАМ необходимо проведение УЗИ органов малого таза, для исключения наличия дополнительных образований в малом тазу.

При раке легкого рекомендуется проведение УЗИ печени для выявления очагового поражения печени, что свидетельствует о генерализации процесса.

Заключение

Таким образом, широкий арсенал имеющихся на сегодняшний день различных методов УЗИ помогает врачу-пульмонологу правильно построить дальнейший диагностический процесс, выбрать правильную тактику лечения или скорректировать ее. Методы ультразвуковой диагностики, с учетом их безопасности и доступности, неоценимы при динамическом наблюдении и могут быть многократно повторены. УЗИ легких в ряде случаев служит разумной альтернативой рентгенологическому исследованию. Следует не противопоставлять эти направления в исследовании, а оптимально сочетать их для повышения качества и безопасности диагностики. Необходимо понимать, что лишь комплексный подход, грамотный анализ полученных клинических, лабораторных и инструментальных данных позволяет врачу выстроить диагностический процесс и проводить динамическое наблюдение за пациентом наиболее оптимальным образом.

Литература

1. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / Под ред. В.В. Митькова. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Издательский дом Видар-М, 2019. 756 с.

2. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015; 28(1): 1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

3. Никифоров В.С., Никищенкова Ю.В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографиии в клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в кардиологии 2017; 13(2): 248-255. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255.

4. Alerhand S., Graumann O., Nelson B.P. Physics and basic principles. In: Laursen C.B., Rahman N.M., Volpicelli G., eds. Thoracic ultrasound. Sheffield: European Respiratory Society; 2018: 1–13. DOI: 10.1183/2312508X.10006017.

5. Radzina M., Biederer J. Ultrasonography of the lung. RoFo. 2019; 191 (10): 909–923. doi: 10.1055/a-0881-3179.

6. Lichtenstein D.A., Meziere G.A. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. Chest. 2008; 134 (1): 117–125. doi: 10.1378/chest.07-2800.

7. Gargani L., Volpicelli G. How I do it: Lung ultrasound. Cardiovasc. Ultrasound. 2014; 12: 25. doi: 10.1186/1476-7120-12-25.

8. Mojoli F., Bouhemad D., Mongodi S. et al. Lung ultrasound for critically ill patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019; 199 (6): 701–714. doi: 10.1164/rccm.201802-0236CI.

9. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия при хронических респираторных заболеваниях. Практическая пульмонология 2010, 2: 1-10.

10. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al.; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022 Oct 11; 43(38): 3618-3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237.

11. Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to

right ventricular systolic function. Prog Cardiovasc Dis. 1998; 40: 289–308. doi: 10.1016/s0033-0620(98)80049-2.

12. Ryan JJ, Huston J, Kutty S, et al. Right ventricular adaptation and failure in pulmonary arterial hypertension. Can J Cardiol. 2015; 31: 391–406. doi: 10.1016/j.cjca.2015.01.023.

13. Konstam MA, Cohen SR, Salem DN, et al. Comparison of left and right ventricular end-systolic pressure-volume relations in congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 1985; 5: 1326–1334. doi: 10.1016/s0735-1097(85)80344-2.

14. Triulizi M., Gillam L.D., Gentile F. et al. Normal adult cross-sectional echocardiographic values: linear dimensions and chamber areas echocardiography. Echo-cardiography 1984; 1: 403-426. doi:10.1111/j.1540-8175.1984.tb00173.x

15. Müller H, Noble S, Keller PF, et al. Biatrial anatomical reverse remodelling after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: evidence from real-time three-dimensional echocardiography. Europace 2008; 10(9): 1073-1078. doi: 10.1093/europace/eun187.

16. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue doppler imaging. Circulation 1998; 98(16): 1644-50. doi: 10.1161/01.cir.98.16.1644.

17. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. Am Heart J. 1984; 107(3): 526-31. doi: 10.1016/0002-8703(84)90095-4.

18. López-Candales A, Dohi K, Rajagopalan N, et al. Defining normal variables of right ventricular size and function in pulmonary hypertension: an echocardiographic study. Postgrad Med J. 2008; 84(987): 40-45. doi: 10.1136/pgmj.2007.059642.

19. Miller D, Farah MG, Liner A, et al. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. J Am Soc Echocardiogr. 2004; 17(5): 443-447. doi: 10.1016/j.echo.2004.01.010.

20. Hsiao SH, Lin SK, Wang WC, et al. Severe tricuspid regurgitation shows significant impact in the relationship among peak systolic tricuspid annular velocity, tricuspid annular plane systolic excursion, and right ventricular ejection fraction. J Am Soc Echocardiogr. 2006; 19(7): 902-10. doi: 10.1016/j.echo.2006.01.014.

21. Howard LS, Grapsa J, Dawson D, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: standard operating procedure. Eur Respir Rev. 2012; 21(125): 239-48. doi: 10.1183/09059180.00003912.

22. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2010; 23(7): 685-713; quiz 786-8. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010.

23. Saxena N, Rajagopalan N, Edelman K, López-Candales A. Tricuspid annular systolic velocity: a useful measurement in determining right ventricular systolic function regardless of pulmonary artery pressures. Echocardiography 2006; 23(9): 750-755. doi: 10.1111/j.1540-8175.2006.00305.x.

24. Garcia L.I., Mingo S.V., Monivas I. et al. Evaluation of right ventricular function with two-dimensional strain in pulmonary hypertension. Eur. Heart. J. 2011; 32: 441.

25. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013; 305(9): H1373-81. doi: 10.1152/ajpheart.00157.2013.

26. Ni JR, Yan PJ, Liu SD, et al. Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2019; 9(12): e033084. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033084.

27. Khosla R. Lung Sonography. In: Sonography / Ed. K.Thoirs. 2012. 6–130. doi: 10.5772/27400.

28. Lichtenstein D. General Ultrasound in the Critically ill. New York, NY: Springer, 2004.

29. Lichtenstein D.A. Lung. In: Heilmann U. (ed). General ultrasound in the critically ill. Berlin: Springer 2005, 116-128.

30. Gargani L. Lung ultrasound: a new tool for the cardiologist. Cardiovasc. Ultrasound. 2011; 9: 6. doi: 10.1186/1476-7120-9-6.

31. Bouhemad B, Zhang M, Lu Q, Rouby JJ. Clinical review: Bedside lung ultrasound in critical care practice. Critical Care 2007, 11: 205. doi: 10.1186/cc5668.

32. Hakimisefat B, Mayo PH. Lung Ultrasonography. The Open Critical Care Medicine Journal 2010; 3: 21-25.

33. Lichtenstein D, Mézière G, Biderman P, et al. The Comet-tail Artifact. An Ultrasound Sign of Alveolar-Interstitial Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156(5): 1640-1646. doi: 10.1164/ajrccm.156.5.96-07096.

34. Lanniello S, Conte P, Di Serafino M, et al. Diagnostic accuracy of pubic symphysis ultrasound in the detection of unstable pelvis in polytrauma patients during e-FAST: the value of FAST-PLUS protocol. A preliminary experience. J Ultrasound. 2021; 24(4): 423-428. doi: 10.1007/s40477-020-00483-6.

35. Lichtenstein D. FALLS-protocol: lung ultrasound in hemodynamic assessment of shock. Heart Lung Vessel. 2013; 5(3):142-147.

36. Labovitz AJ, Noble VE, Bierig M, et al. Focused cardiac ultrasound in the emergent setting: a consensus statement of the American Society of Echocardiography and American College of Emergency Physicians. J Am Soc Echocardiogr. 2010; 23(12): 1225-30. doi: 10.1016/j.echo.2010.10.005.

37. Rose JS, Bair AE, Mandavia D, Kinser DJ. The UHP ultrasound protocol: a novel ultrasound approach to the empiric evaluation of the undifferentiated hypotensive

patient. Am J Emerg Med. 2001.; 19(4): 299-302. doi: 10.1053/ajem.2001.24481.

38. Seif D, Perera P, Mailhot T, et al. Bedside ultrasound in resuscitation and the rapid ultrasound in shock protocol. Crit Care Res Pract. 2012; 2012: 503254. doi: 10.1155/2012/503254.

39. Mantha KC, Berry B, Anderson T, et al. The PIC Protocol: A Novel Emergency Department Ultrasound Protocol for Patients Presenting With Dyspnea. Annals of Emergency Medicine 2011; 58: 4S. doi: 10.1016/j.annemergmed.2011.06.183

40. Perera P, Mailhot T, Riley D, Mandavia D. The RUSH Exam 2012: Rapid Ultrasound in Shock in the Evaluation of the Critically III Patient. Ultrasound Clin 7 (2012) 255–278. doi:10.1016/j.cult.2011.12.010.

41. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. Intensive Care Med. 2012; 38(4): 577-91. doi: 10.1007/s00134-012-2513-4.

42. Lo Giudice V, Bruni A, Corcioni E, Corcioni B. Ultrasound in the evaluation of interstitial pneumonia. J Ultrasound. 2008; 11(1): 30-38. doi: 10.1016/j.jus.2007.10.002.

43. Gil-Rodríguez J, Pérez de Rojas J, Aranda-Laserna P, Benavente-Fernández A, Martos-Ruiz M, Peregrina-Rivas JA, Guirao-Arrabal E. Ultrasound findings of lung ultrasonography in COVID-19: A systematic review. Eur J Radiol. 2022; 148: 110156.

44. Tsung JW, Kessler DO, Shah VP. Prospective application of clinician-performed lung ultrasonography during the 2009 H1N1 influenza A pandemic: distinguishing viral from bacterial pneumonia. Crit Ultrasound J. 2012; 4(1): 16. doi: 10.1186/2036-7902-4-16.

45. Zhao Z., Jiang L., Xi X. et al. Prognostic value of extravascular lung water assessed with lung ultrasound score by chest sonography in patients with acute respiratory distress syndrome. BMC Pulm Med. 2015; 23 (15):98. doi: 10.1186/s12890-015-0091-2.

46. Гришин А.М., Громов С.Г., Радова Н.Ф. и др. Ультразвуковое исследование легких для выявления внесосудистой жидкости у больного инфарктом миокарда с острой левожелудочковой недостаточностью. Кремлевская мед. Клин вестник. 2010; 2: 55-57.

47. Гришин А.М., Алехин М.Н., Сидоренко Б.А. Опыт использования ультразвукового исследования для выявления внесосудистой жидкости в легких у больных с сердечной недостаточностью. Терапевтический архив. 2010; 4: 35-39.

48. Новиков В.А., Галстян Г.М., Гемджян Э.Г. и др. Ультразвуковое исследование легких и плевральных полостей при острой дыхательной недостаточности, вызванной пневмонией, у онкогематологических больных. Анестезиология и реаниматология. 2016; 61 (3): 183-189. doi: 10.18821/0201-7563-2016-3-183-189

49. Овсянникова О.Б., Ананьева Л.П., Конева О.А., и др. Ультразвуковое сканирование: возможности и перспективы для оценки поражения легких при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2012; 50 (6): 80–7.

50. Хофер М. Ультразвуковая диагностика. Базовый курс / Пер. с англ. под ред. к. м. н. В.А. Костюченко. М.: Медицинская литература, 2006.

51. Lichtenstein DA, Lascols N, Mezière G, Gepner A. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. Intensive Care Med. 2004; 30(2): 276-281. doi: 10.1007/s00134-003-2075-6.

52. Галстян Г.М., Новиков В.А., Троицкая В.В. и др. Диагностика пневмонии с помощью ультразвукового исследования легких у беременных с опухолевыми заболеваниями системы крови. Терапевтический архив 2015; 1: 79-87. doi: 10.17116/terarkh2015871779-87.

53. Сафонов Д.В., Шахов Б.Е. Ультразвуковая диагностика плевральных выпотов. Учебное пособие. М.: ВИДАР, 2011.

54. Mathis G. Thoraxsonography. Part I: Chest wall and pleura. Ultrasound Med Biol. 1997; 23(8): 1131-39. doi: 10.1016/s0301-5629(97)00112-9.

55. Weingardt JP, Guico RR, Nemcek AA Jr, et al. Ultrasound findings following failed, clinically directed thoracenteses. J Clin Ultrasound. 1994; 22(7): 419-26. doi: 10.1002/jcu.1870220702.

56. Grogan DR, Irwin RS, Channick R, et al. Complications associated with thoracentesis. A prospective, randomized study comparing three different methods. Arch Intern Med. 1990; 150(4): 873-77. doi: 10.1001/archinte.150.4.873.

57. Colt HG, Brewer N, Barbur E. Evaluation of patient-related and procedure-related factors contributing to pneumothorax following thoracentesis. Chest 1999; 116(1):134-138. doi: 10.1378/chest.116.1.134.

58. Barnes TW, Morgenthaler TI, Olson EJ, et al. Sonographically guided thoracentesis and rate of pneumothorax. J Clin Ultrasound 2005; 33(9): 442-446. doi: 10.1002/jcu.20163.

59. Jones PW, Moyers JP, Rogers JT, et al. Ultrasound-guided thoracentesis: is it a safer method? Chest 2003; 123(2): 418-23. doi: 10.1378/chest.123.2.418.

60. Capizzi SA, Prakash UB. Chest roentgenography after outpatient thoracentesis. Mayo Clin Proc. 1998; 73(10): 948-50. doi: 10.4065/73.10.948.

61. Doyle JJ, Hnatiuk OW, Torrington KG, et al. Necessity of routine chest roentgenography after thoracentesis. Ann. Intern. Med. 1996; 124(9): 816-20. doi: 10.7326/0003-4819-124-9-199605010-00005.

62. Balik M, Plasil P, Waldauf P, et al. Ultrasound estimation of volume of pleural fluid in mechanically ventilated patients. Intensive Care Med. 2006; 32(2): 318-21. doi: 10.1007/s00134-005-0024-2.

63. Mayo PH, Doelken P. Pleural Ultrasonography. Clin Chest Med. 2006; 27(2): 215-27. doi: 10.1016/j.ccm.2006.01.003.

64. Rahman NM, Chapman SJ, Davies RJ. Pleural effusion: a structured approach to care. Br Med Bull. 2005; 72: 31-47. doi: 10.1093/bmb/ldh040.

65. Remérand F., Dellamonica J., Mao Z. et al. Multiplane ultrasound approach to quantify pleural effusion at the bedside. Intensive Care Med. 2010; 36(4): 656-64. doi: 10.1007/s00134-010-1769-9.

66. Wilkerson RG, Stone MB. Sensitivity of bedside ultrasound and supine anteroposterior chest radiographs for the identification of pneumothorax after blunt trauma. Acad Emerg Med. 2010; 17(1):11-17. doi: 10.1111/j.1553-2712.2009.00628.x.

67. Slater A, Goodwin M, Anderson KE, Gleeson FV. COPD can mimic the appearance of pneumothorax on thoracic ultrasound. Chest 2006; 129(3): 545-50. doi: 10.1378/chest.129.3.545.

68. Galbois A, Ait-Oufella H, Baudel JL, et al. Pleural ultrasound compared with chest radiographic detection of pneumothorax resolution after drainage. Chest 2010; 138(3): 648-55. doi: 10.1378/chest.09-2224.

69. Bouhemad B., Brisson H., Le-Guen M., et al. Bedside Ultrasound Assessment of Positive End-Expiratory Pressure–induced Lung Recruitment. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183: 341–347. doi: 10.1164/rccm.201003-0369OC.

70. See KC, Ong V, Wong SH, et al. Lung ultrasound training: curriculum implementation and learning trajectory among respiratory therapists. Intensive Care Med. 2016; 42(1): 63-71. doi: 10.1007/s00134-015-4102-9.

71. Papa GFS, Pellegrino GM, Di Marco F, et al. A Review of the Ultrasound Assessment of Diaphragmatic Function in Clinical Practice. Respiration 2016; 91: 403-11. doi: 10.1159/000446518.

72. Testa A, Soldati G, Giannuzzi R, et al. Ultrasound M-mode assessment of diaphragmatic kinetics by anterior transverse scanning in healthy subjects. Ultrasound Med Biol. 2011; 37: 44-52. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.10.004.

73. Ye X, Xiao H, Bai W, et al. Two-dimensional strain ultrasound speckle tracking as a novel approach for the evaluation of right hemidiaphragmatic longitudinal deformation. Exp Ther Med. 2013; 6: 368-72. doi: 10.3892/etm.2013.1133.

74. Orde SR, Boon AJ, Firth DG, et al. Diaphragm assessment by two dimensional speckle tracking imaging in normal subjects. BMC Anesthesiol. 2016; 16: 43. doi: 10.1186/s12871-016-0201-6.

75. Goutman SA, Hamilton JD, Swihart B, et al. Speckle tracking as a method to measure hemidiaphargm excursion. Muscle Nerve 2017; 55: 125-127. doi: 10.1002/mus.25380.

76. Ferrari G, Skaarup SH, Panero F, Wrightson JM. The diaphragm. In: Laursen CB, Rahman NM, Volpicelli G, eds. Thoracic Ultrasound (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2018:129-147. doi: 10.1183/2312508X.10006917.

77. Carrillo-Esper R, Perez-Calatayud AA, Arch-Tirado E, et al. Standardization of sonographic diaphragm thickness evaluations in healthy volunteers. Respir Care. 2016; 61: 920-924. doi: 10.4187/respcare.03999.

78. Boon AJ, Harper CJ, Ghahfarokhi LS, et al. Two-dimensional ultrasound imaging of the diaphragm: quantitative values in normal subjects. Muscle Nerve 2013; 47: 884-889. doi: 10.1002/mus.23702.

79. DiNino E, Gartman EJ, Sethi JM, McCool FD. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. Thorax 2014; 69: 423-427. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204111.

80. Ferrari G, De Filippi G, Elia F, et al. Diaphragm ultrasound as a new index of discontinuation from mechanical ventilation. Crit Ultrasound J. 2014; 6: 8. doi: 10.1186/2036-7902-6-8.

81. Lerolle N, Guerot E, Dimassi S, et al. Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. Chest. 2009; 135: 401-407. doi: 10.1378/chest.08-1531.

82. Gottesman E, McCool FD. Ultrasound evaluation of the paralyzed diaphragm. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 155: 1570-74. doi: 10.1164/ajrccm.155.5.9154859.

83. Boon AJ, Sekiguchi H, Harper CJ, et al. Sensitivity and specificity of diagnostic ultrasound in the diagnosis of phrenic neuropathy. Neurology 2014; 83: 1264-70. doi: 10.1212/WNL.0000000000000841.

84. Bobbia X, Clement A, Claret PG, et al. Diaphragmatic excursion measurement in emergency patients with acute dyspnea: toward a new diagnostic tool? Am J Emerg Med. 2016; 34: 1653-17. doi: 10.1016/j.ajem.2016.05.055.

85. Antenora F, Fantini R, Iattoni A, et al. Prevalence and outcomes of diaphragmatic dysfunction assessed by ultrasound technology during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. Respirology 2017; 22(2): 338-44. doi: 10.1111/resp.12916.

86. Marchioni A, Castaniere I, Tonelli R, et al. Ultrasound assessed diaphragmatic impairment is a predictor of outcomes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease undergoing noninvasive ventilation. Critical Care. 2018; 22: 109. doi: 10.1186/s13054-018-2033-x.

Информация об авторах

Неклюдова Галина Васильевна — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova_gala@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-9509-0867*)

Науменко Жанна Константиновна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; врач функциональной

диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (903) 270-27-16; e-mail: naumenko_janna@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-4804-6142*)

Новиков Вячеслав Александрович – к. м. н., зав. отделением анестезиологии-реанимации с кабинетом общего обезболивания ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: slashhd@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-8776-6724*)

Галстян Геннадий Мартинович – д. м. н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (945) 612-48-59; e-mail: gengalst@gmail.com (ORCID: *http://orcid.org/0000-0001-8818-8949*)

Паровичникова Елена Николаевна — д. м. н., генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ; главный внештатный специалист-гематолог Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 612-21-23; e-mail: elenap@blood.ru (ORCID: *http://orcid.org/0000-0001-6177-3566*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-473-480

ГЛАВА 8. ДНК-ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

Е.И. Кондратьева, О.А. Щагина

CHAPTER 8. DNA-BASED DIAGNOSTICS OF RESPIRATORY DISEASES

Elena I. Kondrat'eva, Olga A. Shchagina

Наследственные заболевания — это состояния, которые вызваны генетическими мутациями или аномалиями, передающимися от одного или обоих родителей их потомству.

Исчерпывающего списка орфанных заболеваний легких нет, однако на сайте *www.orpha.net* можно найти обширную базу данных, в которую вошли разнообразные орфанные болезни. Они могут поражать только легкие (например, идиопатический легочный фиброз), а также другие части тела и органы (например, системный склероз). Перечень наследственных заболеваний респираторного тракта приводится в табл. 1.

Спектр причин, приводящих к орфанным заболеваниям, широк. Причем существует множество подобных патологических состояний, причины которых неизвестны вовсе. Одни орфанные болезни являются генетическими, т. е. передаются от родителей к детям, хотя могут возникать случайным образом из-за повреждения генов (мутации). Другие возникают в силу сбоев в работе иммунной системы. Некоторые патологические состояния такого рода со временем перестают расценивать как орфанные, после того как их интенсивного изучают и разрабатывают доступные методы лечения. Например, в последние несколько лет так произошло с идиопатической легочной гипертензией.

Молекулярная биология изучает связь между генетической информацией и признаками организма, которые реализуются с помощью белков. Основными процессами, которые исследуются данным разделом генетики, являются репликация, транскрипция и трансляция. Именно благодаря им происходит передача и реализация наследственной информации, и потомки получают те же признаки, что и родители.

Ген — это структурная и функциональная единица наследственности, контролирующая образование какого-либо признака и представляющая собой отрезок молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты.

Причиной наследственных заболеваний являются различные изменения нуклеотидной последовательности генов – мутации, или, согласно современной терминологии, варианты. На основании накопленных знаний их можно разделить на несколько категорий [1].

- Точковые мутации – замены одного нуклеотида в последовательности ДНК на другой. К ним относятся миссенс-мутации (замена нуклеотида, приводящая к замене аминокислоты в последовательности белка), нонсенс-мутации (замена нуклеотида, приводящая к замене аминокислоты на терминирующий кодон), мутации сайта сплайсинга (изменения нуклеотидов в не кодирующих белок регуляторных областях, приводящие к неправильному «сшиванию» экзонов).
- Делеции – выпадения одного или нескольких нуклеотидов.
- Инсерции – вставки одного или нескольких нуклеотидов. Частным случаем инсерции является дупликация – вставка «куска» ДНК, по своему нуклеотидному составу повторяющая существующую последовательность.
- Экспансии – увеличение числа повторов.
- Инверсии – изменение ориентации или переворот части генетического материала без изменения его нуклеотидного состава.

Следует отметить, что делеции и инсерции могут иметь различную протяженность – от одного нуклеотида до целого фрагмента хромосомы, включающего десятки генов. Делеции и инсерции, захватывающие целый экзон гена и более, называют протяженными.

Успехи чтения генетической последовательности привели к тому, что на сегодняшний день медицинское сообщество отказывается от терминов «мутация» и «полиморфизм», обозначающих злокачественное или доброкачественное изменение ДНК, и переходит к понятию «вариант нуклеотидной последовательности» либо просто «вариант». Для вариантов предлагается использовать степени патогенности: доброкачественный, вероятно-доброкачественный, неопределенного значения, вероятно-патогенный, патогенный на основании комбинации критериев патогенности и доброкачественности [2].

После проведения ДНК-диагностики лабораторией выдается заключение. В нем должны быть

Таблица 1. Наследственные заболевания легких (по данным сайта https://www.orpha.net с дополнениями)

Название, коды в Международной классификации болезней 10-го пересмотра	Код в базе данных Orphanet#	Распространенность	Тип наследования	Возраст начала заболевания	Код в базе OMIM	Генетическая диагностика (по данным специальной литературы)
Муковисцидоз (кистозный фиброз): E84.0; E84.1; E84.8; E84.9	586	В Европе средняя распространенность при рождении – 1 : 2 500 населения; средняя распространенность в РФ – 1 : 9 000–10 000 населения	Аутосомно-рецессивный	Все возрасты	219700	3-этапная ДНК-диагностика: 1) поиск частых генетических вариантов в гене *CFTR* (30 шт.) или мультигенная кастомная панель**: поиск мутаций в генах; в 17 генах, ответственных за муковисцидоз, ПЦД, бронхоэктазы и подобные состояния (NGS) [10–13]; 2) расширенный поиск более редких вариантов с использованием секвенирования по Сэнгеру или высокопроизводительного секвенирования генома (MPS/NGS) [13]; 3) поиск последовательностей гена, незначительных по протяженности: нуклеотидные замены, делеции/инсерции методом MLPA (мультиплексная лигазная зондовая амплификация) либо QFMP (количественная флуоресцентная мультиплексная ПЦР) [13]. Пренатальная диагностика [14–16]. Преимплантационное генетическое тестирование [16]
Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД): Q33.8	244	Предполагаемая частота – 1 : 15 000–1 : 30 000 живорожденных	Аутосомно-доминантное или аутосомно-рецессивное или сцепленное с Х-хромосомой рецессивное	Неонатальный	242650, 244400	Анализ наиболее частых патогенных вариантов в конкретном гене (в первую очередь актуально для лиц определенной этнической принадлежности) [17]. Целевое тестирование определенного гена [17, 18]. Генетическая панель диагностических тестов ПЦД [18]. Мультигенная кастомная панель** с использованием секвенирования следующего поколения (NGS). Секвенирование экзома [19].
Дефицит α_1-антитрипсина: E88.0	60	1–5 :10 000 населения	Аутосомно-рецессивный	Все возрасты		Измерение α_1-антитрипсина в плазме крови [20]. Генотипирование гена *SERPINA1* [20]. Секвенирование всего гена SERPINA*1* [20]
Синдром Ослера–Рандю–Вебера (наследственная геморрагическая телеангиэктазия): I78.0	774	≈ 1 : 6 000 населения	Аутосомно-доминантный	Все возрасты	187300, 600376, 601101, 610655, 615506	Анализ генетической последовательности *ACVRL1* и *ENG* [21, 22]. Анализ делеции/дупликации *ACVRL1* и *ENG*, если патогенный вариант не обнаружен [22]. Анализ последовательности *GDF2*, *RASA1* и *EPHB4* может быть рассмотрен для лиц с симптомами, у которых не выявлено патогенного варианта в *ACVRL1, ENG* или *SMAD4* [22] Мультигенная панель [22]. Секвенирование экзома [22]. Пренатальная диагностика / преимплантационное генетическое тестирование [21]
Синдром Бёрта–Хогга–Дьюбе: Q87	122	≈ 1 : 200 000 населения, но точная частота неизвестна	Аутосомно-доминантный	Взрослые, пожилые	135150	Поиск генетических вариантов гена *FLCN*: поиск небольших внутригенных делеций/вставок, а также миссенс-, нонсенс-вариантов и вариантов сайта сплайсинга [23]. Мультигенная панель [23]. Комплексное геномное тестирование, секвенирование экзома, секвенирование генома, ДНК-микрочип) [23]: 1) если известен семейный патогенный вариант *FLCN* – молекулярно-генетическое тестирование для раннего выявления членов семьи из группы риска [23]; 2) пренатальная ДНК-диагностика / преимплантационное генетическое тестирование [23]; 3) генетическое консультирование (включая обсуждение потенциальных рисков для потомства и репродуктивных возможностей) молодых людей, которые страдают орфанными заболваниями или находятся в группе риска [23]
Семейный спонтанный пневмоторакс: J93.0	2903	≈ 5–10 на 100 000 населения, но точная частота неизвестна	Аутосомно-доминантный	Подростковый возраст, взрослые	173600	Поиск генетических вариантов гена *FLCN, FBN1* (синдром Марфана), *COL3A1* (сосудистый синдром Эллерса–Данло), *CBS* (гомоцистинурия), *SERPINA1* (дефицит A1AT) [24]. Поиск выявленной в данной семье точковой мутации у родственника [24]

Таблица 1 (окончание)

Название, коды в Международной классификации болезней 10-го пересмотра	Код в базе данных Orphanet#	Распространенность	Тип наследования	Возраст начала заболевания	Код в базе OMIM	Генетическая диагностика (по данным специальной литературы)
Идиопатический легочный фиброз: J84.9	2032	0,2–94,0 на 100 000 населения в год	Мультигенный/ многофакторный	Взрослые	178500, 616371, 616373, 619611	Измерение длины теломер с помощью проточной цитометрии с флуоресцентной гибридизацией *in situ* (*flow* FISH) [25, 26]. Мультигенная панель, включающая гены, связанные с синдромом коротких теломер (*TERT*, *RTEL1*, *PARN*, *TERC*, *DKC1*, *NAF1*, *ZCCHC8*, *TINF2*), и гены, связанные с метаболизмом сурфактанта (*SFTPA1*, *SFTPA2*, *ABCA3*, *SFTPC*) [25]. Другие гены, ассоциированные с фиброзом легких (*CFTR*, *COPA*, *GBA*, *NF1*, *NKX2-1*, *RNF168*, *SMPD1*, *TMEM173*) [25]. Поиск генетических вариантов гена *MUC5B* [25]. ДНК-диагностика родственников пробанда [25]. Пренатальное и преимплантационное генетическое тестирование [25]
Комплекс туберозного склероза: Q85.1	805	1 : 5 000–10 000 населения	Мультисистемный аутосомно-доминантный	Дети, взрослые	19100, 613254	Анализ нуклеотидных последовательностей и анализ делеции/дупликации генов *TSC1* (кодирующий гамартин) и *TSC2* (кодирующий туберин) [27]. Мультигенная панель (когда диагноз комплекса туберозного склероза не определен) [27]
Легочный альвеолярный микролитиаз: J84.0	60025	Неизвестно	Аутосомно-рецессивный или неизвестное наследование	Все возрасты	265100	Мультигенная панель. Поиск генетических вариантов гена *SLC34A2*. Анализ делеции/дупликации *SLC34A2*
Наследственный легочный альвеолярный протеиноз: J84.0	264675	1 : 1 000 000 населения	Аутосомно-рецессивный	Все возрасты	300770, 614370	Поиск генетических вариантов генов *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*, *CSF2RA*, *CSF2RB*. Анализ делеций/дупликаций
Синдром Германского–Пудлака: E70.3	79430	1 : 500 000 населения	Аутосомно-рецессивный	Неонатальный, младенчество	203300, 608233, 614072, 614073	Поиск генетических вариантов генов *HPS1*, *HPS4*, *HPS3*, *HPS5* и *HPS6*, *AP3B*, *AP3D1*. Мультигенная панель, включающая гены *AP3B1*, *AP3D1*, *BLOC1S3*, *BLOC1S5*, *BLOC1S6*, *DTNBP1*, *HPS1*, *HPS3*, *HPS4*, *HPS5*, *HPS6*. Секвенирование экзома, секвенирование генома [28]
Сурфактантная недостаточность: P22.0	217566	≈ 1 :1 000 000 населения (точная цифра неизвестна)	Аутосомно-рецессивный	Неонатальный возраст, младенчество	610913	Мультигенная панель, включающая гены *ABCA3*, *SMDP4*, *SMDP2*, *CSF2RA*, *SMDP5*, *CSF2RB*. Секвенирование всей кодирующей последовательности генов
Атаксия-телеангиэктазия: G11.3	100	1–9 : 1 000 000 населения	Аутосомно-рецессивный	Младенчество, детство	208900, 208910	Мультигенная панель, включающая варианты гена *ATM* [29]. Поиск патогенных вариантов гена *ATM* [29]
Х-сцепленная агаммаглобулинемия: D80.0	47	От 1 : 350 000 до 1 : 700 000 населения	Сцепленное с Х-хромосомой рецессивное	Детство	300310, 300755	Поиск патогенных вариантов гена *BTK* [29]. Мультигенная панель, включающая варианты гена *BTK* [30]. Комплексное геномное тестирование: секвенирование экзома, секвенирование генома [30]. Поиск выявленной в данной семье точковой мутации у родственника [30]. Пренатальная ДНК-диагностика [30]
Х-сцепленный Иммунодефицит: D84.8	276	≈ 1 : 200 000 населения	Сцепленное с Х-хромосомой рецессивное	Неонатальный	300400	Мультигенная панель иммунодефицита, включающая *IL2RG* [31]. Поиск частых генетических вариантов в гене *IL2RG* [31]. Секвенирование экзома [31]. Поиск выявленной в данной семье точковой мутации у родственника [31]. Пренатальная ДНК-диагностика [31]. Скрининг новорожденных для поиска состояний, характеризующихся тяжелым комбинированным иммунодефицитом [31]
Синдром Вильямса–Кемпбелла: Q33.4	411501	Точно неизвестно	Неизвестно	Дети, взрослые	211450	Диагноз ставится путем исключения других заболеваний с бронхоэктазами и проведения компьютерной томографии органов грудной клетки. Генетические тесты не разработаны

Примечание: * – приведены наиболее часто встречающиеся заболевания; ** – мультигенная кастомная панель разработана в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», включает в себя гены первичной цилиарной дискинезии, на долю которых приходится ≥ 3% случаев (*CCDC39* (4–9%), *CCDC40* (3–4%), *CCDC103* (<4%), *DNAH5* (15-29%), *DNAH11* (6–9%), *DNAI1* (2–10%), *SPAG1* (< 4%), *ZMYND10* (< 2–4%)), а также гены муковисцидоза (*CFTR*), бронхоэктазов с повышенным содержанием хлоридов пота или без него (*SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G),* изолированного гиперхлоргидроза (*CA12*), синдрома Швахмана–Даймонда (*SBDS, DNAJC21, EFL1, SRP54).*

указаны ген или конкретные мутации одного или нескольких генов, исследованных у пробанда, а также метод исследования и результат диагностики. Результатом диагностики может быть наличие или отсутствие изменений нуклеотидной последовательности.

Мутация является необходимой и достаточной причиной моногенной болезни. Ее выявление у пробанда является однозначным подтверждением клинического диагноза на молекулярном уровне и дает возможность для проведения пренатальной диагностики и диагностики носительства у членов семьи. Для подтверждения диагноза аутосомно-рецессивного заболевания необходимо выявление мутаций на обеих хромосомах в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии. Использование методов поиска известных мутаций не всегда позволяет детектировать обе мутации. В этом случае требуется анализ всего гена. Однако в ряде случаев типичная клиническая картина и наличие биохимических изменений позволяют верифицировать диагноз без поиска второй мутации. Отсутствие детектированной второй мутации у пробанда при аутосомно-рецессивном заболевании снижает точность пренатальной ДНК-диагностики, поскольку возникает необходимость использовать косвенные методы для определения наследования поврежденной хромосомы с неидентифицированной мутацией.

Термин «вариант с неизвестной патогенностью» применяется при обнаружении в генотипе пробанда ранее не описанного изменения нуклеотидной последовательности. Чтобы определить статус этого изменения, надо провести дополнительные исследования: популяционный анализ частот замены, исследование сегрегации данной замены в семье, функциональный анализ замены с использованием биоинформационных методов и/или модельных систем.

Все детектированные варианты указываются в заключении в соответствии с международной номенклатурой. Изменение может быть записано с использованием последовательности кодирующей ДНК, например: c.23G>C, что означает «в положении 23 кодирующей ДНК гена произошла замена гуанина на цитозин», или c.92_94delGAC – «в положении 92–94 кодирующей ДНК произошло выпадение 3 нуклеотидов». Если обнаруженный вариант приводит к аминокислотной замене в белковой последовательности, то изменение может быть записано с использованием последовательности протеина: p.Trp26Cys – «в положении 26 протеина произошла замена аминокислоты триптофан на цистеин». В некоторых случаях для удобства генетиков название мутации, соответствующее номенклатуре, может сопровождаться ее традиционным названием.

При отсутствии изменений нуклеотидной последовательности не следует исключать генетическую природу заболевания у пробанда, так как: 1) в гене может быть мутация, не детектируемая использованным методом или не попавшая в систему детектируемых наиболее частых мутаций; 2) мутация может лежать в далеких от кодирующих последовательностей, неисследованных регуляторных областях гена; 3) вследствие генетической гетерогенности наследственных болезней мутация, ответственная за данный клинический фенотип, локализуется в другом гене [3].

Типы наследования

Существуют несколько типов, по которым могут наследоваться изменения нуклеотидной последовательности [4].

Аутосомно-доминантный тип наследования: генетически обусловленная болезнь проявляется в том случае, если у человека есть хотя бы одна мутация лишь на одной из пар гомологичных хромосом, мутированный ген не расположен на половых (X и Y) хромосомах. К этому типу относится редкая форма первичной цилиарной дискинезии (ПЦД) с гетерозиготным патогенным вариантом в гене *FOXJ1* при доминантном типе наследования [5]. При доминантных заболеваниях патогенные варианты не всегда наследуются от больного родителя, а могут возникать *de novo* в одной или нескольких половых клетках одного из родителей.

Аутосомно-рецессивный тип наследования: для развития болезни необходимо, чтобы оба родителя передали ребенку хромосому с патогенным генетическим вариантом (мутацией), при этом сами родители здоровы из-за наличия второй нормальной копии гена. Такой тип наследования описан при муковисцидозе [6].

X-сцепленное рецессивное наследование: мутированный ген находится на X-хромосоме. Болезнь проявляется только в случае, если другой X-хромосомы с нормальной копией того же гена у человека нет. Мужчина с рецессивным заболеванием, связанным с X-хромосомой, передаст свою Y-хромосому без генетического дефекта сыновьям, и ни одного из них этой патологии не будет. Если же он передаст свою X-хромосому (с дефектным геном) дочерям, то все они будут носителями патогенного варианта, но сами останутся здоровыми – или же у них проявятся легкие признаки заболевания. Однако они могут передать мутированный ген своим детям. Нормальная копия обычно компенсирует дефектную копию в женском организме, в отличие от мужчин, у которых только одна X-хромосома. Такой тип наследования может иметь место при ПЦД с гемизиготным патогенным вариантом в генах *RPGR*, *PIH1D3 и OFD1* у мужчин [5].

Стратегия и методы ДНК-диагностики

Стратегия диагностики наследственных заболеваний включает несколько этапов.

1. Клиническая гипотеза – клинический диагноз заболевания / подозрение на заболевание.

2. Биохимическая и/или функциональная диагностика. Выявление дисфункции белка посредством оценки его количества и/или активности, например проведение потовой пробы при муковисцидозе или определение сывороточного уровня α_1-антитрипсина при его дефиците.
3. Выяснение природы заболевания на уровне генов.

Материалом для поведения ДНК-диагностики являются нуклеиновые кислоты ДНК и РНК, выделенные из ядерных клеток. Наилучшим материалом для исследования является цельная кровь в пробирке с антикоагулянтом или высушенная на фильтровальной бумаге. В связи с тем, что некоторые химические элементы ингибируют работу фермента ДНК-полимеразы, для проведения ДНК-исследования подходят только антикоагулянты этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) или цитрат натрия. Кроме того, ингибировать полимеразную цепную реакцию (ПЦР) может большое количество чужеродной ДНК, например бактериальной. Выделение ДНК проводят различными методами в зависимости от типа предоставленного материала и метода молекулярно-генетического анализа, планируемого для исследования [4].

В зависимости от цели проведения анализа различают различные **типы ДНК-диагностики**:

1) подтверждающая (подтверждение или уточнение диагноза). ДНК диагностика является подтверждающей в ходе неонатального скрининга на муковисцидоз;
2) пресимптоматическая (исследование родственников пробанда не имеющих симптомов или новорожденных выявленных в рамках неонатального скрининга, например при муковисцидозе, но попадающих в группу риска по данной патологии);
3) диагностика носительства (для родственников пациентов и для пар, планирующих деторождение);
4) преимплантационная диагностика (исследование клеток эмбриона в рамках процедуры экстракорпорального оплодотворения с целью отбора зародышей, не несущих мутантный ген);
5) пренатальная диагностика (определение статуса плода на ранних сроках беременности);
6) скрининговые программы.

Кроме того, исследования ДНК могут быть применены для определения чувствительности либо противопоказаний к лекарственной терапии (фармакогенетика), идентификации личности, определения родства [7].

В диагностике наследственных заболеваний применяются различные методы. Выбор зависит от генетической гетерогенности патологии, частоты болезни, типов мутаций, характерных для конкретного гена. Для поиска частых мутаций может использоваться ПЦР в режиме реального времени или ПЦР с анализом длин амплифицированных фрагментов, для анализа отдельных генов – секвенирование по Сэнгеру. Если же нужно охватить большой участок генома, то для чтения нуклеотидной последовательности необходимо использовать методы высокопроизводительного (ВПС, или NGS) панельного, экзомного либо полногеномного секвенирования. Основное преимущество ВПС заключается в том, что несколько генов могут быть секвенированы одновременно. Это существенно снижает затраты на секвенирование и генетическое тестирование и позволяет создавать панели ДНК-зондов для нескольких генов, мутации в которых могут приводить к клинически сходным заболеваниям [8, 9]. Для поиска протяженных делеций и дупликаций применяют методы количественного анализа: количественную мультиплексную лигазную реакцию (MLPA), хромосомный микроматричный анализ (ХМА).

Каждый применяемый в диагностике метод (табл. 2) имеет свои возможности и ограничения. Разработка протоколов ДНК-диагностики базируется на знаниях о спектрах мутаций. Так, регистр пациентов с муковисцидозом позволил определить спектр частых мутаций для 1-го этапа ДНК-диагностики [10].

Все методы ДНК-диагностики можно разделить на качественные и количественные. Качественные методы позволяют выявить точковые изменения нуклеотидной последовательности, короткие делеции и инсерции, а также протяженные делеции генов, имеющих в геноме одну копию (гены, локализующиеся на половых хромосомах мужчин). К таким методам относятся анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, анализ полиморфизма длин амплификационных фрагментов, прямое автоматическое секвенирование и др. Определить число копий гена в геноме можно с помощью блот-гибридизации, ПЦР в режиме реального времени, количественной мультиплексной лигазной реакции.

В настоящее время существует несколько клинико-диагностических лабораторий, предлагающих NGS-панели нескольких генов как для легочных, так и для других заболеваний, с различной стоимостью и временем обработки от 14 дней до 8 недель. Эти панели могут быть основаны на экзомной платформе, что означает секвенирование всего экзома, но извлекаются данные только для интересующих генов. Преимущество такого подхода заключается в том, что если есть подозрение на роль дополнительных генов, которые изначально не исследовались, или обнаруживаются новые гены, способные привести к интересующему фенотипу, то необходимо просто извлечь соответствующие данные для этого пациента, а не выполнять дополнительное секвенирование. Таким образом, сокращаются затраты и время, необходимые для получения результатов. Создание мультигенных панелей является перспективным для диагностики редких заболеваний легких, в т. ч. раннего возраста.

В настоящее время разработана следующая этапность ДНК-диагностики для орфанных заболеваний:

Таблица 2. Использование методов ДНК-диагностики

Характеристика	Название метода	Точковые мутации	Делеции/ дупликации	Протяженные делеции/ дупликации	Экспансия
Мутация известна	ПДАФ (полиморфизм длин амплификационных фрагментов)	–	+	–	+
	ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов)	+	–	–	–
	MLPA (мультиплексная лигазозависимая амплификация)	+	+	+	–
	Фрагментарный анализ	+	+	+	+
	Real-time ПЦР (ПЦР в реальном времени)	+	+	–/+	+
Мутация неизвестна, положение известно	Секвенирование по Сенгеру	+	+	–	–
Мутация неизвестна, положение неизвестно	Панель генов	+	+	–	–
	«Клинический» экзом				
	Экзом	+	+	–	–

1. Исследование частых мутаций: рекомендовано использовать данные о частых мутациях, характерных для конкретной популяции.
2. Если найдена 1 мутация – секвенирование гена по Сэнгеру либо в составе ВПС панели.
3. Поиск протяженных делеций/дупликаций методами анализа числа копий (мультиплексная лигазная реакция, хромосомный микроматричный анализ).

Данный алгоритм хорошо зарекомендовал себя при муковисцидозе. Для диагностики ПЦД, частота которой в РФ неизвестна, а причиной могут быть > 45 генов, рекомендуется секвенирование экзома.

Генетическая диагностика наследственных заболевания легких, основанная на данных специальной литературы, приведена в табл. 1.

Таким образом, в настоящее время разработана ДНК-диагностика для ряда наследственных заболеваний легких, что, несомненно, скажется на понимании течения этих патологических состояний и позволит их диагностировать.

Литература

1. Байдакова Галина Викторовна и др. Наследственные болезни: национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.

2. Robert C. Green и др., «ACMG Recommendations for Reporting of Incidental Findings in Clinical Exome and Genome Sequencing», Genetics in Medicine 15, вып. 7 (1 июль 2013 г.): 565–74, https://doi.org/10.1038/gim.2013.73;

3. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика 2019;18(2): 3-23. https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23

4. Асанов А.Ю., Байдакова Г.В., Балановская Е.В. и др. Медицинская генетика. М.: ГЭОТАР-Медиа. https://doi.org/10.33029/ 9704-6307-9-GEN-2022-1-896.

5. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. Пульмонология. 2022; 32(4): 517-538. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-517-538.

6. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И. Монография муковисцидоз. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медпрактика, 2021.

7. Поляков А.В., Щагина О.А. Генетическая гетерогенность менделирующих заболеваний и ДНК-диагностика. Медицинская генетика 2016; 15 (2): 3–9.

8. Аникаев А.Ю., Ломоносов А.М. Применение секвенирования нового поколения (NGS) в клинической практике. Лабораторная служба 2014; 3(1): 32–36.

9. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015; 17(5): 405–424. DOI:10.1038/gim.2015.30.

10. Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (утв. Минздравом России). Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf.

11. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Боргес; 2016. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf.

12. Castellani C., Cuppens H., Macek M.Jr. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. J. Cyst. Fibros. 2008; 7 (3): 179–196. DOI: 10.1016/j. jcf.2008.03.009.

13. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015; 17 (5): 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

14. Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Биохимические и молекулярно- генетические основы патогенеза муковисцидоза. СПб: Интермедика; 2002.

15. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.С. Баранова. 2-е изд. М.: Медпресс-информ; 2007. Доступно на: https://akusher lib.ru/ wp content/ uploads/2018/11/Prenatalnaya diagnostika nasledstven nyh i vrozhdennyh boleznej.pdf.

16. Harper J.C., Wilton L., Traeger-Synodinos J. et al. The ESHRE PGD Consortium: 10 years of data collection. Hum. Reprod. Update. 2012; 18 (3): 234–247. DOI: 10.1093/humupd/dmr052.

17. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015; 17 (5): 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

18. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T. et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. Pediatr. Pulmonol. 2016; 51 (2): 115–132. DOI: 10.1002/ppul.23304.

19. Knowles M.R., Daniels L.A., Davis S.D. et al. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 188 (8): 913–922. DOI: 10.1164/rccm.201301-0059CI.

20. Miravitlles M., Dirksen A., Ferrarotti I. et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α1-antitrypsin deficiency. Eur. Respir. J. 2017; 50 (5): 1700610. DOI: 10.1183/13993003.00610-2017.

21. Faughnan M.E., Mager J.J., Hetts S.W. et al. Second International Guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Ann. Intern. Med. 2020; 173 (12): 989–1001. DOI: 10.7326/M20-1443.

22. McDonald J., Stevenson D.A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. [Updated: 2021]. In: Adam M.P. Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington; 2000. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1351.

23. Sattler E.C., Steinlein O.K. Birt-Hogg-Dubé syndrome. [Updat- ed: 2020]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1522.

24. Boone P.M., Scott R.M., Marciniak S.J. et al. The genetics of pneumothorax. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019; 199 (11): 1344–1357. DOI: 10.1164/rccm.201807-1212CI.

25. Garcia C.K., Talbert J.L. Pulmonary fibrosis predisposition overview. [Updated: 2022]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1230.

26. Kropski J.A., Young L.R., Cogan J.D. et al. Genetic evaluation and testing of patients and families with idiopathic pulmonary fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2017; 195 (11): 1423–1428. DOI: 10.1164/rccm.201609-1820.

27. Northrup H., Koenig M.K., Pearson D.A., Au K.S. Tuberous scle- rosis complex. [Updated: 2021]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220.

28. Huizing M., Malicdan M.C.V., Gochuico B.R., Gahl W.A. Her- mansky-Pudlak syndrome. [Updated: 2021]. In: Adam M.P., Ev- erman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1287.

29. Gatti R., Perlman S. Ataxia-telangiectasia. [Updated: 2016]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26468.

30. Smith C.E., Berglöf A. X-linked agammaglobulinemia. [Updat- ed: 2016]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washing- ton; 1993–2023. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/ NBK1453.

31. Allenspach E.J., Rawlings D.J., Petrovic A. et al. X-linked severe combined immunodeficiency. [Updated: 2021]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M. et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2023. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1410.

Информация об авторах

Кондратьева Елена Ивановна – д. м. н., профессор, врач высшей категории; зав. научно-клиническим отделом муковисцидоза, зав. кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; зам. директора по науке ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области; тел.: (916) 255-33-85; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: *http://orcid.org/0000-0001-6395-0407*)

Щагина Ольга Анатольевна – к. м. н., зав. лабораторией молекулярно-генетической диагностики № 1, ведущий научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики, доцент кафедры молекулярной генетики и биоинформатики Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; тел.: (903) 581-28-57; e-mail: schagina@med-gen.ru (ORCID: *http://orcid.org/0000-0003-4905-1303*)

РАЗДЕЛ 6

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-482-507

ГЛАВА 1. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ: ИЗМЕРЕНИЕ ВЕНТИЛЯЦИОННОЙ ФУНКЦИИ

З.Р. Айсанов, А.В. Черняк, Ю.М. Перельман, Е.Н. Калманова, С.Ю. Чикина, Г.В. Неклюдова, Ж.К. Науменко, А.Г. Приходько

CHAPTER 1. FUNCTIONAL TESTS IN PULMONOLOGY: MEASUREMENT OF PULMONARY VENTILATION FUNCTION

Zaurbek R. Aisanov, Alexander V. Cherniak, Juliy M. Perel'man, Elena N. Kalmanova, Svetlana Yu. Chikina, Galina V. Nekludova, Zhanna K. Naumenko, Anna G. Prikhodko

Спирометрия

Впервые спирометрия была предложен в 1846 г. *J. Hutchinson* [1]. На сегодняшний день это самый простой и распространенный метод функциональной диагностики, который можно рассматривать как первый, начальный, этап в диагностике вентиляционных нарушений. Он предназначен для измерения легочных объемов при различных дыхательных маневрах, как спокойных, так и форсированных.

Спирометрические данные позволяют выяснить, существуют ли нарушения вентиляционной функции, и, если таковые имеются, – определить тип нарушений (обструктивный, рестриктивный или смешанный). На основании данных одной только спирометрии невозможно установить диагноз, так как устанавливаемые функциональные нарушения не являются специфическими. Однако спирометрические показатели, как правило, обладают хорошей воспроизводимостью, что позволяет мониторировать течение заболевания. Кроме того, на основании результатов теста возможно определить степень заболевания: например, для оценки тяжести хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) рекомендуют использовать объем форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) [2], бронхиальной астмы (БА) – $ОФВ_1$ и пиковую объемную скорость выдоха ($ПОС_{выд.}$, в англоязычной литературе – PEF) [3]). Кроме того, на основании спирометрии оценивают операбельность пациента [4–12].

Таким образом, спирометрия позволяет:

1) выявить обструктивные и рестриктивные нарушения вентиляции либо экстраторакальную обструкцию верхних дыхательных путей;
2) установить причину респираторных симптомов (хронического кашля, одышки, хрипов, стридора);
3) определить причины изменений газообмена (гипоксемии, гиперкапнии) и других лабораторных показателей (например, полицитемии и др.);
4) оценить риск оперативного лечения;
5) сделать выводы о физическом статусе пациента;
6) отследить динамику бронхиальной обструкции, особенно при БА и ХОБЛ;
7) мониторировать динамику рестриктивных нарушений у больных с фиброзирующим альвеолитом и патологией нервно-мышечного аппарата;
8) оценить эффективность лечения бронхолегочной патологии;
9) объективно рассмотреть субъективные жалобы при профессиональной патологии либо заболеваниях, связанных с воздействиями окружающей среды.

Метод прост и безопасен, поэтому абсолютных противопоказаний не существует. Однако маневр форсированного выдоха следует выполнять с осторожностью:

1) при пневмотораксе;
2) в первые 2 нед. после острого инфаркта миокарда, после глазных операций и операций на брюшной полости;
3) выраженном продолжающемся кровохарканье;
4) тяжелой БА;
5) подозрении на активный туберкулез либо другие заболевания, передаваемые воздушно-капельным путем.

Объем легких можно измерить 2 способами. В первом случае непосредственно измеряются объем вдыхаемого или выдыхаемого воздуха и время. Строится график зависимости объема легких от времени – кривая «объем–время», или спирограмма (рис. 1А). В другом случае измеряются поток и время. Объем рассчитывают, умножая поток на время. Строится график зависимости объемной скорости потока от объема легких – кривая «поток–объем» (рис. 1Б). Таким образом, обе кривые отражают одинаковые параметры: интегральное выражение скорости воздушного потока дает объем, который, в свою очередь, можно представить как функцию времени. И наоборот, объем выдыхаемого воздуха можно дифференцировать относительно времени, чтобы определить скорость потока. Современные спирометры по своей сути являются пневмотахоме-

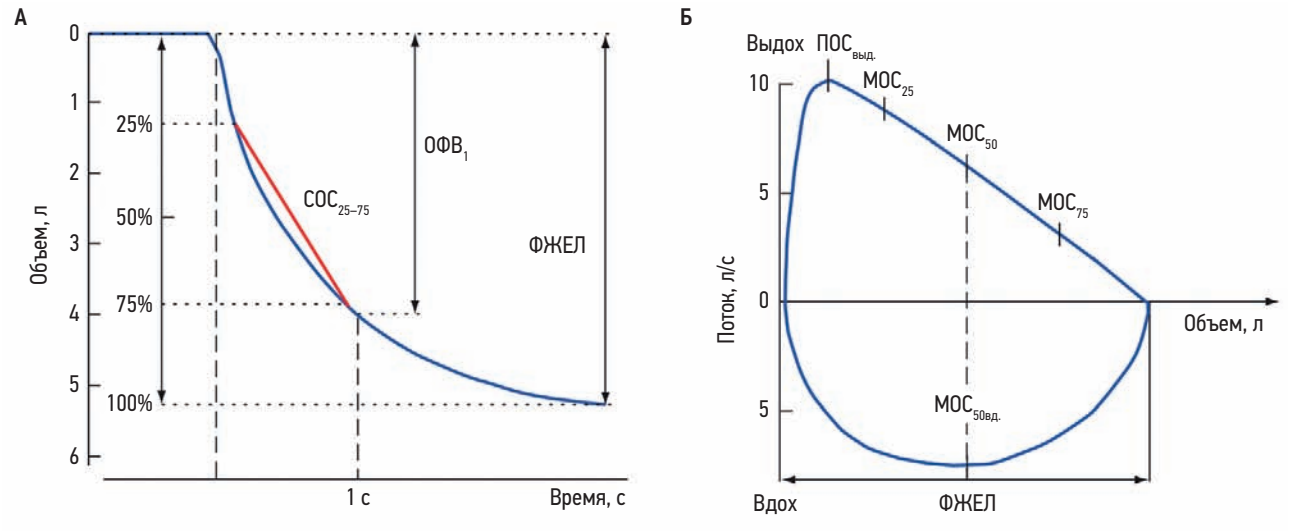


Рис. 1. Исследование функции внешнего дыхания в маневре форсированного выдоха: А – спирограмма форсированного выдоха; Б – нормальная петля «поток–объем», полученная при максимальных вдохе и выдохе
Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; $СОС_{25–75}$ – средняя объемная скорость выдоха на уровне 25–75% ФЖЕЛ; $ПОС_{выд.}$ – пиковая объемная скорость выдоха (10,3 л/с); $МОС_{25}$, $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$ – максимальные объемные скорости выдоха на уровне соответственно 25, 50 и 75% объема ФЖЕЛ (8,8; 6,3 и 3,1 л/с); $МОС_{50вд.}$ – максимальная объемная скорость при вдохе 50% ФЖЕЛ (7,5 л/с). Обычно $МОС_{50вд.}$ в 1,5 раза больше $МОС_{50выд.}$.

трами и позволяют оценивать основные параметры (объем, поток и время) и их взаимосвязь с помощью кривых «поток–объем» и «объем–время».

Для корректной интерпретации результатов спирометрии врач должен быть уверен в том, что исследование проведено правильно. Разработаны критерии, позволяющие оценить правильность выполненного исследования [13–15]. Неправильное выполнение маневра форсированного выдоха – основная причина вариабельности результатов теста.

Интерпретация результатов спирометрии основывается на отклонении полученных величин от должных значений. Существуют различные таблицы и формулы для расчета таких величин. Наилучшие показатели можно получить у здоровых некурящих лиц. В европейских странах наибольшее распространение получили должные величины Европейского сообщества угля и стали (*European Coal and Steel Community* – ECSC), зависящие от антропометрических параметров (в основном от роста), пола, возраста, расы [15]. Чем выше человек, тем больше размеры его легких и протяженность дыхательных путей; следовательно, максимальная экспираторная скорость будет больше. У женщин объем легких меньше, чем у мужчин такого же роста. С возрастом легочная ткань начинает терять эластичность, и в результате снижаются объем и скорость выдоха. Вместе с тем следует принимать во внимание индивидуальные вариации нормы. Например, легочные заболевания могут возникать у людей с исходными объемными и потоковыми показателями выше среднего уровня, и, несмотря на снижение на фоне заболевания относительно исходного уровня, значения этих параметров по-прежнему могут оставаться в пределах, нормальных для популяции в целом.

Исследование легочных объемов, как уже упоминалось выше, можно проводить при спокойном и при форсированном дыхании. С помощью маневра форсированного выдоха измеряют форсированую жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) и показатели объемной скорости воздушного потока: $ОФВ_1$; отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ; среднюю объемную скорость выдоха на уровне 25–75% ФЖЕЛ – $СОС_{25–75}$; максимальные объемные скорости (МОС) выдоха на уровне 25, 50 и 75% ФЖЕЛ; пиковую объемную скорость выдоха – $ПОС_{выд.}$. Из всех показателей наиболее важным является максимальный объем воздуха, который человек может выдохнуть за первую секунду маневра ФЖЕЛ, – $ОФВ_1$. Он более или менее независим от усилия, приложенного во время маневра выдоха, и отражает свойства легких и дыхательных путей. $ОФВ_1$ – наиболее хорошо воспроизводимый, часто используемый и самый информативный параметр спирометрии.

При тяжелых обструктивных заболеваниях легких время выдоха может превышать 15–20 с, а экспираторный поток в конце маневра может быть настолько мал, что спирометр с трудом воспринимает его. Выполнение длительного форсированного выдоха может быть затруднительным и вызывать неприятные ощущения у пациента. Во избежание этих явлений вместо ФЖЕЛ в последнее время используют показатель $ОФВ_6$ – объем воздуха, выдыхаемого за 6 с. У здоровых лиц $ОФВ_6$ не намного меньше ФЖЕЛ. Кроме того, $ОФВ_6$ лучше воспроизводим, чем ФЖЕЛ. Отношение $ОФВ_1$/$ОФВ_6$ отражает степень ограничения воздушного экспираторного потока и позволяет прогнозировать снижение $ОФВ_1$ у курильщиков [16, 17]. В отличие от маневра ФЖЕЛ, более короткий маневр $ОФВ_6$,

не требующий достижения плато на кривой «объем–время», снижает риск развития синкопальных состояний у тяжелых больных во время исследования и уменьшает утомляемость как пациента, так и функционалиста. Вместе с тем должные величины $ОФВ_6$ не вполне разработаны, поэтому пока рекомендуется по-прежнему оперировать традиционным ФЖЕЛ.

Важный спирометрический показатель – отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, которое обычно выражается в процентах и является модификацией индекса Тиффно ($ОФВ_1$/$ЖЕЛ_{вд.}$, где $ЖЕЛ_{вд.}$ – максимальный объем воздуха, который можно вдохнуть после полного спокойного выдоха). Объем воздуха, выдыхаемый за 1-ю с, представляет собой достаточно постоянную долю ФЖЕЛ, независимо от размера легких. У здорового человека $ОФВ_1$/ФЖЕЛ составляет 75–85%, но с возрастом скорость выдоха снижается в большей степени, чем объем легких, и отношение несколько уменьшается. У детей, наоборот, скорость воздушных потоков высокая, поэтому $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, как правило, выше – около 90%. При обструктивных нарушениях $ОФВ_1$/ФЖЕЛ падает, поскольку $ОФВ_1$ снижается соответственно тяжести обструкции. ФЖЕЛ при этом также снижается, но, как правило, в меньшей степени. При легочной рестрикции без обструктивных изменений $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ снижаются пропорционально, следовательно, их соотношение будет в пределах нормальных величин или даже немного выше. Таким образом, при необходимости дифференцировать обструктивные и рестриктивные нарушения оценивают соотношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ.

При форсированной спирометрии можно измерить $СОС_{25–75}$. Некоторые исследователи считают, что этот параметр более чувствителен, чем $ОФВ_1$, в диагностике ранних стадий бронхиальной обструкции [18], однако он имеет более широкий диапазон нормальных значений [19].

Показатели МОС экспираторного потока – $МОС_{25}$, $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$ на уровне ФЖЕЛ 25, 50 и 75% соответственно – не обладают высокой воспроизводимостью, подвержены инструментальной ошибке и зависят от приложенного экспираторного усилия [20], поэтому не играют существенной роли в определении типа и тяжести нарушений легочной вентиляции [15].

$ПОС_{выд.}$, которая также называется максимальной экспираторной скоростью, – показатель, который измеряется в течение короткого отрезка времени сразу после начала выдоха. $ПОС_{выд.}$ больше, чем другие параметры, зависит от усилия пациента, которое в начале экспираторного маневра должно быть максимальным для получения воспроизводимых данных [21]. Существуют недорогие портативные приборы (пикфлоуметры) для измерения $ПОС_{выд.}$ в домашних условиях и самоконтроля пациентами своего состояния, что получило широкое распространение у больных БА [22].

Кривая «поток–объем»

Согласно данным литературы [15, 21, 23] и нашему собственному опыту, представление результатов спирометрии в виде кривой «поток–объем» является наиболее простым для интерпретации и наиболее информативным, поскольку максимальный поток зависит от механических свойств легочной ткани.

При форсированном выдохе у любого человека существует ограничение максимальной скорости. Ограничение экспираторного потока достигается при умеренном усилии, и дальнейшее повышение последнего увеличивает скорость потока выдыхаемого воздуха только в начальной четверти ФЖЕЛ. При низком и среднем объеме легких увеличение усилия не дает прироста потока. Таким образом, после достижения пика ($ПОС_{выд.}$) каждая точка оставшейся части кривой определяет тот максимальный поток, который может быть достигнут при данном объеме легких (рис. 6А). После выдоха 10–15% ФЖЕЛ максимальная скорость выдоха имеет ограничение, т.е. не может превысить определенного уровня. В отличие от выдоха, во время вдоха большее инспираторное усилие вызывает больший поток при всех уровнях ФЖЕЛ. У каждого человека кривая «поток– объем» уникальна, и поскольку она определяет максимальную скорость выдоха, то обладает высокой воспроизводимостью у одного и того же человека.

Легочной ткани присуща эластичность, которая является основной силой, заставляющей воздух при выдохе выходить из легких. Эластичность также играет большую роль в поддержании просвета бронхов (рис. 2). При форсированном выдохе по мере

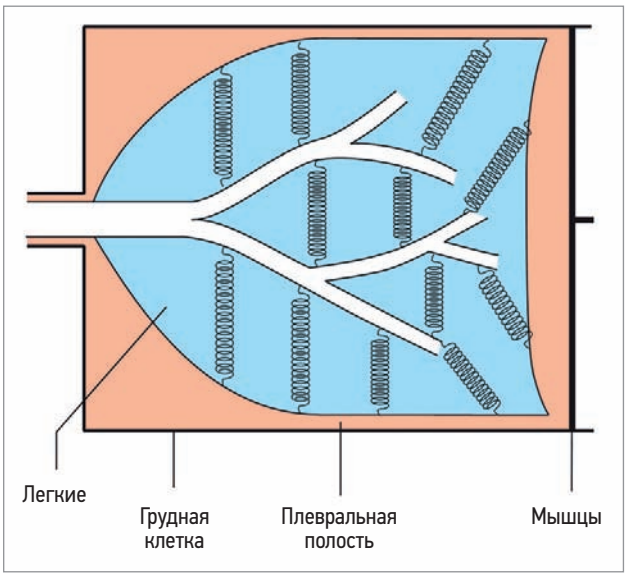


Рис. 2. Упрощенная модель легких
Примечание: легкие находятся в грудной клетке, объем которой изменяется вследствие движения поршня (дыхательных мышц). При сокращении диафрагмы грудная клетка увеличивается в объеме, воздух заходит в легкие. Во время выдоха объем грудной клетки уменьшается и воздух покидает легкие через трахею. Легкие обладают эластичностью, которая определяет скорость выдоха и поддерживает бронхи открытыми. При форсированном выдохе динамическая компрессия дыхательных путей вызывает их сужение.

уменьшения внутрилегочного объема нарастает динамическая компрессия дыхательных путей, что вызывает их критическое сужение и ограничивает скорость воздушного потока. Таким образом, максимальная скорость экспираторного потока определяется следующими характеристиками легочной ткани: 1) эластичность, которая обеспечивает прохождение воздуха по дыхательным путям и поддерживает просвет бронхов открытыми; 2) диаметр бронхов; 3) сопротивление дыхательных путей воздушному потоку.

Предшествующий маневру ФЖЕЛ вдох оказывает существенное влияние на экспираторные скоростные показатели. Для получения наилучших результатов исследования необходимо после спокойного выдоха сделать максимально глубокий вдох и сразу же после этого без паузы выдохнуть весь воздух с максимальным усилием. Это позволяет получить максимальные экспираторные потоки (пауза на высоте вдоха может вызвать «стрессовое расслабление» со снижением эластической тяги и увеличением растяжимости дыхательных путей, что ведет к уменьшению скорости выдоха).

Кривая «поток–объем» имеет следующие характеристики.

- Экспираторная и инспираторная петли различаются по своей форме.
- При экспираторном маневре сразу после быстрого подъема начинается линейное снижение скорости потока вплоть до окончания выдоха, поэтому экспираторная кривая «поток–объем» обычно имеет форму почти прямоугольного треугольника, основанием которого является ФЖЕЛ, а вершина соответствует $ПОС_{выд.}$. Начальная часть экспираторной кривой (25–33% ФЖЕЛ) в большей степени зависит от прилагаемого пациентом мышечного усилия, а не от механических свойств легких. После достижения пика выдоха скорость потока плавно снижается и становится нулевой при достижении остаточного объема легких (ООЛ). Эта часть кривой не зависит от усилий пациента и обладает высокой воспроизводимостью. При заболеваниях органов дыхания изменения механических свойств легких приводят к изменению формы кривой. У людей старше 30 лет и при заболеваниях органов дыхания по мере завершения выдоха происходит закрытие мелких дыхательных путей. В таком случае ООЛ определяется как объем закрытия, поэтому поток прогрессивно снижается до достижения этого уровня. У людей молодого возраста, а также у пациентов с ограниченным расширением грудной клетки ООЛ определяется ригидностью грудной стенки, что ограничивает максимальный экспираторный поток. В этом случае в конце выдоха можно наблюдать резкое снижение потока.
- Во время вдоха инспираторный поток зависит от приложенного усилия. Инспираторная кривая «поток–объем» является симметричной: максимальный инспираторный поток достигается приблизительно в средней точке кривой. Измерение максимальных инспираторных потоков не получило широкого распространения, однако качественный анализ инспираторной и экспираторной кривых «поток–объем» позволяет выявить изолированную обструкцию верхних дыхательных путей. Спирограммы, соответствующие этим поражениям, далеко не так информативны для диагностики, как кривая «поток–объем».

Обструктивный тип вентиляционных нарушений

Ранними признаками обструктивных нарушений вентиляции у пациентов без клинических проявлений, возможно, могут служить изменение формы экспираторной кривой «поток–объем» и снижение скоростных показателей, измеренных при низких легочных объемах во время теста ФЖЕЛ ($СОС_{25–75}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$) [24], однако в настоящее время не существует убедительных доказательств в пользу таких корреляционных связей [18, 25]. Более того, значительная вариабельность показателей затрудняет интерпретацию индивидуальных отклонений от должных значений [26].

При обструктивных нарушениях происходит снижение экспираторных потоков и кривая пациента располагается под должной кривой (рис. 3Б). Кроме того, обычное линейное снижение скорости потока на кривой «поток–объем» нарушается, нисходящее колено кривой «поток–объем» приобретает вогнутую форму. Нарушение линейности нижней половины кривой «поток–объем» является характерной чертой обструктивных нарушений вентиляции и предполагает наличие бронхиальной обструкции, даже когда ФЖЕЛ, $ОФВ_1$ и $ОФВ_1$/ФЖЕЛ не выходят за пределы нормальных значений. Выраженность нарушения формы кривой зависит как от тяжести обструктивных нарушений, так и от нозологической формы.

Важную клиническую информацию можно получить при сравнении кривой «поток–объем» при спокойном дыхании с максимальной кривой «поток–объем» (рис. 4). В 1961 г. *R.E. Hyatt* предложил этот метод для оценки ограничения потока при спокойном дыхании [27]. При наличии ограничения потока объемная скорость при спокойном выдохе равна или превышает объемную скорость, полученную при выполнении маневра ФЖЕЛ (рис. 4Б, В), что приводит к снижению вентиляционного резерва и гиперинфляции.

В некоторых случаях возможна парадоксальная ситуация, когда поток при спокойном дыхании превышает поток при форсированном выдохе (рис. 4В). Возможной причиной такого феномена является потеря легкими эластической отдачи и уменьшение сил, поддерживающих просвет дыхательных путей. Такая ситуация может наблюдаться при резко выраженных обструктивных нарушениях, эмфиземе.

При сравнении кривой спокойного выдоха и кривой ФЖЕЛ по графику можно определить резервный

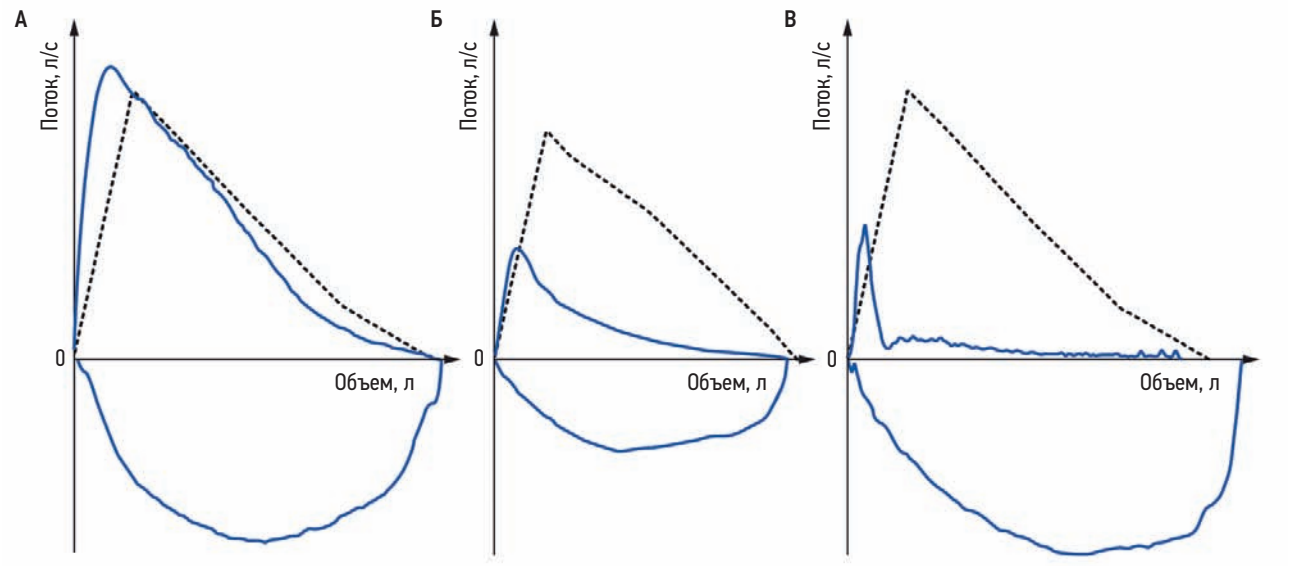


Рис. 3. Кривые «поток–объем» у больных с обструктивными заболеваниями органов дыхания: А, Б – бронхиальная астма; В – эмфизема легких

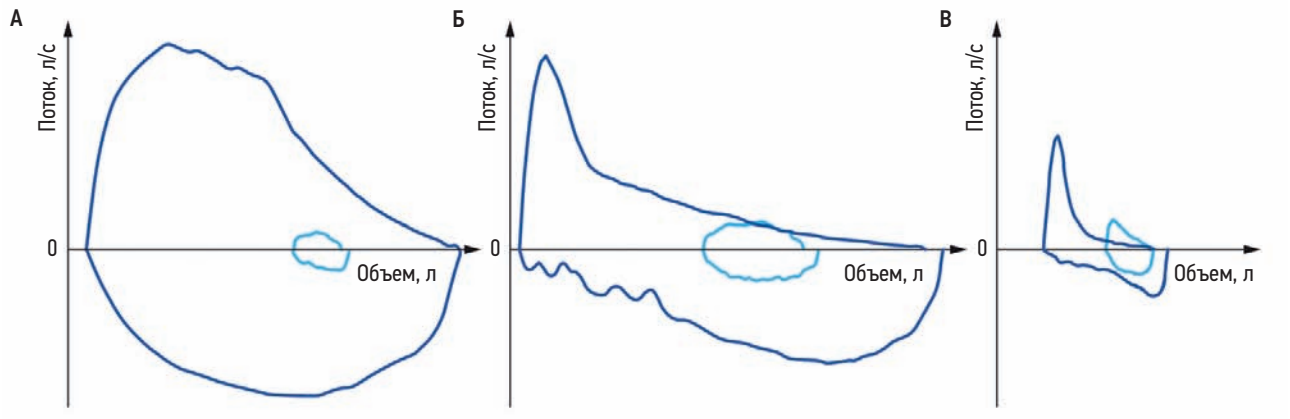


Рис. 4. Сравнение максимальной кривой «поток–объем» и кривой «поток–объем», позволяющее выделить следующие варианты: А – поток в покое не превышает максимальный поток (1-й тип); Б – потоки равны (2-й тип); В – поток в покое превышает максимальный поток (3-й тип)
Примечание: пациенты с 1-м типом – без ограничения экспираторного потока, пациенты со 2-м и 3-м типом – с ограничением экспираторного потока.

объем выдоха ($РО_{выд.}$). При ожирении, беременности и асците этот показатель снижается и кривая спокойного дыхания сдвигается вправо.

Обструкция верхних дыхательных путей

Форма максимальной кривой «поток–объем» существенно отличается от должной при обструкции верхних дыхательных путей [21, 23]. Своеобразная форма кривой «поток–объем» при поражениях верхних дыхательных путей обусловлена различным воздействием динамических факторов на экстра- и интраторакальные дыхательные пути. На экстраторакальные дыхательные пути влияет атмосферное давление ($Р_{атм.}$), на интраторакальные – внутриплевральное ($Р_{pl}$). Разница между внешним давлением ($Р_{атм.}$ или $Р_{pl}$) и давлением внутри дыхательных путей называется *трансмуральным*. Положительное трансмуральное давление создает компрессию и уменьшает просвет дыхательных путей. Наоборот, отрицательное трансмуральное давление поддерживает дыхательные пути открытыми, увеличивая их просвет. Если обструкция возникает только во время вдоха либо выдоха, она считается переменной. Если воздушные потоки снижены во время обеих фаз дыхания, обструкция называется фиксированной.

Переменная экстраторакальная обструкция (например, при параличе голосовых связок, увеличении щитовидной железы) вызывает избирательное ограничение воздушного потока воздуха при вдохе. Во время выдоха давление внутри дыхательных путей увеличивается и $Р_{атм.}$, воздействующее на зону поражения снаружи, поэтому экспираторный поток меняется мало. Во время вдоха наблюдается обратная картина: $Р_{атм.}$ значительно превышает давление в дыхательных путях, что приводит к снижению инспираторных потоков. Изменения инспираторных потоков хорошо видны на кривой «поток–объем» (рис. 5А).

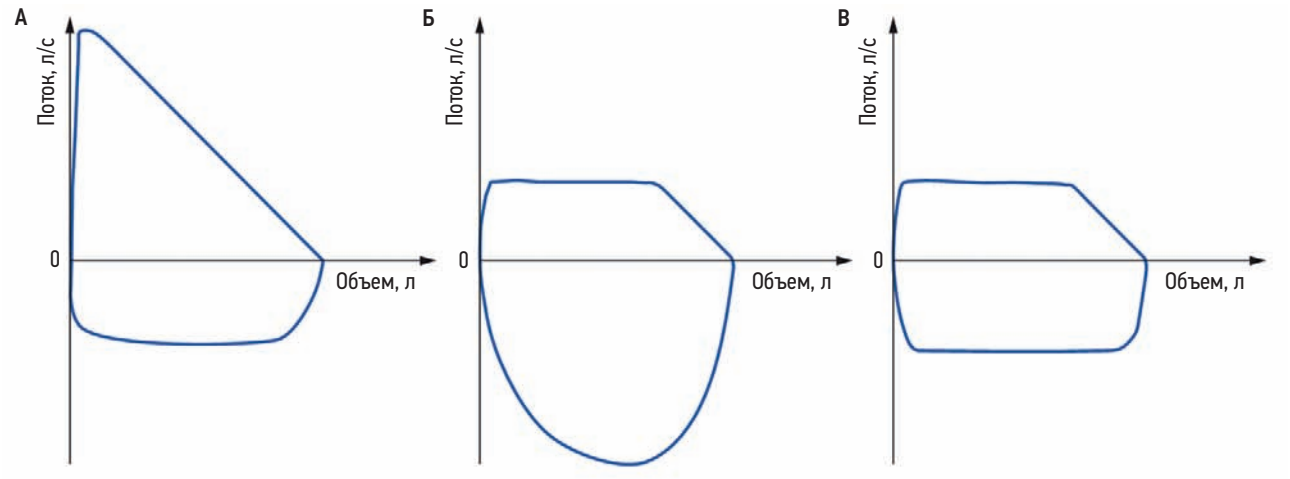


Рис. 5. Кривые «поток–объем» у больных с обструкцией верхних дыхательных путей: А – переменная экстраторакальная обструкция ($МОС_{50вд.}$/$МОС_{50выд.}$ < 1, $ПОС_{выд.}$ – обычная или снижена, $МОС_{50вд.}$ – снижена); Б – переменная интраторакальная обструкция ($МОС_{50вд.}/МОС_{50выд.}$ > 1, $ПОС_{выд.}$ – снижена, $МОС_{50вд.}$ – обычная или снижена); В – фиксированная обструкция ($МОС_{50вд.}/МОС_{50выд.} \cong 1$, $ПОС_{выд.}$ – снижена, $МОС_{50вд.}$ – снижена) (по Pellegrino R. et al., 2005 [82])

При *переменной интраторакальной обструкции* (например, при опухоли нижнего отдела трахеи (ниже яремной ямки грудины), трахеомаляции, гранулематозе Вегенера или рецидивирующем полихондрите) высокое внутриплевральное давление во время форсированного выдоха превышает давление в дыхательных путях, что приводит к выраженному сужению их просвета с критическим снижением экспираторных потоков. Инспираторные потоки могут меняться мало, если плевральное давление более отрицательное, чем давление в дыхательных путях. Характерная кривая «поток–объем» представлена на рис. 5Б.

При *фиксированной обструкции* (например, при опухолях на любом уровне верхних дыхательных путей или параличе голосовых связок с фиксированным стенозом, рубцовых стриктурах) инспираторные и экспираторные потоки нарушаются почти в одинаковой степени. Локализация поражения не имеет значения, поскольку размеры трахеи при этом не зависят от давления внутри и снаружи дыхательных путей (рис. 5В).

Для характеристики указанных выше поражений верхних дыхательных путей используются различные показатели, например соотношение инспираторных и экспираторных потоков на уровне 50% ФЖЕЛ ($МОС_{50выд.}/МОС_{50вд.}$). Это соотношение наиболее значительно меняется при переменной экстраторакальной обструкции и неспецифично для другой патологии. При подозрении на изолированную обструкцию верхних дыхательных путей следует подтвердить диагноз эндоскопически или рентгенологически.

Рестриктивный тип вентиляционных нарушений

Рестриктивные нарушения вентиляции характеризуются ограничением наполнения легких воздухом (снижением ЖЕЛ). При фиброзе легких увеличение легочной эластической отдачи увеличивает движущее давление экспираторного потока от альвеол к ротовой полости. Форма кривой «поток–объем» изменяется – становится высокой и узкой (см. рис. 3В). Пиковая объемная скорость обычно остается нормальной, после пика наблюдается быстрое линейное снижение потока до достижения ООЛ. Форма кривой может и не изменяться: быть пропорционально уменьшенной копией должной кривой (например, при пневмонэктомии).

Для диагностики рестриктивных нарушений одного спирометрического исследования недостаточно – необходимо также измерить легочные объемы.

Максимальная вентиляция легких

При измерении максимальной вентиляции легких (МВЛ) определяют максимальный объем воздуха, который может быть перемещен за 1 мин. Во время исследования пациенту необходимо дышать так часто и глубоко, как только он может. Время выполнения теста обычно составляет 15 с, за исключением процедуры определения максимальной поддерживаемой вентиляции легких, когда время проведения исследования составляет до 4 мин. В последнем случае вдыхаемый газ должен содержать углекислоту для предотвращения гипокапнии. Частота дыхания (ЧД) при измерении МВЛ не стандартизирована. Максимальные результаты обычно регистрируют при ЧД 70–120 $мин^{-1}$, однако частота не оказывает существенного влияния на полученные результаты [28]. Тем не менее следует указать, при какой ЧД было зафиксировано значение, например, МВЛ 90 л/мин.

Результаты исследования существенно зависят от прилагаемого усилия и желания пациента. Несмотря на это, измерение МВЛ оказывается полезным при определенных обстоятельствах. Значение данного показателя снижается при нейромышечных и неврологических заболеваниях, а также при выраженных вентиляционных нарушениях. При обструктивных нарушениях падение МВЛ более

выраженное, по сравнению с рестриктивными нарушениями, поскольку при снижении объема легких частое поверхностное дыхание компенсирует нарушения вентиляции.

МВЛ хорошо коррелирует с тяжестью одышки и физической работоспособностью. Кроме того, максимальная поддерживаемая вентиляция легких позволяет оценить выносливость дыхательных мышц, что помогает выявить ранние признаки их утомления [29]. Такое исследование следует проводить с особой осторожностью у пациентов с миастенией, у которых возможно развитие дыхательной недостаточности.

В настоящее время МВЛ все больше вытесняется показателем $ОФВ_1$: эмпирически было установлено, что МВЛ в ≈ 35 раз больше $ОФВ_1$.

Измерение легочных объемов

Под термином «измерение легочных объемов», как правило, подразумевают измерение статических легочных объемов, наиболее важными из которых являются ЖЕЛ, ООЛ и ОЕЛ (общая емкость легких). Анализ легочных объемов дает важную клиническую информацию.

ОЕЛ может быть представлена как сумма нескольких легочных объемов и емкостей (рис. 6). Обычно выделяют 4 легочных объема: $РО_{вд.}$, дыхательный объем (ДО), $РО_{выд.}$ и ООЛ. Емкость легких представляет собой сумму ⩾ 2 легочных объемов. Выделяют следующие емкости: жизненную емкость легких (ЖЕЛ), емкость вдоха ($Е_{вд.}$), функциональную остаточную емкость (ФОЕ) и общую емкость легких (ОЕЛ).

ЖЕЛ – объем воздуха, который можно выдохнуть при полном выдохе после максимального вдоха. Измерение этого параметра может быть проведено одним из следующих способов:

1. $ЖЕЛ_{вд.}$: измерение проводится при расслабленном состоянии пациента. После полного выдоха делается максимально глубокий вдох.
2. $ЖЕЛ_{выд.}$: измерение выполняется в аналогичной манере из состояния максимально глубокого вдоха до полного выдоха.
3. Двухстадийная ЖЕЛ: ЖЕЛ определяется в 2 этапа как сумма емкости вдоха и $РО_{выд.}$.

Для определения ЖЕЛ рекомендуется измерять $ЖЕЛ_{вд.}$; если же это невозможно, то в качестве альтернативы может быть использован показатель $ЖЕЛ_{выд.}$. Двухстадийная ЖЕЛ не рекомендуется для рутинного использования, однако ее определение иногда может быть полезным при обследовании больных с тяжелой одышкой.

У здоровых людей разница между ЖЕЛ и ФЖЕЛ минимальна. У больных с экспираторным ограничением воздушного потока маневр ФЖЕЛ может приводить к перекрытию дыхательных путей, и ФЖЕЛ может быть значительно ниже, чем ЖЕЛ [15]. ЖЕЛ в норме составляет ≈ 70% ОЕЛ и включает в себя ДО, $РО_{вд.}$ и $РО_{выд.}$.

ДО – объем газа, который вдыхается и выдыхается во время дыхательного цикла при спокойном дыхании. Его следует рассчитывать как среднее значение после регистрации по меньшей мере 6 дыхательных циклов. Окончание фазы вдоха называют *конечно-инспираторным уровнем*, окончание фазы выдоха – *конечно-экспираторным уровнем*.

$РО_{вд.}$ – максимальный объем воздуха, который можно вдохнуть после обычного среднего спокойного вдоха (конечно-инспираторный уровень).

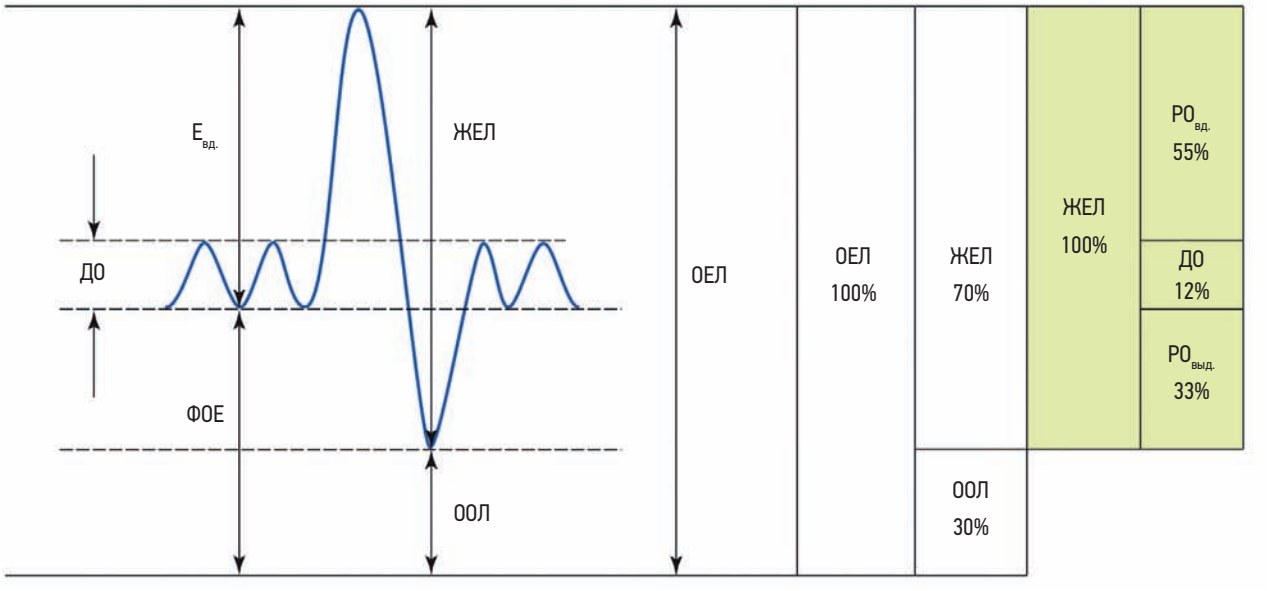


Рис. 6. Схематическое изображение статических легочных объемов и емкостей
Примечание: $РО_{вд.}$ – резервный объем вдоха, ДО – дыхательный объем, $РО_{выд.}$ – резервный объем выдоха, ООЛ – остаточный объем легких. Емкости легких представляют собой сумму легочных объемов: ЖЕЛ – жизненная емкость легких, $Е_{вд.}$ – емкость вдоха, ФОЕ – функциональная остаточная емкость, ОЕЛ – общая емкость легких.

$РО_{выд.}$ – максимальный объем воздуха, который можно выдохнуть после спокойного выдоха (конечно-экспираторный уровень).

Сумма ДО и $РО_{вд.}$ в норме обычно составляет 60–70% ЖЕЛ, этот показатель называют $Е_{вд.}$.

ООЛ – объем воздуха, который остается в легких по окончании полного выдоха. Из всех перечисленных выше объемов только он не может быть измерен непосредственно, а рассчитывается путем вычитания $РО_{выд.}$ из ФОЕ: ООЛ = ФОЕ – $РО_{выд.}$, или ООЛ = ОЕЛ – ЖЕЛ. Последний способ более предпочтителен.

Измерение ООЛ имеет большую клиническую значимость. Снижение ООЛ может быть единственным физиологическим отклонением у пациентов с заболеваниями грудной клетки (скелетная деформация, фиброторакс) или с патологией внутренних органов (застойная сердечная недостаточность (ЗСН), саркоидоз, инфекционные заболевания). Повышение ООЛ часто встречается у пациентов с обструктивными заболеваниями легких, у которых из-за отека бронхиальной стенки, сокращения гладкой мускулатуры, воспалительной клеточной инфильтрации увеличивается время выдоха, что препятствует опустошению альвеол, возникают т. н. *воздушные ловушки*. Увеличивается и ОЕЛ (объем воздуха в легких по окончании полного вдоха). Однако на начальных этапах заболевания ОЕЛ может быть в пределах нормальных значений.

При рестриктивных нарушениях отмечается снижение ОЕЛ. ОЕЛ рассчитывается двумя способами: ОЕЛ = ООЛ + ЖЕЛ, или же ОЕЛ = ФОЕ + $Е_{вд.}$. Второй вариант более предпочтителен.

ФОЕ – объем воздуха в легких и дыхательных путях после спокойного выдоха, его также называют конечным экспираторным объемом. ФОЕ – это объем, при котором эластическая отдача легких уравновешена эластической отдачей грудной клетки, направление же их противоположно друг другу. На уровне ФОЕ дыхательная система находится в покое. ФОЕ = $РО_{выд.}$ + ООЛ и в норме обычно составляет 40–50% ОЕЛ. При снижении эластической отдачи легких (например, при эмфиземе) ФОЕ увеличивается, и, наоборот, при увеличении эластической отдачи (например, при легочном фиброзе) ФОЕ снижается.

Измерение ФОЕ является определяющим этапом при оценке легочных объемов. Существует несколько методов для определения ФОЕ. Самые распространенные – метод разведения газов (метод газовой дилюции) и бодиплетизмографический метод. У здоровых людей эти методики позволяют получать близкие результаты [30–33].

Методы разведения газов

Методы разведения газов могут быть разделены на методы, основанные на разведении (обычно с использованием гелия – He) и вымывании (обычно азот – N_2) инертных индикаторных газов, с использованием закрытой или открытой системы, с большим числом дыханий или с одиночным вдохом. Методы разведения газов широко применяются из-за простоты методики и относительной дешевизны оборудования.

Метод вымывания азота

Метод вымывания азота основан на простом принципе сохранения масс. Для вымывания азота используют открытый контур. Легкие содержат неизвестный объем газа, концентрация N_2 в котором приблизительно 80%. Пациент присоединяется к системе в конце спокойного выдоха и дышит 100%-ным кислородом. Выдыхаемый газ собирается до тех пор, пока весь азот не будет вымыт из легких. Измеряются совокупный объем выдыхаемого воздуха и концентрация N_2; таким образом, можно вычислить неизвестный исходный объем:

$$N_2 1 \times V1 = N_2 2 \times V2,$$

где $N_2 1$ – концентрация азота на уровне ФОЕ в начале исследования, $N_2 2$ – концентрация азота в выдыхаемом газе, V1 – ФОЕ, V2 – общий объем газа в течение всего исследования.

В клинической практике во время исследования концентрация N_2 не опускается ниже 1% [34], процедура занимает приблизительно 7 мин. Анализируя наклон изменения концентрации N_2, можно оценить неравномерность вентиляции легких [35]. У пациентов с тяжелым нарушением бронхиальной проводимости или с эмфиземой истинное значение ФОЕ при измерении этим методом занижается, поскольку вдыхаемый газ не проникает в гиповентилируемые и невентилируемые пространства. Чтобы более точно оценить ФОЕ, необходимо увеличить время исследования до 15–20 мин, однако столь длительный период утомителен для пациентов, и, кроме того, у некоторых из них дыхание 100%-ным кислородом может угнетать дыхательный центр. Метод технически сложен (необходима тщательная синхронизация сигналов потока и концентрации N_2) и чувствителен к утечке в дыхательном контуре (особенно в ротовой полости) [36]. Чтобы избежать завышения ФОЕ вследствие элиминации N_2 из крови и тканей (≈ 30 мл/мин), следует провести соответствующую коррекцию.

Метод разведения гелия

Наиболее широко используемый метод определения ФОЕ, рекомендуемый для рутинного использования, основан на установлении равновесия газа в легких с известным объемом газа (V1), содержащего гелий (He1 – концентрация He известна) [37, 38]:

$$\text{Кол-во He} = \text{He}1 \times V1. \quad (1)$$

Пациент соединяется с закрытой системой в конце спокойного выдоха и дышит этой газовой смесью

до установления гелиевого равновесия (He2) в спирометре и легких (≈ 5 мин).

$$\text{Кол-во He} = \text{He2} \times (\text{V1} + \text{ФОЕ}). \quad (2)$$

$$\text{ФОЕ} = (\text{He1} - \text{He2}) \times \text{V1} : \text{He2}.$$

Газовый анализатор обычно основан на принципе теплопроводности, и для него свойственна линейность. Воздушный поток через датчик гелия должен быть постоянным и составлять не менее 200 мл/мин для обеспечения адекватного времени ответа в большинстве анализаторов. Концентрация He регистрируется каждые 15 с, равновесие достигается при изменении концентрации < 0,02% за 30 с (рис. 7).

Дыхательный контур должен включать в себя поглотители, высушивающие газ и элиминирующие диоксид углерода (CO_2). Для поддержания стабильного объема в системе «легкие–спирометр» вместо удаленного CO_2 добавляют O_2 (вручную или автоматически). Это позволяет пациенту дышать в контуре продолжительное время до достижения гелиевого равновесия (≈ 5 мин). У больных с обструктивными нарушениями, как и при использовании вымывания N_2, ФОЕ, вычисленная этим методом, может быть занижена. Ошибки измерения могут также возникнуть из-за утечки в дыхательном контуре и нелинейности анализатора гелия.

На практике пациенты не всегда подключаются к контуру спирометра точно по достижении среднего конечно-экспираторного уровня; следовательно, объем легких не равняется ФОЕ. Кроме того, объем системы «легкие–спирометр» может изменяться во время теста (если пациент не находится в состоянии покоя в начале измерения и ФОЕ постепенно снижается). Для исправления этих ошибок следует провести коррекцию ФОЕ.

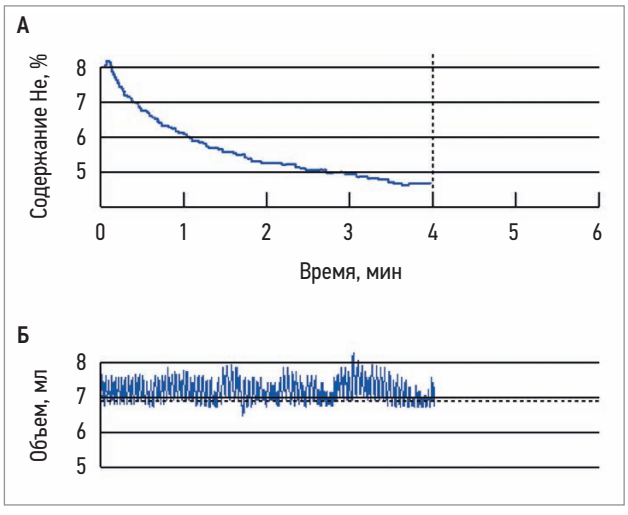


Рис. 7. Определение функциональной остаточной емкости легких методом разведения гелия (изображение на экране монитора): А – изменение концентрации гелия во время исследования; Б – спокойное дыхание до достижения равновесной концентрации
Примечание: А – время достижения равновесия (4 мин 2 с) показано вертикальной пунктирной линией, равновесная концентрация He 5,46%, поток O_2 в конце исследования – 287 мл/мин; Б – горизонтальная пунктирная линия соответствует функциональной остаточной емкости легких.

Другие методы разведения

Метод вымывания азота при одиночном вдохе кислорода

ОЕЛ можно измерить путем вымывания N_2 после вдоха чистого кислорода, равного по объему ЖЕЛ [39]. У здоровых людей с минимальной неоднородностью вентиляции концентрация N_2 в выдыхаемой смеси будет чуть ниже альвеолярной концентрации этого газа. Поэтому данный метод занижает истинный объем легких в незначительной степени. У пациентов с ограничением воздушного потока занижение истинного легочного объема может быть довольно значительным вследствие неравномерности распределения вдыхаемого газа. Однако частичная коррекция в этом случае может быть произведена путем одновременной регистрации альвеолярного плато.

Есть более простые и доступные методы измерения ОЕЛ, поэтому данный способ не рекомендуется для рутинного использования.

Измерение диффузионной способности легких

При измерении диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) методом однократного вдоха с задержкой дыхания можно измерить альвеолярный объем с помощью P, который служит инертным индикаторным газом [40, 41]. При использовании данного метода занижается истинный легочный объем у больных с ограничением воздушного потока. Занижение в этом случае несколько ниже по сравнению с методом вымывания N_2 при одиночном вдохе кислорода, возможно, за счет растворения гелия путем диффузии во время задержки дыхания. Метод не рекомендуется для рутинного измерения ОЕЛ в клинической практике.

Общая бодиплетизмография

Бодиплетизмографический метод позволяет определить внутригрудной объем газа [42–45]. Главной особенностью этого метода является то, что пациент помещается внутрь измерительного устройства, которым служит камера бодиплетизмографии (боди-камера). В настоящее время существуют три типа плетизмографов, измеряющих объем, давление и объем–давление.

Плетизмограф, измеряющий давление, является закрытой камерой фиксированного объема, в которой сидит и дышит пациент. Изменения объема вследствие сжатия и расширения внутригрудного газа измеряются по изменению давления в боди-камере. Внутригрудной объем и сопротивление дыхательных путей измеряются при частом дыхании, поэтому небольшая утечка, которая существенно не влияет на результат, допустима и необходима, чтобы избежать подъема давления

вследствие нагревания воздуха пациентом. Этот тип плетизмографов предназначен для измерения лишь небольших изменений объема, поскольку обладает высокой чувствительностью и превосходным частотным ответом.

Плетизмограф, измеряющий объем, является камерой переменного объема с постоянным давлением. При изменении внутригрудного объема газ перемещается через отверстие в стенке камеры и измеряется объем этого газа. Этот тип плетизмографов позволяет измерять как небольшие, так и значительные изменения объема. Однако для достижения хорошего частотного ответа система должна обладать маленьким импедансом, что является технически сложной задачей. Поэтому прибор не рекомендуется для рутинного использования.

Плетизмограф, измеряющий объем и давление, сочетает в себе особенности плетизмографа постоянного объема и плетизмографа постоянного давления. Поскольку пациент дышит комнатным воздухом, изменения внутригрудного объема приводят к сжатию или расширению воздуха в камере, а также перемещают его через отверстие в стенке камеры. Компрессия или декомпрессия воздуха измеряется по изменению давления, с помощью спирометра/пневмотахометра измеряют объем перемещенного воздуха.

Наиболее универсальным способом является использование камеры постоянного объема. Как правило, измерение внутригрудного объема проводят в конце спокойного выдоха (на уровне ФОЕ).

Внутригрудной объем газа

Метод измерения основан на законе Бойля: объем определенного количества газа при постоянной температуре изменяется обратно пропорционально давлению:

$$P \times V = constant, \text{ т. е. } P1 \times V1 = P2 \times V2.$$

В конце выдоха альвеолярное давление (P_A) равняется атмосферному давлению, измеренному в ротовой полости ($P_{рот.}$), потому что в этот момент отсутствует поток воздуха; V (внутригрудной объем газа) неизвестен. Когда дыхательные пути перекрываются на уровне ротовой полости, пациент делает попытки вдохов и выдохов. Газ, содержащийся в легких, попеременно сжимается и разрежается. При попытке вдоха объем грудной клетки увеличивается (ΔV), а давление внутригрудного газа снижается (ΔP): новый внутригрудной объем V2 = V1 + ΔV, новое давление P2 = P1 + ΔP. Изменения давления в ротовой полости регистрируются (P2). Поскольку колебания давления происходят с небольшой частотой, то изменения альвеолярного и ротового давления одинаковы: $\Delta P_{рот.} = \Delta P_A$. Соответственно:

$$P1 \times V1 = P2 \times V2 = (P1 + \Delta P) \times (V1 + \Delta V) = P1 \times V1 + P1 \times \Delta V + V1 \times \Delta P + \Delta P \times \Delta V.$$

При небольших перепадах давления величиной ΔP × ΔV можно пренебречь, поскольку она очень мала. Следовательно,

$$P1 \times \Delta V = -V1 \times \Delta P; \; V1 = -P1 \times \Delta V / \Delta P.$$

Если закон Бойля применить к легкому, то отсюда вытекает:

$$P_L = -P_A \times \Delta V_L : \Delta P_A,$$

где V_L – внутригрудной объем, а за P_A принимается атмосферное давление $P_{атм.}$ за вычетом давления водяного пара при температуре 37 °C ($P_{вод. п.}$), поскольку предполагается, что если газ насыщен влагой, то объем водяных паров остается постоянным (независимо от перепадов давления).

При использовании камеры постоянного объема изменения легочного объема (ΔV) равны изменению объема камеры ($\Delta V_к$), которое можно вычислить по изменению давления в камере ($\Delta P_к$), умноженному на коэффициент, полученный при проведении калибровки. Окончательное уравнение имеет вид:

$$V_L = (P_{атм.} - P_{вод. п.}) \times \Delta P_к \times \text{коэффициент калибровки} : \Delta P_A.$$

При перекрытии дыхательных путей строится график зависимости $\Delta P_{рот.}$ от $\Delta V_к$, что позволяет вычислить $\Delta V_к : \Delta P_{рот.} = \Delta V_L : \Delta P_A$ (рис. 8) и измерить

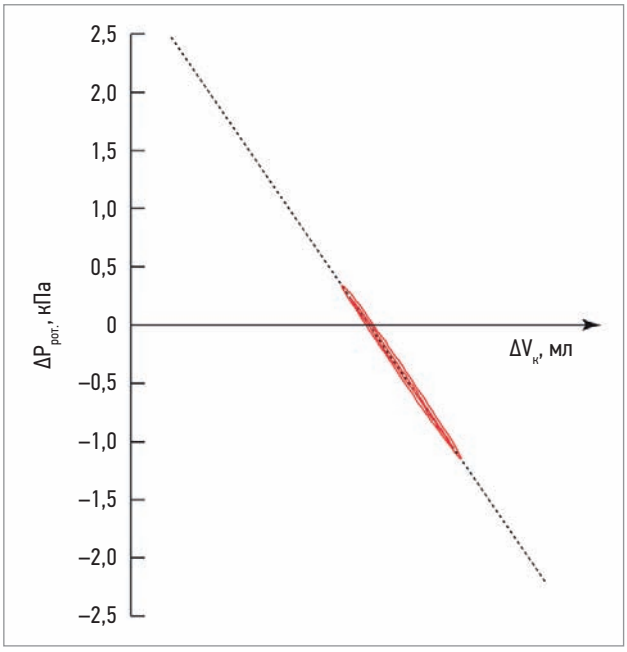


Рис. 8. Графическое представление респираторных усилий при перекрытии дыхательных путей
Примечание: $\Delta P_{рот.}$ – изменение ротового давления; $\Delta V_к$ – изменение объема камеры. Экспираторные усилия приводят к увеличению $\Delta P_{рот.}$ и разрежению объема в камере, инспираторные усилия – наоборот. Угол наклона $\Delta V_к/\Delta P_{рот.}$ пропорционален внутригрудному объему (3,07 л). Эти кривые указывают на хорошее выполнение маневров, практически отсутствуют отклонения от осевой средней линии наклона (пунктирная линия).

внутригрудной объем. Измеренный объем чуть выше ФОЕ, поскольку перекрытие дыхательных путей происходит не точно в конце выдоха. Для коррекции вводят поправочный коэффициент.

Бодиплетизмография позволяет быстро провести несколько измерений ФОЕ. Это выгодно отличает бодиплетизмографию от методов вымывания N_2 или разведения He, поскольку повторные измерения в методах разведения газа можно проводить после определенного периода, необходимого для возвращения альвеолярного газа в исходное состояние. У больных ХОБЛ интервал между исследованиями должен составлять 10–20 мин. Кроме того, ФОЕ, измеренная бодиплетизмографическим методом, включает в себя как вентилируемые, так и невентилируемые отделы легких. В связи с этим у пациентов с легочными кистами и «воздушными ловушками» данный метод дает более высокие показатели по сравнению с методами разведения газов. Разница между показателями, полученная с помощью этих двух методов, дает важную информацию о наличии невентилируемого воздушного пространства в грудной клетке и позволяет вычислить объем «воздушной ловушки». Бодиплетизмография является более дорогим и технически более сложным методом. Она требует, чтобы пациент четко выполнял указания функционалиста и прилагал больше усилий, чем при разведении газов. Тем не менее бодиплетизмография предпочтительна, поскольку позволяет более точно оценить ФОЕ [46].

Однако и при проведении бодиплетизмографии возможны ошибки измерения, поскольку некоторые факторы оказывают существенное влияние на точность результатов. Принцип метода основан на том, что происходит полностью изотермическая компрессия, т. е. температура постоянна. Чтобы избежать подъемов давления вследствие нагревания воздуха пациентом [47], плетизмограф должен сообщаться с атмосферой (утечка, насос или электронная коррекция). Труднее устранить нагревание и увлажнение инспираторного воздуха и охлаждение экспираторного воздуха из-за конденсации водяных паров. Поверхностное частое дыхание (с частотой 2 Гц = 120 мин$^{-1}$) минимизирует влияние этих эффектов. Чтобы проводить измерения при спокойном дыхании, необходимы дополнительные технические приспособления (например, специальный воздушный мешок для нагревания и увлажнения воздуха или электронная коррекция).

Также могут создавать проблему спонтанно возникающие перепады $P_{атм.}$ и артефакты, например, вследствие хлопанья дверями, которые значительно выше изменений $P_к$. В современных плетизмографах эта проблема также решается с помощью механических приспособлений и программного обеспечения [42, 48].

Бодиплетизмографическое исследование у больных с выраженными обструктивными нарушениями может завышать истинное значение ФОЕ [49]. Это обусловлено тем, что у таких пациентов колебания ротового давления при перекрытии дыхательных путей отстают от колебаний альвеолярного давления. Ошибка может быть сведена к минимуму при проведении исследования с ЧД < 60 мин$^{-1}$ [50–51]. У детей некоторое завышение ФОЕ бывает обусловлено нестандартными перепадами P_A из-за очень податливой грудной клетки [52].

Рентгенографическое измерение объема легких

Объем легких можно измерить с помощью рентгенографии грудной клетки в передне-задней и латеральной проекциях [53–58]. Метод позволяет оценить ОЕЛ, результаты измерения которой незначительно отличаются от бодиплетизмографических показателей даже у больных с бронхиальной обструкцией [54, 59]. Процедура обработки данных должна включать в себя коррекцию, поскольку этим методом измеряется объем воздуха и тканей легких, тогда как при бодиплетизмографии измеряют объем компрессионного воздуха, а методами разведения – объем сообщающегося воздуха [53, 54, 60].

Сопротивление дыхательных путей

Сопротивление дыхательных путей (*airway resistance* – R_{aw}) равно отношению движущего давления (разница давлений между альвеолярным давлением и давлением в ротовой полости) к потоку воздуха:

$$R_{aw} = P / V',$$

где P – движущее давление, V′ – поток. В клинической практике часто используют величину, обратную сопротивлению, – проводимость дыхательных путей (*airway conductance* – $G_{aw} = 1/R_{aw}$). При заболеваниях органов дыхания R_{aw} может увеличиваться. Существует несколько механизмов повышения R_{aw}: 1) сужение просвета дыхательных путей вследствие воспаления, отека слизистой оболочки и сокращения гладкой мускулатуры бронхов (при БА) или из-за избыточной секреции желез подслизистого слоя (при хроническом бронхите); 2) снижение эластичности легких и утрата сил, поддерживающих просвет дыхательных путей (при эмфиземе); 3) окклюзия просвета дыхательных путей опухолью (при бронхогенном раке).

Измерение R_{aw} может помочь при дифференциальной диагностике заболеваний (R_{aw} повышено и при БА, и при эмфиземе, но в первом случае обычно значительнее) или для локализации уровня обструкции (дыхание газовой смесью низкой плотности – гелиоксом, содержащим 80% He и 20% O_2, позволяет снизить сопротивление верхних дыхательных путей) [21].

Сопротивление дыхательных путей можно легко измерить методом общей бодиплетизмографии. Вначале пациент сидит в боди-камере и дышит через открытый клапан. Перед тем как он делает вдох, давление в боди-камере равно атмосферному.

Во время вдоха объем грудной клетки увеличивается (ΔV), а альвеолярное давление становится ниже атмосферного. При этом воздух в боди-камере сжимается – давление растет. На выдохе происходит обратное: компрессия внутригрудного газа приводит к разрежению воздуха в боди-камере и снижению давления в ней. Постоянно регистрируются поток (V'), давление в ротовой полости ($P_{рот.}$) и $P_к$, что позволяет вычислить $V'/P_К$. Затем клапан закрывается, перекрывая дыхательные пути (пациент продолжает маневры вдох-выдох), и вычисляют отношение $P_{рот.}/P_к$. В статических условиях (при отсутствии потока) $P_{рот.} = P_А$, поэтому $P_{рот.}/P_к = P_А/P_к$. Таким образом,

$$R_{aw} = P_А/P_к / V' / P_к = P_А / V'.$$

Несколько физиологических факторов оказывают влияние на величину сопротивления дыхательных путей, измеренную при бодиплетизмографическом исследовании. Одним из них является объем легких. На уровне ОЕЛ сопротивление меньше, на уровне ООЛ – больше. Измерение сопротивления при различных объемах легких позволяет выявить линейную связь между проводимостью дыхательных путей и объемом легких: $G_{aw} = 0{,}24 \times V$.

Однако сопротивление дыхательных путей в большей степени зависит от эластической отдачи легких, чем от их объема. При одинаковом объеме легких у пациентов с высокой эластической отдачей R_{aw} ниже, чем у пациентов с нормальной эластичностью. Это обусловлено большим растягивающим действием на дыхательные пути. Наоборот, уменьшение эластической отдачи легких приводит к снижению радиальной тракции, поэтому R_{aw} увеличивается. Эта взаимосвязь может помочь при анализе механизмов ограничения воздушного потока при различных обструктивных заболеваниях (например, при буллезной эмфиземе) [61, 62].

Дополнительные факторы, влияющие на сопротивление дыхательных путей, включают их длину, тонус гладкой мускулатуры, физические свойства газа (плотность и вязкость) и частоту дыхания. При частом поверхностном дыхании изменения в бодикамере, вызванные различиями температуры, влажности воздуха, а также различиями в концентрации CO_2 и O_2 во время вдоха и выдоха, минимальны. Следовательно, если измерения R_{aw} сделаны при высокой ЧД, этими факторами можно пренебречь. Кроме того, при частом поверхностном дыхании постепенное нагревание воздуха и небольшая утечка в бодикамере становятся незначительными по сравнению с изменениями внутригрудного объема при сжатии и разрежении альвеолярного газа. Голосовая щель остается открытой, тогда как при спокойном дыхании ее просвет может меняться. Изменения давления в брюшной полости также минимальны.

Новое современное оборудование позволяет измерять R_{aw} при спокойном дыхании (с помощью программного обеспечения делается соответствующая коррекция), при этом полученное значение немного выше того, что может быть определено при частом поверхностном дыхании, поскольку голосовая щель во время маневра частично закрыта.

В разных участках легких R_{aw} неодинаково. При этом R_{aw}, измеренное бодиплетизмографически, является средним альвеолярным давлением на единицу объема, деленным на средний поток в ротовой полости, а не средним значением сопротивления в разных участках легких. Поэтому сложно оценить вклад отдельных физиологических факторов (например, потери эластичности легких, сокращения гладкой мускулатуры дыхательных путей) в увеличение сопротивления дыхательных путей у конкретного пациента.

Импульсная осциллометрия

Метод импульсной осциллометрии (ИОС), предложенный в 1981 г. *E. Muller* и *J. Vogel* [63], является модификацией метода форсированных осцилляций, с помощью которого можно измерить общее сопротивление воздушному потоку, которое оказывают дыхательные пути, легкие и грудная клетка [64–66].

По аналогии с электромеханикой общее сопротивление дыхательной системы (или дыхательный импеданс – Z) равно:

$$Z^2 = R^2 + X^2,$$

где Z – дыхательный импеданс, R – фрикционное сопротивление (сопротивление трения дыхательных путей, тканей легких и грудной клетки), X – реактанс.

$$X = 2 \times \pi \times f \times L - 1 / (2 \times \pi \times f \times C).$$

Реактанс представляет собой сумму эластического сопротивления легких и грудной клетки – $1 / (2 \times \pi \times f \times C)$ и инерционного сопротивления смещающихся при дыхании тканей легких, грудной клетки, дыхательных путей и воздуха ($2 \times \pi \times f \times L$). Эластическое и инерционное сопротивления противоположно направлены, с увеличением частоты осцилляций эластическая компонента снижается, а инерционная растет. При резонансной частоте (FR) эластическое и инерционное сопротивления равны; при такой частоте общее сопротивление равно фрикционному сопротивлению.

В ИОС поток воздуха с навязанными громкоговорителем осцилляциями (используется диапазон частот 5–35 Гц) подается в дыхательные пути, а в выдыхаемом воздухе измеряются давление и поток. Частота навязанных осцилляций гораздо выше, чем ЧД пациента. Математический анализ позволяет выделить отраженные колебания, рассчитать общее сопротивление и определить частотную зависимость фрикционного сопротивления и реактанса. Методика необременительна для пациента: пациенту

необходимо дышать с обычной частотой в течение 30–60 с.

С помощью этой методики можно дифференцировать рестриктивные и обструктивные нарушения [67, 68] и определять преимущественную локализацию обструктивных нарушений (проксимальная или дистальная обструкция) (рис. 9). Кроме этого, ИОС может использоваться для оценки бронходилатационного и бронхоконстрикторного ответа [69–71], для мониторирования течения заболевания [72, 73], в эпидемиологических исследованиях как скрининговый метод.

Метод ИОС имеет как недостатки, так и преимущества, по сравнению с «традиционными» методами исследования [74]. К недостаткам можно отнести следующее:

1. Колебания щек, стенок глотки и гортани могут приводить к некорректному измерению сопротивления.
2. Занижение истинной величины сопротивления может отмечаться при снижении эластичности грудной клетки/легких.
3. Параметры ИОС имеют невысокую воспроизводимость и достаточно широкий диапазон нормальных значений.

Преимущества этого метода:

1. Минимальные усилия, требуемые от пациента, делают возможным использование данного теста

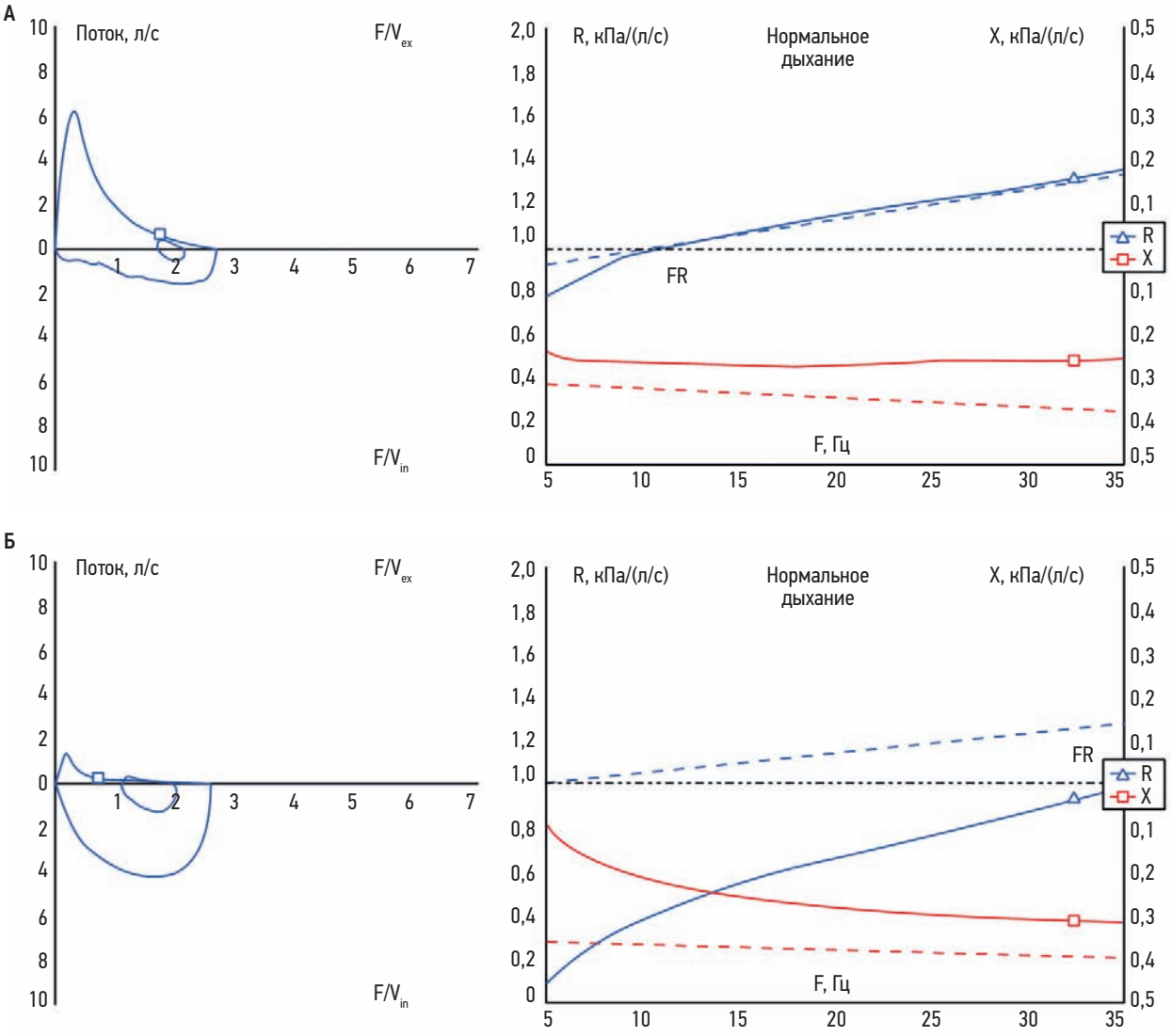


Рис. 9. Кривая «поток–объем» и частотная зависимость фрикционного сопротивления (R) и сопротивления, обусловленного эластическими свойствами легких и грудной клетки и инерционным сопротивлением воздуха, легких и грудной клетки (X), при различных функциональных нарушениях: А – проксимальная обструкция; Б – дистальная обструкция; В – рестриктивные нарушения; Г – экстраторакальная обструкция
Примечание: А – фрикционное сопротивление (R5 и R20) увеличено; спектр R(f) не зависит от частоты; периферический реактанс (X5) и резонансная частота (FR) не изменены. Б – сопротивление дыхательных путей (R5) увеличено; спектр R(f) зависит от частоты (R20 значительно меньше R5); периферический реактанс (X5) снижен; резонансная частота (FR) смещена вправо в спектр высоких частот. В – сопротивление дыхательных путей (R5) в пределах нормальных значений; спектр R(f) не зависит от частоты; периферический реактанс (X5) снижен; резонансная частота (FR) смещена вправо в спектр высоких частот. Г – фрикционное сопротивление (R5 и R20) увеличено; спектр R(f) не зависит от частоты; изредка может определяться пик на спектре сопротивления; периферический реактанс (X5) снижен, но может быть и в пределах нормальных значений, на спектре X(f) характерно наличие плато (**).

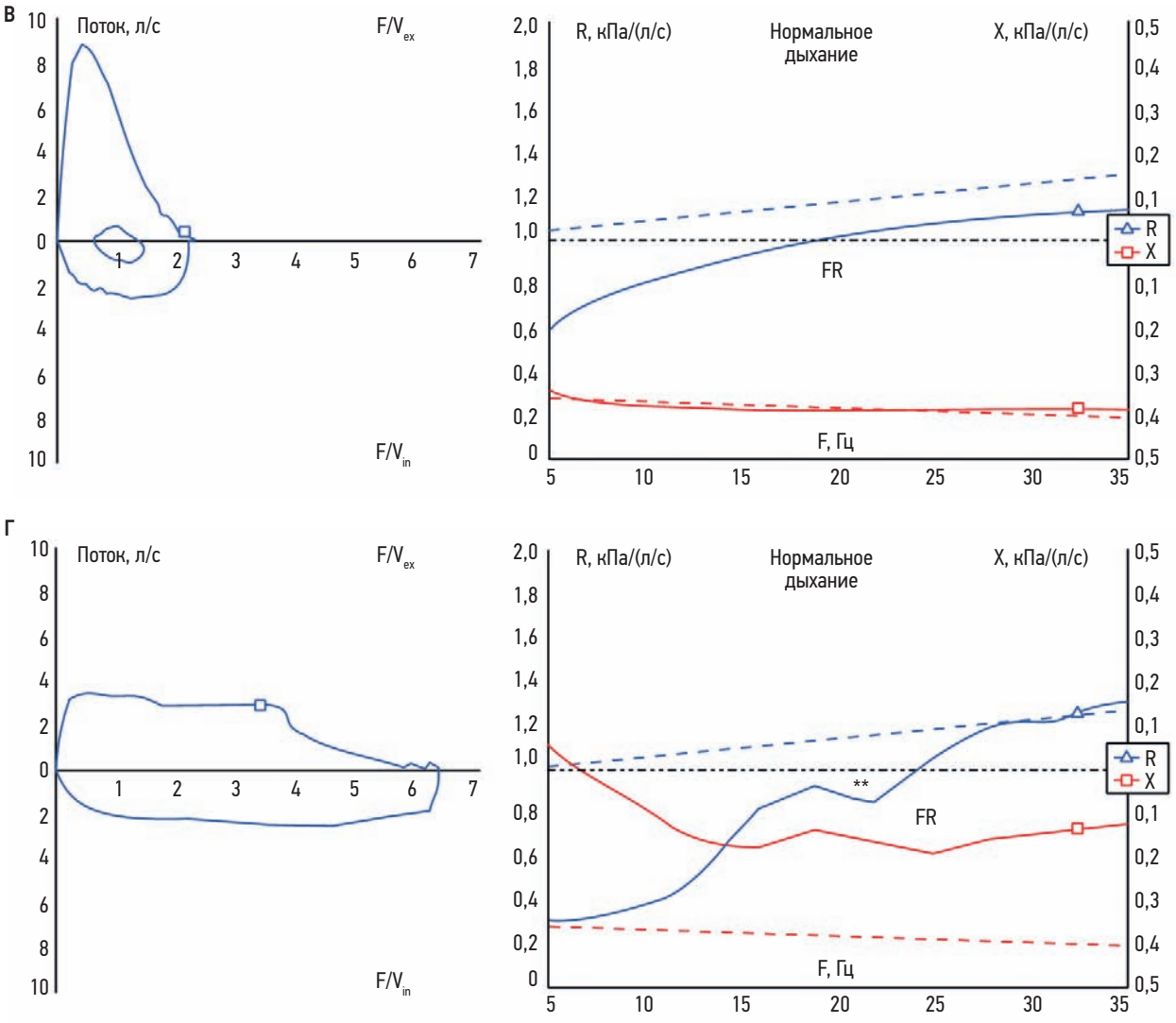


Рис. 9. Окончание

у детей и пациентов, которым не подходит спирометрия или бодиплетизмография.

2. Для измерения сопротивления дыхательной системы не требуется делать глубокий вдох (однако исследования без глубокого вдоха могут «скрывать» БА [75]).
3. Возможно оценить сопротивление верхних, а также периферических дыхательных путей.

Измерение сопротивления методом ИОС – перспективный метод функциональной диагностики, дающий важную информацию о механике дыхания. Однако ИОС не является более чувствительным, по сравнению со спирометрией, методом диагностики (особенно при интерстициальных легочных заболеваниях) или при корреляции с клиническими симптомами [76, 77].

Эластическая отдача легких

Основные принципы и определения

Эластичность (эластическая отдача, E) легких является важной физиологической характеристикой и представляет собой меру упругости легочной ткани. Величина, обратная эластичности, называется растяжимостью (C = 1/E). Легочная растяжимость зависит от легочных объемов (при резекции одного легкого растяжимость может уменьшаться на 50%, несмотря на то что эластические свойства оставшегося легкого не нарушаются), в связи с этим для оценки упругих свойств легочной ткани часто используют растяжимость, отнесенную к единице объема легких (или удельную растяжимость).

При заболеваниях органов дыхания эластичность легких может повышаться или понижаться. При рестриктивных вентиляционных нарушениях, сопровождаемых уменьшением объема легких, эластическая отдача возрастает. Наоборот, при обструктивных вентиляционных нарушениях эластическая отдача легких снижается: у пациентов с хроническим бронхитом и БА незначительно, а у пациентов с эмфиземой – существенно.

Исследование эластической отдачи занимает много времени, является трудоемким, дорогостоящим и инвазивным. Таким образом, тест не может

использоваться в рутинной клинической практике у больных с рестриктивными нарушениями вентиляции, но играет важную роль при дооперационной оценке пациентов с буллезной и диффузной эмфиземой, направляемых на резекцию нефункционирующих или очень плохо функционирующих участков легочной ткани. Кроме того, этот тест можно использовать при дифференциальной диагностике эмфиземы с астмой или бронхитом. При обследовании больных со смешанными нарушениями вентиляции (например, эмфиземой и фиброзом) тест может подтвердить наличие обоих заболеваний.

Давление, создаваемое эластической паренхимой легких, называется давлением эластической отдачи легких (P_{el}) и представляет собой разницу между давлением внутри альвеол (альвеолярным давлением – P_A) и давлением внутри плевральной полости (плевральным давлением – P_{pl}): $P_{el} = P_A - P_{pl}$. В основе измерения эластической отдачи легких лежат два принципа: 1) давление, необходимое для растяжения легких до определенного объема, равно P_{el} при этом объеме; 2) в статических условиях при отсутствии потока и при открытой голосовой щели $P_A = 0$, а $P_{el} = -P_{pl}$. Таким образом, для оценки давления эластической отдачи и статической растяжимости легких нужно измерить P_{pl} при различных легочных объемах.

Поскольку пищевод проходит через плевральное пространство, разумно предположить, что внутрипищеводное давление позволяет вполне надежно оценить динамику изменения P_{pl}. Это предположение действует до тех пор, пока нормально функционируют верхний и нижний пищеводные сфинктеры и отсутствует сдавление пищевода (например, за счет активного сокращения мышц пищевода или пассивного сдавления окружающими структурами средостения). Таким образом, у пациентов без заболеваний пищевода, которые находятся в положении сидя или стоя, плевральное давление можно измерить косвенно – измеряя внутрипищеводное давление.

Измерение

Пищеводное давление регистрируют с помощью катетера с маленьким баллончиком на конце. Внутрибаллонное давление отражает внутрипищеводное давление, которое, в свою очередь, отражает окружающее P_{pl}. Эта методика приводит к некоторым искажениям, регистрируется более положительная величина давления за счет сдавления баллончика стенками пищевода. Для уменьшения искажения используют латексный баллончик 10 см длиной и диаметром 2,5 см, с тонкими стенками (0,04 см), который содержит небольшой объем воздуха (200–400 мл).

P_{pl} меняется в соответствии с вертикальным градиентом: наиболее отрицательное давление внизу, у основания грудной клетки. Обычно измеряют давление в нижней трети пищевода для того, чтобы определить давление, необходимое для растяжения большей части легких. Исследование проводят, вводя баллончик в пищеводно-желудочное соединение, которое легко определяется по положительному давлению, создаваемому при втяжении воздуха носом на вдохе, и затем вытягивают назад на 10 см. Когда баллончик установлен на нужном уровне, можно измерить соотношение между изменениями объема легких и P_{pl}.

Растяжимость легких

Статическая легочная растяжимость представляет собой наклон кривой «давление–объем», полученной во время спадения легких от уровня ОЕЛ, и определяется стандартным протоколом. Следует сделать 3 максимально глубоких вдоха, что позволяет стандартизировать паттерн дыхания. На 3-м вдохе пациент задерживает дыхание на уровне ОЕЛ на 3–5 с и затем делает медленный выдох, во время которого воздушный поток прерывается закрытием ротовой заслонки на 2–3 с на уровне каждого объема. Повторение этого маневра 4–5 раз дает достаточную информацию о взаимоотношении изменений объема легких и изменений P_{el}. Для построения кривой «давление–объем» необходимо измерять объем при определенном P_{el}. Это легко осуществимо при бодиплетизмографии. Другим, но менее точным способом является метод разведения газов. В этом случае необходимо сделать предположение, что объемы легких были постоянными и не изменялись во времени.

Измерение растяжимости позволяет получить наиболее полные данные об упругости легких. Важно отметить, что растяжимость, соответствующая крутизне наклона кривой, зависит от исходного легочного объема. Обычно растяжимость определяют по углу наклона, начиная с объема, превышающего ФОЕ на 0,5 л. Однако в этом случае величина, выражающая легочную растяжимость, в большей степени находится под влиянием факторов, определяющих ФОЕ, чем просто под влиянием взаимосвязи легочных объемов с давлением, растягивающим легкие. На практике часто вычисляют коэффициент ретракции (P_{el} на уровне ОЕЛ, деленное на ОЕЛ). Существуют должные значения как для растяжимости, так и для коэффициента ретракции, хотя высокая вариабельность этих показателей ограничивает их применение у конкретного больного.

Максимальную информацию об эластической отдаче легких можно получить, анализируя кривую «давление–объем» целиком [78]. Такой график часто помогает понять причину снижения объема легких: слабость дыхательной мускулатуры, патология грудной клетки или поражение паренхимы легких. При мышечной слабости/патологии грудной клетки легочная растяжимость в норме, а при патологии паренхимы легких она снижается. Причину снижения растяжимости определить гораздо труднее: истинное повышение эластических свойств легочной ткани или уменьшение числа альвеол, соединяющихся с дыхательными путями.

Динамической легочной растяжимостью называют изменение объема легких относительно изменения давления при наличии воздушного потока. Давление измеряется во время дыхания, в моменты, когда скорость потока равна нулю. При нормальном сопротивлении дыхательных путей растяжимость слабо зависит от ЧД. При увеличении сопротивления динамическая растяжимость может снизиться, прежде чем обычные исследования выявят отклонения от нормы. Изменения динамической растяжимости, зависящие от ЧД, называются частотно-зависимой растяжимостью. Таким образом, при отсутствии изменений в общем R_{aw} или $ОФВ_1$ снижение динамической растяжимости легких позволяет заподозрить возможное сужение мелких периферических дыхательных путей [21, 79].

Клиническое использование показателей «поток–объем»

Источники вариабельности

Европейское сообщество стали и угля (ECSC) и Американское торакальное общество (*American Thoracic Society* – ATS) опубликовали списки уравнений должных значений для спирометрии [14, 15, 80, 81], а также рекомендации по интерпретации измерения функции легких, включая спирометрическое исследование и критерии достоверности бронходилатационной реакции при проведении фармакологических проб [82]. При этом особое внимание уделяется необходимости тщательного лабораторного контроля за техническими и биологическими источниками вариабельности.

Биологическая вариабельность может быть обусловлена суточными колебаниями показателей, курением или воздействием других химических/физических агентов. Кроме того, состояние респираторной системы может измениться под воздействием самой процедуры измерения; например, глубокий вдох может вызвать бронходилатацию и изменение эластических свойств легкого. Вариабельность функциональных показателей одного и того же пациента может быть обусловлена изменением активности патологического процесса (инфекция, контакт с профессиональными вредностями и аллергеном), влиянием поллютантов на пациентов с гиперреактивностью дыхательных путей (ГДП). Легочная функция может изменяться под воздействием препаратов, оказывающих влияние на просвет бронхов. Ошибки оператора могут быть техническими, например, вследствие различий в методике проведения исследования, в расчетах и трактовке данных.

Биологическая вариабельность сводится к минимуму, если уделяется пристальное внимание времени и условиям проведения теста. Техническую вариабельность можно минимизировать путем регулярной калибровки, частой проверки работы оборудования, поддержанием его рабочего состояния, тщательным инструктажем пациента, допуском к работе только высококвалифицированного персонала, способного проводить исследование профессионально и в соответствии со стандартными протоколами.

Нормальные величины

При популяционных исследованиях было выявлено, что распределение $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ соответствует нормальному распределению только в среднем возрастном диапазоне. Кроме того, распределения скоростных показателей и отношения $ОФВ_1$/ФЖЕЛ не являются симметричными [25]. Поэтому при разработке уравнений должных величин необходимо использовать строгие определения верхних и нижних границ нормального диапазона или обеспечить информацию, позволяющую вычислить нижнюю границу [80]. С помощью регрессионной модели можно вычислить нижнюю границу нормальных значений: для спирометрических показателей это значения ниже 5-го процентиля, а не $-1{,}64 \times SEE$ (где SEE – стандартная ошибка оценки, являющаяся критерием вариабельности данных относительно регрессионной линии) [80]. Практика использования $80\%_{долж.}$ в качестве фиксированного значения для нижней границы нормальных значений ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ вполне приемлема у детей, но может приводить к существенным ошибкам при интерпретации функции легких у взрослых [80]. Использование 70% в качестве нижней границы нормы для отношения $ОФВ_1$/ФЖЕЛ приводит к значительному числу ложноположительных результатов у мужчин в возрасте старше 40 лет и у женщин старше 50 лет [83], так же как и к гипердиагностике ХОБЛ у пожилых людей, никогда не куривших и не имеющих характерных клинических симптомов [84]. Для скоростных показателей нижняя граница нормальных значений составляет $50–60\%_{долж.}$. Совершенствуются оборудование и методы исследования, поэтому современные математические модели позволяют более точно оценить функцию легких. Для этого следует обновлять уравнения должных величин регулярно, например каждые 10 лет; также необходимо учитывать возможность применения более новых уравнений должных величин и оценивать правильность интерпретации при длительном наблюдении за пациентами [82].

ECSC и ATS рекомендуют при выборе должных значений в каждой лаборатории сравнивать данные, получаемые с помощью выбранных уравнений должных значений с измерениями, проведенными в лаборатории, на репрезентативной выборке здоровых лиц [82]. Следует использовать те уравнения должных значений, при которых у взрослых разница между измеренными и предсказанными значениями является минимальной [85]. У детей ориентируются на минимальную разницу логарифмов измеренных и предсказанных значений [85]. Чтобы быть уверенным, что выбранные должные значения приемлемы, необходимо обследовать достаточно большое количество добровольцев (около 100) [82]. К сожалению, это трудновыполнимо для большинства лабораторий.

При использовании должных величин следует избегать экстраполяции за указанный диапазон роста и возраста [85]. Если все же возраст или рост пациента выходит за границы популяции, для которой были разработаны должные значения, то в интерпретации необходимо указать, что была проведена экстраполяция.

Повторные исследования

Спирометрические показатели ($ОФВ_1$ и ЖЕЛ) надежно отражают динамику изменения. Однако даже при этих простых исследованиях могут возникнуть трудности при интерпретации повторных результатов, так как полученные изменения могут быть обусловлены технической и биологической вариабельностью. Вариабельность измерения легочной функции значительно выше, если исследование проводится через неделю или через месяц, чем в течение одного исследования или через день.

Изменения, скорее всего, являются истинными, если при повторных исследованиях существует четко выраженная тенденция. Изменения варьируют в достоверной зависимости от спирометрического параметра, времени исследования и состояния пациента. У здоровых лиц изменения ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ являются клинически значимыми, если при повторных исследованиях в течение дня различие превышает 5%, в течение нескольких недель – 11–12%, за год – 15%.

Динамику скоростных показателей кривой «поток–объем» оценить еще труднее. Корреляции с полом, возрастом и ростом являются низкими, даже коррекция потока по объему не снижает вариабельности. В большинстве случаев исследования по разработке должных величин ограничиваются уравнениями расчета средних значений, существуют единичные исследования по оценке вариабельности [25, 80].

Широкий диапазон нормальных значений затрудняет интерпретацию спирометрических показателей [86]. При спирометрическом исследовании наличие у пациента значений у нижней границы нормального диапазона может свидетельствовать о том, что нарушений не существует. Однако эти же результаты можно интерпретировать как наличие функциональных нарушений, если во время предыдущего исследования (например, до заболевания) значения были значительно выше должных. Поэтому анализ функциональных результатов в сочетании с клинической картиной может улучшить интерпретацию полученных данных.

Спирометрические исследования обладают высокой воспроизводимостью, тогда как у пациентов с хорошей кооперацией вариабельность составляет 2–3% [87]. Таким образом, повторные результаты спирометрии позволяют мониторировать течение заболевания с высокой точностью. Благодаря высокой воспроизводимости целесообразно проводить спирометрические исследования у пациентов с высоким риском развития обструктивных или рестриктивных вентиляционных нарушений [88].

Патофизиологические нарушения вентиляционной способности легких

Спирометрия помогает выявить основные патофизиологические нарушения вентиляционной способности легких: обструктивные и рестриктивные.

Обструктивные вентиляционные нарушения

Диагностика обструкции дыхательных путей и оценка выраженности процесса являются наиболее частыми показаниями к проведению спирометрического исследования. При обструктивных нарушениях ведущей патофизиологической аномалией является увеличение R_{aw}. Однако следует признать, что R_{aw} нельзя непосредственно измерить при спирометрии. Спирометрическое исследование позволяет косвенно судить об повышении R_{aw} на основании измерения экспираторных потоков при максимальном усилии пациента. Можно предполагать, что снижение максимального экспираторного потока обусловлено увеличением сопротивления дыхательных путей, а не является следствием слабых усилий. При необходимости усилие можно количественно оценить, измеряя плевральное давление (с помощью внутрипищеводного баллона) или компрессионный объем в боди-камере.

У пациентов с обструктивными вентиляционными нарушениями и у здоровых людей результаты спирометрии, несмотря на зависимость от усилия, обладают хорошей воспроизводимостью. Вывод об увеличении R_{aw} является достаточно обоснованным, существуют сильные корреляционные связи между спирометрическими и бодиплетизмографическими показателями.

Увеличение сопротивления дыхательных путей приводит к снижению экспираторного потока. Например, у пациентов с эмфиземой снижение максимального экспираторного потока является следствием потери эластичности легких, приводящей к увеличению сопротивления дыхательных путей, снижению радиальной тракции и динамической компрессии дыхательных путей. ЖЕЛ может быть сохранной. Прогрессирование заболевания приводит к дальнейшему снижению экспираторного потока и гиперинфляции (увеличению ООЛ). Увеличение ООЛ сопровождается снижением ЖЕЛ. Для того чтобы исключить смешанные обструктивно-рестриктивные нарушения и документировать гиперинфляцию легких, необходимо провести бодиплетизмографическое исследование.

Рестриктивные вентиляционные нарушения

При ограничении наполнения воздухом грудной клетки возникают рестриктивные вентиляционные нарушения, при которых ЖЕЛ снижена, экспираторный поток не изменен или незначительно снижен, МВЛ относительно сохранна. В начале развития интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), когда объем легких еще не снижен, скоростные показатели и отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ могут быть увеличены.

Это является следствием того, что паренхима легких оказывает большее растягивающее действие на дыхательные пути: просвет бронхов увеличивается относительно объема легких. При прогрессировании заболевания происходит уменьшение воздушности легочной ткани. Это проявляется уменьшением ЖЕЛ, кривая «поток–объем» становится высокой и узкой.

Для подтверждения рестриктивных нарушений необходимо провести бодиплетизмографическое исследование.

Диффузионная способность легких

Тест исследования диффузионной способности легких (ДСЛ, DL_{CO}) – наиболее частый в клинической практике тест легочной функции после спирометрии. В Европе ДСЛ называется еще *фактором переноса*, или *трансфер-фактором*, *по монооксиду углерода*, так как тест измеряет способность легких к переносу газа из вдыхаемого воздуха к эритроцитам, проходящим через легочные капилляры.

Важным этапом при переносе O_2 от атмосферного воздуха до артериальной крови является процесс диффузии, т. е. перенос O_2 от альвеолярного газа до гемоглобина эритроцитов.

ДСЛ как процесс обеспечивает перенос O_2 от альвеолярного газа до эритроцита. Количество переданного кислорода в значительной степени определяется тремя основными факторами. Первый фактор – *площадь* (А) альвеолярно-капиллярной мембраны, состоящей из альвеолярной и капиллярной стенок. Чем больше площадь, тем больше скорость переноса и соответственно DL_{CO}. Площадь зависит от числа содержащих кровь капилляров в альвеолярной стенке. Второй фактор – *толщина* (Т) мембраны. Чем толще мембрана, тем ниже DL_{CO}. Третий фактор – *движущее давление*, т. е. разница в напряжении кислорода между альвеолярным газом и венозной кровью (ΔPO_2). Напряжение кислорода в альвеолах выше, чем в деоксигенированной венозной крови легочной артерии. Чем больше эта разница (ΔPO_2), тем больше O_2 будет перемещаться. Взаимосвязь этих процессов можно выразить следующим образом:

$$DL_{CO} \cong \frac{A \times \Delta PO_2}{T}.$$

Соответствующие анатомические структуры и путь, который проходят молекулы O_2, представлены на рис. 10. Кислород должен преодолеть альвеолярную и капиллярную стенки, плазму, мембрану эритроцита и лишь затем связаться с гемоглобином.

Тест редко используется в рутинной амбулаторной практике: его стоимость высока, а проведение требует более сложных навыков и большего опыта, чем спирометрия.

Стандарты и требования к аппаратуре, проведению тестов и расчету результатов были опубликованы ATS в 1987 г. и переработаны и дополнены в 1995 и 2005 г. [89, 90].

Показания к исследованию диффузионной способности легких

Существует целый ряд показаний к проведению теста, в то время как противопоказания и побочные эффекты отсутствуют. Однако в тех случаях, когда ЖЕЛ составляет < 1,5 л, большинство приборов не дают возможности измерить DL_{CO}. Кроме того, для получения корректных данных кислородотерапия должна быть отменена по меньшей мере за 15 мин до теста и во время его проведения.

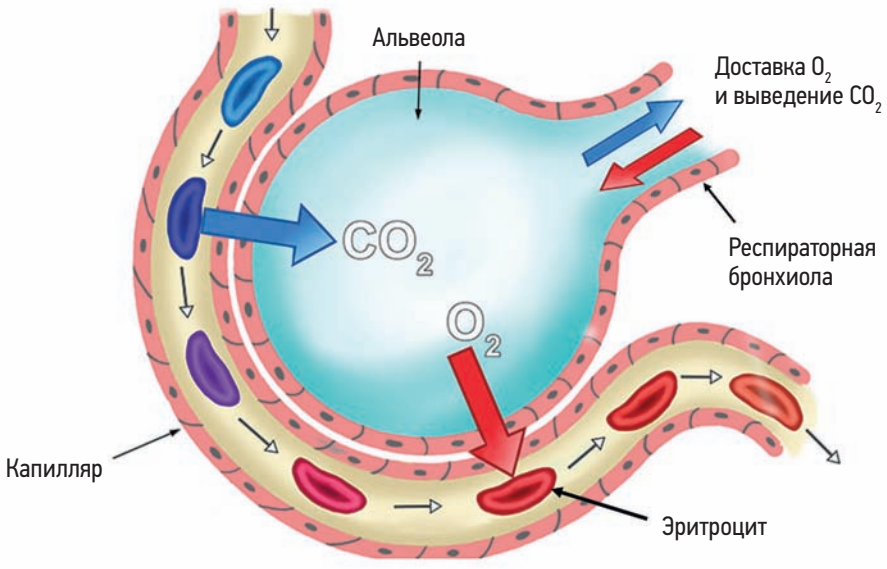


Рис. 10. Путь молекул кислорода: А – альвеолярно-капиллярная мембрана, через которую должен диффундировать кислород, чтобы попасть в кровь; Б – альвеолярная стенка, представленная в виде черного прямоугольника

Диффузионная способность легких при обструктивных заболеваниях

Наиболее часто тест используется для дифференциальной диагностики бронхиальной обструкции у настоящих или бывших курильщиков.

- DL_{CO} представляется очень хорошим маркером степени выраженности анатомической эмфиземы у курильщиков с обструктивными вентиляционными проявлениями. Низкие показатели ДСЛ высоко коррелируют (r >0,85) с низкой средней плотностью легочной ткани на компьютерной томографии легких и со степенью анатомической эмфиземы [91, 92].
- Курильщики с проявлениями бронхиальной обструкции и нормальными показателями DL_{CO} обычно имеют хронический обструктивный бронхит, но не эмфизему.
- Больные БА с обструктивными нарушениями демонстрируют нормальные или повышенные показатели ДСЛ [93].

Диффузионная способность легких при рестриктивных заболеваниях

Другой областью применения исследования DL_{CO} является выявление преклинических интерстициальных поражений легких у пациентов с саркоидозом, аллергическим альвеолитом, радиационным поражением легких, поражением легких лекарственного происхождения (амиодарон, блеомицин, нитрофурантоин) и трансплантации легких или костного мозга [94–96], ВИЧ-инфекции и др. [97, 98].

Диапазон нормальных значений DL_{CO} широк. Поэтому для повышения чувствительности при контроле эффективности терапии представляется более правильным провести исходный тест исследования DL_{CO}, по сравнению с которым будут оцениваться другие исследования в динамике.

DL_{CO} помогает в дифференциальной диагностике рестрикции, проявляемой снижением легочных объемов (ОЕЛ или ЖЕЛ).

- Низкие показатели DL_{CO} подтверждают интерстициальное поражение легких ИЗЛ [99].
- Нормальная DL_{CO} характерна для внелегочных причин рестрикции, например ожирения, плеврального выпота или утолщения плевры, нейромышечной слабости или кифосколиоза.

Изменение последующих значений DL_{CO} по сравнению с исходными у пациентов, получающих терапию по поводу ИЗЛ, показало себя более чувствительным как показатель улучшения или ухудшения по сравнению с легочными объемами (ОЕЛ или ЖЕЛ) [100].

Диффузионная способность легких при заболеваниях легочных сосудов

Изменения DL_{CO} могут быть связаны также с заболеваниями сосудов легких, когда у пациентов отмечается постоянная одышка при нормальных спирометрических показателях и неизмененных статических легочных объемах. Снижение DL_{CO} в этом случае является чувствительным индикатором следующих состояний:

- хронической рецидивирующей легочной эмболии;
- первичной легочной гипертензии [101];
- вовлечения легочных сосудов при болезнях соединительной ткани и васкулитах (системном склерозе [102], системной красной волчанке и ревматоидном артрите [103]).

Оценка нетрудоспособности

Также исследование DL_{CO} может использоваться для обследования и оценки нетрудоспособности у больных с тяжелой ХОБЛ и ИЗЛ. В соответствии со стандартами Управления социальной защиты США пациент со значениями $DL_{CO} < 30\%_{долж.}$ (или 9 мл•мин•мм рт. ст.) может быть расценен как больной с полной утратой трудоспособности. ATS, в свою очередь, использует пороговый уровень снижения DL_{CO} для определения полной утраты трудоспособности, равный $40\%_{долж.}$ [104, 105].

Методология исследования

Практически все лаборатории исследования функции легких используют метод одиночного вдоха, при выполнении которого пациент делает быстрый максимальный вдох 0,3% смеси CO и 10% He, задерживает воздух в течение 10 с, после чего быстро выдыхает. Альвеолярная порция выдыхаемого газа после этого анализируется для расчета дилюции гелия и захвата CO.

Тест повторяется через 5 мин, и если результаты 2 технически приемлемых тестов варьируют в пределах не более 10% (мл · мин · мм рт. ст.), то рассчитывается средняя величина для итогового заключения.

Патофизиология аномальных значений диффузионной способности легких

Показатель DL_{CO} был разработан для отражения таких свойств альвеолярно-капиллярной мембраны, как то, насколько легко O_2 переходит из ингалируемого воздуха в эритроциты легочных капилляров. В то время как захват большинства растворимых газов (таких как NO или ацетилен) ограничивается и регулируется легочным кровотоком, сильное сродство гемоглобина к CO и исключительная способность эритроцитарной массы абсорбировать CO делают захватывание (потребление) CO значительно менее зависимым от сердечного выброса. Болезни, сопровождаемые снижением потребления O_2, сочетаются с одновременным снижением потребления CO.

В более ранней литературе утверждается, что утолщение альвеолярно-капиллярной мембраны (при интерстициальных заболеваниях легких) и потеря площади альвеолярной поверхности (при эмфиземе) являются основными причинами сниженной DL_{CO}. Однако последние экспериментальные данные

показывают, что при данных и большинстве других патологических состояний, которые влияют на DL_{CO}, это происходит вследствие снижения объема эритроцитов в легочных капиллярах. Общий объем крови в легких у здоровых людей в покое < 150 мл. Объем крови в легочных капиллярах и DL_{CO} повышены в следующих ситуациях:

- когда легочные капилляры максимально мобилизуются, например при физической нагрузке;
- когда пациент находится в горизонтальном положении;
- при выполнении мюллеровского маневра
- при сердечных шунтах слева направо.

Интерпретация измеренной диффузионной способности легких

Без результатов предшествующего исследования DL_{CO} полученные значения интерпретируются путем сравнения их с должными величинами. В соответствии с критериями ATS тяжелое респираторное нарушение интерпретируется как снижение DL_{CO} до уровня < 40%$_{долж.}$. Пороговые значения для пограничных, легких и средних нарушений DL_{CO} пока не стандартизированы. Если у пациента есть данные качественно проведенного предшествующего диффузионного теста из той же лаборатории, то изменение показателя DL_{CO} от исходного или самого последнего проведенного должно быть использовано как критерий прогрессирования или, напротив, улучшения состояния при таком заболевании, как, например, ИЗЛ. Это иногда более предпочтительно, чем использование в качестве сравнения должных величин. В легочных функциональных лабораториях, где осуществляется строгий контроль качества проведения процедур, изменение показателя на более чем 4 мл · мин · мм рт. ст. выходит за пределы вариабельности или погрешности теста.

У курильщиков показатели диффузии существенно ниже, чем у некурящих. Этот фактор необходимо учитывать в процессе интерпретации, например в ситуациях, когда оценивается влияние различных факторов (например, воздействие асбеста). Поскольку снижение DL_{CO} не так велико у бывших курильщиков, как у актуальных [106], снижение этого показателя у последних не может быть отнесено только на счет эмфиземы.

Повышение показателей

Нарушения, при которых ДСЛ выше нормы (обычно > 140%$_{долж.}$), включают следующие состояния:

- полицитемию;
- выраженное ожирение;
- БА;
- легочное кровотечение;
- внутрисердечный шунт слева направо;
- левожелудочковую недостаточность (вследствие повышение объема крови в легочных капиллярах);
- нагрузку, выполненную непосредственно перед тестовой сессией (вследствие повышенного сердечного выброса).

Кроме того, всегда следует принимать во внимание лабораторные погрешности, такие как введение неправильных показателей роста, возраста и неточность работы датчика измерения CO.

Низкие показатели при нормальной спирометрии

Нарушения, приводящие к изолированному снижению DL_{CO}, включают в себя следующие состояния:

- анемию (незначительное снижение DL_{CO});
- легочные сосудистые заболевания (снижение DL_{CO} в различной степени), такие как хроническая рецидивирующая легочная эмболия, первичная легочная гипертензия, вовлечение легочных сосудов при заболеваниях соединительной ткани и васкулитах (системный склероз, системная красная волчанка и ревматоидный артрит);
- раннюю стадию ИЗЛ (легкое или средней степени нарушение DL_{CO}), когда ЖЕЛ еще находится в пределах нормальных величин.

Низкие показатели в сочетании с обструктивными нарушениями

При длительном курении низкая DL_{CO} в сочетании с обструктивными нарушениями обычно возникает вследствие эмфиземы. Соответствующая скорость падения $ОФВ_1$ определяется степенью бронхиальной обструкции и гиперреактивности дыхательных путей [107]. Есть некоторые данные о том, что чем ниже DL_{CO}, тем выше показатели заболеваемости и смертности от ХОБЛ (для соответствующих исходных показателей $ОФВ_1$ и степени бронхиальной гиперреактивности).

При ХОБЛ потеря DL_{CO} обычно возникает после снижения $ОФВ_1$ таким образом, что процент должного показателя ДСЛ у пациента обычно выше, чем процент должного $ОФВ_1$. Если DL_{CO} существенно снижена при незначительной бронхиальной обструкции, то необходимо принять к рассмотрению в качестве возможных иные причины, чем влияние эмфиземы на диффузию (см. выше).

Муковисцидоз и α_1-антитрипсиновая недостаточность должны приниматься во внимание у детей, подростков и молодых лиц с сочетанием обструкции и сниженной DL_{CO}. Такие же изменения могут наблюдаться также у взрослых с обструктивным бронхитом, бронхоэктазами и лимфангиолейомиоматозом [108].

Сниженные показатели в сочетании с рестрикцией

Сниженная DL_{CO} у пациентов с низкими легочными объемами, характерные признаки рестриктивного типа нарушений обычно наблюдаются при интерстициальных заболеваниях легких и пневмонитах. Очень часто отмечается пограничная или легкой степени обструкция, сочетающаяся с рестрикцией вследствие сужения периферических дыхательных

путей при интерстициальном поражении. Такой тип сочетания низкой DL_{CO} с рестрикцией и обструкцией «мелких дыхательных путей» может отмечаться:

- при саркоидозе стадий II–IV;
- асбестозе;
- милиарном туберкулезе;
- ЗСН. В этом случае рестрикция и сниженная ДСЛ возникают вследствие альвеолярного заполнения, в то время как легкая обструкция может формироваться из-за отека мелких дыхательных путей.

Анемия

При анемии происходит снижение DL_{CO}. В качестве примера можно привести ситуацию, когда потеря крови у здорового мужчины, приводящая к снижению гемоглобина с 16 до 8 г/дл, вызывает спад DL_{CO} со 100 до 75%$_{долж.}$. Это будет интерпретировано как легкая степень снижения DL_{CO}. Поэтому если у пациента существует потенциальная опасность развития анемии или уже диагностирована анемия, то необходимо обязательно принимать во внимание показатели недавнего исследования гемоглобина для того, чтобы, наряду с измеренными, привести и скорректированные по Hb данные DL_{CO} [89]. Скорректированные показатели рассчитывают DL_{CO}, как если бы у пациента был нормальный гемоглобин (14,6 г/дл для мужчин и 13,4 г/дл для женщин и детей в возрасте младше 15 лет). DL_{CO} падает примерно на 9% во время месячных, но это снижение обусловлено не гемоглобином [109].

Карбоксигемоглобин

Карбоксигемоглобин (COHb) может быть повышен, если пациент курил непосредственно перед проведением теста [110]. Каждое повышение COHb на 1% приводит к соответствующему снижению показателя диффузии на 1%. В большинстве лабораторий пациентов просто просят воздержаться от курения в течение 4 ч перед проведением теста, но не измеряют при этом COHb или пересчитывают измеренную DL_{CO} по отношению к незначительному эффекту «остаточного давления» (англ. *back pressure*) повышенного CO. Прекращение курения обычно приводит к среднему повышению DL_{CO} на 2–4 мл·мин·мм рт. ст. в течение нескольких дней [111].

Высота над уровнем моря

Если лаборатория, в которой проводятся исследования, расположена высоко над уровнем моря, концентрация O_2 в окружающей среде, альвеолярном воздухе и артериях ниже, чем на уровне моря. Это приводит к снижению конкуренции за связывание с гемоглобином, повышенному поглощению CO и, следовательно, к повышению DL_{CO} по сравнению с показателями, полученными на уровне моря.

Люди, живущие в высокогорной местности, имеют несколько повышенные уровни гемоглобина, которые приводят к увеличению DL_{CO}. Для того чтобы скорректировать указанные выше эффекты, лабораториям, расположенным в высокогорной местности, могут быть рекомендованы методики, полученные в исследовании *R.O. Crapo et al.*, проведенном в высокогорье [112].

Коррекция ДСЛ по объему

Многие лаборатории в заключениях приводят DL_{CO}, «скорректированную» для измеренного легочного объема, т. е. DL_{CO}/V_A, где V_A – альвеолярный объем во время маневра с задержкой дыхания [113]. Однако это соотношение не помогает в дифференциальной диагностике рестрикции легочного объема, так как практически все пациенты с биопсийно-верифицированным интерстициальным заболеванием легких имеют низкие показатели ДСЛ, но многие при этом имеют нормальное соотношение DL_{CO}/V_A [114]. Изменения DL_{CO}/V_A могут также дезориентировать во время повторных измерений при ИЗЛ, так как одновременное улучшение обоих показателей – и DL_{CO}, и легочных объемов (числителя и знаменателя) – обычно бывает при успешной терапии. Поэтому в основном не рекомендуется использовать DL_{CO}/V_A как маркер для оценки динамики этой категории больных.

Проблемы качества

К сожалению, несмотря на широкое использование и ценность исследования DL_{CO}, качество получаемых результатов исследования остается проблемой для многих лабораторий исследования легочной функции. Когда здоровые лица обследуются в разных лабораториях, то результаты (как абсолютные, так и проценты должного) существенно различаются [115, 116]. Даже при тестировании в той же лаборатории через несколько дней после первого исследования результаты DL_{CO} у здоровых могут варьировать в пределах 8 мл·мин·мм рт. ст., в то время как этот показатель в лучших лабораториях составляет около 4 мл·мин·мм рт. ст. [117]. Кратковременная вариабельность DL_{CO} у пациентов с легочными заболеваниями (при отсутствии каких-либо вмешательств) обычно несколько выше, чем таковая у здоровых. При интерпретации значимости изменений DL_{CO} правомерно запросить лабораторию о недавних результатах воспроизводимости и повторяемости результатов тестов исследования DL_{CO}.

Хотя комитеты по стандартизации ATS и Европейского респираторного общества (ERS) опубликовали стандарты по инструментарию и методологии исследования DL_{CO} [89, 90, 119], не было проведено тестирование третьей стороной имеющихся в настоящее время коммерчески доступных приборов для того, чтобы оценить, какие модели отвечают опубликованным стандартам. Результаты исследования DL_{CO} очень чувствительны к ошибкам в работе датчиков CO, которые сбиваются через некоторое время, если их работу тщательно не поддерживать и не тестировать. Кроме того, используются разные

формулы расчета должных величин, что приводит к их применению для одного и того же пациента в разных лабораториях. ATS пока не опубликовало рекомендаций по стандартизированному набору уравнений для расчета должных величин показателей DL_{CO}. А уравнения, предложенные ERS, взяты из исследований, не соответствующих текущим требованиям ATS к аппаратуре и методологии проведения тестов. Многие компьютерные программы ошибочно используют $80\%_{\text{долж.}}$ как нижнюю границу нормы вместо 5 процентилей. Кроме того, в настоящее время не существует общепринятых стандартов по классификации тяжести снижения ДСЛ.

Заключение

Исследование сложных респираторных физиологических процессов требует применения большого количества функциональных тестов. Нет какого-либо отдельного теста исследования респираторной функции, предоставляющего желаемую информацию по отдельному пациенту. В то же время не нужно использовать все имеющиеся тесты в программе исследования единичного пациента. Некоторые тесты очень просты и должны проводиться каждому пациенту с подозреваемой или установленной сердечно-легочной патологией (спирометрия), так же как выполняются исследования артериального давления, электрокардиография и др.

Легочные функциональные тесты позволяют оценить влияние заболевания на респираторную функцию и не дают возможности поставить точный диагноз, тем не менее они являются важной и необходимой частью клинического обследования пациентов.

Литература

1. Hutchinson J. On the capacity of the lungs and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting diseases by the spirometer. Trans Med Soc Lond 29: 137-252, 1846.

2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023 Report. https://gold-copd.org/2023-gold-report-2.

3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023 (GINA, 2023).

4. Beckles M.A., Spiro S.G., Colice G.L., Rudd R.M. Lung Cancer Guidelines. The Physiologic Evaluation of Patients With Lung Cancer Being Considered for Resectional Surgery. Chest 2003. 123; 1 (suppl.): 105s-114s.

5. Eagle K.A., Berger P.B., Calkins H. et al., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery – executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2002 12; 105(10):1257-67.

6. BTS guidelines. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax 2001. 56; 2: 89-108.

7. Cykert S., Kissling G., Hansen C.J. Patient preferences regarding possible outcomes of lung resection. What outcomes should preoperative evaluations target? Chest 2000. 117: 1551-1559.

8. Datta D., Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. Chest. 2003. 123; 6: 2096-2103.

9. Marx J.J., Punjabi N., Schwartz A. et al. Preoperative Pulmonary Evaluation. N Engl J Med 1999. 341: 613-614.

10. Reilly J.J. Evidence-based preoperative evaluation of candidates for thoracotomy. Chest 1999. 116 (suppl.): 474S-476S.

11. Reilly J.J. Preparing for pulmonary resection: preoperative evaluation of patients. Chest 1997. 112 (suppl.): 206S-208S.

12. Schuurmans M.M., Diacon A.H., Bolliger C.T. Lung Cancer. Functional evaluation before lung resection. Clin. Chest Med. 2002; 23(1): 159-172.

13. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019. Update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019; 20 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rc-cm.201908-1590ST.

14. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 update. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1107-1136.

15. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J. 1993, 6(suppl. 16): 5-40.

16. Swanney M.P., Jensen R.L., Crichton D.A. et al. FEV_6 is an acceptable surrogate for FVC in the spirometric diagnosis of airway obstruction and restriction. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 917-920.

17. Enright P.L., Connett J.E., Bailey W.C. FEV_1/FEV_6 predicts lung function decline in adult smokers. Respir Med 2002; 96: 444-449.

18. Cosio M., Ghezzo H., Hogg J.C. et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. N Engl J Med 1978, 298: 1277-1281.

19. Cochrane G.M., Prieto F., Clark T.J. Intrasubject variability of maximal expiratory flow volume curve. Thorax 1977, 32: 171-176.

20. McDonald J.B., Cole T.J. The flow-volume loop: reproducibility of air and helium-based tests in normal subjects. Thorax 1980, 35: 64-69.

21. Гриппи М.А. Патофизиология легких. М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 1999.

22. Wright B.M. McKerrow C.B. Maximum forced expiratory flow rate as a measure of ventilatory capacity: With a description of a new portable instrument for measuring it. BMJ 1959, 5159: 1041-1046.

23. Hyatt R.E., Scanlon P.Дю, Nakamura M. Interpretation of pulmonary function test: a practical guide. Lippincott Williams and Wilkins. 2003.

24. Berend N., Thurlbeck W.M. Correlations of maximum expiratory flow with small airway dimensions and pathology. J Appl Physiol 1982, 52: 346-351.

25. Knudson R.J., Lebowitz M.D., Holberg C.J. et al. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. Am Rev Respir Dis 1983; 127: 725-734.

26. Despas P.J., Leroux M., Macklem P.T. Site of airway obstruction in asthma as determined by measuring maximal expiratory flow breathing air and a helium-oxygen mixture. J Clin Invest 1972, 51: 3235-3243.

27. Hyatt R.E. The interrelationship of pressure, flow and volume during various respiratory maneuvers in normal and emphysematous patients. Am. Rev. Respir. Dis. 1961; 83: 676-683.

28. Ferris B.G. Epidemiology: Standardization project. Am Rev Respir Dis 1978, 118: 1-120.

29. Rochester D.F., Arora N.S., Braun N.M.T. et al. The respiratory muscles in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Bull Eur Physiopathol Respir 1979, 15: 951-975.

30. Pierce R.J., Brown D.J., Holmes M. et al. Estimation of lung volumes from chest radiographs using shape information. Thorax 1979, 34: 726-734.

31. Ross J.C., Copher D.E., Teays J.D., Lord T.Y. Functional residual capacity in patients with pulmonary emphysema. Ann. Intern. Med. 1962, 57: 18-28.

32. Tierney D.F., Nadel J.A. Concurrent measurements of functional residual capacity by three methods. J Appl Physiol. 1962, 17: 871-873.

33. Pare P.D., Wiggs B.J., Coppin C.A. Errors in the measurement of total lung capacity in chronic obstructive lung disease. Thorax 1983, 38: 468-471.

34. Darling R.C., Cournand A., Richards D.W.J. Studies on intrapulmonary mixture of gases. III. Open circuit methods for measuring residual air. J Clin Invest. 1940, 19: 609-618.

35. Fleming G.M., Chester E.H. Saniie J. et al. Ventilation inhomogeneity using multibreath nitrogen washout: Comparison of moment ratios and other indexes. Am Rev Respir Dis 1980, 121: 789-794.

36. Brunner J.X., Wolff G., Gumming G., Langenstein H. Accurate measurement of N2 volumes during N2 washout requires dynamic adjustment of delay time. J Appl Physiol. 1985, 59: 1008-1012.

37. Tammeling G.J., Quanjer Ph.H. Contours of Breathing 1. Ingelheim am Rhein: CH Boehringer Sohn, 1979.

38. Hathiral S., Renzetti A.D.Jr., Mitchell M. Measurement of the total lung capacity by helium dilution in a constant volume system. Am Rev Respir Dis. 1970, 102: 760-770.

39. Martin R., Macklem P.T. Suggested Standardized Procedures for Closed Volume Determinations (Nitrogen Method). Bethesda: Division of Lung Disease, National Heart and Lung Institute, NIH, 1973.

40. Mitchell M.M., Renzetti A.D. Jr. Evaluation of a single-breath method of measuring total lung capacity. Am Rev Respir Dis 1968, 97: 571-580.

41. Cotes J.E. Transfer factor (diffusing capacity). Bull Eur Physiopathol Respir. 1983, 19: suppl. 5, 39-44.

42. Quanjer Pk.H., de Pater L., Tammeling G.J. Plethysmographic Evaluation of Airway Obstruction. Leusden: Netherlands Asthma Foundation, 1971.

43. DuBois A.B., Botelho S.R., Bedell G.N. et al. A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume; a comparison with a nitrogen wash-out method for measuring functional residual capacity. J Clin Invest. 1956, 35: 322-326.

44. Mead J. Volume displacement body plethysmograph for measurements on human subjects. J Appl Physiol. I960, 15: 736-740.

45. Nolle D., Reif E., Ulmer W,T. Die Ganzkorperplethysmographie. Methodische Probleme und Praxis der Bestimmung des intrathorakalen Gasvolumens und der Resistance-Messung bie Spontanatmung. Respiration 1968, 25: 14-34.

46. Rodenstein D.O., Francis C., Stanescu D.C. Airway closure in humans does not result in overestimation of plethysmographic lung volume. J Appl Physiol. 1983, 55: 1784-1789.

47. Van de Woestijne K.P., Bouhuys A. Spirometer response and pressure correction in body plethysmography. Prog Respir Res. 1969, 4: 64-74.

48. Bryant G.H., Hansen J.E. An improvement in whole body plethysmography. Am Rev Respir Dis. 1975, 112: 464-465.

49. Stanescu D.C., Rodenstein P., Cauberghs M. et al. Failure of body plethysmography in bronchial asthma. J Appl Physiol. 1982, 52: 939-948.

50. Rodenstein D.O., Stanescu D.C. Reassessment of lung volume measurement by helium dilution and body plethysmography in chronic airflow obstruction. Ibid. 1982, 126: 1040-1044.

51. Shore S., Milic-Emili I., Martin J.G. Reassessment of body plethysmographic technique for the measurement of thoracic gas volume in asthmatics. Ibid. 1982, 126: 515-520.

52. Habib M.P., Engel L.A. Influence of panting technique on the plethysmographic measurement of thoracic gas volume. Am Rev Respir Dis. 1978, 117: 265-271.

53. Bush A., Denison D.M. Use of different magnification factors to calculate radiological lung volumes. Thorax 1986, 41: 158-159.

54. Pierce R.J., Brown D.J., Denison D.M. Radiographic, scintigraphic and gas dilution estimates of individual lung and blood volumes in man. Thorax. 1980, 35: 777-780.

55. Barnhard H.J., Pierce J.A., Joyce J.W., Bates J.H. Roentgenographic determination of total lung capacity. Am J Med. 1960, 28: 51-60.

56. Loyd H.M., String T.I., DuBois A.B. Radiographie and plethysmographic determination of total lung capacity. Radiology. 1966, 86: 7-14.

57. Reger R.B., Young A., Morgan W.K.C. An accurate and rapid radiographie method for determining total lung capacity. Thorax 1972, 27: 163-168.

58. Pratt P.C., Klugh G.H. A method for the determination of total lung capacity from postero-anterior and lateral chest roentgenograms. Am Rev Respir Dis. 1967, 96: 548-552.

59. Rodenstein D.O., Sopwith T.A., Stanescu D.C., Denison D.M. Re-evaluation of the radiographic method for measurement of total lung capacity. Bull Eur Physiopathol Respir. 1985, 21: 521-525.

60. Harris T.R., Pratt P.C., Kilburn K.H. Total lung capacity measured by roentgenograms. Am J Med. 1971, 50: 756-763.

61. Gelb A.F., Gold W.M., Wright R.R. et al. Physiologic diagnosis of subclinical emphysema. Am Rev Respir Dis. 1973, 107: 50-63.

62. Gelb A.F., Gold W.M., Nadel J.A. Mechanisms limiting airflow in bullous lung disease. Am Rev Respir Dis. 1973, 107: 571-578.

63. Vogel J., Smidt U. Impulse oscillometry: analysis of lung mechanics in general practice and the clinic, epidemiological and experimental research. Frunkfurt am Main; Sennwald; Wein: PMI – Vrl.Gruppe, 1994.

64. Du Bois A.B., Brody W., Lewis D.H., Burgess B.F. Oscillation mechanics of lung and chest in man. J Appl Physiol. 1956, 8: 587-594.

65. Landser F.J., Nagles J., Demedts M. et al. A new method to determine frequency characteristics of the respiratory system. J Appl Physiol. 1976, 41: 101-106.

66. Michaelson E.D., Grassman E.D., Peters W.R. Pulmonary mechanics by spectral analysis of forced random noise. J Clin Invest. 1975, 56: 1210-1230.

67. Кирюхина Л.Д., Кузнецова В.К., Аганезова Е.С. и др. Метод импульсной осциллометрии в диагностике нарушений механики дыхания. Пульмонология. 2000, 2: 31-36.

68. Пашкова Т.Л., Чикина С.Ю., Чучалин А.Г. Импульсная осциллометрия в оценке респираторной механики. Сборник тезисов 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Москва, 29 ноября – 2 декабря 2005 г. Пульмонология 2005, приложение: 216 (799).

69. Bohadana A.B., Peslin R., Megherbi S.E. et al. Dose-response slope of forced oscillation and forced expiratory parameters in bronchial challenge testing. Eur Respir J. 1999, 13: 295-300.

70. Schmekel B., Smith H.J. The diagnostic capacity of forced oscillation and forced expiration techniques in identifying asthma by isocapnic hyperpnoea of cold air. Eur Respir J. 1997, 10: 2243-2249.

71. Неклюдова Г.В., Черняк А.В. Импульсная осциллометрия в оценке провокационного теста. Сборник тезисов 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Москва, 29 ноября – 2 декабря 2005 г. Пульмонология 2005, приложение: 213 (785).

72. Goldman M.D., Carter R., Klein R. et al. Within- and between-day variability of respiratory impedance, using impulse oscillometry in adolescent asthmatics. Pediatr Pulmonol. 2002, 34: 312-319.

73. Vink G.R., Arets H.G., van der Laag J. et al. Impulse oscillometry: A measure for airway obstruction. Pediatr Pulmonol. 2003, 35: 214-219.

74. Johnson B.D., Beck K.C., Jorge Zeballos R., Weisman I.M. Advances in Pulmonary Laboratory Testing. Chest. 1999, 116: 1377-1387.

75. Skloot G., Permutt S., Togias A. Airway hyperresponsiveness in asthma: a problem of limited smooth muscle relaxation with inspiration. J Clin Invest. 1995, 96: 2393-2403.

76. Lebecque P., Stanescu D. Respiratory resistance by the forced oscillation technique in asthmatic children and cystic fibrosis patients. Eur Respir J 1997, 10: 891-895.

77. Pasker H.G., Schepers R., Clement J. et al. Total respiratory impedance measured by means of the forced oscillation technique in subjects with and without respiratory complaints. Eur Respir J 1996, 9: 131-139.

78. Gibson G.J., Pride N.B. Lung distensibility: The static pressure-volume curve of the lungs and its use in clinical assessment. Br J Dis Chest. 1976, 70: 143-184.

79. Woolcock A.J., Vincent J.N., Macklem P.T. Frequency dependence of compliance as a test for obstruction in the small airways. J Clin Invest. 1969, 48: 1097-1105.

80. American Thoracic Society. Lung Function Testing: Selection of Reference Values and Interpretative Strategies. Am Rev Respir Dis 1991, 144: 1202-1218.

81. Quanjer P.H. Standardized Lung Function Testing. Bull Eur Physiopathol. 1983, 19: suppl. 5, 22-27.

82. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005, 26: 948-968.

83. Hankinson J.L., Odencratz J.R., Fedan K.B. Spirometric reference values from a sample of the general US population. Am J Respir Crit Care Med. 1999, 159: 179-187.

84. Hardie J.A., Buist A.S., Vollmer W.M. et al. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. Eur Respir J. 2002, 20: 1117-1122.

85. Stocks J., Quanjer P.H. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. Eur Respir J. 1995, 8: 492-506.

86. McCarthy D.S., Craig D.B., Cherniak R.M. Intraindividual variability in maximal expiratory flow-volume and closing volume in asymptomatic subjects. Am Rev Respir Dis. 1975, 112: 407-411.

87. Wise R.A., Connett J., Kurnow K. et al. Selection of spirometric measurements in a clinical trial, the Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med. 1995, 151: 675-681.

88. Wang M.L., McCabe L., Petsonk E.L. et al. Weight gain and longitudinal changes in lung function in steel workers. Chest. 1997, 111: 1526-1532.

89. American Thoracic Society. Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor): Recommendations for a standard technique. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 1299.

90. American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor): Recommendations for a standard technique 1995 update. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 2185.

91. Morrison N.J., Abboud R.T., Ramadan F. et al. Comparison of DLCO and pressure-volume curves in detecting emphysema. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 1179.

92. Gould G.A., Redpath A.T., Ryan M. et al. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and diffusing capacity. Eur Respir J 1991; 4: 141.

93. Stewart R.I. Carbon monoxide diffusing capacity in asthmatic patients with mild airflow limitation. Chest 1988; 94: 332.

94. DoPico G.A., Wiley A.L. Jr., Rao P., Dickie H.A. Pulmonary reaction in upper mantle radiation therapy for Hodgkin′s disease. Chest 1979; 75:688.

95. Luursema P.B., Star-Kroesen M.A., VanDer Mark T.H.W. et al. Bleomycin-induced changes in the carbon monoxide transfer factor of the lungs and its components. Am Rev Respir Dis 1983; 128: 880.

96. Crawford S.W., Pepe M., Lin D. et al. Abnormalities of pulmonary function tests after marrow transplantation predict nonrelapse mortality. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 690.

97. Mitchell D.M., Fleming J., Pinching A.J. et al. Pulmonary function in human immunodeficiency virus infection. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 745.

98. Nieman R.B., Fleming J., Coker R.J. et al. Reduced carbon monoxide transfer factor (TLCO) in human immunodeficiency virus type I (HIV-I) infection as a predictor for faster progression to AIDS. Thorax 1993; 48: 481.

99. Watters L.C., King T.E., Schwartz M.I. et al. A clinical, radiographic, and physiologic scoring system for the longitudinal assissment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 97.

100. Helmers R.A., Dayton C.S., Burmeister L.F., Hunninghake G.W. Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 444.

101. Fernandez-Bonetti P., Lupi-Herrera E., Martinez-Guerra M.L. et al. Peripheral airways obstruction in idiopathic pulmonary artery hypertension. Chest 1983; 83: 732.

102. Tashkin D.P., Clements P.J., Wright R.S. et al. Interrelationships between pulmonary and extrapulmonary involvement in systemic sclerosis. Chest 1994; 105: 489.

103. Hills E.A., Geary M. Membrane diffusing capacity and pulmonary capillary volume in rheumatoid disease. Thorax 1980; 35: 851.

104. American Medical Association. Guides to the Evaluation of Permanent Impairment, 2nd ed, American Medical Association, Chicago, 1984. 86.

105. American Thoracic Society. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 1205.

106. Miller A., Thornton J.C., Warshaw R. et al. Single breath diffusing capacity in a representative sample of the population of Michigan, a large industrial state. Am Rev Respir Dis 1983; 127: 270.

107. Rijcken B., Schouten J.P., Xu X. et al. Airway hyperresponsiveness to histamine associated with accelerated decline in FEV1. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1377.

108. Kitaichi M., Nishimura K., Itoh H., Izumi T. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: A report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 527.

109. Sansores R.H., Abboud R.T., Kennell C., Haynes N. The effect of menstruation on the pulmonary carbon monoxide diffusing capacity. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 381.

110. Sansores R.H., Pare P.D., Abboud R.T. Acute effect of cigarette smoking on the carbon monoxide diffusing capacity of the lung. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 951.

111. Sansores R.H., Pare P., Abboud R.J. Effect of smoking cessation on pulmonary carbon monoxide diffusing capacity and capillary blood volume. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 959.

112. Crapo R.O., Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. Am Rev Respir Dis 1981; 123: 185.

113. Johnson D.C. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume. Respir Med 2000; 94: 28.

114. Kanengiser L.C., Rapoport D.M., Epstein H., Goldring R.M. Volume adjustment of mechanics and diffusion in interstitial lung disease. Chest 1989; 96: 1036.

115. Kangalee K.M., Abboud R.T. Interlaboratory and intralaboratory variability in pulmonary function testing. A 13 year study using a normal biologic control. Chest 1992; 101: 88.

116. Mushtaq M., Hayton R., Watts T. et al. An audit of pulmonary function laboratories in the West Midlands. Respir Med 1995; 89: 263.

117. Hathaway E.H., Tashkin D.P., Simmons M.S. Intraindividual variability in serial measurement of DLCO and alveolar volume over one year in eight healthy subjects using three independent measuring systems. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 1818.

118. European Respiratory Society. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Eur Respir J 1993; 6 (Suppl 16): 41.

Информация об авторах

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-4044-674X*)

Перельман Юлий Михайлович – д. м. н., профессор, член-корр. РАН; зам. директора по научной работе, руководитель лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (4162) 77-28-01; e-mail: jperelman@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-9411-7474*)

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: achi2000@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000- 0002-2001-5504*)

Калманова Елена Николаевна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; зав. отделением функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: kalmanova@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-8681-7569*)

Чикина Светлана Юрьевна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 662-99-24; e-mail: svch@list.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-5536-9388*)

Неклюдова Галина Васильевна – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova_gala@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-9509-0867*)

Науменко Жанна Константиновна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (903) 270-27-16; e-mail: naumenko_janna@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-4804-6142*)

Приходько Анна Григорьевна – д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел: (962) 284-43-90; e-mail: prih-anya@ya.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-2847-7380*)

ГЛАВА 2. НАГРУЗОЧНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

CHAPTER 2. STRESS TESTS IN CLINICAL PRACTICE

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-508-522

2.1. Физиология мышечной деятельности и кардиореспираторный нагрузочный тест

А.В. Черняк, З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова

2.1. Physiology of muscle performance and cardiorespiratory stress test

Alexander V. Cherniak, Zaurbek R. Aisanov, Elena N. Kalmanova

Физическая нагрузка является идеальным и наиболее физиологичным видом провокации, позволяющим оценить состояние компенсаторно-приспособительных механизмов организма, а при наличии явной или скрытой патологии – степень функциональной неполноценности кардиореспираторной системы. Способность организма адекватно реагировать на нагрузку является показателем физиологического здоровья и функциональной полноценности. В клинической практике важно оценить функциональное состояние системы транспорта газов, необходимое для поддержания тканевого (клеточного) дыхания, так как при многих патологических состояниях функционирование этой системы нарушается. Таким образом, тест с физической нагрузкой (нагрузочный тест – НТ) является универсальным средством оценки физической работоспособности и определения механизмов нарушения толерантности к физической нагрузке.

В зависимости от технического оснащения НТ можно разделить на 2 группы:

1) кардиореспираторные нагрузочные тесты (КРНТ) – высокотехнологичные, для их проведения которых необходимо дорогостоящее оборудование;
2) внелабораторные, или «полевые», НТ – не требуют специального оборудования.

Физиология мышечной деятельности

Значительное возрастание метаболических потребностей во время нагрузки требует существенного повышения количества доставляемого к мышцам кислорода (O_2). Одновременно для предотвращения тканевого ацидоза, способного оказать неблагоприятное воздействие на функцию клеток, из интенсивно работающих мышц должно быть удалено повышенное количество углекислого газа (CO_2). Для удовлетворения возросших энергетических потребностей мышечной клетки во время нагрузки необходима тесная взаимосвязь физиологических компенсаторных механизмов на всех уровнях: легких, легочного кровообращения, сердца и системного кровообращения. Схема взаимосвязи всех этих процессов в виде системы зубчатых колес, приводящих в движение друг друга, была предложена *K. Wasserman* [1]. Тесное и синхронное взаимодействие всех звеньев кислородного транспорта требуется для адекватной доставки O_2 к тканям, своевременной элиминации CO_2 и поддержания газового состава артериальной крови при возрастании скорости метаболизма. Как схематически показано на рис. 1, дыхательная система обеспечивает перемещение O_2 из атмосферы в альвеолы, где тот через альвеолярно-капиллярную мембрану поступает в кровь и связывается с гемоглобином. Сердечно-сосудистая система доставляет оксигенированную кровь в работающие мышцы, которые потребляют O_2. Кислород обеспечивает синтез аденозинтрифосфата (АТФ) и, следовательно, мышечное сокращение. Результатом мышечной деятельности является продукция CO_2, который с помощью сердечно-сосудистой системы перемещается к легким, через альвеолярно-капиллярную мембрану поступает в альвеолы и далее в атмосферный воздух.

Значительное повышение утилизации O_2 мышцами ($Q'O_2$) достигается усилением его экстракции из крови, перфузирующей эти мышцы, а также селективной дилатацией периферических сосудов, повышением легочного кровотока путем мобилизации и вазодилатации сосудов малого круга и, наконец, увеличением уровня вентиляции. Кислород, поступающий из альвеол через альвеолярно-капиллярную мембрану, соединяется в эритроцитах с гемоглоби-

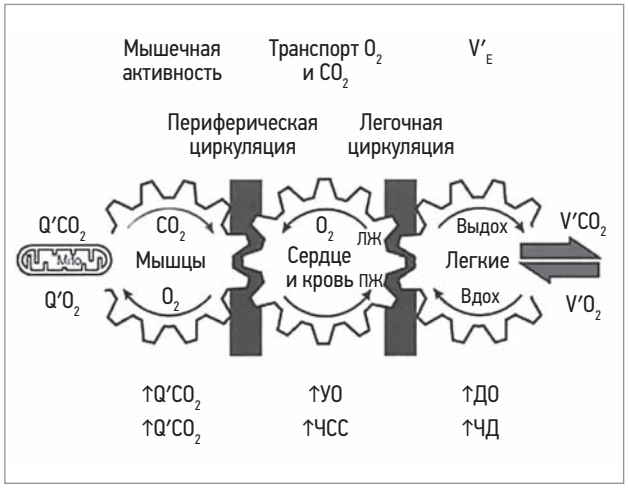


Рис. 1. Механизмы газового транспорта и тесной взаимосвязи тканевого (или клеточного) и легочного (или внешнего) дыхания. Зубчатые колеса означают функциональную взаимосвязь отдельных компонентов этой сложной системы (по Wasserman K. et al., 2012 [1])
Примечание: V'_E – минутная вентиляция; $Q'O_2$ – утилизация кислорода; $Q'CO_2$ – выведение углекислого газа; УО – ударный объем; ЧСС – частота сердечных сокращений; ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; ДО – дыхательный объем; ЧД – частота дыхания.

ном пропорционально скорости кровотока и обратно пропорционально степени насыщения гемоглобина O_2. В устойчивом состоянии потребление O_2 ($V'O_2$) равно $Q'O_2$. Минутная вентиляция (V'_E = ДО × ЧД, где ДО – дыхательный объем, ЧД – частота дыхания) возрастает в зависимости от количества вновь образованного CO_2 ($Q'CO_2$), поступающего в легкие, и центральных механизмов регуляции pH и напряжения CO_2 в артериальной крови (P_aCO_2).

Реакция на физическую нагрузку

Для того чтобы оценить адекватность реакции организма на физическую нагрузку, необходимо изучить изменения метаболизма, вентиляционной способности легких, газового обмена и гемодинамики на фоне возрастающей нагрузки.

Метаболизм

Потребление кислорода

$V'O_2$ определяется как потребность клеток в O_2 на определенном уровне метаболизма для осуществления максимальной скорости транспорта O_2.

Факторы, обеспечивающие достаточный уровень O_2, зависят: от способности крови транспортировать O_2 (уровень гемоглобина, сатурация артериальной крови кислородом – SpO_2); от функции сердца (число сердечных сокращений – ЧСС, ударный объем – УО); от перераспределения периферической крови и экстракции тканями O_2 (плотность капилляров, митохондрий, адекватность перфузии и диффузия в тканях). $V'O_2$ может быть рассчитано по уравнению Фика:

$$V'O_2 = Q' \times (C_aO_2 - C_VO_2), \quad (1)$$

где Q' – сердечный выброс, а C_aO_2 и C_VO_2 – содержание O_2 в артериальной и смешанной венозной крови соответственно. Артерио-венозная разница содержания O_2 ($C_aO_2 - C_VO_2$) отражает экстракцию O_2 тканями.

По мере возрастания нагрузки достигается максимальное потребление O_2 ($V'O_{2max}$). Этот параметр важен и полезен для оценки того, как сердечно-сосудистая система реагирует на нагрузку. Учитывая, что артерио-венозная разница содержания O_2 при максимальной нагрузке у здоровых людей является относительно постоянной и величина ее существенно не различается у пациентов с кардиологическими заболеваниями [2], широкий разброс в $V'O_{2max}$ у разных пациентов, в первую очередь, определяется изменением Q'. Чем больше $V'O_{2max}$, тем больше Q' пациента, и наоборот.

$V'O_2$ также используют для оценки УО при максимальной нагрузке. Q' представляет собой произведение ЧСС и УО:

$$Q' = \text{ЧСС} \times \text{УО}. \quad (2)$$

Следовательно, уравнение (1) можно модифицировать:

$$V'O_2 = \text{ЧСС} \times \text{УО} \times (C_aO_2 - C_VO_2). \quad (3)$$

В норме при нагрузке Q' увеличивается линейно по отношению к $V'O_2$ и ЧСС. Можно вывести следующее уравнение:

$$V'O_2 / \text{ЧСС} = \text{УО} \times (CaO_2 - C_VO_2). \quad (4)$$

Так как артерио-венозная разница содержания O_2 при максимальной нагрузке у здоровых людей является постоянной, то $V'O_2$/ЧСС является суррогатным маркером УО на пике нагрузки; его называют кислородным пульсом, или O_2-пульсом.

Потребляемое организмом количество O_2 в состоянии покоя составляет 3,5 мл/мин на 1 кг массы тела, т. е. у человека средней комплекции (около 70 кг) $V'O_2$ равно 250 мл/мин. Часто, особенно при использовании беговой дорожки (тредмила), $V'O_2$ при нагрузке выражают в таких единицах, как метаболический эквивалент (MET), кратных потреблению O_2 в условиях покоя (1 MET = 3,5 мл/мин $V'O_2$ на 1 кг массы тела). В действительности потребление O_2 в состоянии покоя у каждого человека индивидуально, так что 1 MET является усредненной величиной. При нагрузке $V'O_2$ возрастает почти линейно до достижения плато. Отношение $V'O_2$ к заданной нагрузке ($\Delta V'O_2/\Delta WR$) отражает эффективность перехода потенциальной химической энергии в механическую работу и механическую эффективность мышечно-скелетной системы. При нагрузке $\Delta V'O_2/\Delta WR$ обычно составляет 10 (от 8,5 до 11) мл/мин/Вт. Снижение $\Delta V'O_2/\Delta WR$ в большинстве случаев указывает на неадекватность кислородного транспорта, что может

встречаться при некоторых заболеваниях сердца, легких или при нарушении гемодинамики. Кроме того, нарушения процесса утилизации O_2, например, при митохондриальной миопатии, идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ), может также проявляться снижением наклона кривой «$V'O_2$–нагрузка» [3]. Для подтверждения этих нарушений необходимы дальнейшие исследования.

Прекращение дальнейшего роста потребления O_2 при возрастающей нагрузке означает, что один или несколько факторов достигли своего предела (например, это может быть УО, ЧСС или экстракция O_2 из тканей); эта величина определяется как $V'O_{2max}$. Показатель $V'O_{2max}$ является наилучшим индексом физической работоспособности. Он отражает максимально достижимый уровень метаболизма O_2. Однако в конкретных клинических ситуациях истинное плато не достигается из-за появления нежелательных симптомов (одышки, усталости). В таком случае используют термин «пиковое потребление кислорода» ($V'O_{2peak}$). Это означает, что максимальное потребление O_2 определить не удалось. В клинической практике $V'O_{2max}$ и $V'O_{2peak}$ взаимозаменяемы. $V'O_{2max}$ превышает в 10–15 раз показатели покоя и составляет 30–40 мл/мин на 1 кг у здоровых людей в конце тестирования. У спортсменов этот показатель может быть значительно выше и достигать 80–90 мл/мин на 1 кг. $V'O_{2max}$ зависит от возраста, пола, комплекции, а также от тренированности человека. С помощью интенсивных физических тренировок $V'O_{2max}$ у нетренированных пациентов можно увеличить на 15–25% [4], однако достигнуть уровня элитных спортсменов не удастся. Физические тренировки позволяют повысить эффективность работы и выносливость, т. е. способность поддерживать высокую нагрузку. В клинической практике при НТ $V'O_{2max}$ пациента обычно представляют в процентах от должных значений, которые определяют в крупных популяционных исследованиях. Должные значения, как правило, зависят от возраста и пола. Были опубликованы многочисленные исследования по расчету должных значений, однако применение значительной части этих работ ограничено методологией отбора популяции (например, по возрасту) [5]. Рекомендуется выбирать должные значения так, чтобы они отражали исследуемую популяцию, а $V'O_{2max}$ представлять как в абсолютных значениях (л/мин), так и в процентах от должных величин.

$V'O_{2max}$ может быть нормализованным по массе тела человека в килограммах. Однако соответствующие нормализованные значения были рассчитаны для здоровых людей и спортсменов и не учитывали существенное увеличение массы тела в популяции в последнее десятилетие. Поэтому $V'O_2$, нормализованное по весу пациента (в мл/мин на 1 кг реальной массы тела) не должно использоваться в случае ожирения. Более разумным подходом для этой группы больных является отношение $V'O_2$ к росту ($V'O_2$/рост), что эквивалентно нормализации $V'O_{2max}$ к идеальной массе тела [6]. Необходимы дополнительные исследования в этом направлении.

Снижение $V'O_{2peak}$ может свидетельствовать о проблемах с транспортом O_2 (изменения Q' или способности крови транспортировать O_2), о легочных ограничениях (нарушения механических свойств легких, центральной регуляции дыхания, газообмена), о проблемах с экстракцией O_2 в тканях (изменения тканевой перфузии и диффузии), о нейромышечных или мышечно-скелетных ограничениях и, конечно, о недостаточном усилии при выполнении НТ. Таким образом, снижение $V'O_{2max}$ зависит от множества самых различных факторов.

Снижение $V'O_{2max}$ ($V'O_{2peak}$) свидетельствует о снижении физической толерантности (способности выполнять физическую нагрузку). Причины, приводящие к ограничению физической работоспособности, проявляются изменением целого ряда показателей, однако снижение $V'O_{2max}$ является главной отправной точкой для определения нарушенной толерантности к физической нагрузке.

Продукция углекислого газа

В покое у человека средней комплекции продукция CO_2 ($V'CO_2$) составляет 200 мл/мин. Во время физической нагрузки $V'CO_2$ линейно возрастает примерно с той же скоростью, что и $V'O_2$, и определяется факторами, похожими на те, которые определяют $V'O_2$. Это, в первую очередь, Q' и свойства крови, обеспечивающие газообмен в тканях. Поскольку растворимость CO_2 в тканях и в крови существенно выше, чем растворимость O_2, то продукция CO_2, измеренная во время НТ, в большей степени, чем $V'O_2$, зависит от вентиляции. Кроме того, поскольку растворенный CO_2 является слабой кислотой, организм включает механизмы регуляции уровня CO_2 для устранения острого метаболического ацидоза, который влияет на паттерн $V'CO_2$ при возрастании интенсивности физической нагрузки после достижения точки перехода на анаэробный метаболизм – анаэробного порога (АП) (см. ниже). Анаэробный метаболизм приводит к превращению пирувата в лактат, который забуферивается ионами бикарбоната и ведет к увеличению продукции CO_2. Рост $V'CO_2$ становится нелинейным и вызывает пропорциональный рост минутной вентиляции ($V'E$). Такое повышение $V'E$ непропорционально относительно $V'O_2$ [7].

Отношение респираторного обмена

Отношение $V'CO_2/V'O_2$ называется также отношением газообмена, или отношением респираторного обмена (RER). В условиях устойчивого равновесия RER равно респираторному коэффициенту (RQ), значение которого определяется субстратом, который используется для метаболических процессов. Значение RQ, равное 1, указывает на метаболизм преимущественно за счет углеводов, в то время как $RQ < 1$ свидетельствует о преобладании смешанного метаболизма за счет углеводов и жиров (≈ 0,7)

или протеинов (≈ 0,8). Термин RQ применяется для обозначения происходящих в тканях процессов, которые трудно измерить и которые не определяются во время НТ. Показатель RER обычно определяется при исследовании газообмена в выдыхаемом воздухе. При истинном состоянии устойчивого равновесия системы транспорта O_2 работают синхронно со скоростью метаболизма тканей; таким образом, RER может использоваться как грубый показатель метаболических процессов. При нагрузке легкой и средней интенсивности RER остается достаточно стабильным – от 0,80 до 0,95 в зависимости от преобладания в питании жиров или углеводов. В самом начале и на ранних стадиях НТ RER может временно повышаться из-за чрезмерной гипервентиляции; при этом рекомендуется продлевать фазу разогрева до тех пор, пока показатель не восстановится. После достижения анаэробного порога $V'CO_2$ заметно увеличивается и RER превышает 1. После прекращения нагрузки $V'O_2$ падает, тогда как $V'CO_2$ остается повышенным, поскольку продолжается выведение тканевого CO_2. Вследствие этого после прекращения нагрузки RER может и далее увеличиваться в течение 1–2 мин и достигнуть значений 1,3–1,5 до возвращения к исходному уровню. Таким образом, если при НТ RER > 1, следует предположить, что причиной может быть молочнокислый ацидоз и гипервентиляция.

Анаэробный порог

АП известен также как лактатный порог, порог молочной кислоты, газообменный порог, вентиляционный порог. АП – один из ключевых параметров при НТ Это, конечно же, не порог в буквальном смысле этого слова, выше которого имеет место только анаэробный механизм, а ниже – только аэробный. АП в целом описывает тот уровень нагрузки или потребления O_2, при котором значительная часть энергетических потребностей покрывается за счет анаэробного метаболизма. Если $V'O_2$ ниже АП, физическая нагрузка может выполняться продолжительное время, если выше – выполнение НТ ограничивается рядом факторов.

Показатель АП всегда соотносится с $V'O_2$, при котором происходят эти изменения, и выражается в процентах от должных значений $V'O_{2max}$. У здоровых людей АП наблюдается при $V'O_2$ от 40 до 80% должного значения $V'O_{2max}$ [7]. Этот порог означает решающий момент при проведении теста с прогрессивно возрастающей нагрузкой, когда поток крови в работающих мышцах уже является недостаточным для удовлетворения их метаболических потребностей, и происходит переход к нагрузке высокой интенсивности. Термин АП широко используется в клинической практике. Существует также понятие «порог молочной кислоты», которое предпочтительно в тех случаях, когда уровень лактата измеряется непосредственно в крови. Словосочетание «вентиляционный порог» подразумевает, что имеет место вентиляционный ответ, который является следствием метаболического ацидоза.

Физиологические механизмы, лежащие в основе возрастания уровня лактата в мышцах и в крови при АП, до конца не изучены [8, 9]. После достижения АП следуют 2 метаболические фазы.

В первой, изокапнической, фазе избыточные количества лактата забуфериваются ионами бикарбоната, что ведет к увеличению продукции CO_2:

$$[H^+] + [HCO_3^-] \leftrightarrow [H_2CO_3] \leftrightarrow [CO_2] + [H_2O]. \quad (5)$$

Существенный рост $V'CO_2$ приводит к пропорциональному росту V′E. Артериальное и конечно-экспираторное парциальное давление CO_2 (P_aCO_2 и $PetCO_2$ соответственно) остаются неизменными. Снижается эффективность потребления O_2, повышаются PO_2 и вентиляционный эквивалент для O_2 ($V'E/V'O_2$), но не для CO_2 (вентиляционный эквивалент для CO_2 – $V'E/V'CO_2$ – остается неизменным). Такой резкий рост $V'CO_2$ непропорционален нагрузке и $V'O_2$. Это распространенные критерии достижения АП. Наибольшее распространение

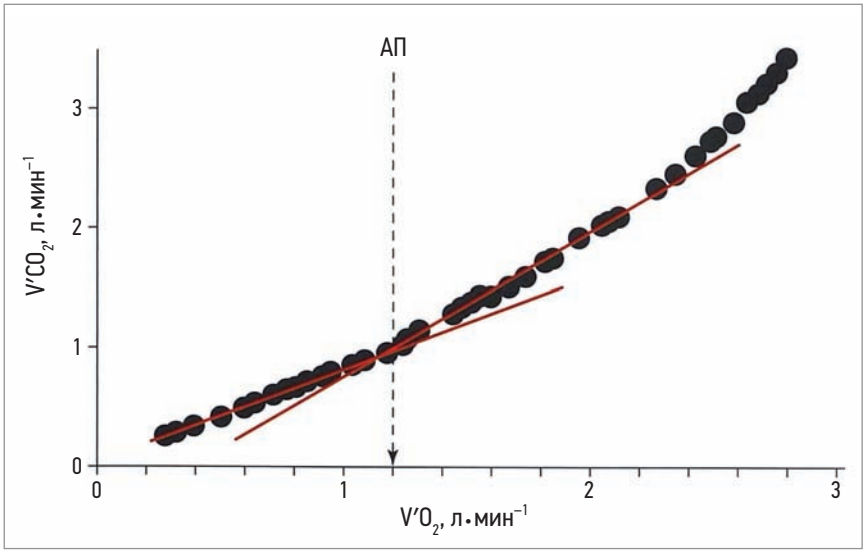


Рис. 2. Определение анаэробного порога методом V-slope
Примечание: АП – анаэробный порог; $V'O_2$ – потребление кислорода; $V'CO_2$ – продукция углекислого газа. До АП скорость $V'O_2$ равна скорости $V'CO_2$. После АП скорость $V'CO_2$ выше, чем скорость $V'O_2$. Точка перегиба кривой означает, что АП достигнут.

получил метод определения АП по изменению наклона кривой $V'CO_2$ к $V'O_2$, который называют методом V-*slope*.

Вторая фаза наступает при дальнейшем увеличении нагрузки и является реакцией на возрастание метаболического ацидоза. Прогрессивное снижение pH способствует еще большему увеличению вентиляции посредством стимуляции каротидных телец, вследствие этого $PaCO_2$ и $PetCO_2$ снижаются [10]. Это период дыхательной компенсации, при котором V′E повышается непропорционально относительно $V'CO_2$ ($V'E/V'CO_2$ увеличивается), что ведет к респираторному алкалозу [11]. PO_2 и $V'E/V'O_2$ продолжают расти. Идентифицировать этот порог у многих пациентов не представляется возможным.

Реакция сердечно-сосудистой системы на нагрузку

Сердечный выброс

Основным ответом сердечно-сосудистой системы на возрастающую нагрузку является увеличение Q′. Это позволяет увеличить приток крови к работающим мышцам. В клинической практике для определения объемной скорости кровотока, или Q′ (мл/мин), широко применяют прямые методы Фика и разведения индикатора [12]. При нагрузке Q′ линейно возрастает до достижения плато на пике нагрузки. Таким образом, у здоровых людей физическая работоспособность ограничивается, главным образом, способностью сердечно-сосудистой системы обеспечивать возрастающую доставку O_2 к мышцам. Первоначальное увеличение Q′ достигается за счет повышения УО и ЧСС, тогда как при дальнейшем усилении нагрузки УО уже больше не увеличивается, а поддержание необходимого уровня кровообращения обеспечивается учащением ЧСС [5].

Частота сердечных сокращений

Повышение ЧСС первоначально обусловлено сниженным тонусом блуждающего нерва, а впоследствии почти исключительно – увеличением активности симпатической нервной системы [7]. ЧСС (уд./мин) возрастает линейно с увеличением $V'O_2$. По мере нарастания ЧСС повышается относительная продолжительность периода, во время которого миокард находится в состоянии систолы. Следовательно, сокращается доля времени внутри каждого сердечного цикла, когда возможна экстракция O_2 из коронарного кровотока миокардом. Поэтому существует предельно допустимый уровень ЧСС, выше которого адекватная экстракция O_2 становится невозможной, и этот уровень зависит главным образом от возраста человека. Поэтому достижение предельно допустимого ЧСС интерпретируется как исчерпание миокардом своих резервных возможностей и достижение гемодинамического предела. Максимальная ЧСС снижается с возрастом, она может быть вычислена с помощью следующих формул:

$$\text{максимальная ЧСС} = 220 - \text{возраст (годы)} \quad (6)$$

или

$$\text{максимальная ЧСС} = 210 - (0{,}65 \times \text{возраст (годы)}). \quad (7)$$

Эти формулы дают сопоставимые расчетные значения у лиц моложе 40 лет, однако у пожилых людей значения, получаемые по формуле (6), занижены [7]. Связанное с возрастом уменьшение максимальной ЧСС во многом обуславливает уменьшение Q′ и $V'O_{2max}$ [10].

Еще одним важным параметром является резерв ЧСС, который определяется как разность между должной максимальной ЧСС и ЧСС, достигнутой на пике нагрузки. У здоровых людей резерв ЧСС обычно небольшой или вовсе отсутствует (< 20 уд./мин), но этот параметр сложно использовать в интерпретации НТ из-за значительной вариабельности максимальной ЧСС у здоровых людей [7].

Давление в легочной артерии

В малом круге кровообращения, несмотря на возрастание кровотока во время нагрузки, давление в легочной артерии повышается незначительно. Это происходит вследствие существенного падения периферического сосудистого сопротивления, главным образом, в результате вовлечения в легочный кровоток сосудов, не функционирующих в покое. Малый круг более приспособлен к усилению кровотока без значительного повышения давления. Это позволяет правому желудочку проделывать значительно меньший объем работы во время физической нагрузки. Однако при различных заболеваниях эти адаптационные механизмы нарушаются, что может приводить к повышению давления в системе легочной артерии во время нагрузки и к недостаточной насосной функции правого желудочка. Это ведет к ограничению физической работоспособности вследствие сниженного Q′. Кроме того, различные патологические состояния, приводящие к нарушению кровообращения в малом кругу, также вызывают неравномерность вентиляции и легочного кровотока. В результате одновременно увеличивается работа сердца и дыхания, что существенно ограничивает физическую работоспособность.

Ударный объем

Объем крови, изгоняемый каждым желудочком в магистральный сосуд (аорту или легочную артерию) при одном сокращении сердца, обозначается как систолический или ударный объем крови. Величина УО зависит от возраста, пола, уровня физической подготовки, тренированности, положения тела. В покое объем крови, выбрасываемой из желудочков, составляет 60–80 мл [13]. УО, который при НТ можно оценить по кислородному пульсу (см. выше), в начале нагрузки быстро увеличивается и при ин-

тенсивной нагрузке доходит до стабильного уровня, а на пике нагрузки может даже немного снизиться [14]. У нетренированных людей УО при нагрузке возрастает до 100 мл, у спортсменов – до 200 мл. Начальное увеличение УО обусловлено в основном резервным объемом крови (мобилизацией крови из вен нижних конечностей). По мере усиления нагрузки возможность использования резервного объема крови уменьшается, и прирост УО значительно замедляется из-за повышения силы сердечных сокращений (положительный инотропный эффект). Максимальная величина УО наблюдается при ЧСС 130 уд./мин.

Системное артериальное давление

С изменением Q′ и сосудистого сопротивления происходит соответствующее изменение системного артериального давления (АД), оно увеличивается по мере нарастания нагрузки. Дилатация мышечного сосудистого ложа во время нагрузки ограничивает рост диастолического АД, которое остается на уровне покоя или незначительно увеличивается при максимальной нагрузке (примерно на 10 мм рт. ст.). Систолическое АД повышается существенно, особенно после достижения АП, и на пике нагрузки может достигать ⩾ 200 мм рт. ст.

Изменение вентиляции во время нагрузки

Минутная вентиляция

Основной реакцией системы дыхания на физическую нагрузку является увеличение V′E. До достижения АП V′E возрастает пропорционально увеличению нагрузки, после чего рост V′E происходит с относительно большей скоростью до достижения уровня вентиляционного предела (рис. 3) – максимальной вентиляции легких (МВЛ). Этот уровень вентиляции можно определить или непосредственно измерением МВЛ (определяют максимальный объем

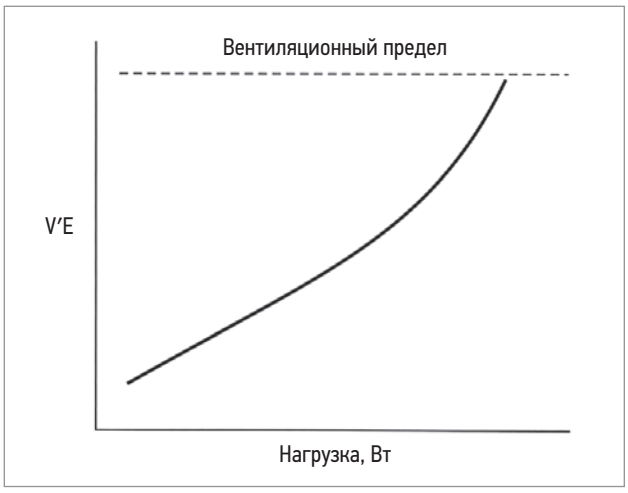


Рис. 3. Линейный рост вентиляции до достижения АП в норме при увеличении физической нагрузки, после чего вентиляция нарастает быстрее, чем физическая нагрузка
Примечание: V'_E – минутная вентиляция.

воздуха, который может быть пропущен через легкие за 1 мин; для этого измеряют вентиляцию в течение 10–15 с, когда пациент дышит максимально глубоко и часто), или вычислением по эмпирическому уравнению [5]:

$$МВЛ = ОФВ_1 \times 40, \quad (8)$$

где $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю с.

Во время физической нагрузки ни один человек не в состоянии поддерживать вентиляцию на уровне МВЛ в течение долгого периода времени. У нормального здорового человека на пике нагрузки вентиляция составляет 60–70% МВЛ. Оставшиеся 30–40% МВЛ – резерв дыхания. Наличие такого резерва у здоровых людей указывает на то, что физическая работоспособность ограничена сердечно-сосудистыми факторами, а не вентиляцией.

При низких и средних уровнях нагрузки рост V′E происходит в основном за счет повышения ДО, а не ЧД. Однако после достижения максимальных значений ДО, составляющих 50–60% жизненной емкости легких (ЖЕЛ), рост V′E обеспечивается главным образом за счет увеличения ЧД, как показано на рис. 4 [5].

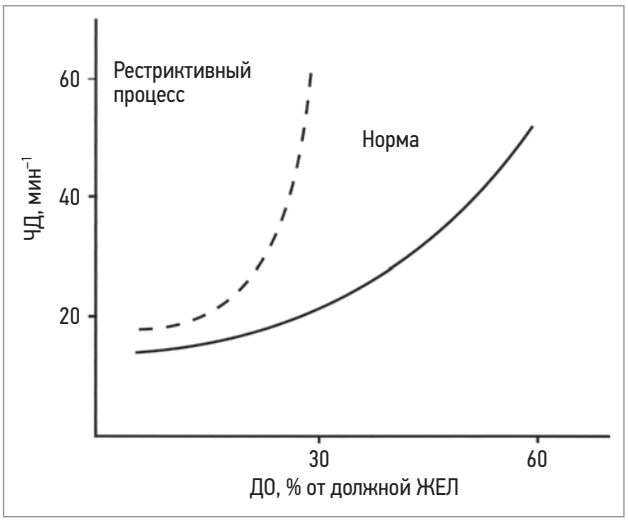


Рис. 4. Увеличение вентиляции в ответ на физическую нагрузку, сопровождаемое ростом дыхательного объема и частоты дыхания
Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ЧД – частота дыхания, ДО – дыхательный объем. У здоровых людей в начале нагрузочного теста вентиляция повышается главным образом за счет возрастания ДО (почти до 60% ЖЕЛ). При высокой нагрузке вентиляция растет за счет повышения ЧД (до 50–60 мин$^{-1}$). Смещение кривой вверх и влево (пунктирная линия) означает, что дыхание становится более частым и поверхностным – такой паттерн обычно встречается у пациентов с рестриктивными процессами в легких.

Вентиляционные эквиваленты для кислорода и углекислого газа

Реакцию системы дыхания на нагрузку можно оценить: 1) по вентиляционному эквиваленту для O_2 (это отношение V′E к $V'O_2$ – $V'E/V'O_2$, безразмерная величина); 2) по вентиляционному эквиваленту для CO_2 (это отношение V′E к $V'CO_2$ – $V'E/V'CO_2$, также

безразмерная величина). Оба отношения остаются относительно стабильными (≈ 22–32), пока вентиляция увеличивается пропорционально $V'O_2$ и $V'CO_2$. Из-за существенного нарастания V′E после достижения АП (см. выше) отмечается повышение $V'E/V'O_2$, тогда как $V'E/V'CO_2$ остается стабильным – не более 34 [7]. Во 2-й фазе АП рост V′E становится непропорциональным относительно не только $V'O_2$, но и $V'CO_2$. Отмечаются увеличение $V'E/V'CO_2$ и дальнейший рост $V'E/V'O_2$, которое достигает максимальных значений 35–40 [5]. У хорошо тренированных или эмоциональных людей в начале НТ оба параметра могут быть повышены, но по мере нарастания нагрузки, как правило, возвращаются в нормальный диапазон и достигают минимума незадолго до достижения АП. Широкий диапазон нормальных значений обусловлен вариабельностью регуляции дыхания в популяции [5].

Изменение распределения вентиляции

Физическая нагрузка сопровождается изменением распределения вентиляции, которое выражается отношением объема мертвого пространства (VD) к ДО (VD/ДО – безразмерная величина). При нагрузке в результате увеличения ДО и перфузии апикальных легочных единиц, для которых характерны высокие значения вентиляционно-перфузионного отношения, в легких устанавливается оптимальное соответствие между вентиляцией и перфузией [10]. Кроме того, при нагрузке рост вентиляции анатомического VD незначителен по сравнению с ростом альвеолярной вентиляции. Эти изменения приводят к снижению VD/ДО с 0,25–0,35 (в покое) до ⩾ 0,20 [6]. Особенно существенное снижение отмечается у молодых людей [5].

Обмен газов

Артериальное и конечно-экспираторное парциальное давление углекислого газа

Несмотря на увеличение $V'CO_2$, $PaCO_2$ и $PetCO_2$ остаются почти нормальными. Это обусловлено увеличением альвеолярной вентиляции, которая возрастает пропорционально увеличению $V'CO_2$. У здоровых людей в начале НТ значения могут быть низкими из-за гипервентиляции, но в течение первых нескольких минут нагрузки они нормализуются. После достижения АП, когда увеличение минутной и альвеолярной вентиляции больше не соответствует увеличению $V'CO_2$, происходит снижение как P_aCO_2, так и $PetCO_2$. На уровне $V'O_{2max}$ оба значения почти всегда < 40 мм рт. ст. [15].

Артериальное, конечно-экспираторное парциальное давление и альвеолярно-артериальный градиент кислорода

До достижения АП $PetO_2$, которое используется в качестве суррогатного маркера альвеолярного давления кислорода (P_AO_2) и давления O_2 в артериальной крови (P_aO_2) остаются в пределах нормального диапазона, так же как SpO_2 и альвеолярно-артериальный градиент O_2 ($P_{A–a}O_2$). После достижения АП и возрастания нагрузки $PetO_2$ (а значит, и P_AO_2) увеличивается вследствие непропорционального повышения альвеолярной вентиляции относительно $V'O_2$. P_aO_2 остается неизменным из-за низкого содержания O_2 в смешанной венозной крови и физиологического шунтирования. В результате при нагрузке высокой интенсивности SpO_2 остается неизменной, а $P_{A–a}O_2$ слегка возрастает. У небольшого числа хорошо тренированных людей с высоким $V'O_{2max}$ значения P_aO_2 и SpO_2 могут снижаться на пике нагрузки; такой феномен называют артериальной гипоксемией, индуцированной физической нагрузкой [16, 17].

Значения вышеперечисленных параметров и их изменение при нагрузке можно сравнивать с количественными должными значениями [7], но чаще проводят графический анализ, предложенный *K. Wasserman et al.* [1]. Пример такого анализа представлен на рис. 5.

Кардиореспираторный нагрузочный тест

Решение о проведении КРНТ должно быть принято с учетом показаний и противопоказаний к его проведению.

Показаниями к КРНТ являются:

- определение толерантности к физической нагрузке;
- исследование причин ограничения физической нагрузки;
- измерение $V'O_{2peak}$ – параметра, который играет важную роль в оценке прогноза многих заболеваний, включая хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), первичную легочную гипертензию, ИЛФ, муковисцидоз и др.;
- оценка риска осложнений и выживаемости после хирургического вмешательства (например, резекции легкого).

Абсолютные противопоказания к проведению КРНТ [7]:

- острый инфаркт миокарда в первые 2 суток;
- нестабильная стенокардия с высоким риском развития инфаркта миокарда;
- неконтролируемая аритмия с клиническими проявлениями или гемодинамическими нарушениями;
- тяжелый аортальный стеноз;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- острая тромбоэмболия легочной артерии или инфаркт легких;
- острый миокардит, острый перикардит;
- спонтанный пневмоторакс;
- расслаивающаяся аневризмы аорты.

Относительные противопоказания (не учитываются в случаях, когда предполагаемая польза от планируемого исследования превышает его риск) [7]:

- стеноз ствола левой коронарной артерии;
- умеренные клапанные стенозы;

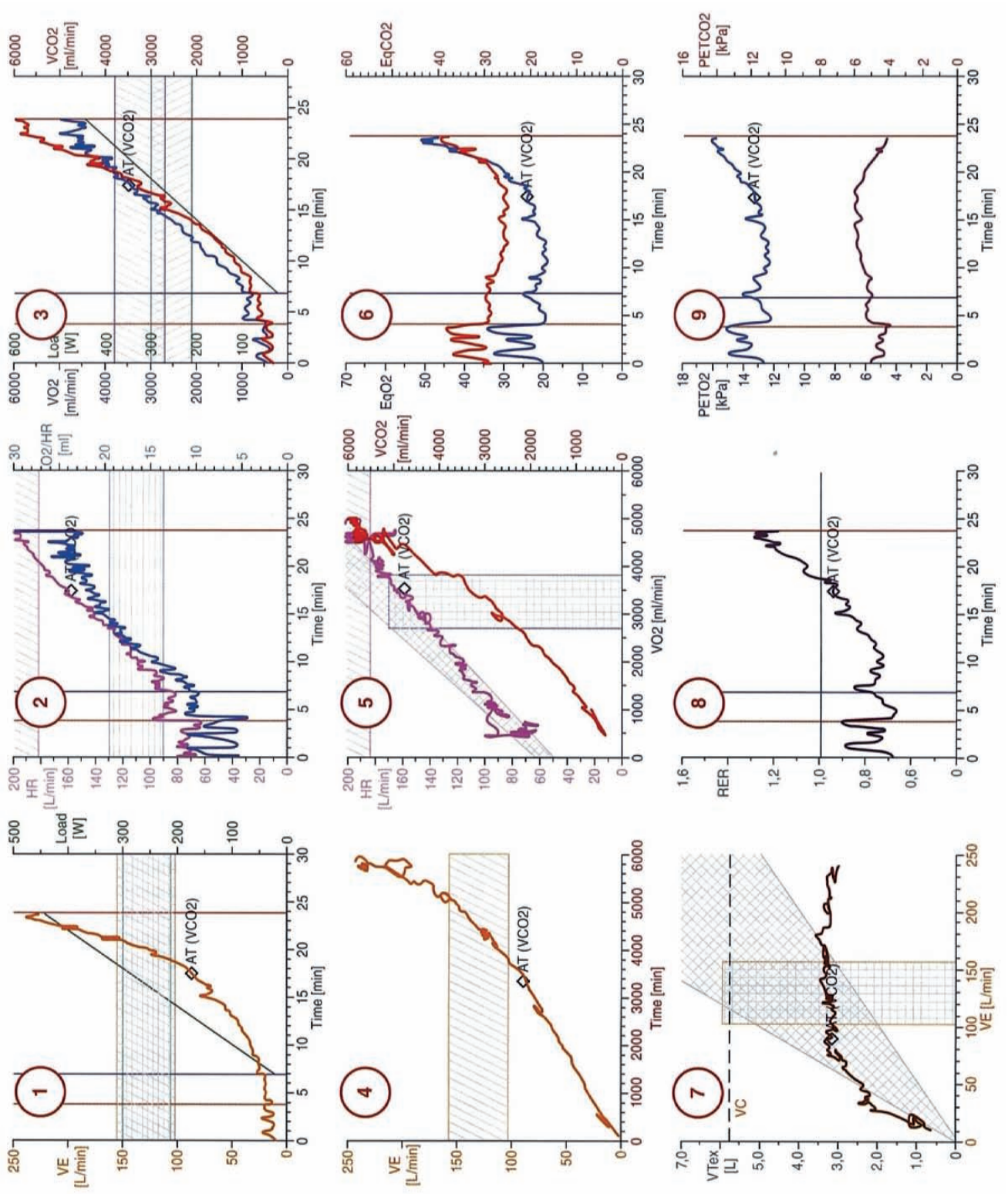


Рис. 5. Кардиореспираторный нагрузочный текст у здорового добровольца: классический анализ графических результатов (по K. Wasserman et al., 2012 [1])
Примечание: 1-й и 7-й графики позволяют оценить легочную вентиляцию и ее ограничения; 2-й и 5-й – максимальную частоту сердечных сокращений; 2-й – профиль кислородного пульса и его максимальное значение; 3-й – профиль потребления кислорода и пиковое (или максимальное) его потребление; 4-й и 6-й – (не) эффективность вентиляции; 5, 6 и 9-й – анаэробный порог; 8-й – паттерн отношения респираторного обмена.

- электролитные нарушения;
- тяжелая артериальная гипертензия (систолическое АД > 200 мм рт. ст. и/или диастолическое АД > 110 мм рт. ст.);
- тахиаритмии или брадиаритмии;
- гипертрофическая кардиомиопатия или другие болезни с обструкцией выходного тракта левого желудочка;
- психическая или физическая неполноценность, ведущая к невозможности адекватного проведения нагрузки и ее оценки;
- высокая степень атриовентрикулярной блокады.

К противопоказаниям также относят: миопию высокой степени, склонность к обморочным состояниям, тромбофлебит и варикозное расширение вен нижних конечностей, лихорадочные состояния, политопную экстрасистолию, декомпенсированные сахарный диабет и тиреотоксикоз [18].

Как и при любой другой процедуре, связанной с риском осложнений, врач должен быть уверен, что испытуемый понимает цели и суть исследования и осознаёт возможный риск планируемого тестирования.

КРНТ должно проводиться только хорошо подготовленным персоналом, обладающим знанием физиологических процессов, происходящих при физической нагрузке, и навыками сердечно-легочной реанимации. Обследование выполняют врач и медсестра, готовые к оказанию экстренной помощи пациенту при появлении у него патологических реакций.

По типу изменения нагрузки КРНТ делят на тесты с возрастающей нагрузкой и тесты с постоянной нагрузкой.

Кардиореспираторный нагрузочный тест с возрастающей нагрузкой

Золотой стандарт КРНТ – тест с возрастающей нагрузкой с одновременным электрокардиографическим и клиническим наблюдением, который позволяет определить $V'O_{2max}$ и оценить уровень аэробных возможностей организма. КРНТ с возрастающей нагрузкой необходим для того, чтобы предоставить клиницисту ключевые данные, которые не могут быть получены при функциональных исследованиях респираторной и сердечно-сосудистой систем в покое, при анализе газов крови или при проведении других НТ. Благодаря техническому прогрессу и внедрению технологии, позволяющей оценивать газообмен при каждом дыхательном цикле (*breath-by-breath*), КРНТ с возрастающей нагрузкой стал доступным во многих клинических лабораториях [7, 19]. Это позволило разработать стандарты его проведения [7, 18, 19].

Регистрация и запись мышечной работы проводятся с помощью специальных приборов – эргометров. Широкое распространение получили велоэргометры, которые используют для измерения работы, совершаемой человеком при вращении педалей, и тредмилы (моторизированные беговые дорожки) – для измерения работы, совершаемой при ходьбе или беге. Каждый из используемых эргометров имеет как преимущества, так и недостатки, которые необходимо учитывать при выборе НТ и интерпретации результатов.

Когда используется тредмил, то для наращивания физической нагрузки увеличивают скорость и/или угол наклона полотна дорожки, причем скорость нарастания нагрузки зависит от массы тела обследуемого. Такие факторы, как эффективность ходьбы (зависит от обуви, длины стопы и степени тренированности) и использование рук для поддержки, могут иметь непрогнозируемое влияние на профиль потребления O_2 во время КРНТ. Однако при сравнении с велоэргометром ходьба является более физиологичным видом нагрузки, поэтому при одинаковом уровне $V'O_2$ при ходьбе, в отличие от вращения педалей, в мышцах синтезируется меньшее количество лактата. Ходьба на тредмиле часто рекомендуется в качестве НТ в педиатрической практике. Однако велоэргометр позволяет лучше контролировать уровень физической нагрузки, выполняемой пациентом, так как при этом работа в меньшей степени зависит от массы тела, чем при использовании тредмила. Динамика роста $V'O_2$ при вращении педалей без нагрузки зависит от веса ног; однако при добавлении нагрузки этот показатель далее увеличивается независимо от массы тела (≈ 10 мл/мин на 1 Вт) [7, 20].

Кроме того, велоэргометр, в отличие от тредмила, позволяет сравнить переносимость пациентом субмаксимальной нагрузки, а также лучше оценить ее механическую эффективность. Стабильное положение пациента на велоэргометре создает меньше помех при регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) и измерении АД. Артериальные и венозные катетеры также легче использовать при велоэргометрии по сравнению с тредмилом. Велоэргометр для КРНТ должен иметь электромагнитный тормоз. Протокол исследования должен предусматривать увеличение физической нагрузки с шагом 5–50 Вт/мин.

Протокол тестирования

Протокол КРНТ с возрастающей нагрузкой включает в себя 4 фазы (покой, разогрев, нагрузка и восстановление) и определяет длительность каждой из них, выбор начальной ступени и шаг увеличения нагрузки.

Фаза покоя. В покое должны быть зарегистрированы стандартная ЭКГ в 12 отведениях, ЧСС и АД как в положении лежа на спине, так и стоя (или сидя, если планируется использовать велоэргометр). Это необходимо для выявления патологии и/или нарушений гемодинамики, которые являются противопоказанием к максимальному НТ и проявляются в определенном положении тела. Если проводится анализ газообмена, должны быть зарегистрированы данные в покое (в течение как минимум 2–3 мин) или при достижении стабильного состояния («состояния равновесия», т. е. $V'O_2$ = 3,5 мл/мин на 1 кг

массы тела и RER = 0,70–0,85). При RER > 1,0 стабильное состояние обычно достигается после того, как пациент спокойно посидит в течение нескольких минут.

Фаза разогрева. Выполняется работа без нагрузки в течение 3 мин (например, вращение педалей со скоростью 60–70 об./мин без нагрузки или с минимальной нагрузкой).

Фаза нагрузки. Длится до достижения $V'O_{2peak}$. Наиболее широко применяют 2 типа увеличения нагрузки: ступенчатый (*interval protocol*) и непрерывный (*ramping protocol*). В первом случае интенсивность нагрузки увеличивается ступенчато на 5–25 Вт каждую минуту (у элитных спортсменов – до 50 Вт), во втором – непрерывно, т. е. каждую секунду, но с таким же средним приращением на 5–25 Вт каждую минуту. Выбор адекватного шага возрастания нагрузки – один из важнейших этапов в подготовке теста индивидуально для пациента. В идеале длительность нагрузки должна составлять 8–12 мин. Можно достаточно точно прогнозировать пиковую нагрузку по предварительной оценке функционального состояния пациента, основанной на анкетировании в сочетании с исходными параметрами. Такой подход может использоваться для индивидуализации протокола нагрузки у конкретного человека и повышает вероятность своевременного завершения теста.

Измерение уровня максимальной нагрузки важно для последующего подбора тренирующей физической нагрузки в программах легочной реабилитации. Шаг увеличения нагрузки не влияет на $V'O_{2max}$ или максимальную ЧСС, но приводит к значительным различиям при определении максимальной мощности нагрузки [21]: протоколы с большим шагом увеличения нагрузки позволяют достичь более высокой пиковой мощности (рис. 6).

В то же время большой шаг может привести к преждевременному прекращению теста без достижения $V'O_{2max}$. Следовательно, шаг нагрузки может оказывать влияние на уровень физической нагрузки при тренировке, поскольку интенсивность часто назначается исходя из пика максимальной нагрузки, полученной при тесте с возрастающей нагрузкой.

Следует непрерывно контролировать ЧСС, ЭКГ и АД на протяжении всего КРНТ. Кроме того, усилие мышц и симптомы (одышка, болезненные ощущения/чувство дискомфорта за грудиной) также должны регулярно регистрироваться в течение всего теста.

Фаза восстановления. После достижения пика нагрузка снижается, но пациент продолжает выполнять работу без нагрузки еще в течение 2–3 мин, чтобы избежать внезапного падения АД вследствие депонирования венозной крови в нижних конечностях. Наблюдение продолжают до восстановления ЧСС, АД и ЭКГ практически до исходных значений (как правило, в течение 15 мин после прекращения нагрузки). Если КРНТ был прерван из-за нежелания пациента продолжить исследование, врачу следует выяснить причину прекращения теста. Кроме того, если во время КРНТ возникли нежелательные симптомы, наблюдение за пациентом необходимо продолжать до их исчезновения. Если симптомы и/или патологические изменения сохраняются в периоде восстановления > 15 мин, врач должен рекомендовать дальнейшее наблюдение или лечение. Если изменения сегмента ST на ЭКГ наблюдаются только в восстановительном периоде или усугубляются в восстановительном периоде, это должно быть отмечено в заключении.

При повторном тестировании необходимо сохранять одинаковый шаг возрастания нагрузки.

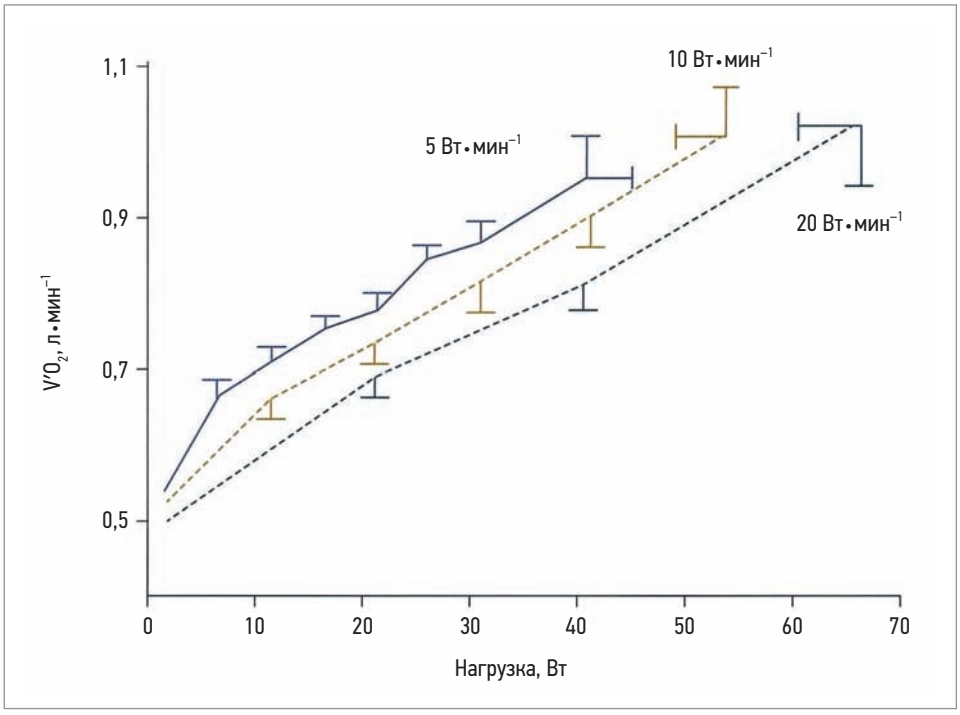


Рис. 6. Протоколы кардиореспираторного нагрузочного теста с возрастающей нагрузкой (по Debigare R. et al., 2000 [21])

Измерения

В клинической практике при проведении КРНТ оценивают следующие параметры: величину физической нагрузки, ЭКГ в 12 отведениях, ЧСС, АД, $V'O_2$ и $V'CO_2$, V'E, SpO_2, измеренную с помощью пульсоксиметра, и выраженность клинических симптомов: одышки и усталости ног. Если дополнительно измерять газы артериальной крови в покое и при нагрузке, что обеспечивает прямую и точную оценку сатурации гемоглобина кислородом, P_aO_2, P_aCO_2 и pH, то в большинстве случаев можно выяснить причину ограничения физической нагрузки. Технические стандарты воспроизводимого НТ были совместно опубликованы Американским торакальным обществом (*American Thoracic Society* – ATS) и Американской коллегией торакальных врачей (*American College of Chest Physicians* – ACCP) [7].

Важно определить, при каком уровне нагрузки происходит переход от аэробного к анаэробному метаболизму (определение АП). Существует несколько подходов к определению АП. Первый – инвазивный: измерение уровня молочной кислоты в крови). Второй – неинвазивный: метод V-*slope* (см. выше); методика расчета АП на основе вентиляционного эквивалента – при анаэробном метаболизме резко возрастает $V'CO_2$, и в связи с этим увеличивается V'E и вентиляционный эквивалент для O_2 ($V'E/V'O_2$), но не для CO_2 ($V'E/V'CO_2$); методика расчета АП на основе RER – при анаэробном метаболизме RER ⩾ 1,0 (рис. 7).

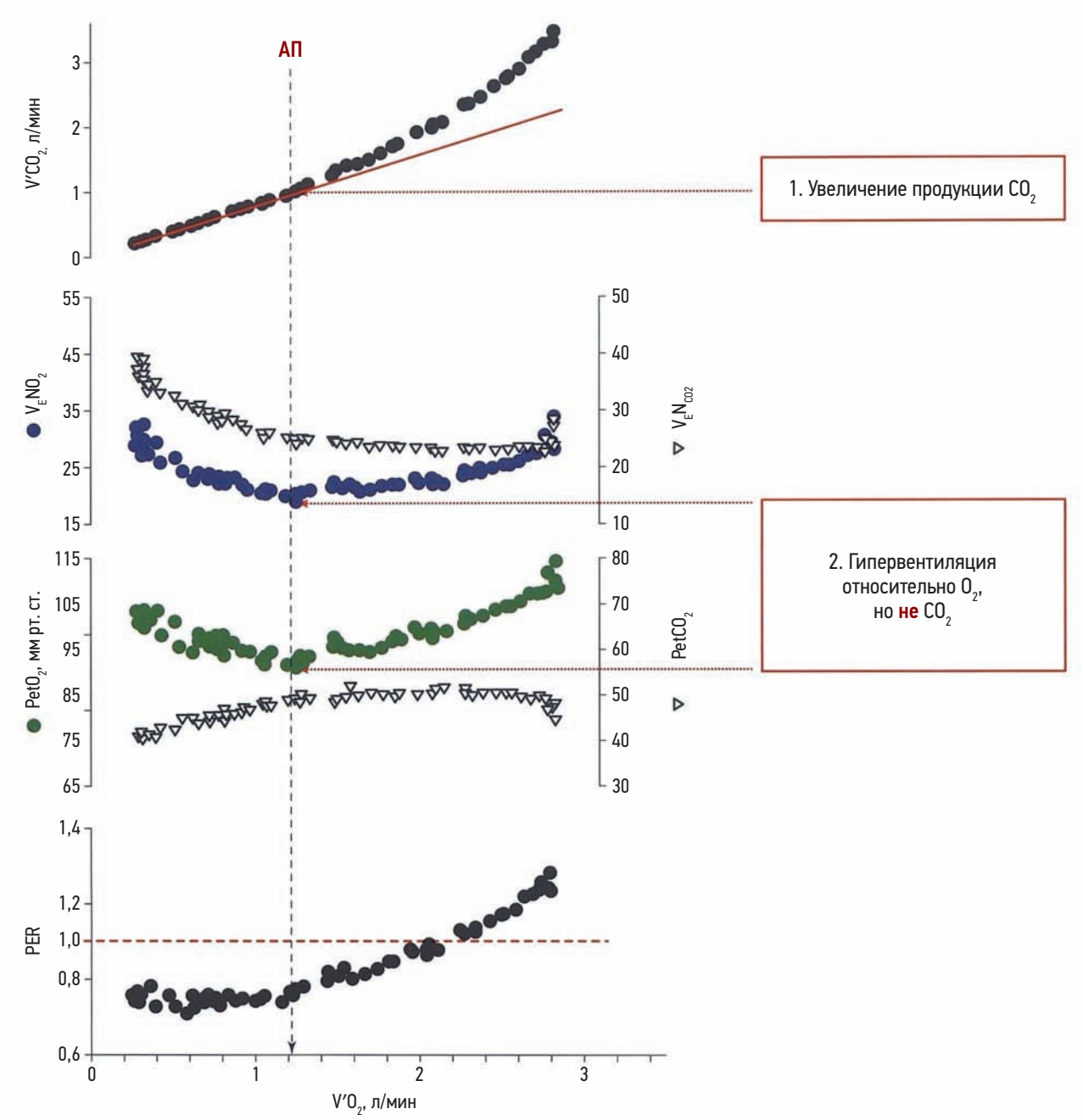


Рис. 7. Неинвазивные методы оценки анаэробного порога: уровень минутной вентиляции (V'E), потребления кислорода ($V'O_2$), выделения углекислого газа ($V'CO_2$), VE/VO_2, VE/VCO_2-ответ и график V-*slope* во время теста с возрастающей нагрузкой (по Whipp B.J., 1998 [22])

Было показано, что балльная оценка динамики одышки и физического усилия/утомления также дает важную клиническую информацию для интерпретации результатов КРНТ. Наиболее часто для оценки симптомов используют модифицированную шкалу Борга или визуально-аналоговую шкалу. Показатели обеих хорошо коррелируют друг с другом [23].

Сравнение параметров, получаемых при субмаксимальной физической нагрузке и на пике нагрузки, позволяют клиницисту определить толерантность пациента к физической нагрузке, оценить безопасность, а также подобрать режим физических тренировок в программе реабилитации.

Интерпретация

В физиологическом смысле физическая нагрузка считается максимальной, когда один или несколько компонентов цепи транспорта O_2 достигают максимума. К компонентам транспортной цепи O_2 относятся легочный газообмен, вентиляция, кровообращение и функция мышц (включая тканевой газообмен). Переносимость нагрузки может быть ограничена самым слабым компонентом этой цепи или развитием тяжелых утомления и/или одышки (7–8 баллов по шкале Борга).

Чтобы понять, снижена ли толерантность пациента к физической нагрузке, необходимо соблюсти определенную последовательность диагностических мероприятий.

1-й этап. Проводят анализ $V'O_{2peak}$ или $V'O_{2max}$. $V'O_{2max}$ – основной показатель, который регистрируется при НТ с максимальной нагрузкой [7, 24]. Полученное значение следует сравнить с должным. Чтобы проверить, насколько выбранные уравнения для расчета должных значений подходят для технического оснащения лаборатории, до обследования пациентов желательно провести биологический контроль – КРНТ у здоровых добровольцев. Кроме того, $V'O_{2max}$ необходимо нормализовать относительно веса. Это особенно важно для пациентов с избыточной массой тела.

Снижение $V'O_{2max}$ отражает снижение толерантности к физической нагрузке, Причины снижения этого параметра неспецифичны: легочная патология, нарушение транспорта O_2 (изменение Q′, свойств крови), нейромышечные заболевания, недостаточное усилие при выполнении КРНТ и др.

Во время КРНТ ожидается увеличение $V'O_2$ на 10 мл с каждым 1 Вт возрастающей нагрузки. Более высокие значения наблюдаются у пациентов с ожирением или при низкой механической эффективности.

2-й этап. Определяют АП (см. выше). В норме АП обычно достигается при $V'O_2 > 40\%$ от $V'O_{2max}$, диапазон нормальных значений достаточно широк и составляет 40–80% от $V'O_{2max}$ [7].

АП используется как индикатор тренированности для подбора тренировочных или реабилитационных программ [3]. Однако снижение АП, как и $V'O_{2max}$, неспецифично, и для выявления его причин требуется оценка других параметров реакции на нагрузку [3].

3-й этап. Выполняют анализ ЧСС и кислородного пульса, газов крови, ЭКГ при $V'O_{2max}$ и на уровне АП.

4-й этап. Выявляют причины прекращения КРНТ (представлены в таблице), имеющие клиническое значение. Для этого следует проанализировать как количественные данные, так и их графическое представление (рис. 5) [20].

Патология сердечно-сосудистой системы расценивается как причина прекращения теста, когда Q′ не нарастает и не может в должной мере обеспечить кислородом работающие мышцы. В качестве неинвазивного показателя Q′ используется ЧСС: есть прямая зависимость между ЧСС и $V'O_2$. Достижение максимального значения ЧСС ($ЧСС_{max}$ = 220 – возраст в годах ± 10 мин$^{-1}$) отражает максимум Q′. Эта причина прекращения КРНТ встречается у здоровых и нередко у пациентов с заболеваниями органов дыхания при $ОФВ_1 > 50\%_{долж.}$ [25]. В этом случае прекращение КРНТ не является следствием легочного заболевания. При других состояниях, таких как застойная сердечная недостаточность или

Таблица. Причины прекращения нагрузочного теста

	P_aO_2	P_aCO_2	$P_{A–a}O_2$	ЧСС	$V'E_{max}$	Шкала Борга (одышка/усилие)
Ограничение сердечно-сосудистой системы	=	↓	< 2 кПа	> $ЧСС_{max}$	< МВЛ	↑ усилие
Несоответствие V′/Q′	↓/=	=	↑/=	< $ЧСС_{max}$	< МВЛ	↑ одышка
Вентиляционное ограничение	↓	↑	< 2 кПа	< $ЧСС_{max}$	> 70% МВЛ	↑ одышка
Легочный газообмен	↓	=	> 2 кПа	< $ЧСС_{max}$	< МВЛ	↑ одышка
Слабость периферических мышц	=	=	< 2 кПа	< $ЧСС_{max}$	< МВЛ	↑↑ усилие
Психологическое ограничение	=	=	< 2 кПа	< $ЧСС_{max}$	< МВЛ	↑↑ одышка

Примечание: P_aO_2 – давление кислорода в артериальной крови; P_aCO_2 – давление углекислого газа в артериальной крови; $P_{A–a}O_2$ – альвеолярно-артериальный градиент кислорода; ЧСС – частота сердечных сокращений; $V'E_{max}$ – максимальная минутная вентиляция; V′/Q′ – вентиляционно-перфузионное отношение; «=» – нет изменений; ↓ – снижение; ↑ – повышение; максимальная частота сердечных сокращений ($ЧСС_{max}$) = 220 – возраст (годы); МВЛ – максимальная вентиляция легких.

ишемическая болезнь сердца, $ЧСС_{max}$ может не достигаться, но низкий кислородный пульс и высокая субмаксимальная ЧСС вместе с изменениями параметров ЭКГ и эхокардиографии могут помочь выявить нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы.

Вентиляционное ограничение определяется как дисбаланс между нагрузкой и работой респираторных мышц. Нагрузка на респираторные мышцы может возрастать вследствие обструкции дыхательных путей, снижения упругости (эластичности) грудной клетки и гиперинфляции. Кроме того, нарушение работы вентиляционного насоса, изменяющее легочную механику, может быть обусловлено слабостью респираторных мышц и/или снижением вентиляционного импульса [26]. Об этом можно судить по уменьшению наклона $V'E/V'CO_2$ или по возрастанию $PetCO_2$.

Вентиляционное ограничение часто наблюдается у пациентов с прогрессирующим легочным заболеванием, обструкцией дыхательных путей, деформацией грудной клетки, заболеванием/слабостью респираторных мышц и у пациентов с интерстициальными легочными заболеваниями. Вентиляционное ограничение можно выявить несколькими способами: 1) по возрастанию уровня P_aCO_2 во время КРНТ, однако этот ответ находится также под влиянием центральной регуляции; 2) по $V'E$, превышающей 70–80% МВЛ. Измерение емкости вдоха во время КРНТ помогает выявить динамическую гиперинфляцию и снижение резерва дыхания, что также указывает на вентиляционное ограничение при нагрузке (рис. 8). В норме во время физической нагрузки минутная вентиляция повышается за счет увеличения ДО, уменьшения конечно-экспираторного объема легких (КЭОЛ) и учащения дыхания. На пике нагрузки минутная вентиляция на рис. 8 составляет 60–70% МВЛ, т. е. существует резерв дыхания. Прекращение КРНТ обусловлено не вентиляционными, а сердечно-сосудистыми факторами. При ХОБЛ объемная скорость выдоха снижена уже в покое. При повышении уровня вентиляции пациенту не хватает времени для полного выдоха, происходит захват воздуха легкими (динамическая гиперинфляция, увеличение КЭОЛ). На пике нагрузки минутная вентиляция приближается к МВЛ, отсутствует резерв дыхания, что препятствует дальнейшему выполнению физической нагрузки.

Ограничение легочного газообмена диагностируется при изолированном снижении P_aO_2 и/или повышении $P_{A–a}O_2$ более чем на 2 кПа [1]. Часто неясно, почему пациенты с ограничением легочного газообмена прекращают выполнение КРНТ; некоторые обследуемые не чувствуют гипоксемию

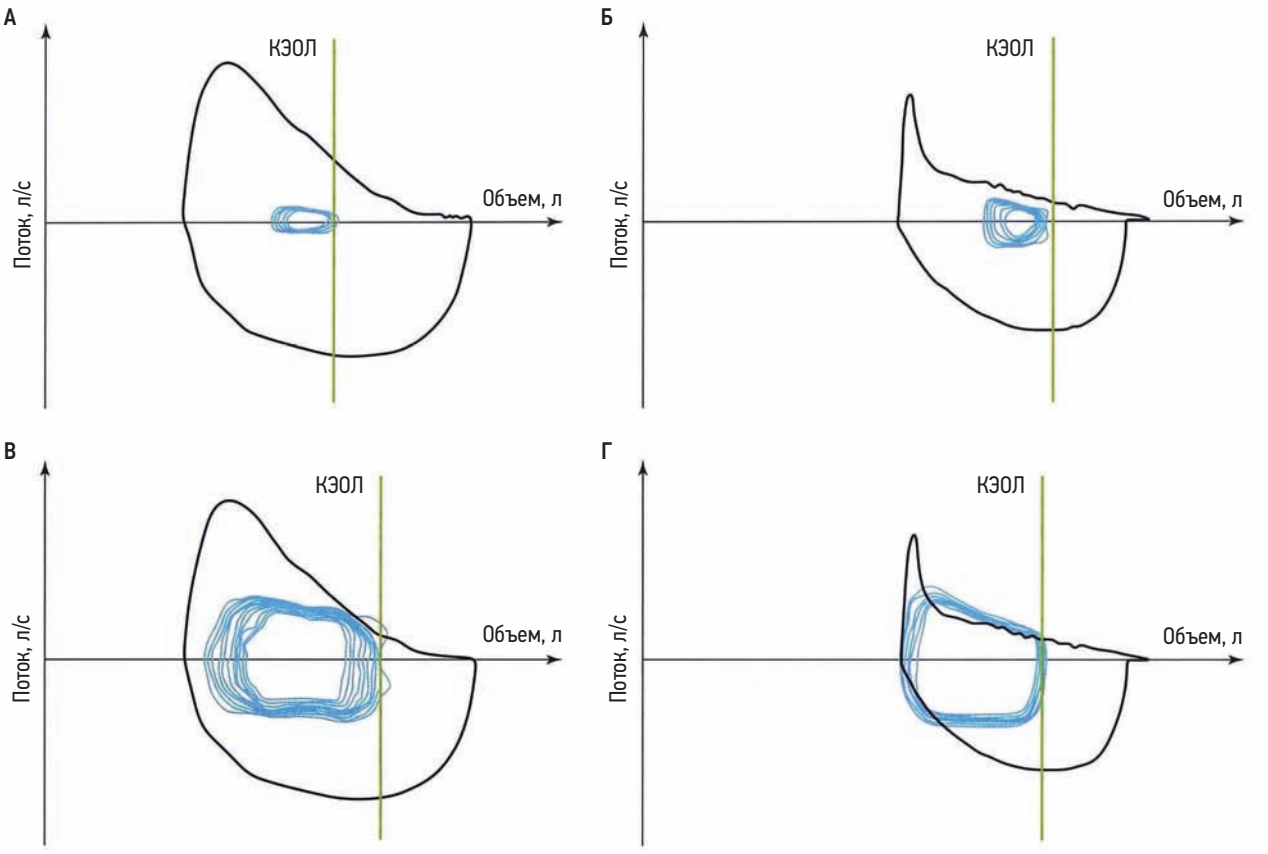


Рис. 8. Кривая «поток–объем», дыхательный объем и конечно-экспираторный объем легких при кардиореспираторном нагрузочном тесте: А – у здорового добровольца; Б – у больного ХОБЛ в покое (вверху) и на пике нагрузки (внизу)

Примечание: кривая «поток–объем» показана линией черного цвета, дыхательный объем (ДО) – голубого цвета; КЭОЛ – конечно-экспираторный объем легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

и продолжают КРНТ при очень низких значениях P_aO_2, в то время как другие пациенты при снижении P_aO_2 прекращают нагрузку [27]. Если SpO_2 снижается ниже 80%, КРНТ следует остановить. Низкое значение диффузионной способности легких (или трансфер-фактора – TL_{CO}; также используется написание DL_{CO}), измеренное в покое, является прогностическим фактором гипоксемии на фоне физической нагрузки [28]. При отсутствии значительной обструкции дыхательных путей значения $TL_{CO} < 50\%_{долж.}$ сопровождались гипоксемией у большинства пациентов. Напротив, у больных с тяжелым течением ХОБЛ (и снижением TL_{CO}) вентиляционно-перфузионная неоднородность во время КРНТ может уменьшаться, и P_aO_2 и $P_{A-a}O_2$ не изменяются [29].

Слабость периферических мышц может также вносить вклад в снижение толерантности к физической нагрузке. В этом случае в конце КРНТ пациенты будут оценивать свою усталость как высокую (> 7–8 баллов по шкале Борга). Для определения мышечной слабости как ограничивающего фактора выполнения нагрузки измеряют силу мускулатуры ног и рук. Проблемы нарушения периферического газообмена более сложны для диагностики. При рутинном клиническом обследовании жалобы на боль, обычно возникающую при ишемии конечностей, могут иметь в основе своей нарушение периферического газообмена.

Кроме того, психологические факторы, такие как страх, тревога или недостаток мотивации, также могут вносить вклад в плохое выполнение НТ. Ограничение вследствие психологических факторов диагностируется, когда другие ограничения переносимости физической нагрузки отсутствуют и поведение пациента указывает на его нежелание продолжать тест.

Итоговый этап – формулировка итогового протокола исследования.

Кардиореспираторный нагрузочный тест с постоянной физической нагрузкой

Чтобы провести КРНТ с постоянной нагрузкой (тест на выносливость), первоначально необходимо выполнить хотя бы одно испытание с наращиванием усилий до достижения $V'O_{2max}$. Полученный при этом максимальный уровень работы используют для расчета постоянной нагрузки (преимущественно 75% от максимальной).

Анализируют те же параметры ($V'O_2$, $V'CO_2$, $V'E$, ЭКГ, АД и ЧСС), что и при КРНТ с возрастающей нагрузкой, а также постоянную времени (время, необходимое для достижения 63% заключительной стадии изменения [22]).

КРНТ с постоянной нагрузкой не позволяет определить $V'O_{2max}$. Основными результатами теста являются длительность нагрузки (показатель с большей воспроизводимостью, чем $V'O_{2max}$) и постоянная времени. В связи с этим КРНТ с постоянной нагрузкой используют для оценки эффективности лечебных/реабилитационных программ. Было показано, что КРНТ с постоянным уровнем нагрузки, выполняемый на велоэргометре или тредмиле, чувствителен к динамике физической толерантности после респираторной реабилитации и терапии [30, 31].

Заключение

Таким образом, КРНТ активно внедряют в диагностические и/или лечебные алгоритмы, особенно при респираторной реабилитации. КРНТ с возрастающей нагрузкой позволяет определить $V'O_{2max}$ и имеет большое значение для диагностики нарушений физической толерантности и выявления механизмов, относящихся к этим нарушениям. КРНТ с постоянной нагрузкой обладает высокой воспроизводимостью результатов и является методом выбора для оценки эффективности терапевтического вмешательства.

Литература

1. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY et al. Principles of exercise testing and interpretation, ed 5, Philadephia, 2012, Lippincott Williams & Wilkins.

2. Agostoni P, Cattadori G, Apostolo A et al. Noninvasive measurement of cardiac output during exercise by inert gas rebreathing technique: a new tool for heart failure evaluation. J Am Coll Cardiol 46:1779–1781, 2005.

3. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Нагрузочные тесты. В кн.: Респираторная медицина. Руководство / Под ред. Акад. РАМН А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 389–404.

4. Bouchard C, An P, Rice T et al. Familial aggregation of VO_{2max} response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. J Appl Physiol 87:1003–1008, 1999.

5. Luks A.M., Glenny R.W. Clinical Exercise Testing. In: Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 2015. 436–457.

6. Luks AM, Glenny RW, Robertson HT. Introduction to Cardiopulmonary Exercise Testing. Springer. 2013.

7. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med 167: 211–277, 2003.

8. Wasserman K, Beaver WL, Whipp BJ. Gas exchange theory and the lactic acidosis (anaerobic) threshold. Circulation 81: II14–II30, 1990.

9. Myers J, Walsh D, Buchanan N et al. Increase in blood lactate during ramp exercise: comparison of continuous and threshold models. Med Sci Sports Exerc 26: 1413–1419, 1994.

10. Петроф Б.Д., Гриппи М.А. Физиология мышечной деятельности. В кн.: Патофизиология легких / Под ред. Гриппи М. А. М.: Бином, 1999. 279–296.

11. Binder RK, Wonisch M, Corra U et al. Methodological approach to the first and second lactate threshold in incremental cardiopulmonary exercise testing. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 15: 726–734, 2008.

12. Fontana P, Boutellier U, Toigo M. Non-invasive haemodynamic assessments using Innocor during

standard graded exercise tests. Eur J Appl Physiol 108: 573–580, 2010.

13. Сологуб Е.Б., Солодков А.С. Общая физиология: учеб. пособие СПБГАФК им. П.Ф. Лесгафта. СПб., 2000.

14. Амосов Н.М., Бенкет Я.Б. Физиологическая активность и сердце. Киев: Здоровье, 1989.

15. Stickland MK, Lindinger MI, Olfert IM et al. Pulmonary gas exchange and acid-base balance during exercise. Compr Physiol 3: 693–739, 2013.

16. Dempsey JA, Wagner PD. Exercise-induced arterial hypoxemia. J Appl Physiol 87: 1997–2006, 1999.

17. Hopkins SR. Exercise induced arterial hypoxemia: the role of ventilation-perfusion inequality and pulmonary diffusion limitation. Adv Exp Med Biol 588: 17–30, 2006.

18. Домницкая Т.М., Грачева О.А., Батенкова С.В. Применение проб с физической нагрузкой в кардиологии: мет. рекомендации / Под ред. проф. Б.А. Сидоренко. М., 2002. 36.

19. Swinburn CR, Wakefield JM, Jones PW. Performance, ventilation, and oxygen consumption in three different types of exercise test in patients with chronic obstructive lung disease. Thorax 1998; 40: 581–586.

20. Wasserman K, Sue DY, Casaburi R, Moricca RB. Selection criteria or exercise training in pulmonary rehabilitation. Eur Respir J 1989; 7 (Suppl): 604s–610s.

21. Debigare R, Maltais F, Mallet M et al. Influence of work rate incremental rate on the exercise responses in patients with COPD. Med Sci Sports Exerc 2000; 32: 1365–1368.

22. Whipp BJ, Wagner PD, Agusti A. Factors determining the response to exercise in healthy subjects. In: Roca J, Whipp BJ, eds. Clinical Exercise Testing. Eur Respir Mon 1998; 2(6): 3–31.

23. Wilson RC, Jones PW. Differentiation between the intensity of breathlessness and the distress it evokes in normal subjects during exercise. Clin Sci (Lond) 1991; 80: 65–70.

24. Cotes JE. Rating respiratory disability: a report on behalf of a working group of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. Eur Respir J 1990; 3: 1074–1077.

25. Dekhuijzen PNR, Folgering H Th M, van Herwaarden CLA. Target-flow inspiratory muscle training during pulmonary rehabilitation in patients with COPD. Chest 1991; 99: 128–133.

26. Efthimiou J, Fleming J, Gomes C, Spiro SG. The effect of supplementary oral nutrition in poorly nourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 1075–1082.

27. Mak VHF, Bugler JR, Roberts CM. Effect of arterial oxygen saturation on six minute walking distance, perceived effort, and perceived breathlessness in patients with airflow limitation. Thorax 1993; 48: 33–38.

28. Wijkstra PJ, Ten Vergert EM, Van der Mark Th W et al. Relation of lung function, maximal inspiratory pressure, dyspnoea, and quality of life with exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1994; 49: 468–472.

29. Agusti ACN, Barbera JA, Roca J. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1990; 97: 268–275.

30. O′Donnell DE, McGuire MA, Samis L, Webb KA. General exercise training improves ventilatory and peripheral muscle strength and endurance in chronic airflow limitation. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1489–1497.

31. O′Donnell DE, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 1557–1565.

Информация об авторах

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: achi2000@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000- 0002-2001-5504*)

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-4044-674X*)

Калманова Елена Николаевна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; зав. отделением функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: kalmanova@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-8681-7569*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-523-536

2.2. Внелабораторные нагрузочные тесты в пульмонологии

С.Ю. Чикина

2.2. Non-laboratory stress tests in pulmonology

Svetlana Yu. Chikina

Оценка физического статуса и переносимости физических нагрузок является неотъемлемой частью ведения больного с хроническими бронхолегочными заболеваниями. Ограничение физической активности у таких пациентов, как правило, связано с одышкой и серьезно снижает качество жизни, поэтому улучшение переносимости физических нагрузок, прежде всего повседневных, рассматривается как одна из главных целей лечения хронических бронхолегочных заболеваний.

В отличие от лабораторных нагрузочных тестов, требующих сложной дорогостоящей аппаратуры и специально обученного персонала, внелабораторное тестирование более простое и доступное. Некоторые внелабораторные тесты весьма хорошо изучены, что позволило разработать клинический рекомендации по их применению. Другие испытания не имеют четких стандартов, но, тем не менее, могут использоваться в клинической практике. Некоторые внелабораторные нагрузочные тесты (НТ), например «встать и сесть», «встать и пойти», пешеходный тест, тест с подъемом по лестнице, ранее использовались в других областях медицины, но в последние годы все активнее применяются у пациентов с бронхолегочными заболеваниями.

По скорости выполнения нагрузки (ходьбы или подъема по ступеням) выделяют внелабораторные тесты с произвольной скоростью, которую пациент выбирает и регулирует самостоятельно, и испытания с заданной скоростью, которую предлагает исследователь. Во втором случае скорость ходьбы может непрерывно возрастать в ходе НТ или оставаться неизменной.

Общие принципы внелабораторного нагрузочного тестирования

Во внелабораторных НТ оценивают главным образом способность пациента переносить повседневные физические нагрузки, поскольку ходьба как основа подобных испытаний выполняется ежедневно всеми, кроме наиболее тяжелых больных. Тесты с ходьбой весьма распространены в клинической практике, в частности в пульмонологии, поскольку не представляют сложности для врача и пациента, не несут риска серьезных побочных эффектов для больного и хорошо коррелируют с его клиническим состоянием.

Внелабораторные тесты проводятся в закрытом помещении при комфортной температуре воздуха, тесты с ходьбой – в прямом и ровном закрытом коридоре с нескользким покрытием пола [1].

В настоящее время в мире стандартизованы и используются 3 основных варианта внелабораторных НТ: 6-минутный шаговый тест (6-МШТ), шаттл-тест с возрастающей нагрузкой (ШТВН) и шаттл-тест с постоянной нагрузкой (ШТПН).

Выделяют следующие *основные показания* к внелабораторным НТ:

1) одномоментную оценку функционального состояния пациента и степени снижения его физических возможностей;
2) оценку эффективности проводимого лечения у больных со среднетяжелыми и тяжелыми заболеваниями бронхолегочной или сердечно-сосудистой систем;
3) определение индивидуального прогноза течения заболевания и летальности, в т. ч. перед полостными хирургическими вмешательствами на органах грудной клетки и брюшной полости [2].

Что касается *противопоказаний*, то у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) даже во внелабораторных НТ с произвольной скоростью ходьбы пиковая частота сердечных сокращений (ЧСС) и пиковое потребление кислорода ($V'O_{2peak}$) могут приблизиться к уровню, достигаемому при максимальном кардиореспираторном нагрузочном тестировании (КРНТ) [3]. Поэтому эксперты Американского торакального и Европейского респираторного обществ (*American Thoracic Society* и *European Respiratory Society* – ATS и ERS) полагают, что противопоказания к внелабораторным тестам не должны отличаться от таковых к проведению КРНТ (табл. 1). При наличии относительных противопоказаний решение о тестировании принимается индивидуально. В протоколе исследования следует указать все сопутствующие заболевания и лекарственные препараты, принятые пациентом перед тестированием [1].

Подготовка пациента

Все условия внелабораторного НТ должны быть максимально приближенными к особенностям

Таблица 1. Противопоказания к внелабораторным нагрузочным тестам (по Holland A.E. et al., 2014 [1])

Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Острый инфаркт миокарда (3–5 дней)	Стеноз главной левой коронарной артерии
Нестабильная стенокардия	Стеноз отверстия сердечного клапана средней тяжести
Неконтролируемая аритмия с гемодинамической нестабильностью	Тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия с систолическим давлением 200 мм рт. ст. и диастолическим давлением 120 мм рт. ст. в покое
Синкопальные состояния	Тахи- или брадиаритмии
Активный эндокардит	Атриовентрикулярная блокада высокой степени
Острый миокардит / перикардит	Гипертрофическая кардиомиопатия
Тяжелый клинически значимый аортальный стеноз	Выраженная легочная гипертензия
Декомпенсированная сердечная недостаточность	Беременность поздних сроков или осложненная
Острая тромбоэмболия легочной артерии или инфарктная пневмония	Электролитные нарушения
Острый тромбоз нижних конечностей	Заболевания опорно-двигательного аппарата, затрудняющие ходьбу
Подозрение на расслаивающуюся аневризму аорты	
Неконтролируемая бронхиальная астма	
Отек легких	
Сатурация артериальной крови кислородом в покое при дыхании атмосферным воздухом ≤ 85%*	
Острая дыхательная недостаточность	
Другие острые состояния, которые могут повлиять на переносимость физической нагрузки и прогрессировать после нагрузочного тестирования (например, инфекции, почечная недостаточность, тиреотоксикоз)	
Ментальные нарушения с невозможностью сотрудничества с медперсоналом	

Примечание: * – разрешается тестирование на фоне ингаляции кислорода.

повседневной жизни пациента. Ему следует выбрать одежду и обувь, удобные для ходьбы. Если в повседневной жизни человек нуждается во вспомогательных приспособлениях (трость, роллатор и т. д.), он должен использовать их и во время внелабораторного нагрузочного тестирования, что отражается в протоколе исследования. В течение 2 ч, предшествующих тестированию, не рекомендуются активные физические нагрузки, а непосредственно перед его началом пациент должен побыть в состоянии покоя не менее 15 мин. Если внелабораторный НТ планируется в один день с исследованием функции внешнего дыхания, то сначала проводятся легочные функциональные тесты, а затем тесты с физической нагрузкой [1, 2].

Использование кислорода

Перед НТ сохраняется обычный режим приема лекарств. Это относится и к использованию дополнительного кислорода (O_2). Если пациент получает длительную кислородотерапию (ДКТ), ее режим поддерживается и в день тестирования. Во время проведения теста поток и способ подачи O_2 также остаются неизменными. Исключение составляют ситуации, когда целью НТ является подбор дозы O_2, необходимой для повседневных нагрузок. При повторном НТ также рекомендуется сохранять режим кислородотерапии такими же, как и при предыдущем исследовании; все изменения, связанные с клиническими показаниями, отмечаются в протоколе [1, 2]. Как правило, для НТ пациентов, находящихся на ДКТ, используются портативные источники O_2 (баллоны со сжатым кислородом или портативные концентраторы), которые пациент способен переносить самостоятельно. Теоретически можно использовать и обычные напольные концентраторы O_2, однако для их передвижения требуются определенные физические усилия, что, скорее всего, будет негативно отражаться на результатах тестирования. Согласно международным рекомендациями по внелабораторным НТ, нежелательно, чтобы при проведении теста медицинский работник помогал пациенту передвигать кислородный концентратор, поскольку это может повлиять на скорость ходьбы испытуемого – побудить его ускорить или замедлить шаг [1].

Показатели и безопасность тестирования

При всех внелабораторных НТ оценивают основные жизненно важные показатели: ЧСС, артериаль-

ное давление (АД), сатурацию артериальной крови кислородом (SpO_2), одышку и усталость по шкале Борга [4] или визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Эти показатели измеряют непосредственно перед началом нагрузки и сразу после ее окончания. Помимо этого, сатурацию мониторируют в течение всего теста, и при снижении $SpO_2 < 80\%$ испытание прекращают. Надежное измерение SpO_2 возможно только при наличии адекватной пульсовой волны, что может быть проблематичным у больных с поражением легких на фоне системной склеродермии или при другой патологии периферических сосудов.

В помещении, где проводится тестирование, необходимо иметь источник O_2, нитроглицерин для подъязычного применения и короткодействующие бронхолитические препараты в виде дозированного аэрозольного ингалятора или раствора для небулизации с небулайзером. Также потребуются телефон или другие средства связи для возможного вызова реаниматолога. При любом резком ухудшении состояния пациента – при боли в груди, выраженной одышке, судорогах в мышцах нижних конечностей, пошатывании, профузном поте, выраженной бледности или цианозе – нагрузку прекращают досрочно [1, 2]. Другим поводом для досрочного завершения исследования может стать отказ пациента продолжать НТ [1].

Повторное тестирование

В случае 6-МШТ и шаттл-тестов для получения более надежных результатов рекомендуется провести исследование 2 раза с интервалом не менее 30 мин и выбрать лучшее значение. Перед повторным тестированием ЧСС и SpO_2 должны вернуться к первоначальному уровню. Если повторный НТ планируется на другой день, то желательно выполнять его в то же время суток, что и первый, во избежание внутрисуточной вариабельности результатов [1].

6-минутный шаговый тест

6-МШТ – внелабораторный нагрузочный тест с ходьбой в произвольном темпе. Основным результатом исследования является расстояние в метрах (6-МР), пройденное пациентом за это время.

Методика проведения

6-МШТ высокочувствителен к изменениям методики выполнения, поэтому рекомендуется четко соблюдать технические требования, разработанные совместно ERS и ATS.

Коридор. Коридор маркируют через каждые 3 м. Начало и конец дистанции отмечают конусами (аналогичными оранжевым дорожным), которые ставят на расстоянии 0,5 м от концов коридора (рис. 1). Стартовая линия отмечается на полу яркой лентой [2]. Рекомендуемая длина коридора должна составлять 15–50 м [1, 5].

Кислород. По данным разных исследователей, использование O_2 во время тестирования увеличивает 6-МР на 12–50 м, что зависит от источника кислорода и способа его перемещения (концентратор портативный или напольный, перемещается самим пациентом или медперсоналом, используется тележка, и т. д.) [5].

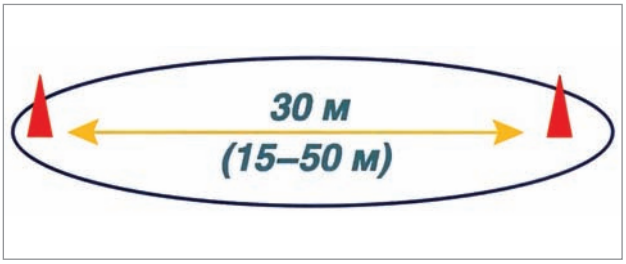


Рис. 1. Условия проведения 6-минутного шагового теста

Прием лекарственных препаратов. Бронходилататоры улучшают результат 6-МШТ в среднем на 6–7 м, что не является клинически значимым [5].

Общение с больным. Перед началом НТ следует подробно объяснить больному его задачу: пройти за 6 мин как можно большее расстояние или ходить в течение 6 мин с возможно большей скоростью. Пациент должен обходить ограничительные конусы, минимально снижая при этом скорость ходьбы. Пациенту разрешается при необходимости замедлить шаг или останавливаться для отдыха [2].

Установлено, что значительное влияние на результат 6-МШТ оказывает словесное общение с пациентом: если во время исследования стимулировать его ускорить темп ходьбы, то пройденное расстояние увеличивается на 41,5–66,5 м [6], что сопоставимо с эффектом некоторых вариантов терапии. В связи с этим во время проведения теста не рекомендуется ни разговаривать с пациентом, ни даже жестикуляцией заставлять его увеличить темп ходьбы. Навязанное наращивание скорости у больных с сердечно-сосудистой патологией влечет раннюю усталость и создает стресс [2]. Допустимы только стандартные фразы: «Вы всё делаете хорошо. Вам осталось ходить 5 минут», «Продолжайте так же хорошо выполнять задание. Осталось ходить 4 минуты», «Все идет хорошо. Вы уже прошли половину», «Продолжайте так же. Вам осталось ходить всего 2 минуты», «Вы всё делаете правильно. Вам осталось ходить только 1 минуту» [2].

Если пациент во время исследования остановился для отдыха, таймер на это время не выключают. При преждевременном прекращении тестирования в протоколе указывают пройденное расстояние, время и причину досрочного завершения испытания.

За 15 с до истечения времени 6-МШТ пациента предупреждают, чтобы после просьбы остановиться он остановился там, где будет находиться в тот момент. Затем исследователь сам подходит к пациенту и при необходимости подкатывает к нему кресло. Точку остановки отмечают на полу яркой лентой либо другим маркером и затем измеряют пройденное пациентом расстояние.

В целях экономии пространства не рекомендуется использовать тредмил, так как, во-первых, ходьба по моторизированной дорожке может оказаться непривычной для многих пациентов, а во-вторых, тредмил обладает определенной инерцией и не позволяет быстро изменить скорость ходьбы. Это приводит к значительному уменьшению пройденного расстояния по сравнению с тем, что пациент прошел бы за 6 мин по коридору [1]. В-третьих, во время ходьбы по беговой дорожке пациенты, как правило, вынуждены держаться за поручни, что выключает из нагрузки мышцы плечевого пояса [7].

Модификации теста

Использование степпера для 6-МШТ (6-МСТ). Не во всех медицинских учреждениях есть возможность выделить 30–50-метровый коридор для проведения 6-МШТ. Для оценки физической толерантности пациента в таких условиях предложен 6-МСТ [8]. Степпер ставят около стены так, чтобы пациент при необходимости мог сохранять равновесие, опершись о стену пальцами рук. Высота шага устанавливается на уровне 20 см. Перед началом тестирования пациенту разрешают опробовать степпер в течение 2 мин, чтобы привыкнуть к этому виду физической активности. Во время исследования пациент должен сделать как можно больше шагов за 6 мин, этот показатель является основным результатом теста. Помимо числа шагов измеряют ЧСС и SpO_2 каждую минуту. Результат 6-МСТ хорошо коррелирует с 6-МР [9] и с максимальным потреблением кислорода ($V'O_{2max}$) [10]. Для больных ХОБЛ минимальная клинически значимая разница в результатах 6-МСТ на фоне физической реабилитации составляет 20 шагов [9].

6-МШТ в 10-метровом коридоре. При использовании для 6-МШТ 10-метрового коридора пройденное расстояние сокращается на 49,5 м по сравнению с тестированием в 30-метровом коридоре [11]. Это превышает минимальную клинически значимую разницу для больных с многими бронхолегочными заболеваниями [1]. В связи с этим *E. Beekman et al.* вывели уравнение для расчета должных величин 6-МР при использовании 10-метрового коридора (табл. 2)

Таблица 2. Уравнения для расчета должных величин 6-минутного шагового теста с дистанцией 10 м (по Beekman E. et al., 2014 [12])

Базовое уравнение	
Мужчины	6-МР = 1 266 – (7,80 × возраст) – (5,92 × ИМТ)
Женщины	6-МР = 1 064 – (5,28 × возраст) – (6,55 × ИМТ)
Расширенное уравнение	
Мужчины	6-МР = 1 073 – (6,03 × возраст) – (5,79 × ИМТ) + (1,86 × ΔЧСС)
Женщины	6-МР = 878 – (3,60 × возраст) – (6,42 × ИМТ) + (1,95 × ΔЧСС)

Примечание: 6-МР – расстояние в метрах, пройденное в 6-минутном шаговом тесте; ΔЧСС – разница между частотой сердечных сокращений сразу после окончания теста и перед его началом; ИМТ – индекс массы тела.

[12]. В исследовании участвовали 184 добровольца (средний возраст – 63,5 года).

В расширенном уравнении, в отличие от базового, учтена динамика ЧСС во время НТ. Этому показателю придается большое значение, однако в клинической практике следует с осторожностью использовать данный тип расчета, поскольку необходима стандартизованная оценка ЧСС во время 6-МШТ (исходное значение измеряется после 15-минутного пребывания пациента в состоянии покоя, конечное – сразу после окончания ходьбы; в течение 2 ч до исследования не рекомендуется употреблять чай и кофе). Кроме того, расширенное уравнение неприменимо для пациентов, принимающих лекарственные препараты, изменяющие ЧСС, в том числе β-агонисты [12].

6-МШТ с оценкой скорости ходьбы. Из-за одышки пациенты с тяжелыми бронхолегочными заболеваниями не могут ходить без остановки в течение 6 мин. При этом десатурация, которая нередко развивается у таких больных во время нагрузки, быстро исчезает после остановки. *N. Burioka et al.* разработали модифицированный 6-МШТ, результатом которого является не пройденное расстояние, а скорость ходьбы (число шагов в секунду) [13]. Число шагов подсчитывали вручную каждые 5 с тестирования. У больных ХОБЛ средняя скорость была достоверно ниже, чем у здоровых, а у пациентов, вынужденных останавливаться во время НТ, – достоверно ниже, чем у пациентов, ходивших 6 мин без остановки. Авторы полагают, что новый подход к оценке результатов 6-МШТ более точно отражает функциональное состояние пациентов с ХОБЛ. Для уточнения клинического значения данной модификации 6-МШТ требуются дополнительные исследования.

Клиническое значение показателей

Одышка. При ХОБЛ 6-МР коррелирует с выраженностью одышки по шкале Борга (при $r = 0,39–0,49$) и с одышкой при повседневных физических нагрузках ($r = 0,54$), а также с качеством жизни пациентов (при r от –0,69 до –0,43) [5].

Усталость. Субъективное ощущение усталости, как общей, так и мышц нижних конечностей, является важным симптомом при различных бронхолегочных заболеваниях. При ХОБЛ этот симптом связан с выраженностью системного воспаления [5]. Для оценки усталости используют те же шкалы, что и для изучения одышки. Усталость замеряют в начале и в конце тестирования.

ЧСС. Во время 6-МШТ рекомендуется регистрировать ЧСС до и после нагрузки. Удобнее делать это с помощью пульсоксиметра. Также при 6-МШТ можно оценивать максимальную ЧСС, ЧСС через 2 мин после окончания теста (в период восстановления) и урежение ЧСС через 1 или 2 мин после окончания испытания. Так, у больных идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) скорость урежения ЧСС через 1 мин после завершения 6-МШТ ($ЧСС_1$)

достоверно прогнозирует летальность. Пороговое значение этого показателя составляет 13 ударов. У больных легочной артериальной гипертензией (ДАГ) урежение ЧСС на < 16 ударов через 1 мин после завершения 6-МШТ связано с риском клинического ухудшения [5].

Таким образом, ЧСС является обязательным параметром 6-МШТ. Особое внимание следует уделять измерению $ЧСС_1$, хотя единые пороговые значения этого показателя для разных хронических бронхолегочных заболеваний пока отсутствуют.

Сатурация кислорода. Измерение SpO_2 во время 6-МШТ позволяет выявить десатурацию на фоне физической нагрузки у больных, у которых в состоянии покоя показатели газообмена находятся в норме. Под десатурацией понимают снижение SpO_2 во время 6-МШТ более чем на 4% от исходного значения, или < 90% [5].

В существующих сегодня клинических рекомендациях по 6-МШТ нет однозначного отношения к десатурации на фоне нагрузки. Пороговое значение SpO_2, требующее прекращения тестирования, у разных авторов составляет 90% [5], 85% [14], 83% или снижение от исходного уровня более чем на 10% [15]. Однако, по данным *M.M. Roberts et al.*, артериальная гипоксемия с SpO_2 < 85% во время 6-МШТ развивалась у 44% из 1 136 пациентов, среди которых у 70% была тяжелая или крайне тяжелая ХОБЛ; при этом серьезные нежелательные явления (головокружение, боль в груди, аритмия) развились только у 2,2% испытуемых [16]. Частота серьезных нежелательных явлений не отличалась в группах с десатурацией и без десатурации (3 и 2% соответственно). Ни один пациент не жаловался во время тестирования на резкое усиление одышки [16]. Результаты исследования позволили сделать вывод, что развитие артериальной гипоксемии во время физической нагрузки не сопровождается утяжелением состояния пациента или другими серьезными осложнениями. Таким образом, 6-МШТ является безопасным методом нагрузочного тестирования даже для пациентов с хронической дыхательной недостаточностью.

Десатурация на фоне нагрузки связана с более низкой повседневной физической активностью, более быстрым снижением легочной функции и неблагоприятным прогнозом заболевания [1]. При ХОБЛ десатурация чаще развивается при ходьбе в произвольном темпе (6-МШТ), чем при максимальном НТ на велоэргометре [7, 17].

Десатурация во время 6-МШТ имеет прогностическое значение при ХОБЛ, интерстициальных заболеваниях легких (ИЗЛ), легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), системной склеродермии с поражением легких и связана с более тяжелым течением заболевания, более выраженной одышкой при физической нагрузке, дисфункцией скелетной мускулатуры и снижением повседневной физической активности [5]. В настоящее время рекомендуется измерять SpO_2 непрерывно в течение всего 6-МШТ. Это обеспечивает бóльшую безопасность исследования и позволяет точнее определить степень десатурации. Причина в том, что у больных, вынужденных останавливаться в процессе тестирования, SpO_2 может максимально снижаться перед остановкой и быстро восстанавливаться во время отдыха [5].

Помимо обычного измерения SpO_2 разработаны и другие показатели десатурации:

- *Произведение расстояния и сатурации* (ПРС), измеряемое в м% (результат умножения 6-МР в метрах на минимальную SpO_2). У больных ИЛФ ПРС ⩽ 200 м% связано с возрастанием риска летальности в 6,5 раза [18]. У больных саркоидозом ПРС более тесно коррелирует с легочной функцией, одышкой и газообменом, чем 6-МР [19], хотя пока нет данных о прогностическом значении этого показателя при саркоидозе.
- *Площадь десатурации* – площадь между кривой SpO_2, измеряемой каждую минуту 6-МТ, и 100% уровнем сатурации. Чем больше площадь десатурации, чем более выражена десатурация в целом во время 6-МТ [20]. У больных ИЛФ увеличение площади десатурации на 10 единиц сопровождалось повышением риска летального исхода в 1,3 раза [20], однако этот показатель пока не получил широкого распространения.
- *Соотношение расстояния и десатурации* представляет собой комбинацию 6-МР и площади десатурации и тесно связано с тяжестью ИЗЛ [21], хотя точное прогностическое значение этого соотношения пока не изучено.

Таким образом, в последние годы появились новые показатели оценки десатурации при 6-МТ, которые пока изучены преимущественно для ИЗЛ.

Работа в 6-МШТ. Под данным показателем понимается энергия, затрачиваемая пациентом при выполнении 6-МШТ. Работа рассчитывается как произведение 6-МР и веса тела пациента. Этот параметр позволяет лучше, чем 6-МР, оценить величину нагрузки и лучше коррелирует с $V'O_{2peak}$ ($r = 0{,}67–0{,}81$ по сравнению с 0,40–0,54) и показателем диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}; $r = 0{,}60–0{,}70$ по сравнению с 0,35–0,46) [5]. Однако для оценки клинического и прогностического значения этого показателя требуются дальнейшие исследования.

Интерпретация результатов

Тренирующий эффект

При повторном проведении 6-МШТ с интервалом от нескольких часов до 10 дней после 1-го тестирования 6-МР увеличивалось у 50–87% пациентов с ХОБЛ в среднем на 26,3 м, у 86% пациентов с ИЗЛ – в среднем на 19,55 м. У больных муковисцидозом улучшение 6-МР при повторном тестировании было менее выраженным – в среднем 4,18 м [5]. Таким образом, тренирующий эффект 6-МШТ может быть достаточно высоким и существенно

влиять на оценку эффективности лечения или функционального состояния больного. В этих ситуациях тестирование проводят дважды и выбирают лучшее значение 6-МР [1].

Должные величины пройденного расстояния

В настоящее время существует несколько уравнений для расчета должных величин 6-МР (табл. 3). Различия, полученных разными авторами, объясняются расовыми и этническими особенностями популяций, участвовавших в исследованиях, и некоторыми расхождениями в методике проведения теста [5].

В связи с большой вариабельностью должных величин, полученных разными авторами, эксперты ATS и ERS рекомендуют по возможности рассчитывать должные величины 6-МР для каждой популяции больных.

Корреляция с показателями кардиореспираторного нагрузочного тестирования

При различных хронических бронхолегочных заболеваниях взаимосвязь 6-МР с пиковым потреблением кислорода ($V'O_{2peak}$), рассчитанным при КРНТ, по данным разных авторов, колеблется от умеренной до сильной ($r = 0{,}4–0{,}8$) [5]. Сопоставление $V'O_{2peak}$ и пиковой ЧСС, достигнутых в ходе 6-МШТ и КРНТ у больных ХОБЛ, ИЗЛ и ЛАГ, в большинстве случаев не показало достоверной разницы. Напротив, пиковая продукция углекислого газа ($V'CO_{2peak}$), пиковая вентиляция и отношение респираторного обмена во время 6-МШТ были значительно ниже, чем при КРНТ [5].

Расстояние, пройденное в 6-МШТ, хорошо коррелирует с $V'O_{2max}$, измеренным во время максимального нагрузочного тестирования (при r от 0,59 [22] до 0,78 [23]). *J.J. Laskin et al.* на основании сопостав-

Таблица 3. Уравнения для расчета должных величин 6-МР (по Singh S.J. et al. [5])

Авторы и год публикации	Пол больных	Уравнения для расчета должных величин 6-МР
Casanova et al., 2011	Мужчины	361 – (возраст × 4) + (рост × 2) + (3 × $ЧСС_{max\%долж.}$) – (вес × 1,5)
	Женщины	361 – (возраст × 4) + (рост × 2) + (3 × $ЧСС_{max\%долж.}$) – (вес × 1,5) – 30
Dourado et al., 2011	Все	299,296 – (2,728 × возраст) – (2,160 × вес) + (361,731 × рост*) + (56,386 × пол**)
	Все	109,764 – (1,794 × возраст) – (2,383 × вес) + (423,110 × рост*) + (2,422 × сила мышц***)
Hill et al., 2011	Все	970,7 + (–5,5 × возраст) + (56,3 × пол**)
Soares et al., 2011	Все	511 + (рост* × 0,0066) – ($возраст^2$ × 0,030) – ($ИМТ^2$ × 0,068)
Osses et al., 2010	Мужчины	530 – (3,31 × возраст) + (2,36 × рост) – (1,49 × вес)
	Женщины	457 – (3,46 × возраст) + (2,61 × рост) – (1,57 × вес)
Alameri et al., 2009	Все	(2,81 × рост) + (0,79 × возраст) – 28,5
Ben Saad et al., 2009	Все	750,50 – (160 × пол#) – (5,14 × возраст) – (2,23 × вес) + (2,72 × рост)
Iwama et al., 2009	Все	622,461 – (1,846 × возраст) + (61,503 × пол**)
Jenkins et al., 2009	Мужчины	867 – (5,71 × возраст) + (1,03 × рост)
	Женщины	525 – (2,86 × возраст) + (2,71 × рост) – (6,22 × ИМТ)
Masmoudi et al., 2008	Все	299,8 – (4,43 × возраст) + (342,6 × рост*) – (1,46 × вес) + (62,5 × пол#)
Camarri et al., 2006	Все	64,69 + (3,12 × рост) + (2,29 × $ОФВ_1$)
	Все	216,90 + (4,12 × рост) – (1,75 × возраст) – (1,15 × вес) – (34,04 × пол#)
Chetta et al., 2006	Все	518,853 + (1,25 × рост) – (2,816 × возраст) – (39,07 × пол#)
Poh et al., 2006	Все	(5,50 × $ЧСС_{max}$/$ЧСС_{max\%долж.}$) + (6,94 × рост) – (4,49 × возраст) – (3,51 × вес) – 473,27
Gibbons et al., 2001	Все	868,8 – (возраст × 2,29) – (пол# × 74,7)
Enright et al., 2003	Мужчины	510 + (2,2 × рост) – (0,93 × вес) – (5,3 × возраст)
	Женщины	493 + (2,2 × рост) – (0,93 × вес) – (5,3 × возраст)
Troosters et al., 1999	Все	218 + (5,14 × рост) – (5,32 × возраст) – (1,80 × вес) + (51,31 × пол**)
Enright et al., 1998	Мужчины	(7,57 × рост) – (5,02 × возраст) – (1,76 × вес) – 309
	Женщины	(2,11 × рост) – (2,29 × вес) – (5,78 × возраст) + 667
	Мужчины	1,140 – (5,61 × ИМТ) – (6,94 × возраст)
	Женщины	1,017 – (6,24 × ИМТ) – (5,83 × возраст)

Примечание: 6-МР – расстояние, пройденное в 6-минутном шаговом тесте; ИМТ – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; * – рост в метрах; ** – мужской пол = 1, женский = 0; *** – сила мышц кисти, измеренная динамометром; # – мужской пол = 0, женский = 1.

ления результатов 6-МШТ и тестирования на велоэргометре 20 здоровых людей составили уравнение для расчета $V'O_{2max}$ по итогам 6-МШТ:

$$V'O_{2max} \text{ (л/мин)} = -1{,}732 + (\text{вес в кг} \times 0{,}049) + [\text{расстояние в м} \times 0{,}005) + (\text{ЧСС} \times (-0{,}015)],$$

где ЧСС – число сердечных сокращений в 1 мин [24].

Взаимосвязь пройденного расстояния с клиническими исходами заболевания

У пациентов с ХОБЛ 6-МР коррелирует с объемом форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$; $r = 0{,}31–0{,}70$), а при ИЗЛ – с форсированной жизненной емкостью (ФЖЕЛ; $r = 0{,}10–0{,}40$) и DL_{CO} ($r = 0{,}42–0{,}61$) [5]. При муковисцидозе 6-МР также коррелирует с $ОФВ_1$ ($r = 0{,}53$) и ФЖЕЛ ($r = 0{,}62$), у больных ЛАГ – со средним давлением в легочной артерии (при r от –0,20 до –0,62) [5]. Более короткое 6-МР связано с повышенным риском летальности у пациентов с ХОБЛ, ИЗЛ и ЛАГ [1].

Минимальная клинически значимая разница пройденного расстояния

Минимальная клинически значимая разница 6-МР для взрослых пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями составляет 30 м (25–33 м) без значимой разницы между заболеваниями [1].

Динамика пройденного расстояния на фоне лечения

При ХОБЛ среднее увеличение 6-МР на фоне лечения, в первую очередь на фоне легочной реабилитации, составляет в среднем 48 м, на фоне терапии обострения ХОБЛ – в среднем 78 м. При лечении ИЗЛ увеличение 6-МР в среднем составляет 39 м, на фоне терапии ЛАГ – 34 м [5].

Взаимосвязь между результатами 6-МШТ и функциональным классом по Нью-Йоркской классификации (NIHA). В систематическом обзоре *J. Yap et al.*, проанализировав 35 клинических исследований, рассчитали, что I функциональному классу (ФК) по NIHA соответствует 420 м, пройденные за 6 мин, II ФК – 393 м, III ФК – 325 м и IV ФК – 225 м [25].

Шаттл-тесты

Шаттл-тест – это внелабораторный НТ с ходьбой в заданном темпе. Нагрузка может постепенно нарастать (в случае ШТВН), а может оставаться на одном уровне в течение всего исследования (ШТПН).

Методика проведения

Скорость ходьбы регулируется предварительно записанными звуковыми сигналами. Пациент получает инструкции ходить уверенным шагом с такой скоростью, чтобы к моменту следующего звукового сигнала достичь противоположного конца дистанции.

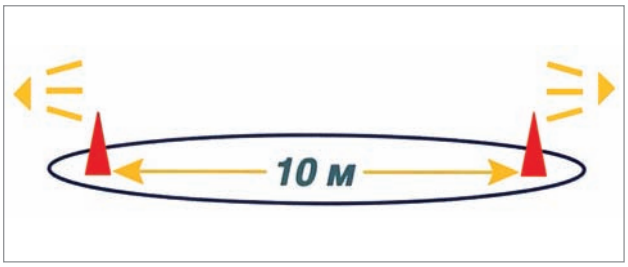


Рис. 2. Условия проведения шаттл-теста

Шаттл-тест проводится на более короткой, чем 6-МШТ, дистанции – 10 м. Ее также ограничивают яркими дорожными конусами, расположенными в 0,5 м от обоих концов, чтобы пациент не сокращал расстояние (рис. 2). В начале теста испытуемому дают прослушать подробные инструкции, записанные на звуковой носитель: «Цель теста с возрастающей нагрузкой – пройти как можно больше. Ходить надо вперед и назад по 10-метровой дистанции. Скорость ходьбы будет диктоваться звуковыми сигналами. Вы должны ходить спокойным шагом так, чтобы к следующему звуковому сигналу вы дошли до конца дистанции и успели повернуть вокруг конуса. Поначалу ваша скорость ходьбы будет очень медленной, но она будет возрастать каждую минуту. Каждый одиночный сигнал означает конец круга, каждый тройной сигнал – необходимость увеличения скорости ходьбы. Вы можете остановиться, только если из-за одышки больше не можете продолжать ходить с требуемой скоростью или не успеваете дойти до конца дистанции к моменту очередного сигнала. Нагрузка в этом исследовании нарастает до максимальной. Это означает, что в начале исследования ходить легче, а к концу все труднее. Первый круг вы должны пойти за 20 секунд, поэтому не развивайте сразу большую скорость. Исследование начнется через 15 секунд, поэтому приготовьтесь к старту. Начинайте идти после 4-секундного обратного отсчета и последующего за ним тройного сигнала» [1]. Необходимо убедиться, что пациент понял поставленную перед ним задачу. Тест начинается по тройному сигналу, в этот момент испытуемый начинает идти, а исследователь включает таймер.

Во время теста исследователь должен постоянно держать пациента в поле зрения. Необходима уверенность в том, что испытуемый проходит нужное число кругов на каждом этапе теста, поэтому рекомендуется считать пройденные им круги вручную.

Тест прекращается, когда: 1) пациент сообщает или показывает жестами, что не может далее продолжать ходьбу; 2) исследователь считает, что пациент не может далее продолжать ходьбу из-за ухудшения состояния; 3) исследователь видит, что пациент не успевает поддерживать нужную скорость ходьбы и достигать противоположного конуса к очередному сигналу (находится к моменту звукового сигнала на расстоянии > 0,5 м от конуса). В последнем случае исследователь сначала просит испытуемого

ускорить темп, и, если тот не в состоянии сделать это эффективно, исследование прекращают. Также тест прерывают, если SpO_2 снижается до уровня < 80%. Кроме того, он может быть окончен досрочно по инициативе пациента, если тот чувствует, что не может продолжать ходьбу из-за одышки или других патологических симптомов (усталость ног, боль в ногах или спине и т. д.).

Независимо от причины прекращения шаттл-теста, по его окончании исследователь должен подсчитать пройденное пациентом расстояние в метрах [1].

Навязывание скорости ходьбы извне повышает объективность шаттл-теста и улучшает его воспроизводимость по сравнению с 6-МШТ, позволяя стандартизировать величину физической нагрузки. Однако недостатком этого исследования является больший, чем при тестировании с произвольной скоростью ходьбы, риск развития сердечно-сосудистых осложнений, что обусловливает менее широкое распространение [26].

Шаттл-тест с возрастающей нагрузкой

Методика выполнения

Впервые методика ШТВН была описана в 1992 г. Тест предназначался для оценки физических возможностей больных ХОБЛ [26].

Подобно КРНТ, ШТВН состоит из нескольких уровней (табл. 4).

Длительность каждого уровня – 1 мин. Начальная скорость составляет 0,5 м/с и каждую минуту повышается на 0,17 м/с, при этом время между звуковыми сигналами соответственно сокращается. Нагрузка может нарастать плавно (облегченный вариант, при котором тестирование заканчивается на 10-м уровне) [26] либо более активно (модифицированный вариант, рассчитанный на 12 уровней; при этом к концу тестирования скорость ходьбы и суммарная нагрузка будут выше, чем в первом случае). На последнем, 12-м уровне скорость ходьбы составляет 2,37 м/с [27]. Соответственно темпу наращивания нагрузки увеличивается количество кругов, которые пациент должен пройти на каждом уровне. Так, в течение 1-й мин необходимо сделать 3 круга, или 1 круг за 20 с, а на 2-й мин – 4 круга, и т. д. Если пациент достиг конца дистанции раньше, чем прозвучал сигнал, он должен остановиться и продолжать ходьбу только после сигнала. В течение 1-й мин, когда скорость ходьбы самая медленная, исследователь может идти рядом с больным, чтобы помочь ему понять суть теста, но уже со 2-й мин пациент должен ходить самостоятельно. Максимальная продолжительность исследования составляет 10 мин для облегченного варианта и 12 мин для модифицированного варианта [26].

Тренирующий эффект. При повторном проведении ШТВН возможно появление тренирующего эффекта с разницей между результатами 9–25 м (в среднем 20 м). Это достаточно большая разница, которая создает необходимость повторного тестирования, особенно при первичном обследовании пациента [5].

Параметры ШТВН. Основным показателем ШТВН является пройденное расстояние, измеренное с точностью до 10 м (по числу завершенных дистанций). Кроме того, результат теста можно представить как количество кругов и достигнутый уровень. Перед началом и по окончании ШТВН измеряют ЧСС и АД, SpO_2, оценивают одышку и усталость ног. По результатам теста можно рассчитать $V'O_2$ и максимальную вентиляцию. Десатурация в ШТВН более выражена, чем в 6-МШТ. Как и в 6-МШТ, в ШТВН SpO_2 и ЧСС целесообразно мониторировать непрерывно во время исследования для выявления максимальной десатурации и пиковой ЧСС [5].

Таблица 4. Протокол шаттл-теста с возрастающей нагрузкой (по Singh S.J. et al., 1992 [26])

Уровень	Облегченный		Модифицированный	
	Скорость, м/с	Число кругов в одном уровне	Скорость	Число кругов в одном уровне
1	0,62	3	0,50	3
2	0,72	4	0,67	4
3	0,82	4	0,84	5
4	0,92	5	1,01	6
5	1,02	6	1,18	7
6	1,12	6	1,35	8
7	1,22	7	1,52	9
8	1,32	7	1,69	10
9	1,41	8	1,86	11
10	1,52	9	2,03	12
11			2,20	13
12			2,37	14

Интерпретация результатов шагового теста с возрастающей нагрузкой

Должные величины

В настоящее время для расчета должных величин ШТВН предложено 3 варианта уравнений, однако их использование в клинической практике ограничено. Причина в том, что они выведены для представителей бразильской популяции – здоровых добровольцев и пациентов с ХОБЛ или кардиологическими заболеваниями. Возможность экстраполяции этих должных величин на другие популяции и другие заболевания неизвестна. Кроме того, должные величины, полученные в этих исследованиях, существенно различаются, что, вероятно, связано с методологической разницей в выполнении шаттл-теста [27].

Минимальная клинически значимая разница для ШТВН у пациентов с ХОБЛ составляет 47,5 м [5]. Данные для других заболеваний отсутствуют.

Динамика на фоне лечения

Динамика результата ШТВН на фоне разных видов терапии изучалась всего в нескольких исследованиях с участием только больных ХОБЛ. В целом пройденное расстояние увеличивалось на фоне терапии бронхолитическими препаратами на 13,2 м, кислородотерапии – на 33,2 м, физической реабилитации – на 64,35 м [5].

Взаимосвязь с клиническими исходами заболевания

Согласно данным литературы, ШТВН является надежным показателем физического состояния больных ХОБЛ. Результат теста достоверно прогнозирует выживаемость и риск повторных госпитализаций у пациентов с ХОБЛ [5]. Пороговым значением ШТВН, связанным с повышением риска летальности (в 2,8 раза), является 170 м, однако этот результат был получен в единственном исследовании [28].

Корреляция с показателями кардиореспираторного нагрузочного тестирования

$V'O_{2peak}$, пиковая величина работы и расстояние, пройденное в ШТВН, тесно коррелируют с показателями максимальной нагрузки в КРНТ ($r = 0{,}75–0{,}88$), при этом $V'O_2$ одинаково для обоих тестов. По данным некоторых авторов, оба вида испытаний вызывают одинаковую кардиореспираторную реакцию на физическую нагрузку. Таким образом, ШТВН позволяет с высокой надежностью оценить физические возможности пациентов с ХОБЛ при такой же кардиореспираторной реакции, что и КРНТ. Другие физиологические показатели (максимальная продукция углекислого газа, максимальная легочная вентиляция) при ШТВН ниже, чем при КРНТ [1,5].

Безопасность

В литературе отсутствуют сообщения об осложнениях во время ШТВН [5].

Таким образом, навязывание скорости ходьбы извне повышает объективность ШТВН и улучшает его воспроизводимость, по сравнению с 6-МШТ и другими тестами с ходьбой с произвольной скоростью, и позволяет стандартизировать величину физической нагрузки у разных пациентов и при повторных исследованиях у одного и того же пациента [26].

Шаттл-тест с постоянной нагрузкой

При проведении ШТПН, в отличие от 6-МШТ и ШТВН, оценивают не переносимость физической нагрузки, а выносливость. В этом варианте шаттл-теста, как и в предыдущем, скорость ходьбы задается извне звуковым сигналом, но частота его остается неизменной на протяжении всего исследования.

Методика проведения

ШТПН является производным от теста с возрастающей нагрузкой, поэтому основные принципы его выполнения те же, что и для ШТВН. Пациент должен ходить по 10-метровой дистанции, поворачивая вокруг конусов по сигналу, который повторяется через одинаковые интервалы времени. Скорость ходьбы рассчитывается заранее и должна составлять 85% от скорости, достигнутой пациентом в предварительно проведенном ШТВН ($V'O_{2peak}$ – 70–85% от уровня, достигнутого в ШТВН) [5]. Перед тестированием пациента инструктируют ходить максимально долго с одинаковой скоростью.

ШТПН начинается с «разогрева» длительностью около 1,5 мин, когда испытуемый ходит с более низкой скоростью для «привыкания» к дистанции. Затем скорость повышается до рассчитанной и не меняется до конца исследования. Момент повышения скорости, как и в ШТВН, определяется звуковым сигналом. Таймер включают только по окончании периода «разогрева». Завершение ШТПН определяется теми же условиями, что и ШТВН. Максимальная продолжительность теста – 20 мин [1, 29].

Общение с пациентом. В литературе отсутствуют данные о влиянии словесного общения с пациентом на результат ШТПН, тем не менее рекомендуется ограничить общение одной фразой: «Вам надо увеличить скорость ходьбы» [1].

Повторное тестирование. При необходимости возможно выполнение повторного ШТПН с интервалом 40 мин; выбирают лучший из полученных результатов [29]. Однако если ШТПН и предшествующий ему ШТВН проводятся в один день, повторное тестирование необязательно [30].

Оценка результатов

Обычно результатом ШТПН становится время, в течение которого пациент подвергался заданной физической нагрузке, но иногда итоги оценивают в метрах [5].

Должные величины для ШТПН в настоящее время отсутствуют.

Динамика результатов на фоне лечения. Ингаляция O_2 во время тестирования увеличивает результат ШТПН на 275 м в среднем, однако эффект зависит от того, кто перемещает источник кислорода – сам пациент или идущий рядом врач [5]. Эти результаты получены в единичных исследованиях и потому недостаточно надежны.

Минимальная клинически значимая разница для ШТПН составляет 65 сек, или 85 м, но она получена только для больных ХОБЛ, получающих бронхолитические препараты [5].

Взаимосвязь с клиническими исходами заболевания

В настоящее время нет данных о прогностическом значении ШТПН и сопоставимости его результатов с другими нагрузочными тестами, включая КРНТ.

Нагрузка в ШТПН очевидно высокая, но она стабильна и соответствует проанализированным ранее физическим возможностям пациента. Данный тест также представляет собой компромисс между интенсивностью и продолжительностью нагрузки, поскольку его окончание не программируется заранее. Этот момент стоит рассматривать как недостаток, потому что испытание может продолжаться очень долго, если интенсивность нагрузки недостаточно высока. По этой причине шаттл-тесты не подходят для здоровых лиц, так как для достижения субмаксимальной и тем более максимальной нагрузки здоровыми людьми потребуются слишком большая скорость ходьбы и длительное время исследования. Другим недостатком ШТПН является необходимость предварительного тестирования с возрастающей нагрузкой для расчета субмаксимальной скорости ходьбы.

Степ-тест

Степ-тест используется с 1940-х гг. В последующие десятилетия он показал информативность в исследовании физической толерантности, риска послеоперационных осложнений, а также в оценке гипоксемии, индуцированной нагрузкой, при различных заболеваниях. Это один из множества тестов, предназначенных для безопасной и удобной в практическом отношении оценки аэробного порога [31].

Преимущества степ-теста – необходимый минимум пространства и оборудования. Метаболические затраты во время проведения эквивалентны другим внелабораторным исследованиям физической толерантности при бронхолегочных заболеваниях [32] и уровню повседневной активности, поэтому степ-тест можно применять у большинства пациентов.

Для выполнения требуются ступенька, пульсоксиметр, звуковоспроизводящее устройство и шкала для оценки состояния пациента.

Существует множество модификаций данного испытания: степ-тест Данди, степ-тест Королевского колледжа, Гарвардский степ-тест и др., которые отличаются друг от друга высотой ступеньки, заданной извне, либо произвольной скоростью подъема на ступеньку и длительностью исследования.

В разных степ-тестах высота ступеньки составляет от 17,5 до 41,3 см, частота шагов – от 30 до 15 в минуту, что зависит от возраста пациента, уровня его тренированности и физической активности. Иногда частоту подъемов на ступеньку регулирует сам пациент. Ступеньки могут быть оборудованы поручнями. Тест продолжается 2–10 мин, но иногда не имеет строгих временных пределов и определяется самочувствием испытуемого, однако меньшая продолжительность тестирования снижает его чувствительность.

$V'O_{2max}$, рассчитанное по итогам степ-теста, тесно коррелирует с таким же показателем, рассчитанным при КРНТ [31], однако, по данным некоторых авторов, существенно – на 10–15% – может превышать последний [32].

Степ-тест может проводиться в 2 режимах: с постоянной либо с возрастающей нагрузкой.

Степ-тест Честера

Тест разработан в 1995 г. для оценки аэробной емкости и максимальной аэробной мощности пожарных. Высота ступеньки составляла 15, 20, 25 или 30 см и не менялась в течение исследования [31].

Степ-тест Честера состоит из 5 этапов, на каждом из которых увеличивается частота подъема. $V'O_{2max}$) рассчитывается с учетом выбранной высоты ступеньки (табл. 5).

Тест продолжается 10 мин (5 этапов по 2 мин). Скорость регулируется звуковым сигналом начиная с 15 шагов в 1 мин и увеличивается на 5 шагов

Таблица 5. Расчет максимального потребления кислорода в степ-тесте Честера (по Buckley J.P. et al., 2004 [31])

Стадия теста	I	II	III	IV	V
Частота шагов	15	20	25	30	35
Высота ступеньки:	$V'O_{2max}$, мл/кг•мин				
0,15 м	11	14	18	21	25
0,2 м	12	17	21	26	29
0,25 м	14	19	24	28	33
0,3 м	16	21	27	32	37

Примечание: $V'O_{2max}$ – максимальное потребление кислорода.

каждые 2 мин (15, 20, 25, 30 и 35 шагов в 1 мин для каждого из 5 этапов соответственно). На каждом этапе тестирования измеряют ЧСС, рассчитывают максимальную ЧСС соответственно возрасту пациента и VO_{2max}, оценивают в баллах самочувствие пациента. Интенсивность нагрузки в степ-тесте Честера зависит от высоты ступеньки и частоты шагов с пола на ступеньку и обратно, поэтому крайне важно правильно подобрать высоту в каждом конкретном случае. Лучше «занизить» ступеньку, чтобы пациент мог безопасно для здоровья пройти больше стадий и, следовательно, достичь максимально возможной для себя нагрузки. Тест прекращается, когда пациент достигает субмаксимальной ЧСС, равной 80% от соответствующего возрасту максимального значения, либо при оценке физического усилия в 14 баллов по 20-балльной шкале Борга [4]. Таким образом, степ-тест Честера с возрастающей нагрузкой, как и другие модификации данного вида испытаний, позволяют достичь только субмаксимальной нагрузки. По его результатам можно рассчитать $V'O_{2max}$ для оценки аэробной мощности пациента и подобрать для него тренирующий режим физической нагрузки.

Недостатком всех степ-тестов является непривычность такого вида нагрузки для многих пациентов, особенно с патологией опорно-двигательного аппарата, что может снизить результаты, а также отсутствие стандартизации параметров теста (высоты ступеньки, длительности исследования, скорости подъема на ступеньку, причин прекращения теста и т. д.).

Другие внелабораторные нагрузочные тесты

Основной целью разработки новых НТ является минимизация требуемого пространства, оборудования и затрат времени на исследование, что позволит расширить возможности применения теста.

Пешеходный тест

Пешеходный тест (англ. *gait speed test*) представляет собой ходьбу обычным, комфортным для пациента шагом на расстояние 4 м. Исследование проводится в коридоре с ровным нескользким покрытием, как и в 6-МШТ. Результатом является скорость ходьбы, которую рассчитывают по времени, затраченному для преодоления 4 м [33]. Тестирование повторяют дважды без перерыва на отдых, для анализа выбирают результат с наименьшими затратами времени, т. е. с более высокой скоростью ходьбы.

Существуют несколько вариантов пешеходного теста. Некоторые исследователи используют 8-метровую дистанцию вместо 4-метровой, а пациента просят ходить не с обычной, а с максимальной скоростью. При этом первые 2 м пациент идет, постепенно ускоряя шаг, последующие 4 м – максимально быстро, а на последних 2 м скорость ходьбы постепенно замедляется. Результатом становится скорость ходьбы, рассчитанная для среднего отрезка дистанции, т. е. для 4 м, пройденных максимально быстро. В других исследованиях использовали разные способы подсчета времени (секундомер или автоматический таймер), разные инструкции для пациента и т. д. [34]. Таким образом, не существует единой, стандартизованной методики выполнения, что затрудняет интерпретацию результатов. В то же время показано, что это надежный и воспроизводимый тест для больных ХОБЛ, результаты которого хорошо коррелируют с 6-МР [33], результатами ШТВН, оценкой одышки по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (mMRC) и оценкой качества жизни [34]. У больных ХОБЛ пешеходный тест может заменить 6-МШТ.

Тест «встать и пойти»

Первоначально тест «встать и пойти» (англ. *timed up and go*) был разработан для оценки риска падений у пожилых лиц [35]. От пациента требуется встать со стула, пройти 3 м по ровному коридору, затем вернуться обратно и снова сесть на стул. Результатом является время, затраченное на эти действия. Протоколы теста «встать и пойти», описанные в литературе, различаются расстоянием (3,0 или 2,5 м) и необходимой скоростью ходьбы (спокойной или быстрой) [34]. Пока отсутствует сопоставление результатов данного испытания с другими методами оценки физической толерантности при ХОБЛ либо других бронхолегочных заболеваниях.

Тест «встать и сесть»

Первоначально тест «встать и сесть» (англ. *sit to stand*) разработан для оценки функции мышц нижних конечностей. Пациента просят вставать с кресла и садиться обратно непрерывно в течение определенного времени. Протокол значительно варьируется у разных авторов. Так, в разных исследованиях использовалась разная высота кресла (от 40 до 48 см), разная длительность теста (30 с, 1 мин, 2 мин, 3 мин), разные конечные показатели (число вставаний и присаживаний за определенное время либо время, затраченное на определенное число вставаний и присаживаний) [34]. В одном исследовании физической реабилитации больных ХОБЛ рассчитана минимальная клинически значимая разница в результатах теста, которая составила 1,7 с [36].

Тест с подъемом по лестнице

Тест с подъемом по лестнице (англ. *stair climbing test*) используется для прогнозирования риска послеоперационных осложнений серьезных торакальных хирургических операций (пульмонэктомии, резекции легкого). Пациент поднимается по маршам обычной лестницы. Методика проведения различается у разных исследователей. Так, высота ступеней лестницы в разных зданиях колеблется от 16,5 до 18,5 см, число ступеней в одном лестничном марше – от 9 до 12. Различаются и задачи, которые исследователь ставит перед пациентом: одни авторы

просят подниматься по лестнице в обычном темпе, другие – максимально быстро, третьи – как можно выше. Окончание теста также определяется поразному: либо с появлением одышки, боли в груди, усталости и других патологических симптомов, либо при остановке пациента более чем на 3 с; в некоторых исследованиях пациент сам определяет момент завершения. Во время тестирования исследователи нередко побуждают пациента увеличить нагрузку (подняться по ступенькам выше). Результатом является либо время, затраченное на подъем (обычно на 5–6 маршей), либо число ступеней (шагов), сделанное пациентом до окончания испытания [37–45]. Предпочтительно, чтобы результат выражался в метрах, а не в числе ступеней или лестничных маршей, учитывая их разную высоту в зависимости от здания; такой конечный показатель позволит сравнивать результаты различных исследований [46].

Данное испытание создает субмаксимальную нагрузку постоянной величины, однако его результаты (как время подъема по лестнице, так и расстояние, которое преодолел пациент) хорошо коррелируют с $V'O_{2max}$ [45, 46], причем скорость подъема теснее коррелирует с $V'O_{2max}$, чем высота, которой достиг больной [37].

G.N. Olsen et al. вывели уравнение расчета $V'O_{2max}$ по результатам теста с подъемом по лестнице [41]:

$V'O_{2max}$ (мл / мин) = 5,8 × вес тела в кг + + 151 + (10,1 × работа в Вт).

В свою очередь, работа в тесте с подъемом по лестнице вычисляется в Вт по формуле:

(0,174 × число шагов в 1 мин × вес тела в кг) × × 0,1635.

Тест с подъемом по лестнице может быть полезен для прогноза послеоперационной летальности и риска послеоперационных осложнений после резекции легкого или пульмонэктомии. Так, подъем на 44 ступеньки, или 7,5 м, имел положительное прогностическое значение 91% и отрицательное прогностическое значение 80% для 90-дневной летальности [39]. В другом исследовании подъем на 12 м соответствовал 2-кратному возрастанию внутрибольничной послеоперационной летальности [42]. Риск послеоперационных осложнений также повышался при неспособности больного подняться по лестнице высотой 12 м за 37,5 с (положительное прогностическое значение – 60%, отрицательное прогностическое значение – 78,3%) [38], или на 2 лестничных марша (положительное прогностическое значение – 80%, чувствительность – 38%) [40], или на 3 лестничных марша, т. е. 13 м [41].

Прогностическое значение имеет и десатурация > 4%, развивающаяся во время подъема по лестнице; при этом риск внутрибольничных послеоперационных летальности и осложнений повышается в 2 раза. Десатурация > 4% от исходного уровня имеет более точное прогностическое значение, чем простое снижение SpO_2 < 90% [43].

Тест с подъемом по лестнице достаточно безопасен даже у пациентов старше 60 лет, имеющих сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [42].

Его преимущества заключаются в простоте, экономичности и доступности, минимуме необходимого оборудования и пространства. Существует мнение, что такое испытание создает бóльшую нагрузку, чем КРНТ, поскольку задействует больше скелетных мышц. Кроме того, при подъеме по лестнице у пациента всегда есть визуальная цель – лестничная площадка следующего этажа, и это может повышать мотивацию при выполнении данного теста [46]. Основным недостатком теста с подъемом по лестнице является отсутствие его стандартизации.

Заключение

В настоящее время в клинической практике существует 3 стандартизованных внелабораторных нагрузочных теста: 6-МШТ, ШТВН и ШТПН. Все они безопасны и применимы для большинства пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями.

Внелабораторные нагрузочные тесты применяются в клинической практике для оценки физических возможностей пациента (пиковой переносимости физической нагрузки или выносливости), выявления факторов, ограничивающих физическую толерантность (одышка, усталость, мышечно-скелетные ограничения), и оценки эффективности лечения. Некоторые внелабораторные нагрузочные тесты, в первую очередь 6-МШТ, могут использоваться для прогнозирования исходов и течения заболевания (летальности, риска повторных госпитализаций). Кроме того, результаты внелабораторных нагрузочных тестов полезны для подбора интенсивности тренировок в программах физической реабилитации.

6-МШТ надежно отражает эффективность терапии большинства хронических бронхолегочных заболеваний. Физическая реабилитация в большей степени влияет на улучшение 6-МР, чем лекарственная терапия.

И 6-МШТ, и шаттл-тесты позволяют достичь уровня потребления кислорода, близкого к максимальному уровню в КРНТ, однако по физиологической реакции на нагрузку именно ШТВН в большей степени приближен к КРНТ в силу регулируемой извне скорости ходьбы, в отличие от произвольной скорости в 6-МШТ. Показатели, получаемые в ходе внелабораторных нагрузочных тестов, тесно коррелируют с клинически значимыми показателями КРНТ, что свидетельствует об объективности этих исследований и достоверности получаемых результатов.

Литература

1. Holland A.E., Spruit M.A., Troosters T. et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests

in chronic respiratory disease. Eur. Respir. J. 2014. V. 44. N. 6. 1428-1446. doi: 10.1183/09031936.00150314.

2. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166(1): 111-117. doi: 10.1164/rccm.166/1/111.

3. Casas A, Vilaro J, Rabinovich R.et al Encouraged 6-min walking test indicates maximum sustainable exercise in COPD patients. Chest 2005; 128(1): 55-61. doi: 10.1378/chest.128.1.55.

4. Borg G.A.V. Psycho-physical bases of perceived exertion. Med. Sci. Sports Exerc. 1982; 14: 377-381.

5. Singh S.J., Puhan M.A., Andrianopoulos V. et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. Eur. Respir. J. 2014; 44(6): 1447-1478. doi: 10.1183/09031936.00150414.

6. Weir N.A., Brown A.W., Shlobin O.A. et al. The influence of alternative instruction on the six minute walk test distance. Chest 2013; 144(6): 1900-1905. doi: 10.1378/chest.13-0287.

7. Palange P., Forte S., Onorati P. et al. Ventilatory and metabolic adaptations to walking and cycling in patients with COPD. J. Appl. Physiol. 2000; 88: 1715-20. doi: 10.1152/jappl.2000.88.5.1715.

8. Borel B., Fabre C., Saison S. et al. An original field evaluation test for chronic obstructive pulmonary disease population: the six-minute stepper test. Clin. Rehabil. 2010; 24(1): 82-93. doi: 10.1177/0269215509343848.

9. Pichon R., Couturaud F., Mialon P. et al. Responsiveness and minimally important difference of the 6-minute stepper test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respiration 2016; 91(5): 367-73. doi: 10.1159/000446517.

10. Grosbois J.M., Riquier C., Chehere B. et al. Six-minute stepper test: a valid clinical exercise tolerance test for COPD patients. Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2016; 29(11): 657-663. DOI: 10.2147/COPD.S98635

11. Beekman E., Mesters I., Hendriks E.J. et al. Course length of 30 metres versus 10 metres has a significant influence on six-minute walk distance in patients with COPD: an experimental crossover study. J. Physiother. 2013; 59(3): 169-176. doi: 10.1016/S1836-9553(13)70181-4.

12. Beekman E., Mesters I., Gosselink R. et al. The first reference equations for the 6-minute walk distance over a 10 m course. Thorax 2014; 69(9): 867-868.

13. Burioka N., Imada A., Kiyohiro A. et al. Modified six-minute walk test: number of steps per second. Yonago Acta Med. 2014; 57(1): 61-63.

14. Alison J. et al. The Pulmonary Rehabilitation Toolkit on behalf of The Australian Lung Foundation (2009). http://www.pulmonaryrehab.com.au/index.asp?page=19

15. American Association for Respiratory Care. AARC clinical practice guideline. Exercise testing for evaluation of hypoxemia and/or desaturation. Respir Care 2001; 46(5): 514-522.

16. Roberts M.M., Cho J.G., Sandoz J.S., Wheatley J.R. Oxygen desaturation and adverse events during 6-min walk testing in patients with COPD. Respirology 2015; 20(3): 419-425. doi: 10.1111/resp.12471.

17. Poulain M., Durand F., Palomba B. et al. 6-minute walk testing is more sensitive than maximal incremental cycle testing for detecting oxygen desaturation in patients with COPD. Chest 2003; 123(5): 1401-1407. doi: 10.1378/chest.123.5.1401.

18. Lettieri C.J., Nathan S.D., Browning R.F. et al. The distance-saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir. Med. 2006; 100(10): 1734-1741. doi: 10.1016/j.rmed.2006.02.004.

19. Alhamad E.H., Shaik S.A., Idrees M.M. et al. Outcome measures of the 6 minute walk test: relationships with physiologic and computed tomography findings in patients with sarcoidosis. BMC Pulm. Med. 2010; 10: 42. doi: 10.1186/1471-2466-10-42.

20. Flaherty K.R., Andrei A.C., Murray S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 174(7): 803-809. doi: 10.1164/rccm.200604-488OC.

21. Pimenta S.P., Rocha R.B., Baldi B.G. et al. Desaturation – distance ratio: a new concept for a functional assessment of interstitial lung diseases. Clinics (Sao Paulo) 2010; 65(9): 841-846. doi: 10.1590/s1807-59322010000900005.

22. Opasich C., Pinna G.D., Mazza A. et al. Six-minute walking performance in patients with moderate-to-severe heart failure. Is it a useful indicator in clinical practice? Eur. Heart J. 2001; 22: 488-496. doi: 10.1053/euhj.2000.2310.

23. Cahalin L.P., Mathier M.A., Semigran M.J. et al. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. Chest1996; 110: 325-332. doi: 10.1378/chest.110.2.325.

24. Laskin J.J., Bundy S., Marron H. et al. Using a treadmill for the 6-minute walk test: reliability and validity. J. Cardiopulm. Rehabil. Prev. 2007; 27(6): 407-410. doi: 10.1097/01.HCR.0000300270.45881.d0.

25. Yap J., Lim F.Y., Gao F. et al. Correlation of the New York Heart Association classification and the 6-minute walk distance: a systematic review. Clin. Cardiol. 2015; 38(10): 621-628. doi: 10.1002/clc.22468.

26. Singh S.J., Morgan M.D.L., Scott S. et al. Development of a shuttle-walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. Thorax 1992; 47: 1019-1024. doi: 10.1136/thx.47.12.1019.

27. Parreira V.F., Janaudis-Ferreira T., Evans R.A. et al. Measurement properties of the incremental shuttle walk test. A systematic review. Chest 2014; 145(6): 1357-69. doi: 10.1378/chest.13-2071.

28. Ringbaek T., Martinez G., Brøndum E. et al. Shuttle walking test as predictor of survival in chronic obstructive pulmonary disease patients enrolled in a rehabilitation program. J. Cardiopulm. Rehabil. Prev. 2010; 30(6): 409-314. doi: 10.1097/HCR.0b013e3181e1736b.

29. Revill S.M., Morgan M.D.L., Singh S.J. et al. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1999; 54: 213-222. doi: 10.1136/thx.54.3.213.

30. Revill S.M., Williams J., Sewell L. et al. Within-day repeatability of the endurance shuttle walk test. Physiother. 2009; 95(2):140-143. doi: 10.1016/j.physio.2009.02.001.

31. Buckley J.P., Sim J., Eston R.G. et al. Reliability and validity of measures taken during the Chester step test to predict aerobic power and to prescribe aerobic exercise. Br. J. Sports Med. 2004; 38: 197-205. doi: 10.1136/bjsm.2003.005389.

32. Swinburn C.R., Wakefield J.M., Jones P.M. Performance, ventilation, and oxygen consumption in three different types of exercise test in patients with chronic obstructive lung disease. Thorax 1985; 40: 581-586. doi: 10.1136/thx.40.8.581.

33. DePew Z.S., Karpman C., Novotny P.J., Benzo R.P. Correlations between gait speed, 6-minute walk distance, physical activity, and self-efficacy in patients with severe chronic lung disease. Respir. Care 2013; 58(12): 2113-2119. doi: 10.4187/respcare.02471.

34. Bisca G.W., Morita A.A., Hernandes N.A. et al. Simple lower limb functional tests in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2015; 96(12): 2221-2230. doi: 10.1016/j.apmr.2015.07.017.

35. Barry E., Galvin R., Keogh C. et al. Is the Timed Up and Go test a useful predictor of risk of falls in community dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. // BMC Geriatr. 2014; 14: 14. doi: 10.1186/1471-2318-14-14.

36. Jones S.E., Kon S.S., Canavan J.L. et al. The five-repetition sit-to-stand test as a functional outcome measure in COPD. Thorax 2013; 68(11): 1015-1020. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203576.

37. Bernasconi M., Koegelenberg C.F., von Groote-Bidlingmaier F. et al. Speed of ascent during stair climbing identifies operable lung resection candidates. Respiration 2012; 84(2): 117-122. doi: 10.1159/000337258.

38. Ambrozin A.R., Cataneo D.C., Arruda K.A., Cataneo A.J. Time in the stair-climbing test as a predictor of thoracotomy postoperative complications. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2013; 145(4): 1093-1097. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.001.

39. Holden D.A., Rice T.W., Stelmach K., Meeker D.P. Exercise testing, 6-min walk, and stair climb in the evaluation of patients at high risk for pulmonary resection. Chest 1992; 102(6): 1774-1779. doi: 10.1378/chest.102.6.1774.

40. Girish M., Trayner E. Jr., Dammann O. et al. Symptom-limited stair climbing as a predictor of postoperative cardiopulmonary complications after high-risk surgery. Chest 2001; 120(4): 1147-1151. doi: 10.1378/chest.120.4.1147.

41. Olsen G.N., Bolton J.W., Weiman D.S., Hornung C.A. Stair climbing as an exercise test to predict the postoperative complications of lung resection. Two years' experience. Chest 1991; 99(3): 587-590. doi: 10.1378/chest.99.3.587.

42. Brunelli A., Refai M., Xiumé F. et al. Performance at symptom-limited stair-climbing test is associated with increased cardiopulmonary complications, mortality, and costs after major lung resection. Ann. Thorac. Surg. 2008; 86(1): 240-247. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.03.025.

43. Brunelli A., Refai M., Xiumé F. et al. Oxygen desaturation during maximal stair-climbing test and postoperative complications after major lung resections. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2008; 33(1): 77-82. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.09.028.

44. Cataneo D.C., Kobayasi S., Carvalho L.R. et al. Accuracy of six minute walk test, stair test and spirometry using maximal oxygen uptake as gold standard. Acta Cir. Bras. 2010; 25(2): 194-200. doi: 10.1590/s0102-86502010000200013.

45. Cataneo D.C., Cataneo A.J. Accuracy of the stair climbing test using maximal oxygen uptake as the gold standard. J. Bras. Pneumol. 2007; 33(2): 128-133. doi: 10.1590/s1806-37132007000200005.

46. Brunelli A., Pompili C., Salati M. Low-technology exercise test in the preoperative evaluation of lung resection candidates. // Monaldi Arch. Chest Dis. 2010. V. 73. N. 2. P. 72–78. doi: 10.4081/monaldi.2010.301.

Информация об авторе

Чикина Светлана Юрьевна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 662-99-24; e-mail: svch@list.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-5536-9388*)

РАЗДЕЛ 7

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПУЛЬМОНОЛОГА

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-538-548

ГЛАВА 1. ОДЫШКА

С.Ю. Чикина, Н.В. Трушенко

CHAPTER 1. DYSPNEA

Svetlana Yu. Chikina, Natalia V. Trushenko

Одышка – распространенный симптом среди всех групп населения на всем земном шаре, особенно в популяциях с хроническими заболеваниями, частота и выраженность которого увеличивается с возрастом. Она тесно связана с серьезными негативными влияниями на здоровье пациента, включая выживаемость [1]. Так, среди 5 002 жителей Великобритании старше 70 лет одышка (3–5 баллов по модифицированной шкале Британского медицинского исследовательского совета – *Modified Medical Research Council Dyspnea Scale*, mMRC) регистрируется у 32,3% [2]. В первичном звене здравоохранения одышка становится причиной обращения за медицинской помощью в 1–4% случаев [3], в отделениях неотложной помощи доля пациентов с этим симптомом достигает 35% [4], а при госпитализации у 16% больных отмечается одышка в течение суток до поступления в стационар [5].

Одышка – ведущий симптом многих заболеваний респираторной и сердечно-сосудистой систем, поэтому ее появление требует систематизированного и тщательного поиска причины. Однако, несмотря на всестороннее обследование, у некоторых пациентов причина остается неустановленной либо проявления симптома непропорциональны тяжести заболевания. В таких случаях рекомендуется использовать термин «сложная одышка» [6]. Как в общей популяции, так и в группах лиц старшего возраста и с различными хроническими заболеваниями одышка является неблагоприятным прогностическим фактором летальности. Кроме того, она негативно влияет на качество жизни, нередко сочетаясь с тревожностью и депрессией [1].

Патофизиология одышки

Основными причинами одышки являются респираторные заболевания (61%), сердечно-сосудистые заболевания (21%), избыточный вес и детренированность (7%) [7]. Среди респираторных заболеваний в качестве причин одышки преобладают бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [8].

Одышка представляет собой результат сложного взаимодействия огромного количества генетических и внешних факторов с участием вентиляции, легких, сердца, сосудов, периферических тканей, мышц, центральной нервной системы, психологических, ситуационных и социальных факторов. Это создает основу для многофакторности симптома.

Эволюционно одышка представляет собой сигнал опасности, позволяющий человеку и животному избежать жизнеугрожающего воздействия внешней среды (утопления, отравления угарным газом при пожаре и т. д.), и в современной нейробиологической модели рассматривается как результат дисбаланса между потребностью в дыхании и реальной возможностью дышать [9, 10]. Вентиляционная потребность, диктуемая центральной нервной системой (вентиляционный драйв), как и ответ на нее, во многом зависят от психологических факторов (настроение, тревожность, депрессия), предшествующего опыта, степени восприятия этого симптома и ситуации, в которой он возник [11, 12].

В восприятии пациента одышка представляет собой не одно, а несколько различных ощущений, которые он может дифференцировать, хотя бы частично [13]. Наиболее различимы усилие при дыхании, стеснение в груди и нехватка воздуха. Последнее ощущение, как показали лабораторные исследования, является наиболее неприятным и вызывающим беспокойство [14]. В лабораторных исследованиях с использованием кардиореспираторного нагрузочного тестирования было показано, что влияние вентиляционного драйва и вентиляционных возможностей на одышку было одинаковым у здоровых добровольцев и у пациентов с ХОБЛ и интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) [15]. Это показывает, что как при разных патологических состояниях, так и у здоровых лиц в основе одышки могут лежать сходные механизмы. Основной фактор, определяющий ее появление, – индивидуальный уровень вентиляционных возможностей, который может быть ограничен не только вентиляционным резервом, но и состоянием сердца и системы кровообращения, мышечной системы и т. д.

Респираторные ощущения интегрируются и обрабатываются в коре головного мозга как итог суммации афферентных сенсорных сигналов от многочисленных рецепторов и эфферентных импульсов, исходящих из медуллярных и кортикальных центров к дыхательным мышцам. К сенсорным рецепторам относятся механорецепторы дыхательных мышц

и грудной стенки, хеморецепторы и вагусные рецепторы легочной ткани. Механорецепторы, расположенные в дыхательных мышцах и грудной стенке, реагируют на растяжение. Периферические хеморецепторы расположены в каротидном синусе и дуге аорты и реагируют на изменение парциального давления кислорода в артериальной крови (P_aO_2), ацидоз и гиперкапнию. Центральные хеморецепторы находятся в продолговатом мозге и отзываются на изменения pH и парциальное давление углекислоты в артериальной крови (P_aCO_2) [16]. Рецепторы легочной ткани включают быстро адаптирующиеся и медленно адаптирующиеся механорецепторы, реагирующие на растяжение, и С-волокна бронхов и легочной паренхимы, которые являются сенсорными волокнами вагуса. Медленно адаптирующиеся рецепторы расположены в гладкомышечном слое крупных дыхательных путей и активируются при повышении давления на стенки дыхательных путей (при бронхоконстрикции). Быстро адаптирующиеся рецепторы являются ирритантными и активируются при быстром изменении легочных объемов, прямой механической стимуляции либо при ингаляции ирритантных твердых частиц или химических веществ. С-волокна активируются как механическими, так и химическими воздействиями [16]. Интересно, что афферентная импульсация от других рецепторов, например кожных рецепторов тригеминального нерва на лице, может уменьшить ощущение одышки [17].

Афферентные импульсы, поступающие в продолговатый мозг, далее передаются в лимбическую систему и таламус, а оттуда – в соматосенсорные отделы коры головного мозга [18]. Эти процессы формируют осознание «неприятности» одышки и дыхательного усилия, а также величину моторного (двигательного) ответа со стороны дыхательных мышц. Таким образом, существует тесная взаимосвязь между нейрональным респираторным драйвом (эфферентной импульсацией) и механическим и вентиляционным ответом, и одышку можно охарактеризовать как дисбаланс между потребностью дышать и возможностью организма удовлетворить эту потребность [19].

Нарушения механики дыхания

Необходимый уровень вентиляции обеспечивается достаточной проходимостью дыхательных путей и достаточной растяжимостью и эластичностью легочной ткани. Одышка, связанная со нарушением функции дыхательных путей, может быть вызвана уменьшением их диаметра вследствие скопления бронхиального секрета (нередко встречается при ХОБЛ) либо спазма гладких мышц бронхиальной стенки (характерно для БА). В обоих случаях при выдохе возникают раннее закрытие дыхательных путей и воздушные ловушки, что меняет соотношение легочных объемов: уменьшается инспираторная емкость и увеличивается остаточный объем легких. Это приводит к несоответствию вентиляции и перфузии в легких, неполной оксигенации притекающей в легочную ткань крови и иногда к неполному удалению CO_2 из альвеол. В результате гипоксемия и гиперкапния вызывают ощущение одышки [20].

При других заболеваниях (легочном фиброзе, кифосколиозе) снижается комплаенс легочной ткани или грудной стенки, что приводит к уменьшению легочных объемов без нарушения структуры дыхательных путей. В таком случае повышается механическая нагрузка на дыхательные мышцы, с чем и связано ощущение усилия при дыхании. Кроме того, при различных нейромышечных дегенеративных заболеваниях и некоторых видах хронической бронхолегочной патологии (например, при тяжелой ХОБЛ) возникает слабость дыхательных мышц, что приводит к неспособности создавать достаточное инспираторное усилие [21]. При этом для достижения необходимого дыхательного объема головной мозг более активно генерирует эфферентные импульсы к дыхательным мышцам, однако афферентные сигналы свидетельствуют, что требуемая вентиляция не достигнута; это также приводит к ощущению усилия при дыхании [20].

Нарушение газообмена

Изменения pH, P_aO_2 и P_aCO_2 влияют на активность центральных и периферических хеморецепторов, стимуляция которых повышает активность респираторных мышц. Дыхательный дискомфорт возникает при острой гипоксемии и гиперкапнии, хотя последняя – более мощный стимул для появления одышки [22]. Связанная с гиперкапнией одышка характеризуется ощущением нехватки воздуха и потребностью «больше дышать». Гипоксемия при отсутствии гиперкапнии или ацидоза весьма слабо влияет на респираторный драйв и, следовательно, на развитие одышки [23]. Содержание кислорода в артериальной крови и его доставка к периферическим тканям снижаются и при анемии; это также повышает вентиляционную потребность и вызывает одышку [24].

Методы оценки одышки

Для выяснения причины одышки исследуют функцию внешнего дыхания (спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест), выполняют газовый анализ артериальной крови, оценивают силу дыхательных мышц, проводят нагрузочное тестирование. Однако существуют и другие методы, позволяющие «измерить» собственно одышку.

Одышка – сложное многостороннее ощущение с разнообразными эмоциональными и поведенческими последствиями. Эксперты Американского торакального общества рекомендует оценивать одышку в нескольких аспектах: восприятие одышки (качество и интенсивность), степень «неприятности» (аффективный дистресс) и влияние на функциональное и эмоциональное состояние пациента [9].

Интенсивность одышки отражает ее тяжесть и связана с усилением эфферентной импульсации

из головного мозга к респираторным мышцам, что обусловлено физической нагрузкой либо патофизиологическими процессами, ставшими причиной возникновения симптома. В то же время остается неясным, что считать нормальной реакцией респираторной системы на различные стимулы, прежде всего на физическую нагрузку [25].

Тяжесть одышки можно оценить с помощью различных одномерных числовых шкал, наиболее известными из которых являются визуально-аналоговая шкала (ВАШ) [26] и шкала Борга, как оригинальная [27], так и модифицированная [28]. ВАШ и шкала Борга предназначены для оценки средней, минимальной или максимальной одышки за период времени, определенный исследователем (например, за последние 24 ч), либо для оценки одышки в режиме реального времени, т. е. «прямо сейчас», обычно во время нагрузочного тестирования. Однако следует учитывать, что ретроспективная оценка одышки может не соответствовать действительности из-за снижения памяти у пациента.

Качественная окраска одышки («На что похоже ощущение одышки? Как пациент ощущает одышку?») позволяет установить потенциальный патофизиологический механизм в конкретном случае. Наиболее часто возникают усилие при дыхании, нехватка воздуха / недостаточный вдох и стеснение / сдавление в груди [9, 29]. Ощущение усилия при дыхании, появляющееся на фоне физической нагрузки, тесно связано с усилением вентиляционного драйва (эфферентной импульсации) при нарушениях респираторной механики, когда возрастает нагрузка на дыхательные мышцы или когда имеет место дисфункция (усталость) дыхательных мышц. Ощущение нехватки воздуха появляется, когда увеличение вентиляции в ответ на усиление вентиляционного драйва невозможно из-за вентиляционных ограничений, в т. ч. на фоне гипоксемии или гиперкапнии. Стеснение в груди обычно связано с бронхиальной обструкцией и нередко присутствует у больных БА [20].

Качественная оценка проводится с помощью перечня, в который входят описания ощущений одышки. Из них пациент выбирает те, что соответствуют его собственному восприятию за указанный период. Этот метод, разработанный в 1990-х гг., получил название «язык одышки» [30, 31]. Позже были разработаны описания одышки, специфичные для больных с хронической сердечной недостаточностью [32] и раком легкого [33].

Некоторые шкалы, например, шкала многомерного профиля одышки (*Multidimensional Dyspnea Profile* – MDP) [34] и шкала D-12 (*Dyspnea*-12) [35] сочетают качественную оценку одышки с оценкой ее аффективного компонента, т. е. пациент не только выбирает из перечня те описания, что совпадают с его ощущениями, но и оценивает в баллах степень их «неприятности».

Аффективный дистресс, вызываемый одышкой, связан со степенью «неприятности» одышки либо с эмоциональной реакцией на нее (страх, тревога, депрессия, чувство безнадежности и т. д.) как результат когнитивной оценки одышки в контексте обстоятельств ее возникновения, предшествующего опыта, исходного эмоционального состояния [25].

Для оценки аффективного компонента одышки также могут использоваться ВАШ и шкала Борга, в которых слова «максимально тяжелая одышка» заменяются формулировкой «самое неприятное ощущение, которое я когда-либо испытывал». Однако ретроспективная оценка аффективного компонента одышки может быть осложнена из-за снижения памяти у пациента, так же как и при ретроспективной оценке интенсивности одышки с помощью тех же шкал.

При использовании шкалы многомерного профиля одышки пациент выбирает состояние, связанное с проявлением симптома (депрессия, тревога, расстройство, злость, страх), и оценивает его выраженность от 0 до 10 баллов [34]. Аналогичным образом в шкале D-12 описаны 5 вариантов изменения эмоциональной сферы (депрессия, жалость к себе, стресс, тревожность, раздражение) с оценкой каждого из них от 0 до 3 баллов: 0 – изменение отсутствует; 1 – легкое; 2 – умеренное; 3 – тяжелое [35]. Еще одна шкала – Вопросник ведения пациента с одышкой (*Dyspnea Management Questionnaire* – DMQ) – была разработана для целенаправленной оценки тревожности, вызванной одышкой, но по структуре похожа на D-12 [36].

Влияние одышки на функциональное и эмоциональное состояние пациента может оцениваться с помощью разнообразных шкал и вопросников качества жизни. Многие из них содержат перечень наиболее распространенных видов повседневной деятельности (например, самообслуживание, ходьба пешком, работа по дому и т. д.) и вопросы, связанные с влиянием болезни либо отдельного симптома (одышки) на эмоциональное состояние. С этой целью чаще всего используют шкалу Британского медицинского исследовательского совета (MRC) либо ее модифицированную версию – mMRC [37]. MRC включает 5 пунктов, описывающих физическую нагрузку разной интенсивности от «Одышка при высокой физической нагрузке» до «Одышка при самообслуживании (одевании, раздевании) / пациент не выходит из дома из-за одышки». В MRC эти пункты пронумерованы от 1 до 5, в mMRC – от 0 до 4.

Аналогичным образом Шкала одышки при нагрузке (*Dyspnea Exertion Scale* – DES) [38] и Диаграмма кислородной цены (*Oxygen Cost Diagram* – OCD) [39] описывают повседневную активность от «Я хожу в моем привычном темпе по ровной местности без одышки» до «Одышка в покое».

Диаграмма кислородной цены представляет собой вертикальную линию высотой 100 мм, на которой расположены описания разных видов повседневной физической активности по мере нарастания нагрузки и, соответственно, метаболических потребностей снизу вверх, где нижний уровень соответствует состоянию сна, а верхний – энергичному подъему

в гору. При использовании этих шкал пациент ретроспективно оценивает свое состояние и выбирает описание, лучше всего соответствующее его переносимости физической нагрузки.

С помощью Шкалы исходного индекса одышки (ИИО; *Baseline Dyspnea Index* – BDI) [40] можно провести более подробную оценку одышки при повседневной активности более подробно: с точки зрения функционального ухудшения из-за одышки (ограничение привычной физической активности и профессиональной деятельности), интенсивности нагрузки, вызывающей проявление симптома (от положения сидя или лежа до переноса тяжестей или бега), и усилия, связанного с одышкой. Каждому из разделов соответствуют баллы от 0 до 4, итоговая сумма варьируется от 0 до 12 – чем она меньше, тем более выражено функциональное ухудшение. Этот инструмент используется при первоначальной оценке состояния пациента. В процессе дальнейшего наблюдения применяется Шкала транзиторного индекса одышки (ТИО; *Transitional Dyspnea Index* – TDI), которая состоит из тех же 3 разделов и позволяет оценить динамику симптома [40].

Среди вопросников качества жизни, учитывающих влияние одышки, можно назвать Вопросник одышки Университета Сан-Диего в Калифорнии (*University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire* – UCSD SOBQ), Лондонский вопросник одышки при повседневной активности (*London Chest Activities of Daily Living questionnaire* – LCADL), Вопросник одышки при повседневной активности (*Shortness of Breath with Daily Activities questionnaire* – SOBDA) и вопросники, оценивающие влияние одышки на качество жизни при отдельных заболеваниях: Вопросник хронических респираторных заболеваний (*Chronic Respiratory Disease Questionnaire* – CRQ), Вопросник по хронической сердечной недостаточности (*Chronic Heart Failure Questionnaire* – CHFQ), Шкалу одышки при заболеваниях моторных нейронов (*Motor Neuron Disease Dyspnea Rating Scale* – MDRS), Краткий вопросник Кинга по интерстициальным заболеваниям легких K-BUILD, охватывающий вопросы качества жизни пациентов с ИЗЛ [25].

Все приведенные инструменты могут использоваться, чтобы получить одномоментное представление об одышке. Динамическая же оценка в процессе наблюдения за пациентом требует определенной чувствительности инструмента. Минимальная клинически значимая разница (МКЗР) – параметр, без которого невозможно выявить клиническую значимость достигнутого изменения (см. таблицу).

Таблица. Минимальная клинически значимая разница для разных шкал и вопросников для оценки одышки (по Lewthwaite H., Jensen D., 2022 [25])

Название шкалы или вопросника	Минимальная клинически значимая разница	Для каких болезней оценена
Визуально-аналоговая шкала (ВАШ)	10 мм	БА, ХОБЛ
Шкала Борга	1 балл	ХОБЛ
Шкала многомерного профиля одышки (MDP):		ХОБЛ
• аффективный компонент;	1 балл	
• эмоциональный ответ;	2 балла	
• восприятие	3 балла	
Dyspnea-12	3 балла	ХОБЛ, ИЗЛ, ХСН
Вопросник ведения пациента с одышкой (Dyspnea Management Questionnaire – DMQ)	Нет данных	
Шкала mMRC	Нет данных	
Шкала DES	Нет данных	
Диаграмма кислородной цены	Нет данных	
Шкала ИИО / ТИО	1 балл	Хронические бронхолегочные заболевания
Вопросник одышки Университета Сан-Диего (UCSD SOBQ)		
Лондонский вопросник одышки при повседневной активности (LCADL)		
Вопросник одышки при повседневной активности (SOBDA)	0,1–0,2 балла (средний балл за 7 дней)	ХОБЛ
Вопросник хронических респираторных заболеваний (CRQ)	2,5 балла для одышки	ХОБЛ
Вопросник хронической сердечной недостаточности (CHFQ)	0,5 балла	ХСН
Шкала одышки при заболеваниях моторных нейронов (MDRS)	Нет данных	
Вопросник K-BUILD	4,3 балла для ИЛФ, 4,4 балла для ИЗЛ	ИЗЛ

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИИО – исходный индекс одышки; ТИО – транзиторный индекс одышки.

Сложная одышка

Если при первоначальном обследовании пациента причина одышки не получает объяснения, следует рассмотреть более редкие клинические ситуации, сопровождающиеся одышкой. К ним можно отнести редкую патологию и нетипичные проявления распространенных болезней. Иногда выраженность симптомов, в т. ч. одышки, непропорциональна тяжести состояния в целом. Порой пациент воспринимает «нормальные» ощущения как чрезмерные. После исключения всех очевидных причин одышка характеризуется как необъяснимая. Эксперты Европейского респираторного общества предлагают использовать термин «сложная одышка», под которой понимают одышку без очевидной причины или непропорциональную тяжести заболевания [6]. В таких ситуациях требуется тщательная оценка данных анамнеза и сопутствующих болезней.

Сердечно-сосудистые заболевания как причина одышки

Сердечно-сосудистые заболевания – вторая по частоте причина одышки. Широкий спектр подобных состояний, включая субклинические формы сердечной недостаточности, клапанные пороки, безболевой вариант ишемической болезни сердца, нарушения сердечного ритма и дилатационную кардиомиопатию, нередко упускают из дифференциально-диагностического поиска у пациента с одышкой неясного генеза.

В постановке диагноза помогает тщательно собранный анамнез сердечно-сосудистой патологии, в т. ч. указания на предшествующие сердечно-сосудистые заболевания, ортопноэ, боль в грудной клетке, перебои в работе сердца, эпизоды тахикардии, синкопальные состояния, отеки нижних конечностей. Для уточнения кардиологического диагноза необходимы регистрация электрокардиограммы в 12 отведениях, эхокардиография и измерение сывороточного уровня натрийуретического пептида (BNP или NT-proBNP). Выявление каких-либо отклонений в результатах этих исследований позволяет назначить пациенту более специфичные диагностические тесты [41].

Дисфункциональное дыхание

Дисфункциональное дыхание (ДД) описывает одышку, не имеющую органической причины, а связанную с нарушением паттерна дыхания. Диагноз ДД устанавливается только после исключения других заболеваний, вызывающих одышку. Трудность заключается в том, что ДД может сопутствовать другим заболеваниям дыхательной, сердечно-сосудистой, эндокринной и нервной систем. В пульмонологической практике ДД чаще всего сочетается с БА (29–36% взрослых БА и 25% подростков) [42, 43]. Помимо этого, ДД распространено среди пациентов с тревожными расстройствами [44].

Патогенез. ДД обычно возникает неосознанно, носит постоянный характер и не связано с причинными факторами. Основной механизм – дисрегуляция центральных механизмов дыхания. Причина дисрегуляции может заключаться в нарушении свободного носового дыхания, снижении силы мышц, изменении формы грудной клетки (сколиоз), в дисфункции диафрагмы или нарушении газового состава артериальной крови. В этих случаях нарушается нормальный процесс дыхания либо за счет изменения дыхательных объемов при сколиозе или других деформациях грудой клетки, либо за счет более активного вовлечения вспомогательных дыхательных мышц при нарушении функции диафрагмы, либо в связи с поступлением в дыхательные пути недостаточно увлажненного, недостаточно согретого и недостаточно очищенного воздуха при нарушении пассажа воздуха по носовым ходам и в носовой полости, когда пациенты вынуждены дышать ртом. Большую роль в возникновении ДД также играют психологические факторы (тревожность), вследствие чего тонус диафрагмы повышается, она уплощается, и при этом дыхание обеспечивается преимущественно верхними отделами легких, что требует вовлечения в процесс межреберных и вспомогательных дыхательных мышц [42].

Неравномерное дыхание (задержка дыхания, глубокие вздохи, навязчивая зевота, меняющиеся глубина и частота дыхания) может возникать у лиц без БА как способ увеличить дыхательный объем [45].

Торако-абдоминальная асинхрония заключается в разнонаправленном влиянии движений грудной стенки и диафрагмы на дыхательный объем. Наблюдается у пациентов с тяжелой ХОБЛ и плохо контролируемой БА [42].

Структурные изменения грудной клетки также приводят к ДД. Чаще всего диспноэ возникает при выраженной костной деформации грудной клетки (сколиоз) с ограничением подвижности ребер, что влияет на нормальное функционирование респираторных мышц и снижает легочный комплаенс [46]. Другая причина ДД может заключаться в нарушении функции диафрагмы при парезе / параличе диафрагмального нерва или у пациентов с выраженной гиперинфляцией, приводящей к уплощению куполов диафрагмы [47]. Наконец, у пациентов с дегенеративными нейромышечными заболеваниями поражение скелетных мышц ведет к рестриктивным нарушениями вентиляционной функции легких и гиповентиляции, торако-абдоминальной асинхронии и нарушениями регуляции дыхания [48]. Любая из перечисленных ситуаций может нарушать паттерн дыхания и вызывать ДД.

Клинические проявления ДД разнообразны, причем у одного пациента могут наблюдаться несколько разных симптомов и синдромов. Наиболее распространен гипервентиляционный синдром, который характеризуется гипокапнией (низкое P_aCO_2 или низкое конечно-экспираторное парциальное давление CO_2 – $PetCO_2$). В то же время уровень pCO_2 сам по себе не определяет возникновение симптомов ДД,

так как нередко выявляется у лиц без дыхательных расстройств [42]. У пациентов с БА низкий уровень P_aCO_2 коррелирует со степенью бронхиальной гиперреактивности и не связан с бронхиальной обструкцией, эозинофилией или тревожностью [49].

О наличии ДД могут свидетельствовать как респираторные, так и нереспираторные симптомы. Чаще всего встречаются жалобы пациента на нехватку воздуха, хрипы, потребность сделать глубокий вдох, невозможность сделать удовлетворительный вдох, навязчивую зевоту, дискомфорт в грудной клетке, звон в ушах, онемение или покалывание пальцев рук, сердцебиение. Эти симптомы могут возникать как при физической или эмоциональной нагрузке, так и в состоянии покоя [42].

Диагностировать ДД можно с помощью Наймигенского вопросника – наиболее распространенного скринингового метода, первоначально разработанного для выявления гипервентиляции [50]. Поскольку ДД нередко сопровождается развитием гипокапнии, то при соответствующей клинической картине газовый анализ артериальной крови или капнометрия могут подтвердить ДД, хотя и не должны расцениваться в качестве основного диагностического метода [42]. В настоящее время отсутствуют клинические рекомендации по диагностике ДД. В то же время следует помнить, что перед постановкой этого диагноза у пациента следует исключить все остальные причины одышки, в первую очередь БА.

Ларингеальная дисфункция

Нарушение функции гортани может проявляться не только одышкой, но и кашлем, изменениями тембра голоса и другими разнообразными ощущениями. *Индуцибельная ларингеальная обструкция* (ИЛО) характеризуется неадекватным перекрытием гортани при отсутствии структурных или неврологических нарушений, что проявляется одышкой и другими симптомами [51]. Наиболее вероятной причиной ИЛО является несоразмерная активация протективного рефлекса (быстрое развитие и быстрое затухание) в дыхательных путях, что вызывает быстрое закрытие голосовой щели в ответ на раздражители, в норме не вызывающие патологических реакций. К наиболее распространенным раздражителям относятся химические вещества (парфюмерия, чистящие средства, сигаретный дым), пыль и резкая смена температуры воздуха, которые активируют ионные каналы сенсорных нервных окончаний. Эволюционно ларингеальный рефлекс играет протективную роль. Возможно, ИЛО является следствием гиперреактивности нервных путей, лежащих в основе ларингеального рефлекса. Не исключено, что другие состояния, связанные с реакциями дыхательных путей, например острые инфекции верхних дыхательных путей или БА, могут усиливать ларингеальные рефлексы. Это объясняет, почему БА, хронический ринит и гастроэзофагеальный рефлюкс часто сопровождаются кашлем и ИЛО [51].

Клинические проявления. При ИЛО возникает приступообразное диспноэ (как правило, инспираторного характера) с ощущением сдавления в горле и шумным (стридорозным) дыханием. Эти приступы обычно связаны с воздействием определенных триггеров, в качестве которых может выступать механическое (речь, смех, крик, глотание, физическая нагрузка) или химическое раздражение гортани (резкие запахи). Иногда не удается выявить, чем именно вызвано ИЛО. Помимо одышки, частым симптомом является кашель, что вкупе с влиянием триггеров создает клиническую картину, похожую на БА. Нередко ИЛО сопровождается паническими атаками и тревожными расстройствами [52].

Диагностика ИЛО требует подробного обследования пациента с участием врачей разных специальностей (пульмонолога, отоларинголога, гастроэнтеролога, психиатра и т. д.) с первоначальной целью исключить жизнеугрожающие состояния и заболевания. Наиболее информативным методом считается непрерывная ларингоскопия с провокационным тестом, она эффективнее одномоментной ларингоскопии в период отсутствия симптомов. Однако любая попытка спровоцировать появление ИЛО должна выполняться опытным клиницистом при доступности медицинской помощи в случае развития бронхиальной гиперреактивности [52].

Ведение пациентов с хронической одышкой

Немедикаментозные методы

Дыхательные упражнения

Дыхательные упражнения включают разнообразные методики, в т. ч. диафрагмальное дыхание, дыхание через неплотно сомкнутые губы, тренировку дыхательных мышц и изменение положения тела. Все они направлены на повышение эффективности дыхания разными способами – от улучшения вентиляции и газообмена до увеличения силы дыхательных мышц. Дыхательные упражнения влияют на разные механизмы и звенья одышки, и теоретическая основа и доказательная база значительно варьируют для разных методик. Тем не менее это простой, доступный и один из наиболее эффективных способов контроля одышки в домашних условиях [53]. Дыхательные упражнения могут способствовать уменьшению минутной вентиляции и снижению работы дыхания и, таким образом, смягчать ощущение одышки, что положительно влияет на качество жизни больных раком легкого и ХОБЛ [54].

Диафрагмальное дыхание. Это упражнение выполняется в состоянии покоя. Пациент сидит в комфортной позе и спокойно дышит, концентрируя внимание на движениях передней брюшной стенки. Благодаря этому увеличивается амплитуда движений передней брюшной стенки и уменьшается экскурсия легких, хотя принципиальных изменений в паттерне дыхания при этом не происходит. У больных ХОБЛ

диафрагмальное дыхание по сравнению с больными, не использовавшими эту методику, уменьшало выраженность симптомов (по Вопроснику госпиталя Св. Георгия) и улучшило переносимость физической нагрузки в 6-минутном шаговом тесте (6-МШТ) [55]. В систематическом обзоре *N. Ubolnuar et al.* показано, что диафрагмальное дыхание у больных ХОБЛ может улучшить вентиляцию и качество жизни, но не оказывает существенного влияния на одышку в целом [56].

Дыхание через неплотно сомкнутые губы. Эта методика состоит в активном выдохе через неплотно сомкнутые губы в течение 4–6 с и часто используется для уменьшения динамической гиперинфляции у пациентов с ограничением экспираторного потока; как правило, это больные ХОБЛ, которые прибегают к данному упражнению инстинктивно [57]. Дыхание через неплотно сомкнутые губы создает экспираторное положительное давление, позволяющее раскрыть дыхательные пути, уменьшить воздушные ловушки и облегчить последующий вдох. В то же время, согласно систематическому обзору *A. Mayer et al.*, не получено достоверного влияния этой методики на переносимость физической нагрузки в 6-МШТ, сатурацию кислорода или одышку [58], хотя в исследовании *S. Roberts et al.* длительное применение дыхания через неплотно сомкнутые губы в течение 6–24 мес. позволяло уменьшить тревожность у больных ХОБЛ [59]. Таким образом, данное упражнение может быть эффективным как составная часть легочной реабилитации пациентов с ХОБЛ.

Дыхание в такт движениям. Эта методика заключается в регуляции ритма дыхания в соответствии с физической нагрузкой: например, при ходьбе по ровной местности выполняются выдох на 3 шага и вдох на 2 шага. При выполнении других физических нагрузок рекомендуется сочетать выдох с наиболее тяжелой частью нагрузки: например, перед тем, как подняться со стула, пациент делает предварительный вдох, а выдох – непосредственно во время подъема и начале ходьбы [54]. Такая методика позволяет удлинить время выдоха и снизить частоту дыхания во время нагрузки, хотя положительный эффект невелик [60].

Использование положения тела. Этот полезный прием представляет собой наклон туловища вперед с опорой на руки, что позволяет снизить нагрузку на вспомогательные мышцы (малую и большую грудные, лестничные мышцы и грудино-ключично-сосцевидную мышцу), увеличить амплитуду движений нижних ребер и, таким образом, уменьшить одышку. Такое положение можно принять как сидя, так и стоя, но следует иметь в виду, что у некоторых пациентов в положении сидя одышка может, наоборот, усилиться из-за уменьшения амплитуды движений диафрагмы. Несмотря на теоретическое обоснование влияния положения тела на одышку, опубликованные доказательства имеют низкое качество. В то же время применение этого метода не несет риска осложнений и в некоторых случаях может существенно облегчать одышку [54].

Тренировка дыхательных мышц. В основе тренировки дыхательных мышц (прежде всего, диафрагмы и межреберных мышц) лежит тренировка сопротивлением. Существует множество дыхательных тренажеров для использования в домашних условиях. Согласно опубликованным данным, у больных ХОБЛ тренировка дыхательной мускулатуры приводит к изменению соотношения разных типов мышечных волокон, вовлеченных в процесс дыхания («переключение» с «медленных» волокон на «быстрые»), и повышению концентрации митохондрий в миоцитах. Это позволяет уменьшить усталость мышц при нагрузке и диспропорцию между повышенными вентиляционными потребностями и сниженной способностью респираторных мышц, в первую очередь инспираторных, а также помогает поддерживать необходимый уровень вентиляции [61]. Оптимальным уровнем сопротивления считается 30–50% от максимального инспираторного давления. Как показано в плацебо-контролируемых клинических исследованиях с использованием симуляторов дыхательных тренажеров, тренировка инспираторных мышц уменьшает одышку при физической нагрузке, улучшает переносимость физической нагрузки и качество жизни больных с ХОБЛ [62].

Тренировка скелетных мышц. Как правило, пациент живет с хронической одышкой много лет, прежде чем она начинает влиять на его повседневную активность и заставляет обратиться за медицинской помощью. За это время физическое состояние прогрессивно ухудшается, так как человек вынужден сократить физическую нагрузку, чтобы не испытывать неприятных ощущений. Это отражается на состоянии скелетной мускулатуры. Как было показано в обзоре *H.R. Gosker et al.*, при детренированности мышц уменьшается площадь поперечного сечения мышечного волокна, сокращается количество митохондрий, снижается капилляризация [63]. Эти изменения обратимы с помощью тренировок, что создает теоретическую базу для физической реабилитации больных с хронической одышкой. Таким образом, рекомендация усилить физическую активность и проводить тренировки должна входить в план лечения таких пациентов. Доказана высокая эффективность реабилитационных программ, проводимых как под наблюдением медицинского персонала, так и пациентом самостоятельно. Физическая реабилитация позволяет уменьшить выраженность одышки, повысить переносимость нагрузки в повседневных условиях и улучшить качество жизни [64].

Кислородотерапия

Помимо известного влияния длительной кислородотерапии на выживаемость и симптомы у больных с тяжелой гипоксемией широко обсуждается потенциальное влияние кислорода (O_2) на переносимость физической нагрузки у пациентов с хро-

ническими бронхолегочными заболеваниями, имеющими нормальные показатели сатурации в покое, но развивающими гипоксемию при нагрузке. Большинство экспертов сходятся во мнении, что ингаляции O_2 непосредственно во время физической активности должны назначаться пациентам при их согласии. На фоне такой процедуры значительно увеличивается расстояние, пройденное в 6-МШТ; в этом случае нагрузочный тест должен выполняться дважды – при дыхании атмосферным воздухом и затем на фоне ингаляции кислорода при остальных сходных условиях (одинаковое время суток, один и тот же коридор с одинаковой дистанцией, одинаковый режим приема лекарственных препаратов). Во время тестирования пациент должен использовать тот же источник O_2, который предполагается применять в повседневной жизни. Иногда большой вес источника кислорода (баллона со сжатым O_2 или портативного кислородного концентратора) может нивелировать положительные эффекты кислородотерапии. На фоне физической нагрузки кислородотерапия повышает концентрацию O_2 в артериальной крови и улучшает его доставку к скелетным мышцам, позволяет удлинить период аэробного метаболизма и замедлить накопление лактата в мышечной ткани, уменьшает усталость мускулатуры. Это, в свою очередь, повышает вентиляционную емкость, снижает вентиляционный драйв и уменьшает одышку [54]. Однако неизвестно, как долго сохраняется этот эффект. По результатам исследований с участием больных с ИЗЛ и пациентов паллиативной службы, использование O_2 в виде отдельных кратковременных порций не влечет уменьшения одышки [65, 66].

Использование воздушного потока

Воздушный поток, создаваемый бытовым вентилятором или феном, может облегчить одышку у тяжелых больных. Теоретическая основа этого метода продолжает обсуждаться, но известно, что прохладный воздух, направленный на лицо, стимулирует окончания тройничного нерва, который участвует в передаче нервного импульса в головной мозг и в формировании ощущения одышки [67]. Кроме того, поток воздуха, направленный на лицо и слизистую оболочку верхних дыхательных путей, оказывает релаксирующий эффект и позволяет отвлечь больного от дискомфортных ощущений. В метаанализе 3 клинических исследований с участием пациентов с тяжелыми хроническими бронхолегочными заболеваниями показано существенное уменьшение одышки в покое благодаря использованию фена [68]. В другом небольшом пилотном исследовании терапия воздушным потоком позволила не только уменьшить одышку у больных ХОБЛ, но и улучшить переносимость ими физической нагрузки [69.]. В целом доказательный уровень этих данных невысок, но использование воздушного потока представляет собой простой, доступный и безопасный метод, который у отдельных пациентов может оказать положительный эффект как в покое, так и при нагрузке.

Медикаментозная терапия одышки

Страх, стресс и тревожность, вызванные одышкой, усугубляют ее восприятие и усиливают ощущение диспноэ. В свою очередь, тревожность увеличивает частоту дыхания и провоцирует напряжение скелетных мышц, что повышает работу дыхания и вентиляционные потребности [54]. В терапии тревожных состояний используются различные антидепрессанты, хотя в литературе содержится крайне мало доказательств их положительного влияния на одышку. К тому же ингибиторы обратного захвата серотонина повышают риск нежелательных явлений, включая пневмонию и увеличение летальности у больных ХОБЛ старшего возраста. Более перспективным является трициклический антидепрессант миртазапин, влияние которого на хроническую одышку в настоящее время активно изучается [70].

Для уменьшения диспноэ нередко используются бензодиазепины, однако недавно опубликованный обзор библиотеки *Cochrane* не подтвердил влияние этого класса препаратов на хроническую одышку [71].

К нефармакологическим методам борьбы с тревожностью, сопровождающей хроническую одышку, относятся когнитивно-поведенческая терапия и релаксационные тренировки [54].

В нескольких высококачественных клинических исследованиях, включая систематический обзор и метаанализ по методике *Cochrane*, показано достоверное уменьшение интенсивности одышки на фоне терапии системными опиоидами (морфин с медленным высвобождением), в меньшей степени – применения небулизированных растворов опиоидов у больных ХОБЛ. При этом опиоиды не влияли на переносимость физической нагрузки. Качество жизни больных не оценивалось. При регулярном использовании морфина с медленным высвобождением в дозе до 30 мг в сутки для симптоматического облегчения одышки у пациентов с ХОБЛ не зарегистрировано серьезных побочных эффектов [72]. В отличие от ХОБЛ, при легочной артериальной гипертензии морфин не оказывал положительного влияния на одышку [73].

Таким образом, требуются более крупные исследования влияния разных представителей опиоидов на одышку у разных когорт больных.

Заключение

Терапия одышки как симптома должна быть обязательной частью ведения пациента с любым хроническим бронхолегочным заболеванием. Ведение включает медикаментозные и немедикаментозные подходы, которые в большинстве случаев не заменяют, а дополняют друг друга. Большую роль в борьбе с одышкой играют физические тренировки дыхательных и скелетных мышц, которые просты, не требуют дорогостоящего оборудования и до-

ступны в домашних условиях. При терминальных стадиях заболевания для облегчения одышки могут применяться дыхательные методики (положение тела с наклоном вниз и опорой на руки, дыхание через неплотно сомкнутые губы, диафрагмальное дыхание), кислородотерапия и воздушный поток, направленный на лицо. У отдельных пациентов не исключается использование антидепрессантов, анксиолитиков и опиоидов.

Литература

1. Ekström M., Johnson M.J., Currow D.C. et al. The epidemiology of breathlessness. In: Hull JH, Haines J, eds. Complex Breathlessness (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2022; 1–14. doi: https://doi.org/10.1183/2312508X.10012521.

2. Ho S.F., O'Mahony M.S., Steward J.A. et al. Dyspnoea and quality of life in older people at home. Age Ageing 2001; 30(2): 155-159. doi: 10.1093/ageing/30.2.155.

3. Frese T., Sobeck C., Herrmann K. et al. Dyspnea as the reason for encounter in general practice. J. Clin. Med. Res. 2011; 3: 239–246. doi: 10.4021/jocmr642w.

4. Hutchinson A., Pickering A., Williams P. et al. Breathlessness and presentation to the emergency department: a survey and clinical record review. BMC Pulm. Med. 2017; 17: 53. https://doi.org/10.1186/s12890-017-0396-4.

5. Stevens J.P., Dechen T., Schwartzstein R. et al. Prevalence of dyspnea among hospitalized patients at the time of admission. J. Pain. Symptom Manage 2018; 56: 15–22.e2. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2018.02.013.

6. Hull J.H., Haines J., eds. Complex Breathlessness (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2022; x–xi. doi: 10.1183/2312508X.erm9722.

7. Johnson M.J., Bowden J.A., Abernethy A.P. et al. To what causes do people attribute their chronic breathlessness? A population survey. J. Palliat. Med. 2012; 15: 744–750. doi: 10.1089/jpm.2011.0430.

8. Sandberg J., Ekström M., Börjesson M. et al. Underlying contributing conditions to breathlessness among middle-aged individuals in the general population: a cross-sectional study. BMJ Open Respir. Res. 2020; 7: e000643. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000643.

9. Parshall M.B., Schwartzstein R.M., Adams L. et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012; 185: 435–452. doi: 10.1164/rccm.201111-2042ST.

10. Manning H.L., Schwartzstein R.M. Pathophysiology of dyspnea. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 1547–1553. doi: 10.1056/NEJM199512073332307.

11. von Leupoldt A., Taube K., Henkhus M. et al. The impact of affective states on the perception of dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Biol. Psychol. 2010; 84: 129–134. doi: 10.1016/j.biopsycho.2009.07.010.

12. von Leupoldt A., Dahme B. The impact of emotions on symptom perception in patients with asthma and healthy controls. Psychophysiology 2013; 50: 1–4. doi: 10.1111/j.1469-8986.2012.01480.x.

13. Lansing R.W., Im B.S., Thwing J.I. et al. The perception of respiratory work and effort can be independent of the perception of air hunger. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162: 1690–1696. doi: 10.1164/ajrccm.162.5.9907096.

14. Banzett R.B., Pedersen S.H., Schwartzstein R.M. et al. The affective dimension of laboratory dyspnea: air hunger is more unpleasant than work/effort. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008; 177: 1384–1390. doi: 10.1164/rccm.200711-1675OC.

15. Faisal A., Alghamdi B.J., Ciavaglia C.E. et al. Common mechanisms of dyspnea in chronic interstitial and obstructive lung disorders. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2016; 193: 299–309. doi: 10.1164/rccm.201504-0841OC.

16. Davenport P.W., Vovk A. Cortical and subcortical central neural pathways in respiratory sensations. Respir. Physiol. Neurobiol. 2009; 167: 72–86. doi: 10.1016/j.resp.2008.10.001.

17. Dudgeon D. Management of dyspnea at the end of life. In: Mahler D.A., O'Donnell D., eds. Dyspnea: Mechanisms, Measurement, and Management. 2nd Edn. Boca Raton, Taylor & Francis, 2005; 472–460.

18. O'Donnell D.E., Milne K.M., James M.D. et al. Dyspnea in COPD: new mechanistic insights and management implications. Adv. Ther. 2020; 37: 41–60. doi: 10.1007/s12325-019-01128-9.

19. Schwartzstein R.M. Physiology of dyspnea. UpToDate, 2020. https://www.uptodate.com/contents/physiology-of dyspnea Date last updated: 13 November 2020.

20. Sylvester K.P., Rolland-Debord C., Ong-Salvador R. et al. The physiology of breathlessness. In: Hull J.H., Haines J., eds. Complex Breathlessness (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2022; pp. 24–38 [https://doi.org/10.1183/2312508X.10012721].

21. Maltais F., LeBlanc P., Jobin J. et al. Peripheral muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. Clin. Chest Med. 2000; 21: 665–677. doi: 10.1016/s0272-5231(05)70176-3.

22. Banzett R.B., Lansing R.W., Evans K.C. et al. Stimulus–response characteristics of CO2-induced air hunger in normal subjects. Respir. Physiol. 1996; 103: 19–31. doi: 10.1016/0034-5687(95)00050-x.

23. Ora J., Rogliani P., Dauri M. et al. Happy hypoxemia, or blunted ventilation? Respir Res 2021; 22: 4. doi: 10.1186/s12931-020-01604-9.

24. Fukushi I., Pokorski M., Okada Y. Mechanisms underlying the sensation of dyspnea. Respir. Investig. 2021; 59: 66–80. doi: 10.1016/j.resinv.2020.10.007.

25. Lewthwaite H., Jensen D. Tools for assessing complex breathlessness. In: Hull J.H., Haines J., eds. Complex Breathlessness (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2022; 39–60. doi.: https://doi.org/10.1183/2312508X.10012821.

26. Mahler D.A. The measurement of dyspnea during exercise in patients with lung disease. Chest 1992; 101: S242–S247.

27. Borg G.A. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc 1982; 14: 377–381.

28. Kendrick K.R., Baxi S.C., Smith R.M. Usefulness of the modified 0–10 Borg scale in assessing the degree of dyspnea in patients with COPD and asthma. J. Emerg. Nurs. 2000; 26: 216–222. doi: 10.1016/s0099-1767(00)90093-x.

29. Трушенко Н.В., Чикина С.Ю., Лукашенко Е.П., Чучалин А.Г. Вербальные характеристики одышки у больных с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. Пульмонология 2011; 3: 70–80. doi: https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-3-70-80.

30. Simon P.M., Schwartzstein R.M., Weiss J.W. et al. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 142: 1009–1014. doi: 10.1164/ajrccm/142.5.1009.

31. Mahler D.A., Harver A., Lentine T. et al. Descriptors of breathlessness in cardiorespiratory diseases. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154: 1357–1363. doi: 10.1164/ajrccm.154.5.8912748.

32. Ekman I., Boman K., Olofsson M. et al. Gender makes a difference in the description of dyspnoea in patients with chronic heart failure. Eur. J. Cardiovasc. Nurs. 2005; 4: 117–121. doi: 10.1016/j.ejcnurse.2004.10.004.

33. Tanaka K., Akechi T., Okuyama T. et al. Development and validation of the Cancer Dyspnoea Scale: a multidimensional, brief, self-rating scale. Br. J. Cancer 2000; 82: 800–805. doi: 10.1054/bjoc.1999.1002.

34. Banzett R.B., O'Donnell C.R., Guilfoyle T.E. et al. Multidimensional Dyspnea Profile: an instrument for clinical and laboratory research. Eur. Respir. J. 2015; 45: 1681–1691. doi: 10.1183/09031936.00038914.

35. Yorke J., Moosavi S.H., Shuldham C. et al. Quantification of dyspnoea using descriptors: development and initial testing of the Dyspnoea-12. Thorax 2010; 65: 21–26. doi: 10.1136/thx.2009.118521.

36. Norweg A.M., Whiteson J., Demetis S. et al. A new functional status outcome measure of dyspnea and anxiety for adults with lung disease: the Dyspnea Management Questionnaire. J. Cardiopulm. Rehabil. 2006; 26: 395–404. doi: 10.1097/00008483-200611000-00010.

37. Fletcher C. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). Brit. Med. J. 1960; 2: 1665.

38. Sandberg J., Johnson M.J., Currow D.C. et al. Validation of the Dyspnea Exertion Scale of breathlessness in people with life-limiting illness. J. Pain Symptom Manage 2018; 56: 430–435.e2. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2018.05.002.

39. McGavin C.R., Artvinli M., Naoe H. et al. Dyspnoea, disability, and distance walked: comparison of estimates of exercise performance in respiratory disease. Brit. Med. J. 1978; 2: 241–243. doi: 10.1136/bmj.2.6132.241.

40. Mahler D.A., Weinberg D.H., Wells C.K. et al. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. Chest 1984; 85: 751–758. doi: 10.1378/chest.85.6.751.

41. Kerrigan W.J., Murphy T., Lyon A.R. Cardiovascular causes of complex breathlessness. In: Hull J.H., Haines J., eds. Complex Breathlessness (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2022; 153–172. doi: https:// doi.org/10.1183/2312508X.10013521.

42. Denton E., Bondarenko J., Hew M. Breathing pattern disorder. In: Hull J.H., Haines J., eds. Complex Breathlessness (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2022; 109–122. doi: https://doi.org/10. 1183/2312508X.10013221.

43. Трушенко Н.В., Чикина С.Ю., Лукашенко Е.П. и др. Гипервентиляционный синдром и бронхиальная астма: роль вербальных характеристик одышки в дифференциальной диагностике. Тер. архив 2012; 3: 31–37.

44. Hagman C., Janson C., Emtner M. A comparison between patients with dysfunctional breathing and patients with asthma. Clin. Respir. J. 2008; 2: 86–91. doi: 10.1111/j.1752-699X.2007.00036.x.

45. Perin P.V., Perin R.J., Rooklin A.R. When a sigh is just a sigh...and not asthma. Ann. Allergy 1993; 71: 478–480.

46. Tsiligiannis T., Grivas T. Pulmonary function in children with idiopathic scoliosis. Scoliosis 2012; 7: 7. DOI: 10.1186/1748-7161-7-7.

47. Kokatnur L., Rudrappa M. Diaphragmatic palsy. Diseases 2018; 6: 16. doi: 10.3390/diseases6010016.

48. Mauro A.L., Aliverti A. Physiology of respiratory disturbances in muscular dystrophies. Breath (Sheff) 2016; 12: 318–327. DOI: 10.1183/20734735.012716.

49. Osborne C.A., O'Connor B.J., Lewis A. et al. Hyperventilation and asymptomatic chronic asthma. Thorax 2000; 55: 1016–1022. doi: 10.1136/thorax.55.12.1016.

50. van Dixhoorn J., Folgering H. The Nijmegen Questionnaire and dysfunctional breathing. ERJ Open Res. 2015; 1: 00001–2015. DOI: 10.1183/23120541.00001-2015.

51. Haines J., Slinger C., Smith J.A. et al. Laryngeal considerations in complex breathlessness. In: Hull J.H., Haines J., eds. Complex Breathlessness (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2022; 75–91. doi: https://doi.org/10.1183/2312508X.10013021.

52. Halvorsen T., Walsted E.S., Bucca C. et al. Inducible laryngeal obstruction: an official joint European Respiratory Society and European Laryngological Society statement. Eur. Respir. J. 2017; 50: 1602221. doi: 10.1183/13993003.02221-2016.

53. Simon S., Weingärtner V., Higginson I. et al. "I can breathe again!" Patients' self-management strategies for episodic breathlessness in advanced disease, derived from qualitative interviews. J. Pain Symptom Manage 2016; 52: 228–234. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2016.02.016.

54. Evans R.A., Spathis A., Daynes E. et al. The management of chronic breathlessness. In: Hull J.H., Haines J., eds. Complex Breathlessness (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2022; 215–233. doi: https://doi.org/10.1183/2312508X.10013921.

55. Yamaguti W.P., Claudino R.C., Neto A.P. et al. Diaphragmatic breathing training program improves abdominal motion during natural breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2012; 93: 571–577. DOI: 10.1016/j.apmr.2011.11.026.

56. Ubolnuar N., Tantisuwat A., Thaveeratitham P. et al. Effects of breathing exercises in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. Annal. Rehabil. Med. 2019; 43: 509–523. doi: 10.5535/arm.2019.43.4.509.

57. Parisien-La Salle S., Rivest E.A., Boucher V.G. et al. Effects of pursed lip breathing on exercise capacity and dyspnea in patients with interstitial lung disease: a randomised, crossover study. J. Cardiopulm. Rehabil. Prev. 2019; 39: 112–117. doi: 10.1097/HCR.0000000000000387.

58. Mayer A., Karloh M., Dos Santos K. et al. Effects of acute use of pursed-lips breathing during exercise in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. Physiotherapy 2018; 104: 9–17. doi: 10.1016/j.physio.2017.08.007.

59. Roberts S., Schreuder F.M., Watson T. et al. Do COPD patients taught pursed lips breathing (PLB) for dyspnea management continue to use the technique long-term? A mixed methodological study. Physiotherapy 2017; 103: 465–470. doi: 10.1016/j.physio.2016.05.006.

60. Allen B., Friedman B. Positive emotion reduces dyspnea during slow paced breathing. Psychophysiology 2012; 49: 690–696. doi: 10.1111/j.1469-8986.2011.01344.x.

61. Polla B., d'Antona G., Bottinelli R. et al. Respiratory muscle fibres: specialisation and plasticity. Thorax 2004; 59: 808–817. doi: 10.1136/thx.2003.009894.

62. Beaumont M., Forget P., Couturaud F. et al. Effects of inspiratory muscle training in COPD patients: a systematic review and meta-analysis. Clin. Respir. J. 2018; 12: 2178–2188. doi: 10.1111/crj.12905.

63. Gosker H.R., Wouters E.F., van der Vusse G.J. et al. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives. Am. J. Clin. Nutr. 2000; 71: 1033–1047. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1033.

64. McCarthy B., Casey D., Devane D. et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2015; 23: CD003793. doi: 10.1002/14651858.CD003793.pub3.

65. Bell E., Cox N., Goh N. et al. Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review. Eur. Respir. Rev. 2017; 26: 160080. doi: 10.1183/16000617.0080-2016.

66. Abernethy A.P., McDonald C.F., Frith P.A. et al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2010; 376: 784–793. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61115-4.

67. Morélot-Panzini C. Fooling the brain to alleviate dyspnoea. Eur. Respir. J. 2017; 50: 1701383. doi: 10.1183/13993003.01383-2017.

68. Swan F., Newey A., Bland M. et al. Airflow relieves chronic breathlessness in people with advanced disease: an exploratory systematic review and meta-analyses. Palliat. Med. 2019; 33: 618–633. doi: 10.1177/0269216319835393.

69. Long A., Cartwright M., Reilly C. Impact of fan therapy during exercise on breathlessness and recovery time in patients with COPD: a pilot randomised controlled crossover trial. ERJ Open Res. 2021; 7: 00211-2021. doi: 10.1183/23120541.00211-2021.

70. Higginson I.J., Wilcock A., Johnson M.J. et al. Randomised, double-blind, multicentre, mixed-methods, dose-escalation feasibility trial of mirtazapine for better treatment of severe breathlessness in advanced lung disease (BETTER-B feasibility). Thorax 2020; 75: 176–179. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-213879.

71. Simon S.T., Higginson I.J., Booth S. et al. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. Cochrane Database Syst. Rev. 2016; 10: CD007354. doi: 10.1002/14651858.CD007354.pub3.

72. Ekström M., Nilsson F., Abernethy A.P. et al. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. Ann. Am. Thoracic Soc. 2015; 12: 1079–1092. doi: 10.1513/AnnalsATS.201501-034OC.

73. Ferreira D.H., Ekström M., Sajkov D. et al. Extended-release morphine for chronic breathlessness in pulmonary arterial hypertension – a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. J. Pain Symptom Manage 2018; 56: 483–492. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2018.07.010.

Информация об авторах

Чикина Светлана Юрьевна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 662-99-24; e-mail: svch@list.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-5536-9388*)

Трушенко Наталья Владимировна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-0685-4133*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-549-571

ГЛАВА 2. КАШЕЛЬ

А.А. Зайцев, А.В. Будневский, О.Н. Бродская

CHAPTER 2. COUGH

Andrey A. Zaitsev, Andrey V. Budnevsky, Olga N. Brodskaya

Больные с жалобой на кашель – одни из наиболее частых посетителей врачей общей практики, терапевтов, пульмонологов, аллергологов, оториноларингологов, педиатров.

По данным британских врачей, острый кашель, сопровождающий течение острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), наблюдается у 45–48 млн больных в Великобритании ежегодно, при этом около 12 млн из них обращаются за медицинской помощью [1]. Хронический кашель – наиболее частый симптом респираторной и нереспираторной патологии, обусловливающий от 10 до 38% визитов к врачам-пульмонологам.

Хронический кашель относится к мультидисциплинарной проблеме медицины, что объясняется широкой палитрой причин развития кашлевого синдрома, трудностями диагностики, недостаточной эффективностью лечебных программ [2].

Хронический кашель – изнуряющий симптом, существенно ухудшающий качество жизни [3]. В тяжелой форме он может сопровождаться недержанием мочи, кашлевыми обмороками и дисфонией, которые, в свою очередь, вызывают трудности в отношениях с людьми и приводят к социальной изоляции и депрессии [2]. Иногда приступ сильного кашля может вызывать кратковременную потерю сознания (беталепсию), быть причиной внезапных падений и травм.

Одну из психологических проблем составляет реакция окружающих. В обществе часто кашляющий человек может восприниматься как больной туберкулезом, новой коронавирусной инфекцией, гриппом и другими респираторными инфекциями.

Многократные визиты к врачу и финансовые затраты на приобретение противокашлевых лекарственных средств, которые не приносят облегчения, свидетельствуют о том, что кашель представляет собой еще и экономическую проблему. Согласно расчетным данным, в Англии затраты на лечение острого кашля составляют не менее 979 млн фунтов стерлингов ежегодно, при этом 104 млн расходуется пациентами на покупку безрецептурных лекарственных препаратов. В США годовые расходы на покупку безрецептурных препаратов для лечения кашля и устранение симптомов простуды достигают 3,6 млрд долларов.

Наиболее часто кашель встречается при респираторных вирусных инфекциях, острых и хронических заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), пищеводно-глоточном рефлюксе, может развиться при патологии сердечно-сосудистой системы, приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), метаболических расстройствах, а также по более редким причинам [4].

Определение. Существует несколько определений кашля. Наиболее удачным представляется следующее: *кашель* – это безусловный защитный рефлекторный акт, способствующий выведению мокроты, инородных частиц, микроорганизмов из верхних и нижних дыхательных путей, проявляющийся форсированным экспираторным маневром.

Патофизиология кашля

Кашель — это защитный рефлекс; он способствует выведению избыточного секрета и инородных частиц из верхних и нижних отделов дыхательных путей. Различают физиологический и патологический кашель. Физиологический обеспечивает механизм выведения трахеобронхиального секрета. Патологический, или неадекватный тяжелый, кашель вызывает многочисленные осложнения.

Кашель возникает при раздражении афферентных сенсорных интраэпителиальных рецепторов блуждающего нерва. Выделяют следующие группы кашлевых рецепторов: быстро адаптирующиеся, или ирритантные (Aδ-рецепторы), и рецепторы немиелинизированных бронхиальных С-волокон (С-рецепторы). Выделяют различные субтипы афферентных нейронов в зависимости от расположения, физико-химической чувствительности, адаптации к гиперинфляции, миелинизации и скорости проведения импульсов (у Aδ-волокон > 3 м/с, у С-волокон < 2 м/с) [5]. Также субтипы афферентных нейронов принадлежат к различным ганглиям блуждающего нерва: Aδ-волокна относятся к узловатому ганглию, С-волокна – к яремному.

Триггеры Aδ-волокон – преимущественно механические и кислотные раздражители: аспирированные частицы, секрет дыхательных путей, ацидификация среды вследствие гастроэзофагеального

рефлюкса. Возбуждение С-волокон происходит под воздействием химических поллютантов, медиаторов воспаления и повреждения тканей [6]. С-волокна отвечают за возникновение царапающего, раздражающего, медленно нарастающего кашля («ощущение позыва к кашлю») [7].

Афферентные ветви блуждающего нерва находятся в глотке, гортани, трахее, бронхах, легких и обусловливают респираторные причины кашля. Другие причины кашля могут быть связаны с раздражением рецепторов блуждающего нерва, которые располагаются в ушном проходе, пищеводе и желудке, плевре, перикарде или в других органах.

В то же время кашель может возникать при аллергическом, вирусном и бактериальном риносинусите, хотя нос и его придаточные пазухи не иннервируются блуждающими афферентными нервами. Классический предполагаемый патомеханизм – стекание слизи в глотку и гортань (синдром постназального затека) с активацией имеющихся там кашлевых рецепторов. Предпочтительная на сегодняшний день гипотеза – активация сенсорных нервных волокон тройничного нерва слизистой оболочки и придаточных пазух носа, которые влияют на порог центрального кашлевого рефлекса. Тригеминальные сенсорные нервные волокна могут как усиливать, так и облегчать кашель. Интраназально применяемые ментол, эвкалипт и камфора оказывают успокаивающее действие на ионные каналы TRPM8 (*transient receptor potential melastatin* 8 – каналы с транзиторным рецепторным потенциалом меластатинового подсемейства 8), которые могут активироваться переходным рецепторным потенциалом (TRP) [7].

Выделяют несколько *основных раздражителей* кашлевых рецепторов:

- изменения во вдыхаемом воздухе (колебания температуры и влажности — холодный или сухой воздух), гипероксия, гипервентиляция;
- изменение количества и качества бронхиального секрета (бронхиты, синуситы);
- поллютанты, инспирация ирритантов (например, при ГЭРБ);
- повышение чувствительности кашлевых рецепторов (вызванное вирусами, бронхиальной астмой (БА) и эозинофилией);
- прямая стимуляция кашлевых рецепторов (провоцируется опухолью и инородными телами дыхательных путей);
- непрямая стимуляция кашлевых рецепторов (например, при воспалительных заболеваниях органов дыхания, сердечно-сосудистой системы).

В настоящее время известен целый ряд кашлевых рецепторов и их стимулов (табл. 1) [6]. Необходимо отметить, что стимуляция некоторых рецепторов подавляет кашель. К подобным рецепторам относятся упомянутые выше рецепторы ментола TRPM8, а также растяжения легочной паренхимы.

Афферентные импульсы с чувствительных окончаний при участии сенсорных нейропептидов передаются в кашлевой центр, локализованный в ядре солитарного тракта (*nucleus tractus solitarius*) продолговатого мозга, который сообщается с центральным генератором дыхательных движений. Интеграция этой информации инициирует моторные команды, которые составляют эфферентные пути кашля [8]. Эфферентная дуга кашлевого рефлекса включает диафрагмальный, блуждающий, а также спинальные моторные нейроны, импульсы которых проводятся к дыхательным экспираторным мышцам, диафрагме, гортани, трахее и бронхам, а также сфинктерам тазового дна.

Таблица 1. Основные кашлевые рецепторы и их стимулы (по Chung K.F. et al., 2022 [6])

Рецептор	Стимул	Ганглий
Неизвестен	Механический	
TRPV1	Ионы водорода, капсацин	Яремный
TRPA1	AITC	Яремный
TRPM8	Ментол	Яремный
P2X3	АТФ	Яремный
P2X2/3	АТФ	Узловатый
ASICs	Ионы водорода	Узловатый и яремный
B2	Брадикинин	Яремный
TRKA	NGF	Яремный
PGR	Простагландины	Узловатый и яремный

Примечание: АТФ – аденозинтрифосфат; AITC – аллилизотиоцианат (*allyl isothiocyanate*); ASICs – кислото-чувствительные ионные каналы (*acid-sensing ion channels*); B2 – рецептор брадикинина B2 (*bradykinin receptor* 2); NGF – фактор роста нервов (*nerve growth factor*); P2X3 – пуринергический рецептор 2X3 (*purinergic receptor 2X3*); PGR – рецептор простагландина (*prostaglandin receptor*); TRPA1 – анкириновый рецептор с транзиторным рецепторным потенциалом 1 (*transient receptor potential ankyrin* 1); TRKA – тропомиозин-рецепторная киназа А (*tropomyosin receptor kinase A*); TRPM8 – меластатиновый рецептор с транзиторным рецепторным потенциалом 8 (*transient receptor potential melastatin* 8); TRPV1 – ванилоидный рецептор с транзиторным рецепторным потенциалом 1 (*transient receptor potential vanilloid* 1).

Выше описаны механизмы рефлекторной стимуляции кашля, однако кашель у человека может быть полностью произвольным, без каких-либо периферических раздражителей, инициированным центральными механизмами. Также центральная регуляция позволяет во многих случаях уменьшить или полностью подавить кашель, несмотря на наличие периферической стимуляции [6]. Механизм кашля включает 3 фазы: инспираторную, компрессионную и экспираторную [9].

Инспираторная фаза. Этому этапу предшествует кашлевое раздражение, характеризуемое субъективным чувством «трахеобронхиального зуда», за которым следует ощущение в необходимости кашля. Во время рефлекторного открытия голосовой щели происходит глубокий форсированный вдох с участием всех инспираторных мышц. Объем вдыхаемого воздуха может варьировать от 50% дыхательного объема до 50% жизненной емкости легких (ЖЕЛ). Длительность этой фазы – около 2 с.

Компрессионная фаза. Рефлекторно закрываются верхние дыхательные пути – голосовые связки и голосовая щель. Затем происходит резкое сокращение экспираторных мышц – внутренних межреберных и брюшных. Фаза характеризуется быстрым повышением внутригрудного и внутрибрюшного положительного давления, которое остается повышенным ≈ 0,5 с. Для эффективного откашливания необходимо повышение внутригрудного давления минимум до 40 мм рт. ст.

Экспираторная фаза. Это фаза собственно откашливания. Примерно через 0,2 с после завершения компрессии голосовая щель рефлекторно открывается, создается перепад давления, и турбулентный поток воздуха резко выбрасывается из дыхательных путей, увлекая за собой содержимое бронхов: слизь и скопления элементов, образующих мокроту, а также чужеродные вещества, попавшие в дыхательные пути. Происходит толчкообразный стремительный выдох, как правило, через рот (носовая полость закрывается мягким небом и язычком). При этом скорость движения воздуха в дыхательных путях в 20–30 раз превышает таковую при обычном дыхании и составляет в трахее, средних и крупных бронхах 30–40 м/с, в голосовой щели – 50–120 м/с.

Часто могут иметь место каскады кашлей – последовательность отдельных кашлевых толчков, следующих друг за другом с коротким интервалом, которые можно описать как приступ кашля. При их формировании за начальной фазой вдоха следует серия фаз сжатия при закрытой голосовой щели, иногда с дополнительными вдохами. Приступ определяется как серия ⩾ 2 кашлевых толчков, отделенных друг от друга интервалом не более 2 с.

Структурные компоненты фаз кашля представлены на рис. 1.

Во время сильного кашля внутригрудное давление может расти до 300 мм рт. ст., а скорость экспираторного потока – достигать 85% скорости звука. Подсчитано, что во время сильных кашлевых толчков генерируется 1–25 Дж энергии. Кашель вследствие повторяющихся форсированных экспираторных маневров с резким повышением внутригрудного давления и высокой скоростью воздушного потока может приводить к различным осложнениям.

Классификация кашля

По характеру выделяют непродуктивный или сухой кашель и продуктивный (с экспекторацией, выделением мокроты), как показано на рис. 2. Продуктивный кашель наблюдается при заболеваниях,

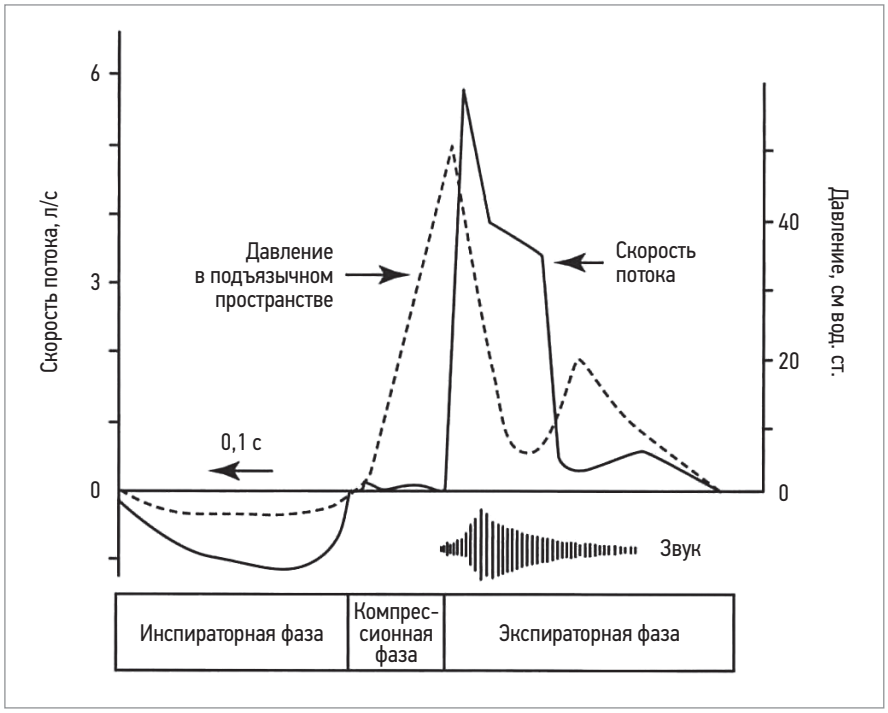


Рис. 1. Структурные компоненты кашля

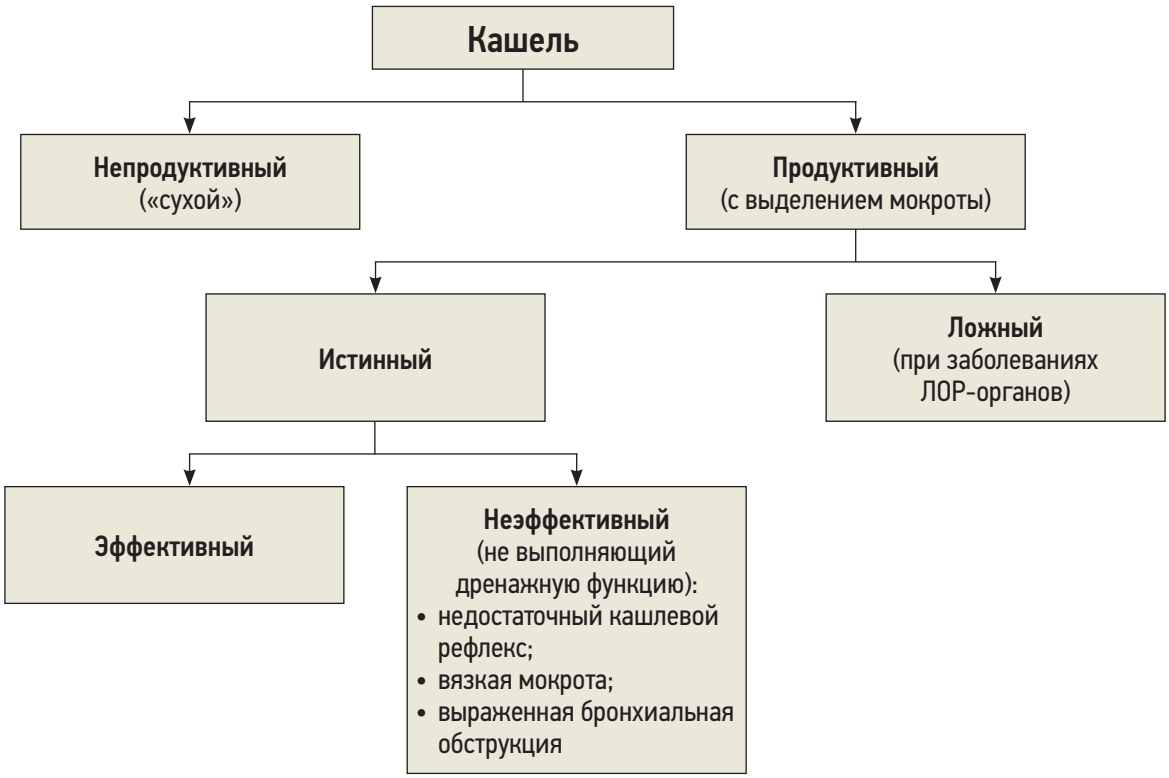


Рис. 2. Клиническая классификация кашля (по Зайцеву А.А. и др., 2015 [11])

связанных с воспалительным/инфекционным поражением дыхательных путей сопровождающихся гиперпродукцией бронхиальной слизи [10]. В этом контексте важно выделять ложную продуктивность кашля, которая может наблюдаться при постназальном затеке у больных с заболеваниями ЛОР-органов (синуситы, риниты). В то же время продуктивный кашель может оказаться неэффективным, т. е. по ряду причин не выполнять свою дренажную функцию [11]. Подобное наблюдается при недостаточно выраженном кашлевом рефлексе, большой вязкости мокроты (например, у больных бронхиальной астмой – БА), при выраженной бронхиальной обструкции и пр.

По интенсивности выделяют покашливание, легкий и сильный кашель, по продолжительности кашлевого акта – эпизодический (кратковременный или приступообразный) и постоянный кашель.

Наиболее важным критерием, позволяющим выделить основные причины кашля, является его длительность [1, 11–13].

На основании данного показателя (табл. 2) кашель определяют:

- как острый (кратковременный) – продолжительностью до 3 нед.;
- подострый (затяжной, «постинфекционный») – от 3 до 8 нед.;
- хронический (длительный) – более 8 нед.

Таблица 2. Классификация кашля (по Gibson P.G. et al., 2010 [13])

Тип кашля	Характеристика
Кашель	Форсированный экспираторный маневр, обычно с сомкнутой голосовой щелью, который сопровождается характерными звуками
Острый кашель	Продолжается до 3 нед.
Затяжной острый кашель (у детей)	Продолжается 2–4 нед.
Хронический кашель (у детей)	Продолжается > 4 нед.
Затяжной (подострый) кашель у взрослых	Продолжается 3–8 нед.
Хронический персистирующий кашель (у взрослых)	Продолжается > 8 нед.
Специфический кашель	Возникает в связи с состоянием, которое обычно провоцирует его появление
Хронический идиопатический кашель	Не обусловлен специфическим заболеванием, обычно связан с синдромом кашлевой гиперчувствительности
Рефрактерный кашель	Продолжается после лечения заболевания-триггера, обычно связан с синдромом кашлевой гиперчувствительности

Кроме того, выделяют хронический рефрактерный кашель (табл. 2): он продолжается даже на фоне адекватного лечения основного заболевания. Это патологическое состояние связано с низким порогом возбудимости кашлевых рецепторов (синдром кашлевой гиперчувствительности). В ситуации, когда детальное обследование не позволяет выявить причины развития симптома, говорят о хроническом идиопатическом кашле, который также, вероятнее всего, обусловлен синдромом кашлевой гиперчувствительности (табл. 2).

Синдром кашлевой гиперчувствительности

Патофизиологической основой хронического кашля признан синдром кашлевой гиперчувствительности. Было показано, что независимо от причины хронический кашель имеет много сходных черт. Многие пациенты отмечают его усиление при употреблении острой, кислой или сухой пищи, при голосовой нагрузке, контакте с резкими запахами, при физической нагрузке, смене положения тела.

На интенсивность и частоту возникновения кашлевого рефлекса способны повлиять несколько факторов. Помимо силы воздействия раздражителя и анатомической области, в которой он локализуется, значимым фактором является степень возбудимости кашлевых рецепторов, которая определяет кашлевой порог. Наблюдаются изменения кашлевого порога по мере развития болезни, а также данная характеристика имеет индивидуальные различия.

В 2014 г. экспертная группа Европейского респираторного общества представила следующее определение синдрома кашлевой гиперчувствительности: «клинический синдром, который характеризуется мучительным (вызывающим беспокойство) кашлем, часто вызванным низким уровнем теплового, механического или химического воздействия» [14]. Другими словами, кашель возникает в ответ на слабые по силе стимулы (химические, термические и механические), нечувствительные для здорового человека. Данный феномен также называют *гипертуссией* [14, 15]. Кроме того, для синдрома кашлевой гиперчувствительности характерна *аллотуссия*, которая проявляется приступом кашля при употреблении пищи, разговоре, смехе и т. д. – в ответ на стимулы, не вызывающие кашель у здорового человека [15].

Выделяют различные фенотипы синдрома кашлевой гиперчувствительности, которые определяются локализацией и типом воспаления. По всей видимости, существуют центральные и периферические механизмы развития гиперчувствительности кашлевого рефлекса. Периферические механизмы представляют собой нарушение экспрессии кашлевых рецепторов и нейровоспаление. Центральные механизмы более многогранны: в продолговатом мозге может реализовываться синергия между различными периферическими стимулами, обсуждается роль нейровоспаления. На уровне коры отмечается дисбаланс между нарушенным сенсорным восприятием и снижением ингибирующей модуляции [6].

Гипотезы о наличии центральных механизмов синдрома кашлевой гиперчувствительности опираются в т. ч. на данные, полученные при использовании функциональной магнитно-резонансной томографии. Есть мнение о том, что кашлевая гиперчувствительность возникает из-за нейропатического процесса, что подтверждается возникновением кашля при некоторых наследственных нейропатиях [16].

Синдром кашлевой гиперчувствительности чаще регистрируется у женщин. Возможно, это связано с половыми различиями кашлевого центра на уровне соматосенсорной коры: у женщин эта область больше, по сравнению с таковой у мужчин. Кроме того, указанная система характеризуется высокой пластичностью, избыточностью и способностью к адаптации.

Клинический синдром кашлевой гиперчувствительности характеризуется кашлем, спровоцированным незначительными раздражителями или некашлевыми стимулами (например, смехом), а также плохо контролируемым пароксизмальным кашлем в ответ на желание откашляться. «Желание откашляться» можно охарактеризовать как раздражение в области верхних дыхательных путей или грудной клетки (парестезия), которое приводит к появлению кашля. Нередко «желание откашляться» доставляет пациенту значительно больший дискомфорт, чем сам кашель. Синдром кашлевой гиперчувствительности часто сочетается с ларингеальной гиперчувствительностью, которая включает дисфункцию голосовых связок, функциональную дисфонию, и ощущение комка в горле [6].

К сожалению, общепринятых критериев диагностики синдрома кашлевой гиперчувствительностью не существует. В научных исследованиях порог кашлевого рефлекса оценивают по концентрации ингалируемого капсаицина, лимонной кислоты, аденозинтрифосфата (АТФ) или дистиллированной воды. Разрабатываются и исследуются различные опросники. Однако в настоящее время возможно ориентироваться лишь на клиническую картину, длительное течение без манифестации других симптомов и осложнений и резистентность к лечению предполагаемых заболеваний-триггеров [15].

Осложнения кашля

Наиболее частые осложнения кашля – миалгии и охриплость голоса. Резкий кашель может спровоцировать: переломы ребер; пневмоторакс и подкожную эмфизему, особенно на фоне буллезных изменений легочной ткани; разрыв грудного лимфатического протока с образованием хилоторакса; разрыв субконъюнктивальных, назальных и анальных вен с развитием гематом; рвоту. Описаны кашлевая головная боль и кашлевая радикулопатия, известны случаи образования и усугубления грыж, отслойки сетчатки. Выраженное влияние на качество жизни

оказывает недержание мочи при кашле, данная проблема наблюдается преимущественно у женщин [7]. Нередко возникает кровохарканье, чаще у пожилых пациентов, принимающих антикоагулянтные препараты.

Одним из осложнений кашля является т. н. кашлевой обморок. Впервые он был описан в 1876 г. как «гортанное головокружение». С тех пор было зарегистрировано несколько сотен случаев того, что сейчас обычно называют кашлевым обмороком, часто в связи с различными заболеваниями. Ранее некоторые авторы предполагали, что такое состояние представляет собой форму эпилепсии, но к середине XX в. пришли к выводу, что это следствие значительно повышенного внутригрудного давления, вызванного кашлем. В итоге снижается сердечный выброс, что вызывает падение системного артериального давления, а значит, и церебральную гипоперфузию. Повышается давление спинномозговой жидкости, из-за чего увеличивается внесосудистое давление вокруг черепных сосудов, что приводит к снижению перфузии головного мозга, эффекту его сотрясения из-за быстрого повышения давления спинномозговой жидкости. Типичный профиль пациента с кашлевым обмороком – мужчина среднего возраста, крупного телосложения или с избыточным весом и с обструктивным заболеванием дыхательных путей.

У больных со сниженным кашлевым рефлексом также возможно развитие осложнений. У данной категории пациентов повышается риск пневмонии, в первую очередь, аспирационной.

Ослабление кашлевого рефлекса наблюдается при остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК), депрессии, болезни Паркинсона, патологии легких: абсцессе легкого, бронхоэктазах, легочном фиброзе.

Причинами неэффективного кашля могут быть:

- снижение возбудимости кашлевого центра (например, в старческом возрасте, при нарушении газообмена);
- боли в грудной клетке или животе, усиливающиеся во время кашля;
- слабость или паралич дыхательных мышц, влияющие на механизм кашлевого акта после перенесенного ОНМК;
- обструкция экстраторакальных дыхательных путей и снижение экспираторного потока из-за избытка бронхиальной слизи.

Таким образом, кашель может не только служить тревожным симптомом, сигнализирующим о наличии серьезной патологии, но и приводить к развитию тяжелых осложнений [17].

Основные диагностические подходы к ведению пациентов с кашлем

Диагностическая программа ведения больного с кашлем включает в себя анализ жалоб, уточнение анамнеза заболевания, объективный осмотр пациента, применение лабораторных, инструментальных методов исследования [11, 18]. **Опрос больного** должен отражать характеристику кашля по его длительности, характеру (сухой или продуктивный), интенсивности, а также включать анализ провоцирующих факторов (аллергены, прием лекарственных препаратов, физические усилия и пр.), времени возникновения в течение суток, способов купирования и др. Проводится анализ отделяемой мокроты – количества, цвета, характера. Собираются анамнестические данные: факт курения с определением стажа и типа используемого устройства, семейный анамнез в отношении легочных заболеваний, профессиональные вредности. Могут иметь значение социально-бытовые условия, наличие хобби, домашних животных, принимаемые лекарства и биологически активные добавки. Большое значение следует предавать сбору эпидемиологического анамнеза, включая контакты с потенциально зараженными людьми и животными, путешествия, Кроме того, необходима оценка статуса вакцинации.

В ряде случаев в дифференциальной диагностике помогает тщательный **анализ клинических особенностей кашлевого акта**. Например, приступообразный «лающий» кашель (кашлевые репризы – частые, следующие друг за другом кашлевые толчки) характерен для инфекции, вызванной *Bordetella pertussis* (коклюш). Грубый, приступообразный кашель, усиливающийся во время разговора, смеха, характерен для синдрома трахеобронхиальной дискинезии (экспираторный стеноз трахеи). Приступообразный ночной кашель нередко является симптомом БА, а малопродуктивный утренний кашель характерен для хронического бронхита («кашель курильщика»). Если кашель усиливается в положении лежа, это может указывать на патологический процесс в средостении (лимфаденопатию при саркоидозе, лимфопролиферативный или неопластический процесс). Напротив, исчезающий в горизонтальном положении кашель, возможно, связан с заболеванием плевры.

Анализ количества, характера и цвета мокроты имеет важнейшее диагностическое значение. Так, увеличение объема обычно отделяемой мокроты у пациента, страдающего хроническим бронхитом или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), является критерием обострения, а усиление ее гнойности (мокрота приобретает зеленоватый оттенок/цвет) служит одним из показаний к назначению антибактериальной терапии. Большое количество мокроты (> 200 мл) наблюдается у пациентов с абсцессом легкого, при обострении бронхоэктазов [19, 20]. Постоянное обильное выделение мокроты, обычно пенистой, от 1 до 3 л в сутки (бронхорея) является патогномоничным симптомом при бронхоальвеолярном раке. Для пациентов с отеком легкого, обусловленным острой левожелудочковой недостаточностью, характерно большое количество пенистой розовой мокроты. Уменьшение количества отделяемой мокроты на фоне адекватного лечения актуального бронхолегочного процесса является показателем эффективности проводимой терапии.

В ряде случаев характер и цвет отделяемой пациентом мокроты может актуализировать диагностический поиск и определить направления фармакотерапии. Вязкая, трудноотделяемая, т. н. стекловидная мокрота наблюдается при БА. Гнойная, зеленого цвета за счет содержания нейтрофилов – характерна для пневмонии, обострения хронического бронхита, бронхоэктазов. При крупозной пневмонии больные нередко жалуются на отделение «ржавой» мокроты. Отделяемое в виде «смородинового» или «малинового» желе характерно для пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. В желтый цвет мокроту окрашивают эозинофилы (при БА, эозинофильных процессах в легких).

Особую настороженность должны вызвать жалобы на кровохарканье, под которым понимают выделение из дыхательных путей мокроты с примесью крови. Если мокрота содержит алую кровь, говорят о гемоптоэ. Под отделяемым, содержащим прожилки крови, понимают гемофтиз. Кровохарканьем считают выделение с кашлем крови в количестве до 50 мл в сутки. Превышение этого объема расценивается как легочное кровотечение. Выделение больным крови в количестве 50–100 мл относят к малому легочному кровотечению, 100–500 мл – к среднему. Выделение с кашлем > 500 мл крови в течение суток считается обильным или тяжелым легочным кровотечением.

Кровохарканье может возникать при целом ряде заболеваний, среди которых: воспалительные процессы легких и трахеобронхиального дерева (острый и хронический бронхиты, бронхоэктазы, пневмония, абсцесс легкого, туберкулез, грибковые поражения, паразитарные инфекции); новообразования (рак легкого, аденома бронха); заболевания сердечно-сосудистой системы (тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), отек легкого, митральный стеноз, артериовенозная аневризма); травмы грудной клетки; аутоиммунные (синдром Гудпасчера, гранулематоз Вегенера) и гематологические заболевания (гемофилия, тромбоцитопения, лейкозы, болезнь Вебера–Ослера–Рандю).

Одной из нередких причин кровохарканья является ТЭЛА с развитием инфаркта легкого [21]. При этом кровохарканье сочетается с внезапно появившейся одышкой, болью в грудной клетке, повышением температуры тела.

Помимо кровохарканья, следует обратить внимание и на другие «симптомы тревоги», диктующие необходимость немедленного обследования для исключения жизнеугрожающих заболеваний. К «симптомам тревоги», сопутствующим кашлю, могут быть отнесены: высокая лихорадка, боль в груди, одышка, тахикардия, наличие отеков, похудания, нарушение сознания.

Обследование пациентов с кашлем

При проведении объективного обследования необходимо тщательно осмотреть ротоглотку, обращая внимание на миндалины и гиперемию задней стенки глотки. Наличие на задней стенке слизи свидетельствует в пользу синусита или ринита (постназальный затек). Важный элемент осмотра – **аускультация** легких. Наличие сухих свистящих хрипов свидетельствует о бронхообструкции – поражении нижних отделов дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита или БА). Участки крепитации типичны для пневмонии. Множественные фокусы влажных хрипов наблюдаются при отеке легких. Разлитая инспираторная крепитация («треск целлофана») характерна для интерстициальных заболеваний легких. При аускультации сердца возможно выявление признаков легочного сердца таких, как акцент второго тона над легочной артерией, характерные шумы при недостаточности клапана легочной артерии или трикуспидального клапана (стоит заметить, что при поражении трикуспидального клапана патологические шумы нередко не выслушиваются и появляются, как правило, в поздние сроки при значительном его разрушении).

С целью уточнения причин кашля должны быть привлечены как лабораторные (анализ мокроты общеклинический, бактериологический и пр.), так и инструментальные методы исследования: рентгенография органов грудной клетки, по показаниям – компьютерная томография (КТ) высокого разрешения, рентгенография трахеи с функциональными тестами, рентгенологическое исследование придаточных пазух носа, спирометрия, бодиплетизмография, эзофагогастродуоденоскопия, фибробронхоскопия (ФБС), аллергологическое обследование и пр. [10, 11, 22].

Большое значение имеет **общеклиническое исследование мокроты**, позволяющее определить наличие клеточных элементов (нейтрофилы, эозинофилы, эритроциты) и других специфических показателей. Наличие в мокроте эозинофилов, спиралей Куршмана, кристаллов Шарко–Лейдена свидетельствует в пользу БА. Высокое содержание нейтрофилов свидетельствует о воспалительном процессе (например, обострении хронического бронхита) и требует решения о назначении антибактериальной терапии. Наличие эритроцитов в мокроте должно насторожить врача в плане исключения ТЭЛА, неопластического процесса.

У пациентов с воспалительными процессами (пневмония, обострение хронического бронхита) необходимо микробиологическое исследование образца мокроты. Вначале выполняется окраска мазка мокроты по Граму. При наличии < 25 полиморфноядерных лейкоцитов и > 10 эпителиальных клеток (просмотр не менее 10 полей зрения при увеличении × 100) культуральное исследование образца нецелесообразно, т. к. в этом случае изучаемый материал будет неинформативен. При последующей бактериоскопии выявление в мазке большого количества грамположительных или грамотрицательных микроорганизмов с типичной морфологией (ланцетовидных грамположительных диплококков – *Streptococcus pneumoniae*; слабо окрашенных грамотрицательных

коккобацилл – *Haemophilus influenzae*) может служить ориентиром для выбора антибактериальной терапии.

Обязательным при обследовании больного, жалующегося на кашель, является **визит к отоларингологу** (проводят переднюю и заднюю риноскопию, осмотр гортани, глотки, слуховых проходов и пр.) с целью исключения заболеваний ЛОР-органов.

Ключевым моментом является проведение **рентгенологического исследования**, позволяющего выявить ряд патологических процессов, сопровождающихся кашлем (пневмония, синусит и пр.), или по крайней мере уточнить круг требующих дальнейшего обследования заболеваний, а также, напротив, исключить патологию легких из дифференциально-диагностического поиска. Методы лучевой диагностики позволяют выявить инфильтративные изменения в легких, объемные образования, перестройку легочного рисунка, объемные образования в средостении, плевральный выпот. Так, например, двустороннее увеличение прикорневых лимфатических узлов позволяет заподозрить саркоидоз. При подозрении на экспираторный стеноз трахеи (трахеобронхиальная дискинезия) рекомендовано выполнение рентгенографии трахеи с функциональными тестами (кашель, резкий выдох). Обязательным при обследовании больного с кашлем является проведение рентгенографии придаточных пазух носа. При наличии показаний выполняется КТ высокого разрешения, позволяющая уточнить характер поражения легочной ткани, средостения.

Исследование **функции внешнего дыхания** (ФВД) обеспечивает возможность определения характера изменений вентиляционной способности легких – обструктивного или рестриктивного типа нарушений. Снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) указывает на обструкцию бронхов, характерную для БА и ХОБЛ.

Диагностическая **фибробронхоскопия** (ФБС) применяется для диагностики неопластических процессов, саркоидоза, аспирации инородного тела. Помимо осмотра трахеобронхиального дерева при ФБС забирается материал для цитологического и гистологического исследований, а в случае необходимости исключения специфического процесса – для выполнения микробиологической диагностики и анализа методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР). При подозрении на саркоидоз выполняется **трансбронхиальная биопсия** легкого, лимфатических узлов средостения.

Если имеется подозрение на ГЭРБ, выполняется гастроскопия.

Опросники для оценки кашля

Специфические вопросники помогают врачу эффективнее общаться с пациентом, получать информацию о проблемах, вызванных кашлем, и выявлять наиболее вероятные причины его появления. Например, вопросник, разработанный в «Клинике кашля» (*Cough Clinic*) Университета Халла в Великобритании, предназначен для установления наиболее вероятной причины хронического кашля.

Субъективную оценку можно выполнять и с помощью количественных методик, включая Лестерский опросник по кашлю (*Leicester Cough Questionnaire* – LCQ), визуальную аналоговую шкалу выраженности кашля (ВАШ), Дневник тяжести кашля (*Cough Severity Diary* – CSD), Опросник качества жизни при кашле (*Cough-Specific Quality of Life Questionnaire* – CQLQ). Эти субъективные методы оценки просты и имеют определенную значимость, так как позволяют судить о влиянии кашля на качество жизни пациента [23].

В силу субъективности такие инструменты диагностики можно рассматривать как способ косвенной, но не прямой оценки кашля, поскольку они отражают восприятие симптоматики пациентом. Результаты таких вопросников лишь умеренно коррелируют с данными объективных методик, призванных призваны обеспечить беспристрастную количественную оценку. Хотя можно оценивать различные характеристики, такие как сила или интенсивность, а также акустические свойства кашля, наиболее широко используемым объективным параметром является его частота [24].

Измерение частоты кашля полезно для выявления признаков обострения (например, у пациентов с туберкулезом, хроническими респираторными заболеваниями) и, возможно, в скрининговой диагностике потенциально излечимых заболеваний, проявляющихся кашлем на ранних стадиях. На данный момент мониторинг частоты кашля не вошел в повседневную клиническую практику и остается инструментом научных исследований.

Современные устройства для мониторирования кашля

Идеальная система амбулаторного мониторирования кашля должна быть легкой, компактной, минимально влиять на деятельность пациента и работать в течение не менее 24 ч, чтобы учитывать суточные колебания частоты симптома. Такое устройство должно надежно и последовательно обнаруживать любой кашель вне зависимости от его типа и характеристик, отличать его от всех посторонних звуков и окружающего шума (т. е. обладать высокой чувствительностью и специфичностью) у здоровых испытуемых или у больных различными заболеваниями, не принимать кашель других лиц за кашель обследуемого человека и обеспечивать полностью автоматизированный анализ собранных данных [25]. Миниатюризация электронных устройств и появление технологий оцифровки аудиозаписей привели к разработке портативных мониторов кашля, способных вести непрерывную запись в течение $\geqslant$ 24 ч в процессе повседневной деятельности обследуемого.

В 2008 г. *S.S. Birring et al.* преодолели имевшиеся до этого ограничения 24-часовой регистрации кашля

путем разработки и апробации LCM (*Leicester Cough Monitor*). Это небольшая и легкая система, которая состоит из имеющегося в продаже портативного цифрового записывающего устройства и петличного микрофона, регистрирующего звуки в свободном поле. Записанные данные анализируются с использованием автоматического алгоритма, способного выявлять большинство звуков кашля. Участие оператора требуется только в процессе калибровки устройства и занимает ≈ 5 мин на каждые 24 ч записи [26].

Система *VitaloJAK* была разработана компанией *Vitalograph* (производитель медицинских диагностических устройств, Великобритания) совместно с университетской клиникой Южного Манчестера. В системе используется комбинация петличного микрофона и контактного микрофона, прикрепленного в проекции верхней трети грудины, а также специально разработанное портативное записывающее устройство. После окончания записи алгоритм специального программного обеспечения сжимает аудиозапись, удаляя все периоды тишины и большинство звуковых сигналов, не имеющих отношения к кашлю. Затем оператор прослушивает сжатые записи, каждая из которых длится ≈ 1,5 ч, за 24-часовой период мониторирования. Кашель подтверждается аудиовизуально.

Тем не менее в настоящее время в свободном доступе или в продаже нет ни одной валидизированной автоматической системы оценки частоты кашля. LCM и *VitaloJAK* доступны только в рамках сотрудничества исследователей с разработчиками. С учетом достижений последних 20 лет в области распознавания речи, разработка монитора кашля с идеальными характеристиками не должна выходить за рамки обозримого будущего.

Несмотря на легкость, с которой человеческое ухо распознает кашель, автоматическое обнаружение остается проблемой. В идеале системы должны работать в режиме реального времени, идентифицируя и фиксируя кашель при его возникновении и не реагируя на все остальные звуки [27].

Оптимальная продолжительность мониторирования кашля не выяснена, но, вероятно, будет определяться целями исследования. В клинических исследованиях новых противокашлевых препаратов использовалась частота кашля как в дневное время, так и в течение суток. Было высказано предположение, что непрерывного отслеживания в течение всего нескольких часов может быть достаточно, чтобы оценить частоту кашля. Однако для получения убедительных доказательств требуются дальнейшее изучение вопроса.

Основные алгоритмы диагностики при остром кашле

При ведении пациента с острым кашлем диагностический алгоритм должен быть направлен на установление диагноза и определение необходимости дальнейшего обследования больного. В подавляющем числе случаев жалобы на острый сухой кашель связаны с переносимой больным ОРВИ [28, 29]. Возможные анатомические локализации инфекции – ринит, риносинусит, фарингит, ларингит, бронхит. Наиболее частыми возбудителями являются риновирусы (30–50% случаев), а также корона-, энтеро-, адено- и метапневмовирусы, вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальные вирусы [7].

В отсутствии тревожащих симптомов диагноз основывается на совокупности клинических признаков, таких как ринорея, общее недомогание, гипертермия (как правило, наблюдается субфебрильная температура тела), першение, боль в горле, сухой кашель. Проведение какого-либо обследования чаще всего нецелесообразно. Напротив, при остро возникшем кашле, сопровождающимся фебрильной лихорадкой, ознобом, болью в груди усиливающейся на вдохе/кашле, тахипноэ, появлением гнойного характера откашливаемой мокроты, а также при наличии локальной физикальной симптоматики (укорочения перкуторного звука, бронхиального дыхания, крепитации или влажных хрипов и др.) следует заподозрить внебольничную пневмонию и провести рентгенологическое исследование [30].

Помимо инфекций причинами развития острого кашля могут быть аллергия (аллергический риносинусит, обострение БА), ингаляции раздражающих или отравляющих веществ в результате аварий, несчастных случаев и т. д. Необходимо учитывать возможность аспирации.

К жизнеугрожающим состояниям, манифестация которых может начинаться с кашлевого синдрома, относят ТЭЛА, пневмоторакс, острую сердечную недостаточность, плеврит [7]. Как правило, имеются соответствующий анамнез, дополнительные жалобы и физикальные изменения. Показаниями для обязательного (неотложного) проведения рентгенографии органов грудной клетки также являются жалобы больного с кашлем на кровохарканье, одышку, потерю веса (неопластический процесс), боль в грудной клетке при глубоком дыхании. Также в случае острого кашля обычно требуется проведение рентгенограммы грудной клетки и других обследований при тахикардии, тахипноэ > 22 мин$^{-1}$, снижении сатурации артериальной крови кислородом < 95%, нарушении сознания, обнаружении признаков уплотнения легочной ткани или подозрении на плевральный выпот при физикальном обследовании. В условиях сохраняющейся циркуляции вируса SARS-CoV-2 и возможных вспышек гриппа целесообразно проведение ПЦР или экспресс-тестирования на данные инфекции [31, 32].

Основные алгоритмы диагностики и лечения при подостром кашле

Причины подострого кашля могут быть схожими с причинами острого. Однако подострый кашель чаще всего ассоциируется с синдромом постинфекционного кашля (*postinfectious cough*) и коклюшем.

Как правило, он связан с перенесенной вирусной инфекцией (*postviral cough*). К наиболее распространенным причинам постинфекционного кашля относятся аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, SARC-CoV-2, вирусы гриппа; также обсуждается роль таких бактерий, как *Mycoplasma pneumonia* [7]. Патогенез обычно расценивают мультифакториальный. В его основе лежат обширное нарушение целостности эпителия и распространенное воспаление в верхних и/или нижних дыхательных путях, иногда сочетающиеся с транзиторной гиперреактивностью дыхательных путей. Другими патогенетическими механизмами являются избыточное образование бронхиального секрета и нарушение его клиренса. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки патологических изменений не обнаруживается. Характер кашля может быть различным – от упорного, требующего активной противокашлевой терапии, до легкого, который может разрешиться самостоятельно [10]. Обсуждается возможность применения ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) [40]. Препараты этой группы могут быть эффективны при персистенции воспаления в дыхательных путях, потенциальным маркером которого является повышенное содержание оксида азота во выдыхаемом воздухе. Напротив, иГКС обычно неэффективны, если преобладает деструкция эпителия [7]. Другие рекомендуемые способы лечения включают ингаляции ипратропия бромида, прием противокашлевых препаратов (Ренгалина®, леводропропизина, бутамирата, декстрометорфана, кодеинсодержащих средств) и применение рассасывающих таблеток с противокашлевым эффектом.

Коклюш и паракоклюш взрослых – редко диагностируемые причины кашля. Имеются исследования, свидетельствующие о том, что при подостром и хроническом кашле примерно у 20% пациентов коклюшная инфекция подтверждается серологически. У взрослых заболевание протекает без приступов судорожного кашля и проявляется симптомами длительно тянущегося бронхита с персистирующим кашлем продолжительностью до 3 мес. Классическая картина тяжелого приступообразного кашля с глубоким шумным вдохом и серией интенсивных кашлевых толчков, часто заканчивающихся рвотой, у взрослых, особенно привитых коклюшной вакциной, встречается редко. Температура тела остается нормальной. Для подтверждения диагноза коклюша используют посевы назофарингеального мазка, ПЦР и серологический метод. Культурально *Bordetella pertussis* можно выделить из носовой слизи лишь в первые 2 нед. болезни. При помощи ПЦР возбудителя можно обнаружить в течение 4 нед. от дебюта заболевания. Постинфекционный кашель при инфекциях, вызванных *B. pertussis*, получил образное наименование «стодневного». Кашель при заболевании, вызванном *Bordetella parapertussis*, сходен с таковым при коклюше, но менее продолжительный [10]. В случае указаний на активную инфекцию *B. pertussis* или *B. parapertussis* назначается антибактериальная терапия макролидами (азитромицин, кларитромицин).

Основные алгоритмы диагностики и лечения при хроническом кашле

Больных с хроническим кашлем можно разделить на 3 группы:

1) пациенты, страдающие хроническими респираторными, реже сердечно-сосудистыми заболеваниями, одним из симптомов которых является кашель;
2) пациенты, страдающие хроническими заболеваниями с кашлем как преобладающим, а иногда единственным симптомом. Часто выявляемые заболевания выступают лишь триггерами кашля на фоне синдрома кашлевой гиперчувствительности;
3) пациенты с синдромом кашлевой гиперчувствительности.

Для пациентов 1-й группы кашель может стать причиной проведения обследования, которое приведет к выявлению того или иного заболевания. Но иногда он является ожидаемой жалобой при уже известном диагнозе и не требует какого-либо дополнительного исследования. Однако следует отнестись настороженно к изменению характера кашля у курильщиков, а также к появлению кровохарканья, чтобы не пропустить развитие обострения, осложнений и дебюта других коморбидных болезней, например рака и туберкулеза у пациентов с ХОБЛ.

К 2-й группе обычно относят лиц с нормальной рентгенограммой грудной клетки и отсутствием отчетливых клинических знаков других заболеваний, но при этом особенности кашля и дополнительные обследования позволяют идентифицировать триггер кашля. Чаще всего в качестве вероятных причин обсуждается кашлевой вариант БА, ГЭРБ и кашлевой синдром верхних дыхательных путей.

Синдром кашлевой гиперчувствительности нередко диагностируют при исключении всех других заболеваний, но возможно его сочетание с другими причинами и триггерами хронического кашля [6, 15].

Хронический кашель является показанием к углубленному обследованию больного с привлечением лучевых, лабораторных, инструментальных методов диагностики. Среди обязательных к проведению следует назвать: тщательно собранный анамнез заболевания с уточнением профессиональных вредностей, стажа табакокурения, аллергологической составляющей и пр.; рентгенографию органов грудной клетки и придаточных пазух носа; спирометрию (при наличии бронхообструктивных нарушений выполнение пробы с бронхолитиком); метахолиновый бронхопровокационный тест (у пациентов с нормальными показателями спирометрии, но при подозрении на кашлевой вариант БА); аллергологическое обследование; ФБС с обязательным микробиологическим, цитологическим исследованием промывных

вод бронхов (при подозрении на наличие инородного тела, неопластический процесс); КТ, фиброгастроскопию с целью диагностики ГЭРБ, рентгенографию трахеи с функциональными тестами (кашель, глубокий вдох, выдох). В числе лабораторных методов диагностики следует упомянуть общий анализ мокроты, бактериоскопический анализ мокроты на кислотоустойчивые микобактерии не менее 3 раз, исследование методом ПЦР; исследование общего и специфических IgE, исследование крови на антитела к *Chlamydophila* и *M. pneumoniae* (при наличии возможностей используется ПЦР-диагностика в образце мокроты, жидкости бронхоальвеолярного лаважа).

При определении этиологии хронического кашля выделяют следующие ключевые принципы [1, 11, 33, 34]:

1. Сбор анамнеза и медицинский осмотр.
2. Рентгенография органов грудной клетки.
3. Исследование функции легких, бронходилатационный тест.
4. Осмотр ЛОР-специалиста.
5. Если результаты вышеуказанных обследований находятся в пределах нормы, а у пациентов наблюдаются симптомы ГЭРБ, рекомендуется проведение 24-часовой pH-метрии. Если такое обследование недоступно, пациентам с высоким клиническим подозрением на ГЭРБ показано эмпирическое лечение.
6. У больных с подозрением на аллергический кашель проводят кожные пробы, измерение содержания IgE в сыворотке крови.
7. Если поставленный диагноз по-прежнему вызывает сомнения, несмотря на проведение вышеуказанных обследований, или кашель с трудом поддается эмпирическому лечению, проводят КТ, ФБС, эхокардиографию (ЭхоКГ), чтобы исключить более редкие патологии.
8. Этиология кашля считается верно установленной только в случаях, когда кашель регрессирует на фоне лечения.

Кашель, связанный с приемом лекарственных препаратов

Многие лекарства (амиодарон, метотрексат, таргетные препараты в онкологии) могут вызывать поражение ткани легких и ассоциированный с этим кашель [7]. Однако в настоящей главе будут обсуждаться препараты, провоцирующие проявление этого симптома без каких-либо морфологических изменений в дыхательной системе. Хронический кашель – широко известный побочный эффект при приеме иАПФ, частота его возникновения в этом случае, по опубликованным данным, достигает 5–35% [33]. Интересно, что кашель чаще развивается у пациентов, получающих терапию иАПФ при острой сердечной недостаточности, чем у пациентов, принимающих те же лекарства при артериальной гипертензии. Кашель может появиться в любое время – как через несколько часов после приема первой дозы препарата, так и через несколько недель или месяцев. Единственным успешным методом лечения кашля, ассоциированного с приемом иАПФ, является прекращение приема препарата. Как правило, кашель прекращается в течение недели после отмены лекарственного средства, реже для купирования требуется более длительное время. Тактика ведения больного с длительным кашлем неизвестной этиологии, но принимающим иАПФ, должна включать отмену данной группы препаратов. По завершении диагностического поиска и установлении альтернативной причины кашля возможно возвращение к их приему.

Другие лекарства значительно реже провоцируют кашель, чем иАПФ. Однако имеются данные о его развитии у 3% пациентов, принимающих противодиабетический препарат ситаглиптин. Антагонисты кальция расслабляют нижний пищеводный сфинктер и снижают моторику пищевода, что может привести к усугублению кашля на фоне ГЭРБ. Поэтому при подозрении на кашель, ассоциированный с ГЭРБ, следует по ситуации приостановить прием антагонистов кальция. Латанопрост – аналог простагландина F2-α, который используется в офтальмологии для лечения глаукомы, а в косметологии – для улучшения роста ресниц, может стимулировать развитие синдрома кашлевой гиперчувствительности. Статистических данных о частоте данного осложнения нет, однако описаны клинические случаи кашля, связанного с приемом латанопроста. Также имеются единичные сообщения о развитии кашля при приеме топирамата (препарат для лечения эпилепсии и мигрени), метотрексата (без развития интерстициального поражения легких), микофенолата мофетила, омепразола. При подозрении на связь кашля с приемом любого лекарства следует предпринять попытку отмены и оценить динамику кашля [35].

Заболевания ЛОР-органов

Заболевания ЛОР-органов, сопровождающиеся «синдромом постназального затека», являются одной из самых частых причин хронического кашля (до 54%, по данным ряда авторов). Под «синдромом постназального затека» понимают клинические ситуации, характеризующиеся воспалительным процессом верхних дыхательных путей (носоглотки, полости носа, околоносовых пазух), при которых отделяемое из полости носа стекает по задней стенке глотки в гортанную часть глотки. Там происходит механическая стимуляция афферентной части дуги кашлевого рефлекса, что и вызывает появление кашля [11, 36, 37]. Важно, что данный синдром не является самостоятельной нозологической формой. Осведомленность врачей о нем важна, поскольку кашель при этом состоянии трактуется не всегда правильно и ошибочно приписывается хроническому бронхиту.

Диагноз, как правило, не вызывает трудностей, так как при активном опросе пациент описывает

характерное ощущение секрета на задней части глотки (симптомы усиливаются по утрам, больные просыпаются с дискомфортом в глотке). Такой кашель характеризуется как малопродуктивный, однако это утверждение базируется на выделении больным нескольких слизистых сгустков, как правило, по утрам на фоне длительного, мучительного (иногда до рвоты) кашля. После выделения слизи кашель стихает. При осмотре глотки можно увидеть слизистые тяжи, тянущиеся из носоглотки за мягким небом. Аускультативных признаков, свидетельствующих о поражении трахеобронхиального дерева, не определяется.

При осмотре выявляют отек и гиперемию слизистой оболочки полости носа, наличие густой слизи. Встречается эндоскопически негативный вариант синдрома, при котором в полости носа густой секрет отсутствует. На отечной и гиперемированной слизистой оболочке задней стенки глотки могут быть слизистые тяжи желтоватого цвета. При подозрении на патологию околоносовых пазух выполняется рентгенография или КТ. Другие лабораторные и инструментальные методы носят вспомогательный характер и нацелены на выявление первопричины патологии, а также выбор наиболее целесообразной лечебной тактики.

Стандартная схема лечения «постназального затека» включает 3 основных компонента:

1) консервативную терапию выявленных заболеваний полости носа, околоносовых пазух и носоглотки (риносинусита, аллергического ринита и т. д.);
2) хирургическое устранение анатомических предпосылок синдрома (искривление перегородки носа – септопластика, гипертрофия носоглоточной миндалины – аденотомия, воспаление кисты Торнвальда – резекция кисты носоглотки, и т. д.);
3) исключение возможных этиологических факторов или их компенсацию (курение, злоупотребление алкоголем, стресс, профессиональные вредности, болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), заболевания нижних дыхательных путей и т.д.).

В купирования проявлений «синдрома постназального затека» ключевым является лечение основного заболевания. В случае ринита неаллергической природы применяют антигистаминные препараты I поколения и противоотечные средства. Из противоотечных средств показано назначение местных деконгестантов. Необходимо помнить, что местные деконгестанты нельзя использовать более 5 дней (3 дня – для препаратов короткого действия) из-за опасности развития медикаментозного ринита, который характеризуется повторным появлением гиперемии и отека слизистой носа с нарушением носового дыхания на фоне проводимой терапии.

Основным методом медикаментозного лечения «синдрома постназального затека» у пациентов с аллергическим ринитом является применение антигистаминных препаратов и интраназальных ГКС. Предпочтительнее использование препаратов II (цетиризин, лоратадин) и III (дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин) поколений.

Частой ошибкой, допускаемой при лечении аллергического ринита, является длительное применение сосудосуживающих капель для облегчения носового дыхания, что нередко приводит к развитию медикаментозного ринита. В схему ведения пациентов с «постназальным затеком» включается также ирригация полости носа изотоническим раствором морской воды в виде назального аэрозоля до 6 раз в день и интраназальные ГКС (мометазона фуроат) в сочетании с антигистаминными препаратами в течение не менее 2 нед. с последующей оценкой эффективности терапии.

Ряду пациентов в дальнейшем выполняется вазотомия для смягчения проявлений синдрома.

Кашлевой вариант бронхиальной астмы

Кашлевой вариант БА (КВБА) представляет собой одну из наиболее распространенных причин хронического кашля. Это фенотип БА, при котором единственным или основным клиническим симптомом является кашель [38]. При КВБА обычно не бывает свистящего дыхания или одышки, однако наблюдается гиперреактивность дыхательных путей. Данная форма заболевания преимущественно выражается в сильных приступах сухого кашля: они начинаются в основном ночью и возникает либо обостряются при инфекциях дыхательных путей, при вдыхании холодного воздуха, пыли или паров. Основа диагностики КВБА – выявление бронхиальной гиперреактивности с помощью бронхопровокационных тестов. При этом кашель может быть единственным проявлением заболевания, а его ослабление на фоне противоастматической терапии подтверждает диагноз.

Выделяют следующие диагностические критерии КВБА:

- хронический, как правило, «ночной» кашель;
- положительный бронхопровокационный тест, или вариабельность дневных значений пиковой скорости выдоха > 20%, или положительный бронходилатационный ответ;
- эффективность противоастматической терапии.

При КВБА следует следовать тем же принципам лечения, что и при «классической» БА. Основой терапии является применение иГКС (иГКС в сочетании с длительнодействующими β_2-агонистами). Продолжительность лечения – не менее 8 нед. В последние годы появляются свидетельства того, что в терапии данного заболевания демонстрируют хороший эффект антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

Эозинофильный бронхит

Эозинофильный бронхит диагностируется при наличии эозинофилии (> 3%) в спонтанной или индуцированной мокроте (или в биоптате слизистой оболочки бронхов) при нормальной функции лег-

ких и отсутствии бронхиальной гиперреактивности. Фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) часто повышена. Эозинофильный бронхит эффективно поддается лечению иГКС [7].

Кашель на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Одной из ведущих причин хронического кашля является гастроэзофагеальный рефлюкс [39]. Различают 2 его формы: 1) физиологический, не вызывающий развития эзофагита; 2) патологический, сопровождающийся повреждением слизистой пищевода с развитием рефлюкс-эзофагита и ГЭРБ.

Механизм кашля в данном случае заключается в вагус-опосредованном эзофагеальном трахеобронхиальном рефлексе. У больных ГЭРБ кашель усиливается при переходе в горизонтальное положение, что является типичным, так как в данном случае наблюдается расслабление нижнего эзофагеального сфинктера. Часть пациентов отмечают возникновение кашля после утренних гигиенических процедур. В числе респираторных проявлений ГЭРБ следует отметить утреннее першение в горле, персистирующий кашель, эпизоды апноэ, чувство сдавливания в области яремных вен.

У многих больных ГЭРБ протекает нетипично, при полном отсутствии гастроинтестинальной симптоматики, в связи с чем принято выделять особую форму заболевания – фаринголарингеальный рефлюкс.

Диагноз подтверждается при фиброгастроскопии, а наиболее чувствительным и специфичным тестом является 24-часовая пищеводная pH-метрия. В данном случае важно провести оценку длительности и частоты эпизодов рефлюкса, а также установить взаимосвязь с эпизодами кашля. Если при pH-метрии подтверждается гастроэзофагеальный рефлюкс как причина хронического кашля, то в качестве терапии рассматриваются прием блокаторов протонной помпы (омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол и эзомепразол), прокинетиков (итоприд, домперидон). Терапия ГЭРБ также может включать антациды и альгинаты. Длительность лечения – не менее 2 мес.

При недоступности 24-часовой pH-метрии в лечебном учреждении назначается эмпирическая антирефлюксная терапия. Необходимо отметить, что если исчезновение кашля на фоне антирефлюксной терапии достоверно свидетельствует в пользу ГЭРБ, то недостаточный эффект от лечения не исключает данного диагноза. В таких случаях необходимы более тщательное обследование и подбор адекватной терапии специалистом-гастроэнтерологом. Не следует исключать также возможность нескольких причин кашля у конкретного больного с верифицированной ГЭРБ и недостаточным эффектом антирефлюксной терапии.

Наряду с медикаментозным лечением пациенту с симптомами ГЭРБ следует дать ряд простых рекомендаций по изменению образа жизни и питания, соблюдение которых может сопровождаться уменьшением выраженности кашля. К таким рекомендациям относятся: исключение курения, употребления алкоголя и переедания; нормализация массы тела; соблюдение режима питания (последний прием пищи за 3–4 ч до сна, употребление пищи и напитков дробно, небольшими порциями); ограничение потребления жиров, газированных напитков, кофе, шоколада, мяты; ограничение физических нагрузок и наклонов туловища, особенно после еды; сон с приподнятым (на 15–20 см) головным концом кровати; исключение одежды и белья, стягивающих живот.

Трахеобронхиальная дискинезия

Трахеобронхиальная дискинезия (ТБД) – это заболевание, в основе которого лежит пролапс мембранозной части трахеи и главных бронхов в их просвет с нарушением трахеобронхокинетики [11]. Клинически проявляется резистентным к лечению пароксизмальным кашлем и может осложняться развитием кашле-обморочного синдрома (беттолепсии). Чаще всего ТБД встречается у лиц трудоспособного возраста (40–55 лет). Большинство пациентов имеют короткий (до 2 лет) анамнез заболевания.

В зависимости от выраженности экспираторного сужения трахеи и главных бронхов во время форсированного дыхания и кашля бронхологически различают 2 рентгенологические степени ТБД: 1) сужение просвета на $\geqslant {}^{2}/_{3}$ без смыкания трахеобронхиальных стенок; 2) полный экспираторный коллапс трахеи и бронхов. Однако рентгенологическая классификация не учитывает клинические проявления и прогрессирование заболевания, в связи с чем целесообразна следующая классификация ТБД:

- I стадия – функционально обратимая; продолжительность симптомов – не более 2–3 мес.; 1-я степень сужения трахеи по рентгено-эндоскопическим признакам; отсутствуют признаки и критерии хронического бронхита. На фоне терапии возможно купирование кашля, восстановление просвета трахеи.
- II стадия – кашель в течение нескольких лет; 2-я степень сужения просвета трахеи по рентгено-эндоскопическим признакам; имеются клинические и эндоскопические признаки хронического бронхита. На фоне лечения возможно купирование симптомов, пролапс мембранозной части трахеи и бронхов восстанавливается частично.
- III стадия – к признакам, характерным для II стадии, присоединяется кашле-обморочный синдром (беттолепсия).

Кашель является главным симптомом при ТБД. Он имеет свои клинические особенности: длительный, обычно сухой, приступообразный, «лающий», «дребезжащий», усиливающийся в горизонтальном положении, иногда – легкое постоянное «подкашливание» при разговоре. Кашель провоцируется

изменением позы (резкими наклонами или поворотами головы), положением на животе, форсированием дыхания как на выдохе, так и на вдохе, смехом, напряжением, поступлением в верхние дыхательные пути холодного воздуха, газов-ирритантов, глотанием грубой пищи, жидкости (особенно холодной) или большого пищевого комка. Часто на высоте кашлевого пароксизма появляются головокружение, удушье с затруднением вдоха (чаще) или выдоха (реже), недержание мочи. Тяжелое течение ТБД осложняется развитием кашле-обморочного синдрома (бетолепсии). Частота приступов, сопровождающихся потерей сознания, может варьироваться от 1–2 раз в течение года до ⩾ 10 в течение суток. Потеря сознания наступает на пике кашля, сопровождается признаками острого застоя в системе верхней полой вены (вздутие шейных вен, багровый или сине-фиолетовый цианоз), расширением зрачков при отсутствии на электроэнцефалограмме симптомов эпилепсии.

Бронхоскопия и рентгенография трахеи с функциональными тестами являются основными методами диагностики ТБД. Медикаментозная терапия включает противокашлевые средства, седативные средства, ингаляции ипратропия бромида и иГКС, рассасывающиеся таблетки с противокашлевым эффектом. Также применяются такие методы, как рефлексотерапия, дыхательная гимнастика с сопротивлением выдоху, электрофорез в области трахеи.

На основании некоторых наблюдений стоит заметить, что хороший эффект наблюдается при введении склерозирующего вещества в подслизистый слой зоны пролабирования мембранозной части трахеи или главных бронхов [11].

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна

Патогенез кашля при синдроме обструктивного апноэ-гипопноэ сна (СОАГС) может быть реализован за счет сочетания различных механизмов: воспаления дыхательных путей на фоне храпа, усиления кашлевой гиперчувствительности при сочетании ГЭРБ и ожирения. В то же время снижение тонуса дыхательных путей может быть ассоциировано с развитием ТБД. Кашель регистрируется у 33–68% пациентов с СОАГС, преобладает в ночное время и ассоциирован с храпом и остановками дыхания во сне. CPAP-терапия (с поддержанием постоянного положительного давления в дыхательных путях – *continuous positive airway pressure*) может быть полезна для облегчения кашля [6].

Новообразования

Под маской длительного кашля может скрываться целый ряд различных неопластических процессов: первичный рак легкого, метастазы, аденома бронха, лимфома. В таких случаях кашель чаще всего малопродуктивный, нередко с кровохарканьем [11]. Исключение составляет бронхиолоальвеолярный рак (БАР), для которого характерно постоянное выделение большого количества, как правило, пенистой мокроты. Анамнез – особенно у пожилых пациентов, больных с многолетним стажем курения – следует собирать с учетом вероятного наличия злокачественной опухоли бронхолегочной системы. Диагноз подтверждается рентгенологическим исследованием грудной клетки, КТ высокого разрешения, ФБС с цитологическим и гистологическим исследованием полученного материала.

Важно отметить, что тактика ведения пациентов с длительным кашлем из групп риска (пожилой возраст, курильщики и пр.) предполагает обязательное проведение рентгенологического исследования (рентгенография, КТ органов грудной клетки) и ФБС.

Хронический кашель при заболеваниях сердечно-сосудистой системы

Ночной кашель, а также кашель, усиливающийся в горизонтальном положении, может быть проявлением сердечной недостаточности. Иногда он сопровождается сухими хрипами из-за развития интерстициального отека легких. Патогенез данного подтипа кашля может быть связан с раздражением С-волокон из-за отечности или сдавления дыхательных путей увеличенным левым предсердием [6]. Диагностика сердечной недостаточности предполагает наличие соответствующего анамнеза и факторов риска, а также физикальных находок (периферические отеки, расширение границ сердца, нарушение ритма, ритм галопа, изменение основных тонов и выявление шумов при аускультации, застойные хрипы и выпот в плевральной полости). Диагноз подтверждается изменениями на ЭхоКГ и повышением уровня мозгового натрийуретического пептида или его предшественника. Также примерно у 5% пациентов с желудочковой экстрасистолией эпизоды кашля совпадают с экстрасистолами и могут быть купированы при успешном лечении аритмии [6, 40].

Соматический кашлевой синдром

Развивается преимущественно в результате соматизации психологических проблем, когда психологический дистресс проецируется в виде соматического симптома, а именно кашля. Этот диагноз может быть поставлен при исключении всех других причин и при соответствии критериям диагностики соматических синдромов (наличие хронического кашля; навязчивые мысли о его опасности и серьезности; высокий уровень тревоги относительно кашля и состояния здоровья; излишние затраты времени и сил на обследование, лечение, оценку кашля и т. д.). Необходимо проведение дифференциальной диагностики с гиперчувствительным кашлевым синдромом, однако возможна коморбидность этих состояний.

Наличие сопутствующего депрессивного или тревожного расстройства у пациента не означает, что кашель вызван именно соматическим кашлевым синдромом. Также надежным маркером не является отсутствие кашля во время сна. Диагноз и лечение,

как правило, требуют участия психиатра или психотерапевта [41].

Кашлевой тик

Тиком называют повторяющееся непроизвольное моторное или вокальное явление (например, моргание, прочищение горла, кашель, крик). Кашлевой тик (ранее использовался термин «привычный кашель») чаще встречается у детей. Он может присутствовать изолированно или как часть синдрома Туретта [7]. Отсутствие ночного кашля не является надежным маркером кашлевого тика. Требуется исключение всех других причин. Диагноз может быть установлен после обследования и консультации невролога или психиатра [41].

Общие лечебные подходы к ведению пациента с кашлем

Рациональная противокашлевая терапия основывается, в первую очередь, на установлении диагноза заболевания и анализе особенностей кашля, таких как: отхождение мокроты; характер отделяемого бронхиального секрета (слизистый или гнойный, вязкость, количество и пр.); интенсивность и продолжительность кашлевого акта; влияние кашля на состояние больного и его сон; наличии обструкции дыхательных путей [11, 18, 42, 43].

Лечение кашля должно быть прежде всего этиотропным, т. е. направленным на устранение причины кашля. Например, это терапия пневмонии эффективными антибактериальными препаратами, купирование обострения ХОБЛ и хронического бронхита, компенсация сердечной недостаточности, устранение контакта с аллергеном или отмена препаратов, провоцирующих кашель.

С целью ликвидации/уменьшения кашля используют 2 основных метода: фармакологический и немедикаментозный.

В целом ряде случаев регресса кашля можно добиться без применения лекарственных средств. В числе немедикаментозных методов следует упомянуть отказ от курения (позволяет уменьшить выраженность кашля у курильщиков, пациентов с ХОБЛ), повышенное потребление жидкости – «гидратацию» при ОРВИ, обеспечение достаточной влажности воздуха в помещении, отмену провоцирующих кашель препаратов.

Фармакологический метод предполагает назначение противокашлевых средств. Противокашлевые препараты включают:

- лекарственные средства, подавляющие кашель в центральном или периферическом звене;
- мукоактивные препараты.

Назначение препаратов, подавляющих кашлевой рефлекс (табл. 4), может быть оправдано только в случае сухого кашля, значительно снижающего качество жизни пациента (кашель нарушает сон, снижает дневную активность, сопровождается болевым синдромом).

К средствам, позволяющим управлять кашлем через изменение количества и свойств бронхиального секрета, относятся мукоактивные препараты [11, 18, 42]. Среди них выделяют 3 основные группы:

1) мукокинетики – влияют на реологические свойства (объем, вязкость, подвижность) преимущественно золевого компонента бронхиального секрета;
2) муколитики – влияют на реологические свойства (вязкость, эластичность, адгезивность) преимущественно гелевого компонента бронхиального секрета;
3) мукорегуляторы – изменяют продукцию бронхиального секрета и соотношение основных типов клеток в слизистой бронхов.

К этим 3 группам примыкают стимуляторы мукоцилиарного клиренса – препараты, восстанавливающие или поддерживающие функциональную активность цилиарных клеток слизистой бронхов. Как правило, они обладают бронхолитическим действием.

Характеристика лекарственных препаратов для лечения кашля

Кодеин – одно из наиболее известных опиоидных противокашлевых средств [44–46]. Его действие основано на взаимодействии с μ-опиатными рецепторами кашлевого центра мозга и подавлении его функции. Для кодеина характерно сочетание противокашлевого, обезболивающего и успокаивающего действия. При этом он уменьшает дыхательный объем, уменьшает секрецию бронхиальных желез и, как следствие, повышает вязкость бронхиального секрета, что противопоказано при ряде клинических ситуаций (остром бронхите, обострении БА, ХОБЛ). Кроме того, противокашлевое действие опиоидных препаратов не избирательно, одновременно они могут угнетать дыхательный центр. При регулярном применении кодеина наблюдается привыкание и может развиться зависимость. С 1 июня 2012 г. в Российской Федерации прекращен оборот безрецептурных кодеинсодержащих препаратов. Наиболее востребованным показанием для их назначения является тяжелый непродуктивный кашель у больных с онкологическими процессами (рак легкого, мезотелиома плевры и пр.). Перечень противокашлевых препаратов центрального и периферического действия приведен в табл. 3.

Декстрометорфан – синтетическое противокашлевое средство, по химической структуре близкое к опиатам. Механизм действия опосредуется за счет подавления активности кашлевого центра и блокады NMDA-рецепторов в центральной нервной системе (ЦНС). В отличие от кодеина, декстрометорфан не оказывает обезболивающего или успокаивающего эффекта, при его применении, как правило, не наблюдается выраженного угнетения дыхательного центра, сухости во рту, подавления функции реснитчатого эпителия бронхов. Декстрометорфан входит

Таблица 3. Противокашлевые препараты центрального и периферического действия (по Зайцеву А.А. и др., 2015 [11], Зайцеву А.А. и др., 2014 [18])

Препараты центрального действия		Препараты периферического действия
опиоидные	неопиоидные	
Метилморфин. Декстрометорфан	Бутамират. Глауцин	Преноксдиазин. Леводропропизин
		Препараты других групп
		Ренгалин® (антитела к морфину, гистамину и брадикинину)

в перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации.

Неопиоидные противокашлевые препараты центрального действия (**бутамират**) также угнетают кашлевой рефлекс за счет подавления кашлевого центра, но не влияют при этом на функцию дыхательного центра; оказывают небольшое периферическое мукокинетическое действие в сочетании со слабым бронходилатирующим эффектом. По противокашлевому эффекту несколько уступают опиоидным препаратам. Показаниями к применению бутамирата являются: сухой кашель любой этиологии, в т. ч. при коклюше; подавление кашля в предоперационном и послеоперационном периоде; хирургические вмешательства и бронхоскопия.

Противокашлевые средства периферического действия блокируют периферические звенья кашлевого рефлекса за счет снижения чувствительности рецепторов нервных окончаний блуждающего нерва, расположенных в органах дыхания, и небольшого бронхорасширяющего действия. По выраженности терапевтического эффекта **преноксдиазин** значительно уступает препаратам центрального действия. **Леводропропизин** – это левовращающийся изомер дропропизина. Препарат обладает сильной противокашлевой активностью, которая зависит главным образом от его периферического действия за счет замедления передачи нервных импульсов внутри С-волокон без побочного влияния на ЦНС. Леводропропизин быстро всасывается в гастроинтестинальном тракте с пиком концентрации в плазме крови через 40–60 мин. Преимуществами препарата являются отсутствие значимого влияния на мукоцилиарный клиренс и дыхательную функцию легких, минимальное количество нежелательных явлений и доказанная в рамках клинических исследований симптоматическая эффективность в купировании кашля. В исследованиях было продемонстрировано, что леводропропизин не влияет на функцию легких в ответ на гиперкапнию у пациентов с хроническим кашлем; это подтверждает отсутствие какого-либо значимого центрального влияния препарата, в отличие от кодеинсодержащих лекарственных средств [47, 48].

В России и странах СНГ зарегистрирован препарат **Ренгалин**®, содержащий технологически обработанные антитела к гистамину, морфину и брадикинину в высоких разведениях. В клинических исследованиях он продемонстрировал противокашлевое действие, сравнимое с эффектом кодеинсодержащих препаратов, а также эффективность в купировании кашля при острых и хронических процессах [49, 50].

Важно отметить, что одновременное использование противокашлевых препаратов центрального действия и мукоактивных препаратов не рекомендовано. Кроме того, противокашлевые препараты не рекомендуется назначать пациентам с острым продуктивным кашлем, так как в указанной ситуации их прием может сопровождаться застоем мокроты в дыхательных путях и способствовать развитию инфекционных осложнений. В то же время в клинических ситуациях, когда кашель значительно ухудшает качество жизни (болевой синдром, нарушение сна), применение противокашлевых средств может быть востребованным.

Мукокинетики

Эти лекарственные средства (табл. 4) увеличивают преимущественно толщину золь-слоя слизи и способствуют эвакуации мокроты из бронхов.

В настоящее время препараты непрямого действия практически не используются в клинической практике ввиду недостаточного эффекта и возможных нежелательных явлений со стороны ЖКТ (изжога, рвота).

Однако есть целый ряд препаратов, эффективность которых подтверждена рядом клинических исследований, поэтому они получили широкое распространение в реальной практике. Среди них растительные лекарственные средства, содержащие **экстракты плюща, тимьяна и первоцвета**, а также полусинтетический препарат **гвайфенезин** – производное гваякола, получаемого из коры гваякового дерева. Вышеперечисленные средства, исходно относящиеся к отхаркивающим, способны оказывать и дозозависимый муколитический эффект [11, 18].

Таким образом, в реальной клинической практике из мукокинетиков применяются:

- комбинированные фитотерапевтические препараты, содержащие плющ, тимьян и первоцвет (острый бронхит), гвайфенезин.
- гипертонический 3%- и 7%-раствор NaCl (применяют при бронхоэктазах, муковицидозе).

Муколитики и мукорегуляторы

По действию на бронхиальный секрет принято выделять две группы препаратов – средства, реализующие свой эффект преимущественно в просвете

Таблица 4. Мукокинетики прямого и рефлекторного действия (по Зайцеву А.А. и др., 2015 [11], Зайцеву А.А. и др., 2014 [18])

Препараты прямого действия		**Препараты непрямого (рефлекторного) действия**		
Местные регидратанты и секреторетики	**Стимуляторы бронхиальных желез**			
	Действующие непосредственно на бронхиальные железы	**Действующие через мукокинетический вагусный гастропульмональный рефлекс:**		
		содержащие эметины	**содержащие сапонины**	**содержащие эфирные масла**
Растворы NaCl. Натрия гидрокарбонат. Натрия бензоат. Аммония хлорид	Калия йодид. Натрия йодид. Гвайфенезин. Терпингидрат	Термопсиса трава	Истода корневища и корни. Алтея корневища и корни. Солодки корни. Синюхи корневища и корни. Первоцвета корень. Плюща листья. Фиалки трава. Подорожника трава	Тимьяна трава. Девясила корневища и корни. Эвкалипта листья. Масло базилика. Масло анисовое
Комбинированные препараты				
Термопсиса трава + натрия гидрокарбонат. Первоцвета корни + тимьяна трава. Плюща листья + тимьяна трава. Эвкалипта листья + ромашки цветки и др.				

Таблица 5. Муколитики и мукорегуляторы (по Зайцеву А.А. и др., 2015 [11], Зайцеву А.А. и др., 2014 [18])

Нормализующие внутриклеточное образование бронхиального секрета	**Действующие в просвете бронхов:**	
	на дисульфидные связи мукополисахаридов и гликопротеидов	**на пептидные связи молекул белка и нуклеиновые кислоты**
Вазициноиды (бромгексин, амброксол). Гвайфенезин[1]. Карбоцистеин[2]	Ацетилцистеин. Эрдостеин	Протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дорназа альфа)
Комбинированные препараты		
Бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол Амброксол + гвайфенезин + сальбутамол Амброксол + гвайфенезин + левосальбутамол Амброксол + натрия глицирризинат + тимьяна трава		

Примечание: [1] – гвайфенезин обладает свойствами муколитика и мукокинетика; [2] – карбоцистеин обладает свойствами мукорегулятора и муколитика.

бронхов и преимущественно нормализующие образование бронхиального секрета (табл. 5).

Основными задачами проводимой муколитической терапии являются уменьшение образования мокроты, ее регидратация, разжижение и стимуляция выведения.

Муколитическое действие тиолсодержащих препаратов, в частности ацетилцистеина, реализуется в просвете бронхов и основывается на наличии в его молекуле сульфгидрильных SH-групп, которые разрывают дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, делая ее менее вязкой. Помимо этого, ацетилцистеин обладает прямым (за счет сульфгидрильных групп) и непрямым (за счет активации синтеза глутатиона) антиоксидантным действием [51–53].

Сочетание муколитических и антиоксидантных свойств **ацетилцистеина** открывает перспективы его использования в терапии ХОБЛ с целью предотвращения обострений заболеваний. Однако следует учитывать, что при длительном приеме этого средства может несколько снижаться продукция лизоцима и секреторного иммуноглобулина А (IgA). Также препарат с осторожностью используют в форме ингаляций у пациентов с бронхообструктивным синдромом.

Действие ферментных препаратов основано на расщеплении комплекса мукопротеинов или нуклеиновых кислот, что уменьшает вязкость мокроты. Применение ферментных препаратов может сопровождаться аллергическими реакциями, усугублением бронхиальной обструкции, усилением деструкции межальвеолярных перегородок при дефиците α_1-антитрипсина, что потенцирует развитие центроацинарной эмфиземы легких, характерной для ХОБЛ. В связи с этим их использование в настоящее время признается нецелесообразным. Исключение составляет **дорназа альфа**, разрушающая внеклеточную ДНК, которая содержится в вязком бронхиальном секрете больных муковисцидозом. Применение у данной категории больных дорназы альфа позволяет снизить риск развития инфекционных осложнений. При бронхоэктазах, не связанных

с муковисцидозом, применение дорназы альфа не рекомендовано, так как сопровождается ухудшением вентиляционной способности легких.

Бромгексин является пролекарством и метаболизируется в организме с образованием активного метаболита – амброксола, который определяет основные эффекты данного средства. Препараты этой группы оказывают как муколитическое, так и секретомоторное действие.

Амброксол является активным метаболитом бромгексина и потому обладает более выраженным муколитическим действием. Его биодоступность составляет 70–80% (у бромгексина – 20%). Препарат усиливает местный иммунитет, активируя тканевые макрофаги и повышая продукцию секреторного иммуноглобулина (Ig) A. Амброксол потенцирует действие антибиотиков, способствуя увеличению их концентрации в очаге инфекции.

Карбоцистеин обладает одновременно мукорегулирующим и муколитическим свойствами. Механизм действия препарата связан с активацией сиаловой трансферазы бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов и нормализацией соотношения кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета (восстановление вязкости и эластичности слизи), что роднит его с муколитиками. Собственно мукорегуляторное действие заключается в уменьшении избыточного количества бокаловидных клеток в слизистой бронхов и снижении объема вырабатываемого ими секрета. Применение карбоцистеина сопровождается увеличением секреции IgA, улучшением мукоцилиарного клиренса за счет восстановления активности реснитчатых клеток и реализуется на всем протяжении респираторного тракта (полость носа, придаточные пазухи носа, верхние и нижние дыхательные пути), имеющего сходное строение эпителия и реснитчатые клетки.

Эрдостеин – муколитический препарат смешанного действия, содержащий 2 сульфгидрильные группы, которые освобождаются в процессе метаболизма. В результате образуются 3 активных метаболита, которые обладают муколитическими и антиоксидантными свойствами. Механизм влияния на мукоцилиарный клиренс опосредуется за счет снижения вязкости мокроты (разрыв дисульфидных связей), усиления секреторной функции эпителия дыхательных путей и стимуляции моторной функции. Также у препарата имеется умеренный противокашлевой эффект. Благодаря сульфгидрильным группам эрдостеин оказывает и антиоксидантное действие, снижая образование активных форм кислорода. Препарат увеличивает концентрацию IgA в слизистой оболочке дыхательных путей. Важной особенностью эрдостеина является его способность оказывать выраженный антиоксидантный эффект, а именно подавлять окислительные процессы в дыхательных путях, развивающиеся при остром и хроническом воспалении, и таким образом оказывать противовоспалительное действие. Показано, что его применение у больных хроническим бронхитом и ХОБЛ может снижать частоту обострений [54, 55].

Стимуляторы мукоцилиарного клиренса

Среди стимуляторов мукоцилиарного клиренса наибольшее признание нашли селективные β_2-адреномиметики (сальбутамол, фенотерол). Применение метилксантинов в настоящее время ограничено в связи с их непредсказуемой фармакокинетикой и узким терапевтическим интервалом.

Сальбутамол, являющийся селективным агонистом β_2-адренорецепторов, способен увеличивать мукоцилиарный клиренс, повышать секрецию слизистых желез и продукцию сурфактанта. Он оказывает дозозависимое бронхолитическое действие (при наличии бронхообструкции), снижает продукцию и высвобождение гистамина, медленно реагирующей субстанции анафилаксии из тучных клеток, факторов хемотаксиса из нейтрофилов. Кроме того, препарат стимулирует митотическую активность и восстановление реснитчатого эпителия дыхательных путей, а также модулирует холинергическую нейротрансмиссию. Все эти свойства позволяют использовать сальбутамол как модулятор мукоцилиарного клиренса и бронхолитический агент. В определенных клинических ситуациях (например, у пациентов с острым бронхитом, обострением ХОБЛ) терапия β_2-агонистами вкупе с муколитическими препаратами является наиболее целесообразной.

Нефармакологические методы воздействия на мукоцилиарный клиренс

Высокочастотная перкуссионная вентиляция легких

Данный метод респираторной терапии основан на подаче пациенту маленьких объемов воздуха («перкуссия») с высокой регулируемой частотой (60–400 циклов минуту) и управляемым уровнем давления через специальный открытый дыхательный контур. «Перкуссии» могут подаваться через маску, загубник, интубационную трубку и трахеостому. Другим методом является методика высокочастотных колебаний (осцилляций) грудной стенки, которые через грудную клетку передаются на дыхательные пути и проходящий по ним поток газа. Высокочастотные колебания создаются с помощью надувного жилета, который плотно облегает грудную клетку и соединен с воздушным компрессором. Перспективным методом представляется использование виброакустической терапии, сочетающей акустическое и вибрационное воздействие волнами высокой интенсивности, которые усилены резонансным эффектом механических вибраций. Данный метод оказывает существенное положительное влияние на дренажную функцию дыхательных путей. Аппарат *VibroLUNG* (*Bark Technology*, Сингапур) генерирует электрические сигналы, которые с помощью 2 виброакустических излучателей преоб-

разуются в акустические волны высокой интенсивности. Излучатели прикладываются к поверхностям грудной клетки, и звуковые волны распространяются на легкие, вызывая колебания в структурах легочной паренхимы. Частота воздействующего сигнала постоянно изменяется, что обеспечивает ряд эффектов, включая резонанс. Акустические волны, распространяемые на стенки бронхов, вызывают их вибрацию, которая, в свою очередь, ослабляет контактное сцепление с бронхиальным секретом. Низкочастотные колебания давления в просвете бронхов способствуют более быстрой его эвакуации. Кроме того, положительное давление в дыхательных путях, достаточное для поддержания коллабированных альвеол в расправленном состоянии и вибрация структурных единиц паренхимы легких, вызванная акустическими волнами, способствуют рекрутменту альвеол и улучшению вентиляционно-перфузионного соотношения.

Кинезитерапия

Кинезитерапия (лат. *kinesio* – движение) включает в себя различные методы дыхательной гимнастики, общую лечебную физкультуру, проведение ингаляционной терапии. Наиболее простыми и эффективными методами кинезитерапии являются: дренажные положения тела, упражнение «сантиметр», дыхательная гимнастика, в т. ч. с сопротивлением выдоху, флаттер-терапия, клопф-массаж, хаффинг.

Проще всего выполнить следующие упражнения дыхательной гимнастики: «ударяем по лопаткам» и «выдох с сопротивлением».

Общие принципы применения мукоактивных препаратов

Рациональная мукоактивная терапия должна проводиться по принципу *right drug for right patient* («правильное лекарство – правильному пациенту»). Назначая тот или иной препарат, врач должен четко представлять показания к применению мукоактивного средства и его прогнозируемый клинический эффект. Так, наиболее частой клинической ситуацией является обращение за медицинской помощью больного с острым кашлем, связанным, как правило, с течением ОРВИ (например, при остром фарингите). В данной ситуации целесообразно назначение смягчающих, увлажняющих средств, обильное питье теплых растворов, щелочные ингаляции. Применение мукоактивных препаратов, как правило, не требуется. Прием муколитиков может быть показан больным с ОРВИ при жалобах на продуктивный кашель (такая ситуация нередка у курильщиков), а также пациентам с острым бронхитом. Назначение супрессантов кашля может быть оправдано только при сильном надсадном кашле, нарушающем сон и дневную активность. Например, классическим случаем, требующим применения таких препаратов, является новая коронавирусная инфекция, протекающая с сухим надсадным кашлем [56].

Напротив, пациентам с острым бронхитом, симптомами которого являются продуктивный кашель, одышка, свистящее дыхание, повышение температуры тела, общее недомогание и сухие хрипы, выслушиваемые при аускультации легких, необходима мукоактивная терапия (бромгексин, амброксол, ацетилцистеин, сироп плюща). В случае нередкого сочетания продуктивного кашля с бронхообструктивным синдромом применяются комбинированные препараты, обладающие как муколитическим и мукокинетическим, так и бронходилатирующим эффектами. Применение бронхолитиков (сальбутамол, фенотерол, ипратропия бромид) оправдано у пациентов с клинически выраженной бронхообструкцией, сохраняющимся кашлем и признаками бронхиальной гиперреактивности.

Отдельную проблему, связанную с кашлем, составляют пациенты с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Известно, что порядка 70% таких больных предъявляют жалобы на кашель – как правило, непродуктивный («сухой»). В связи с этим нет точки приложения для мукоактивных средств. Напротив, с симптоматической целью должны применяться именно противокашлевые препараты. Стоит отметить, что в ряде случаев при коронавирусной инфекции кашель может быть причиной развития жизнеугрожающих осложнений (пневмоторакса). Поэтому больным COVID-19 с непродуктивным кашлем показано назначение именно противокашлевых препаратов – леводропризина, бутамирата, Ренгалина® или их комбинации [56].

Чрезвычайно важна муколитическая терапия у больных пневмонией. Адекватное дренирование очага инфекции способствует более быстрому разрешению заболевания. В данной ситуации возможно сочетание различных препаратов – муколитиков и мукокинетиков, поскольку такой подход расширяет возможности эффективного влияния на мукоцилиарный клиренс. У пациентов с тяжелыми формами заболевания целесообразен парентеральный или небулайзерный путь введения препаратов.

При стабильном течении ХОБЛ у пациентов с постоянным продуктивным кашлем (бронхитический фенотип, характеризующийся частыми обострениями заболевания) целесообразен длительный прием мукоактивных препаратов (ацетилцистеин, карбоцистеин, эрдоцистеин), применение которых способно оказать положительный эффект на частоту обострений и снизить выраженность кашля.

Пациентам с обострением ХОБЛ, сопровождающимся продуктивным кашлем, в обязательном порядке показаны муколитические средства (комбинированные препараты, N-ацетилцистеин, карбоцистеин, эрдостеин). По мнению ряда российских авторов, использование комбинированных препаратов способствует более быстрому регрессу симптомов обострения.

У больных с бронхоэктазами и муковисцидозом, сопровождающимися выделением большого объема мокроты, целесообразно длительное назначение мукорегуляторов (карбоцистеина). Такие препараты угнетают избыточное образование секрета.

Пациентам с БА мукоактивная терапия, как правило, не требуется. Продуктивный кашель регрессирует при усилении базисного противоастматического лечения. В случае же присоединения бактериальной инфекции целесообразно подключение муколитиков. Использование препаратов для небулайзерного применения (ацетилцистеина, амброксола) не рекомендуется из-за опасности провоцирования бронхоспазма.

Принципиальным моментом рациональной мукоактивной терапии является комбинирование фармакологических препаратов с немедикаментозными методами. Дыхательная гимнастика с сопротивлением выдоху, методы кинезитерапии являются эффективным дополнением к стандартному лечению.

Рекомендации по лечению кашля у детей и взрослых с позиции международных экспертов представлены в табл. 6.

Таблица 6. Рекомендации по лечению кашля у детей и взрослых (по Gibson P.G. et al., 2010 [13])

	Рекомендации по лечению, подход	Степень рекомендации
У детей		
Все виды кашля	Отмена курения у родителей	Сильная
Кашель и аллергический ринит	Текущие рекомендации по лечению ринита, включая топические назальные ГКС, антигистаминные препараты, АСИТ	Слабая
Кашель и синдром обструктивного апноэ во сне	Тонзилэктомия и аденоидэктомия	Слабая
Кашель и БА	Актуальные рекомендации по лечению БА, включая обучение, самопомощь, ингаляционные бронходилататоры, иГКС	Сильная
Кашель и затяжной бронхит бактериальной этиологии	Антибиотикотерапия в течение 2–6 нед.	Сильная
Кашель и ГЭРБ	Эмпирическая терапия ИПП в высокой дозе (например, стандартная доза 2 раза в день в течение 8–12 нед.), если есть обоснованное подозрение на то, что ГЭРБ вызывает кашель	НСР
Неспецифический и рефрактерный кашель	Снижение тревожности у ребенка и родителей	Сильная
	Устранение любых факторов, вызывающих обострение кашля	Слабая
	Минимизирование приема лекарственных средств, кроме смягчающих раздражение, таких как мед (если нет противопоказаний)	Сильная
	Терапевтический подход: наблюдение, выжидательная тактика, повторный осмотр	Сильная
	Эмпирическая терапия иГКС	НСР
	Эмпирическая терапия ИПП	НСР
	Применение логопедических техник, уменьшающих смыкание голосовой щели на вдохе, а также определяющих и изменяющих реакцию на провоцирующие факторы	НСР
	Использование противокашлевых препаратов, содержащих наркотические средства	Сильная рекомендация против применения
У взрослых		
Кашель и аллергический ринит	Текущие рекомендации по лечению ринита, включая топические назальные ГКС, антигистаминные препараты, АСИТ	Слабая
Кашель и хронический риносинусит	Актуальные рекомендации по лечению хронического риносинусита, включая топические назальные ГКС, антибиотики, неспецифическую терапию	Сильная
Кашель и дисфункция голосовых связок	Лечение сопутствующих состояний (БА, риносинусит, ГЭРБ), отмена иАПФ	Слабая
	Применение логопедических техник, уменьшающих смыкание голосовой щели на вдохе, а также определяющих и изменяющих реакцию на провоцирующие факторы	Сильная
Кашель и синдром обструктивного апноэ во сне	Создание постоянного положительного давления в дыхательных путях	Сильная

Таблица 6. Окончание

	Рекомендации по лечению, подход	Степень рекомендации
Кашель и БА	Согласно существующим рекомендациям по лечению БА, включая обучение, самопомощь, ингаляционные бронходилататоры, иГКС	Сильная
Кашель и эозинофильный бронхит	Терапия иГКС в течение 2–4 нед.	Сильная
Кашель и затяжной бронхит бактериальной этиологии	Антибиотикотерапия в течение 2–6 нед.	Сильная
Кашель и ГЭРБ	Эмпирическая терапия ИПП в высокой дозе (например, стандартная доза 2 раза в день в течение 8–12 нед.), если есть обоснованное подозрение на то, что ГЭРБ вызывает кашель	Сильная
Неспецифический рефрактерный кашель	Снижение тревожности пациента	Сильная
	Устранение любых факторов, вызывающих обострение кашля	Слабая
	Эмпирическая терапия иГКС	Сильная
	Эмпирическая терапия ИПП	Сильная
	Применение логопедических техник, уменьшающих смыкание голосовой щели на вдохе, а также определяющих и изменяющих реакцию на провоцирующие факторы	Сильная
	Использование противокашлевых препаратов, содержащих наркотические средства	НСР

Примечание: АСИТ – аллергенспецифическая иммунотерапия; БА – бронхиальная астма; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ИПП – ингибиторы протонной помпы; НСР – нет специфических рекомендаций.

Заключение

Для успешной терапии пациентов с кашлем необходимо соблюдение нескольких условий. Врач, наблюдающий больного с жалобами на кашель, должен своевременно поставить правильный диагноз и назначить адекватное лечение с учетом клинической ситуации. При выборе препарата следует руководствоваться правилами рациональной фармакотерапии, т. е. использовать лекарственные средства по показаниям, с прогнозируемым высоким клиническим эффектом и с учетом безопасности для пациента [11, 18, 45, 46].

Литература

1. Morice AH, McGarvey L, Pavord I; British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. Thorax 2006; 61 Suppl 1(Suppl 1): i1-i24. DOI: 10.1136/thx.2006.065144.

2. Chamberlain SA, Garrod R, Douiri A, et al. The impact of chronic cough: a cross-sectional European survey [published correction appears in Lung. 2015 Aug;193(4):615]. Lung 2015; 193(3): 401-408. DOI: 10.1007/s00408-015-9701-2.

3. Song WJ, Chang YS, Faruqi S, et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2015;45(5):1479-1481. DOI: 10.1183/09031936.00218714.

4. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children [published correction appears in Eur Respir J. 2020 Nov 19;56(5):]. Eur Respir J. 2020; 55(1):1901136. DOI: 10.1183/13993003.01136-2019.

5. Polverino M, Polverino F, Fasolino M ye фд. Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex arc. Multidiscip Respir Med. 2012; 7(1): 5. DOI: 10.1186/2049-6958-7-5.

6. Chung KF, McGarvey L, Song WJ et al. Cough hypersensitivity and chronic cough. Nat Rev Dis Primers. 2022; 8(1): 45. DOI: 10.1038/s41572-022-00370-w.

7. Kardos P, Dinh QT, Fuchs KH et al. German Respiratory Society guidelines for diagnosis and treatment of adults suffering from acute, subacute and chronic cough. Respir Med. 2020; 170: 105939. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105939.

8. Canning BJ. Central regulation of the cough reflex: therapeutic implications. Pulm Pharmacol Ther. 2009; 22(2): 75-81. DOI: 10.1016/j.pupt.2009.01.003.

9. McCool FD. Global physiology and pathophysiology of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006;129(1 Suppl): 48S-53S. DOI: 10.1378/chest.129.1_suppl.48S.

10. Абросимов В.Н. Кашель. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017; Т.1: 413–423.

11. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Кашель. Практическое пособие для врачей. М.: Медиа Сфера, 2015.

12. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. М.: Эхо, 2012.

13. Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ, et al. CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement. Med J Aust. 2010; 192(5): 265-271. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2010.tb03504.x.

14. Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. Eur Respir J. 2014; 44(5): 1132-1148. DOI: 10.1183/09031936.00218613.

15. Song WJ, Chung KF. Exploring the clinical relevance of cough hypersensitivity syndrome. Expert Rev Respir Med. 2020; 14(3): 275-284. DOI: 10.1080/17476348.2020.1713102.

16. Chung KF, McGarvey L, Mazzone SB. Chronic cough as a neuropathic disorder. Lancet Respir Med. 2013;1(5):414-422. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70043-2.

17. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ЗАО «Человек и лекарство», 2014.

18. Зайцев А.А., Оковитый С.В. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. Тер. архив. 2014; 86(12): 85-91. DOI: 10.17116/terarkh2014861285-91.

19. Contarini M, Finch S, Chalmers JD. Bronchiectasis: a case-based approach to investigation and management. Eur Respir Rev. 2018; 27(149): 180016. DOI: 10.1183/16000617.0016-2018.

20. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur Respir J. 2017; 50(3): 1700629. DOI: 10.1183/13993003.00629-2017.

21. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Медленно разрешающаяся/неразрешающаяся внебольничная пневмония. РМЖ 2009; 17(5): 361-367.

22. Дворецкий Л.И. Кашель: дифференциальный диагноз. Consilium Medicum 2006; 8(3): 5-8. 32.

23. Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В., Дробышева Е.С. Диагностика кашля: настоящее и будущее. Туберкулез и болезни легких. 2021; 99(11): 56-64. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-11-56-64.

24. Lee KK, Matos S, Ward K et al. Sound: a non-invasive measure of cough intensity. BMJ Open Respir Res. 2017; 4(1): e000178. DOI: 10.1136/bmjresp-2017-000178.

25. Lee KK, Birring SS. Cough and sleep. Lung. 2010;188 (Suppl 1): S91-S94. DOI: 10.1007/s00408-009-9176-0.

26. Birring SS, Prudon B, Carr AJ et al. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). Thorax 2003; 58(4): 339-343. DOI: 10.1136/thorax.58.4.339.

27. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Шкатова Я.С., Резова Н.В. Кашель: эволюция взглядов и современные подходы к объективной оценке. Тер. архив 2019; 91 (3): 71-75. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000111.

28. Чуланов В.П., Горелов А.В., Малявин А.Г, и др. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых: клинические рекомендации. М., 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/724_1.

29. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. Consilium Medicum 2008; 10(10): 80–86.

30. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., и др. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022; 32(3): 295-355. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355.

31. Российское научное медицинское общество терапевтов. Клинические рекомендации «Грипп у взрослых». М., 2021. https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/%D0%9A%D0%A0%20%D0%B3%D1%80%D0%B8%D0%BF%D0%BF.pdf.

32. Краевой С.А., Костенко Н.А., Камкин Е.Г. и др. Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV). Временные методические рекомендации. Версия 2 (03.02.2020). М.: Минздрав России, 2020.

33. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR et al. The diagnosis and management of chronic cough. Eur Respir J. 2004; 24(3): 481-492. DOI: 10.1183/09031936.04.00027804.

34. Ojoo JC, Everett CF, Mulrennan SA, Faruqi S, et al. Management of patients with chronic cough using a clinical protocol: a prospective observational study. Cough 2013; 9(1): 2. DOI: 10.1186/1745-9974-9-2.

35. Shim JS, Song WJ, Morice AH. Drug-Induced Cough. Physiol Res. 2020; 69(Suppl 1): S81-S92. DOI: 10.33549/physiolres.934406.

36. Morice AH. Post-nasal drip syndrome–a symptom to be sniffed at? Pulm Pharmacol Ther. 2004;17(6): 343-345. DOI: 10.1016/j.pupt.2004.09.005.

37. Palombini BC, Villanova CA, Araújo E et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. Chest 1999; 116(2): 279-284. DOI: 10.1378/chest.116.2.279.

38. Fujimura M, Ogawa H, Nishizawa Y, Nishi K. Comparison of atopic cough with cough variant asthma: is atopic cough a precursor of asthma? Thorax 2003; 58(1): 14-18. DOI: 10.1136/thorax.58.1.14.

39. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006; 129(1 Suppl): 80S-94S. DOI: 10.1378/chest.129.1_suppl.80S.

40. Stec SM, Grabczak EM, Bielicki P et al. Diagnosis and management of premature ventricular complexes-associated chronic cough. Chest 2009; 135(6): 1535-1541. DOI: 10.1378/chest.08-1814.

41. Vertigan AE, Murad MH, Pringsheim T et al. Somatic Cough Syndrome (Previously Referred to as Psychogenic Cough) and Tic Cough (Previously Referred to as Habit Cough) in Adults and Children: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2015; 148(1): 24-31. DOI: 10.1378/chest.15-0423.

42. Амелина Е.Л, Анаев Э.Х., Красовский Л.К. и др. Мукоактивная терапия / Под ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского. М.: Атмосфера, 2006.

43. Бунатян Н.Д., Утешев Д.Б., Свириденко А.В. Диагностика и лечение кашля в практике врача общей практики. РМЖ 2010; (18): 1145-1450.

44. Dicpinigaitis PV. Cough: an unmet clinical need. Br J Pharmacol. 2011; 163(1): 116-124. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01198.x.

45. Dicpinigaitis PV, Morice AH, Birring SS et al. Antitussive drugs–past, present, and future. Pharmacol Rev. 2014; 66(2): 468-512. DOI: 10.1124/pr.111.005116.

46. Morice A, Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. BMJ Open Respir Res. 2016; 3(1): e000137. DOI: 10.1136/bmjresp-2016-000137.

47. Zanasi A, Lanata L, Fontana G et al. Levodropropizine for treating cough in adult and children: a meta-analysis of published studies. Multidiscip Respir Med. 2015; 10(1): 19. DOI: 10.1186/s40248-015-0014-3.

48. Gunella G, Zanasi A, Massimo Vanasia CB. Efficacia e sicurezza di impiego di levodropropizina in pazienti affetti da pneumopatie interstiziali croniche [Efficacy and safety of the use of levodropropizine in patients with chronic interstitial lung diseases]. Clin Ter. 1991; 136(4): 261-266.

49. Акопов А.Л., Александрова Е.Б., Илькович М.М. и др. Ренгалин – новый эффективный и безопасный препарат в лечении кашля. Результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования у больных с острыми респираторными инфекциями. Антибиотики и химиотерапия 2015; 60(1-2): 19-26.

50. Avdeev SN, Vizel AA, Abrosimov VN, et al. Management of cough in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results of the multicenter randomized placebo-controlled clinical trial. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021; 16: 1243-1253. DOI: 10.2147/COPD.S292109.

51. Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. Eur Respir Rev. 2010; 19(116): 127-133. DOI: 10.1183/09059180.00003510.

52. Laurent T, Markert M, Feihl F et al. Oxidant-antioxidant balance in granulocytes during ARDS. Effect of N-acetylcysteine. Chest 1996; 109(1): 163-166. DOI: 10.1378/chest.109.1.163.

53. Moradi M, Mojtahedzadeh M, Mandegari A et al. The role of glutathione-S-transferase polymorphisms on clinical outcome of ALI/ARDS patient treated with N-acetylcysteine. Respir Med. 2009; 103(3): 434-41. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.09.013. PMID: 18993042.

54. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. Eur Respir J 2017; 50(4): 1700711. DOI: 10.1183/13993003.00711-2017.

55. Dal Negro RW. Erdosteine: antitussive and anti-inflammatory effects. Lung 2008; 186 (Suppl 1): S70-S73. DOI: 10.1007/s00408-007-9065-3.

56. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Зайцев А.А. Кашель при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): рациональные подходы к фармакотерапии. Пульмонология 2022; 32(2): 232-238. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-232-238.

Информация об авторах

Зайцев Андрей Алексеевич – д. м. н., профессор; главный пульмонолог Министерства обороны РФ; главный пульмонолог ФКГУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ; зав. кафедрой пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» Министерства образования и науки РФ; заслуженный врач РФ; тел.: (499) 263-55-55; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-0934-7313*)

Будневский Андрей Валериевич – д. м. н, профессор; проректор по научно-инновационной деятельности, зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ; заслуженный изобретатель РФ; тел.: (4732) 63-81-30; e-mail: budnev@list.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-1171-2746*)

Бродская Ольга Наумовна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: brodskaya@inbox.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-4695-7866*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-572-585

ГЛАВА 3. БОЛЬ В ГРУДНОЙ КЛЕТКЕ

Д.Г. Солдатов, Н.В. Трушенко

CHAPTER 3. CHEST PAIN

Dmitry G. Soldatov, Natalia V. Trushenko

Боль в грудной клетке (БГК) является одним из наиболее распространенных клинических симптомов в практике интерниста и врача-пульмонолога, который проявляется в течение жизни у 20–40% населения, чаще у женщин. В США ежегодно регистрируется более 10,5 млн ежегодных обращений пациентов с этой жалобой, при этом 6,5 млн обращаются за экстренной и 4,0 млн – за амбулаторной помощью. БГК является второй по частоте после травм причиной обращаемости пациентов за экстренной медицинской помощью, являясь при этом самой частой локализацией болевого синдрома, требующего медицинской помощи [1, 2]. БГК – наиболее частый клинический симптом ишемической болезни сердца (ИБС), являющейся ведущей причиной смертности в России и многих других странах. При этом среди всех пациентов с жалобами на БГК только у 5,1% диагностируют острый коронарный синдром (ОКС), а в подавляющем большинстве случаев возникновение БГК связано со стабильными формами ИБС и некардиальными причинами [3].

Среди возможных некардиологических причин возникновения БГК, включающих в себя заболевания опорно-двигательной, дыхательной, пищеварительной, нервной систем, обращают на себя внимание значительное число жизнеугрожающих (тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), напряженный пневмоторакс, расслаивающая аневризма аорты (РАА), разрыв пищевода) и потенциально опасных для жизни (тяжелая пневмония, панкреатит, новообразования органов грудной клетки и т. д.) состояний (рис. 1). В связи с этим жалобы пациента на БГК требуют от врача концентрации внимания и диагностической настороженности.

Дифференциальный диагноз при БГК осложняется вариабельностью и неспецифичностью проявлений, а также непрямой анатомической локализацией боли относительно патологического процесса, ее вызвавшего. В ходе дифференциальной диагностики при БГК клиницисту потребуются основные навыки по оценке и принципам диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы, респираторной системы, пищевода и нейромышечной системы.

БГК может быть симптомом различных заболеваний, самостоятельным клиническим синдромом и независимой нозологической единицей. Эти особенности трактовки боли нашли свое отражение в последней версии рекомендаций Международной ассоциации по изучению боли (*International Association for the Study of Pain* – IASP) 2019 г. и в Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11). В них хроническая боль впервые определяется как самостоятельная нозология (MG30), а также имеет свою рубрификацию, в которой выделяют первичную и вторичную хроническую боль [4].

Согласно последнему определению IASP, боль представляет собой «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или схожее с таковым переживанием» [5]. Русскоязычная версия этого определения была валидирована в 2020 г. Российским межрегиональным обществом по изучению боли (РОИБ) [6].

Международные эксперты IASP сформулировали 6 важнейших примечаний к этому определению, помогающих осмыслить и правильно трактовать феномен боли.

1. Боль всегда является личным переживанием, формирующимся под влиянием различных биологических, психологических и социальных факторов. Как следствие, восприятие боли всегда индивидуально и субъективно.
2. Возникновение боли не всегда связано с механизмом раздражения ноцицептивных (болевых) рецепторов. Помимо ноцицептивного механизма передачи существуют также нейропатический и психогенный механизмы.
3. Восприятие боли осуществляется через индивидуальный жизненный опыт, что может оказывать существенное влияние на ее вербальное описание пациентом и его ассоциативный ряд.
4. Информация пациента о возникновении боли должна всегда восприниматься с настороженным вниманием и уважением.
5. Боль является важнейшей адаптивной реакцией организма на раздражение, способной в то же время оказывать негативное влияние на его функции, социальное и психологическое благополучие.



Рис. 1. Основные группы заболеваний, сопровождающихся болью в грудной клетке
Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; КМП – кардиомиопатия; МК – митральный клапан; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; РАА – расслаивающая аневризма аорты; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ЯБ – язвенная болезнь.

6. Вербальная характеристика является лишь одним из способов выражения пациентом боли; неспособность к общению не означает ее отсутствия.

Таким образом, субъективное ощущение формируется под влиянием перцептуального, эмоционально-аффективного, вегетативного, двигательного и когнитивного компонентов, каждый из которых может влиять на характеристики боли пациента.

Современные классификации боли основаны на следующих принципах.

- Продолжительность: выделяют острую и хроническую (> 3 мес.) боль.
  - Острая боль обычно представляет собой физиологическую реакцию на травму или повреждение ткани и самостоятельно проходит в течение 3–6 мес. по мере уменьшения этого патологического процесса. Острая боль, как правило, является симптомом различных заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной или пищеварительной систем.
  - Хроническая боль длится дольше, чем нормальное восстановление ткани после повреждения. В 2019 г. Рабочая группа IASP предложила выделять в структуре хронической боли первичную и вторичную формы [3]. При длительном сохранении болевого синдрома, когда не представляется возможным выявить основное причинное заболевание, говорят о хронической первичной боли (хроническая первичная висцеральная, распространенная, мышечно-скелетная и рото-лицевая боли). Ситуации, когда, наряду с хронической болью, определяются симптомы другого заболевания, относят к хронической вторичной боли (связанная с онкологическим заболеванием, послеоперационная или посттравматическая, хроническая мышечно-скелетная и висцеральная боль и т. д.).
- Патофизиологический механизм развития: выделяют ноцицептивную, нейропатическую и ноципластическую боль.
  - Ноцицептивная боль возникает в результате раздражения периферических болевых рецепторов (ноцицепторов) вследствие воспаления, травмы или незаживающего повреждения. Она является наиболее распространенной (до 80%) в структуре боли. Выделяют соматическую, связанную со скелетно-мышечными причинами, и висцеральную, обусловленную заболеваниями внутренних органов, ноцицептивную боль. Передача ноцицептивного сигнала осуществляется по классической рефлекторной дуге через спинальные ганглии в головной мозг. Ноцицептивная боль часто характеризуется пациентом как пульсирующая, колющая, сжимающая или режущая и отмечается при большинстве заболеваний сердечно-сосудистой (ИБС, кардиомиопатия (КМТ), порок сердца и др.), дыхательной (плевропневмония, плеврит, рак легких и др.), пищеварительной (заболевания пищевода, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), язвенная болезнь желудка, панкреатит), опорно-двигательной систем.
  - Нейропатическая боль (до 8%) определяется как боль, вызванная поражением или заболеванием соматосенсорной нервной системы и возникающая в результате нарушения ее

функции. Нейропатическая боль может развиваться при диабетической полинейропатии, постгерпетической и межреберной невралгии и других патологических состояниях. Она может проявляться стреляющими, покалывающими, жгучими, пронзающими ощущениями у пациентов. Передача нейропатической боли осуществляется локально, по ходу поврежденного нервного волокна.

– Ноципластическая боль (также известная как центральная сенситизация) определяется как возникающая из-за измененной ноцицепции, несмотря на отсутствие явных признаков фактического или потенциального повреждения тканей. При ноципластической боли происходит повышение возбудимости сенсорных нейронов в центральной нервной системе (ЦНС), приводящее к тому, что обычные, «нормальные» по интенсивности, стимулы начинают восприниматься как болевые. Важнейшей разновидностью ноципластической боли является ее психогенный вариант, в механизме развития которого ведущее значение отводится психологическим факторам, инициирующим боль при отсутствии каких-либо серьезных соматических расстройств. Психогенная боль может развиваться на фоне тревожных и депрессивных расстройств, посттравматического стрессового расстройства, употребления некоторых психоактивных веществ (кокаина, метамфетаминов, алкоголь и др.) и вегетативных нарушений – в частности, при гипервентиляционном синдроме [7].

• Локализация: выделяют местную, проекционную, отраженную, иррадиирующую боль.
  – При местной боли афферентация осуществляется непосредственно с участка повреждения. Чаще всего это ноцицептивная боль, возникающая вследствие повреждения ткани, воспаления или мышечного спазма. Она может быть острой или тупой, иметь разлитой характер, а ее интенсивность варьируется при перемене положения тела.
  – Проекционная боль возникает в результате раздражения или повреждения нервных структур, обеспечивающих проведение болевых сигналов в центральные структуры мозга. Например, при сдавлении спинномозговых корешков боль ощущается в иннервируемой ими области тела.
  – Отраженная боль возникает в определенной зоне кожи (дерматоме), иннервируемой тем же сегментом (сегментами) спинного мозга, что и пораженный внутренний орган. Многие органы иннервируются более чем одним спинномозговым сегментом, в таких случаях боль отражается на нескольких дерматомах. Вместе они формируют зону Захарьина–Геда для данного органа. Данный феномен объясняет типичную зону возникновения удаленных болей при ИБС.
  – Иррадиирующая боль возникает вследствие передачи импульса с одной ветви нерва на другую (или в ЦНС и ганглиях – с одного нейрона на другой), вследствие чего в зоне иннервации последней чувствуется боль. Обычно ощущения характеризуются большей интенсивностью и дистальным распространением в зону соответствующего дерматома. Эта боль носит нейрогенный характер (нейропатическая), т. е. связана с повреждением или дисфункцией нервной системы, а не болевых рецепторов. В отличие от отраженной боли, возникающей в отдаленном месте, иррадиирующая распространяется по всему промежутку между источником боли и местом иррадиации.

• Интенсивность: для оценки этого параметра используют различные визуальные, вербальные, числовые и графические шкалы, позволяющие пациенту субъективно оценить выраженность ощущений. На основании полученной оценки врач обычно классифицирует боль как слабо или умеренно выраженную, сильную и нестерпимую.
• Этиология – еще один критерий классификации. При БГК обычно выделяют:
  – коронарогенную, или ангинозную, боль (при ИБС);
  – некоронарогенные кардиалгии (при пролапсе митрального клапана, КМТ, перикардитах, миокардитах);
  – торакалгии сосудистого генеза (при ТЭЛА, РАА, стенозе устья аорты);
  – плевральные боли (при пневмонии, плеврите, туберкулезе, пневмотораксе и др.);
  – желудочно-кишечные боли (при заболеваниях пищевода, язвенной болезни желудка, панкреатите, желчнокаменной болезни);
  – боли, связанные с онкологическими заболеваниями (при раке и метастазах легкого, мезотелиоме плевры и др.);
  – боли, обусловленные заболеваниями опорно-двигательного аппарата (при переломах и трещинах костей, миалгии, хондропатии, невралгии и др.);
  – боли на фоне инфекционных заболеваний (при опоясывающем лишае и др.)
  – психогенные боли (при депрессии, тревожных состояниях, вегетативных расстройствах).

Дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся БГК, обычно представляет сложности ввиду обширности круга возможных нозологий, находящихся в областях травматологии, хирургии, кардиологии, пульмонологии, фтизиатрии, онкологии, ревматологии и других направлений медицины.

Особое значение придается **детальному опросу пациента** с целью выяснения особенностей болевого синдрома (детализация боли) и анамнеза пациента.

Классическая детализация боли включает в себя получение информации от пациента о глубине, локализации, характере, интенсивности, иррадиации, периодичности, длительности, обстоятельствах возникновения и исчезновения (купирования), динамике боли за последнее время. В большинстве случаев уже при расспросе пациента и уточнении локализации БГК (рис. 2) у врача возникает предположение о генезе болевого синдрома (кардиальная, плевральная, желудочно-кишечная, нервно-мышечная и т. д.).

Вторым важнейшим компонентом дифференциальной диагностики является **сбор анамнеза**, при котором врач должен обратить особое внимание на наличие факторов риска (ФР) развития основных групп заболеваний, семейный анамнез и употребление лекарственных препаратов (нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), триптанов) и химических веществ (алкоголя, наркотических и токсических веществ).

К немодифицируемым (нерегулируемым) ФР обычно относят пол, возраст и наследственность. Если пациент – мужчина старше 50 лет, врачу следует исключить диагноз ИБС, а если пациент молод – задуматься о возможной патологии опорно-двигательного аппарата или заболевании желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). О высокой вероятности ИБС у обследуемого пациента также свидетельствует наличие отягощенного семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ): подтвержденный диагноз инфаркта миокарда или ишемического инсульта у родственников 1-й линии, у женщин – до 65 лет, у мужчин – до 55 лет.

К модифицируемым ФР, как правило, относят вредные привычки и особенности образа жизни,

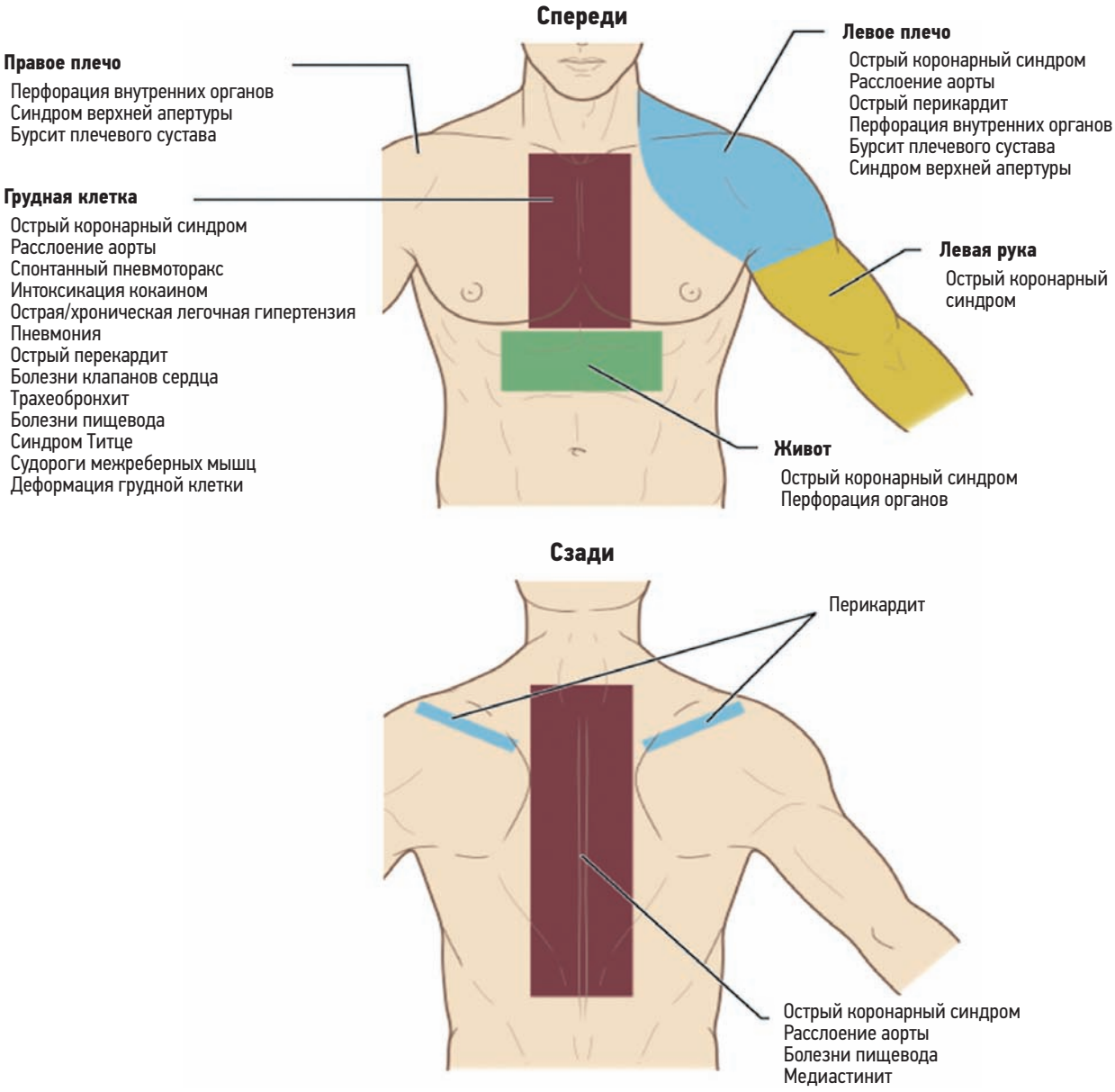


Рис. 2. Локализация отраженной боли в грудной клетке (по Broaddus V.C. et al., 2022 [57])

отклонения лабораторных показателей от референсных значений и сопутствующие заболевания.

Так, длительное курение табака является ФР развития респираторной или сердечно-сосудистой патологии, употребления алкоголя – ФР формирования КМТ, заболеваний ЖКТ. Продолжительный прием НПВП заставит задуматься о возможности эрозивно-язвенного поражения ЖКТ, а гормональная терапия – о риске ТЭЛА.

Малоподвижный образ жизни и гиподинамия могут способствовать риску развития ССЗ, в частности, ИБС и ТЭЛА. Напротив, избыточная физическая нагрузка благоприятствует формированию дегенеративно-воспалительных заболеваний суставов и позвоночника, патологии мышц и хрящей.

Указания на недавно перенесенное хирургическое вмешательство или серьезную травму может быть мощным ФР развития ТЭЛА.

Наличие в анамнезе артериальной гипертензии задает направление дифференциально-диагностическому поиску с тем, чтобы исключить: ИБС, ТЭЛА, РАА; заболевания вен нижних конечностей и малого таза; нарушения ритма сердечных сокращений, в частности фибрилляцию предсердий (ТЭЛА); сахарный диабет и метаболический синдром (ИБС, ТЭЛА); хронические заболевания ЖКТ (патология пищевода, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)).

При беременности причиной возникновения БГК может стать развитие ГЭРБ, ТЭЛА.

Важнейшая роль в дифференциальной диагностике заболеваний, сопровождающихся БГК, принадлежит **физикальному осмотру** пациента. Симптом БГК не является специфичным для этих заболеваний и редко проявляется изолированно. Как следствие, все внимание врача должно быть привлечено к выявлению других информативных симптомов, способных предоставить дополнительную, важную для установления диагноза, информацию.

Прежде всего следует оценить сознание пациента. Спутанность (затемнение) сознания проявляется отсутствием ясности мышления с невозможностью сосредоточиться на внешних раздражителях. Поведение становится нецеленаправленным, возможны дезориентированность в пространстве, времени и относительно собственной личности [8]. Изолированная спутанность сознания обычно свидетельствует о метаболических расстройствах, но возможны и другие причины: отмена алкоголя, передозировка лекарственных препаратов, инфекции, онкологическая интоксикация, эндокринные заболевания, сосудистые и объемные поражения мозга и др. Нарушения сознания на фоне БГК могут указывать на тяжесть состояния пациента и требуют особого внимания врача.

При физикальном осмотре пациента с БГК следует обращать внимание на положение тела больного, который зачастую для уменьшения боли принимает вынужденное положение. Положение ортопноэ присуще больным с признаками сердечной и/или легочной недостаточности, сопровождающейся усилением одышки в положении лежа. Пациенты принимают вынужденное сидячее положение, с опущенными вниз ногами, опершись на край кровати вытянутыми руками и наклонившись вперед. Такая поза способствует опущению диафрагмы и ослабляет давление на нее со стороны брюшной полости. При положении ортопноэ происходит депонирование крови в сосудах нижних конечностей, уменьшается венозный возврат крови к сердцу (преднагрузка), что снижет полнокровие и одышку.

Как было описано выше, лежачее положение на больном боку, обеспечивающее уменьшение трения листков плевры при дыхании, обычно принимают пациенты с плевральной болью на фоне различных бронхолегочных заболеваний (абсцесс легкого, сухой плеврит, эмпиема, мезотелиома плевры, бронхоэктазы, туберкулез и другие). Напротив, положение лежа на здоровом боку присуще пациентам с костно-мышечными повреждениями, межреберной невралгией, опоясывающим лишаем. Лежачее положение на спине чаще принимают больные с острой язвой желудка или 12-перстной кишки, на животе – с заболеваниями поджелудочной железы.

Коленно-локтевое положение могут принимать пациенты с экссудативным перикардитом, заболеваниями поджелудочной железы, язвой задней стенки желудка.

Следует также обращать особое внимание на цвет, влажность, температуру, а также видимые признаки повреждения кожных покровов (гематомы, ссадины, ранения и т. д.). Так, гиперемия кожных покровов может указывать на гипертонический криз, сочетание гиперемии и гипертермии – на лихорадочный синдром, а гипотермия в сочетании с мраморностью – на развитие гипоперфузии и шокового состояния. Бледность кожных покровов в сочетании с холодным липким потом могут свидетельствовать о развитии ОКС. При физикальном осмотре необходимо внимательно осмотреть пациента для исключения признаков ушиба грудной клетки (проявляется гематомой и травматическим отеком), болезненных точек и мышечных триггеров, герпетических высыпаний. Не следует забывать о пальпации лимфатических узлов, прежде всего шейных, надключичных, яремных и подмышечных. Наличие лимфаденопатии может указывать на инфекционное, аутоиммунное или онкологическое заболевание и требует дополнительного обследования.

В значительной мере дифференциальная диагностика при БГК основывается на выявлении дополнительных патологических симптомов со стороны различных органов и систем (табл. 1).

Так, при симптоматике со стороны сердечно-сосудистой системы (периферические отеки, дефицит пульса, нарушения сердечного ритма, артериальная гипертензия или гипотензия, наличие дополнительных тонов и шумов над сердцем, существенные

Таблица 1. Дифференциальная диагностика боли в грудной клетке на основании клинических симптомов и результатов дополнительных методов обследования

Диагноз	Боль	Характеристика боли	Данные ЭКГ	Рентгенограмма	Дополнительные характеристики
Стенокардия напряжения	Загрудинная; сжимающая	Транзиторная, связанная с физической нагрузкой	Локальная депрессия сегмента ST, реже элевация	Норма	Купирование боли при приеме нитроглицерина
Инфаркт миокарда	Загрудинная, давящая	Постоянная, сильная	Локальная депрессия или элевация сегмента ST	Возможно, застой в малом круге кровообращения или кардиомегалия	Купирование боли при приеме опиатов; возможна артериальная гипертензия; увеличение уровня тропонинов
ТЭЛА	Плевральная	Внезапное начало с одышкой	Неспецифичные; периодическая перегрузка ПЖ	Норма или затемнение ± небольшой плевральный выпот	Наличие факторов риска венозного тромбоза
Легочная гипертензия	Постепенное начало	Сопровождается одышкой, усталостью, отеками	Высокие R-зубцы в правых отведениях; отклонение оси сердца вправо; перегрузка ПЖ	Выбухающие легочные артерии	Необходимость исключения ТЭЛА и ИЗЛ
Бактериальная пневмония	Плевральная	Начало от минут до часов	Норма	Консолидация	Температура, продуктивный кашель
Пневмоторакс	Внезапное начало с одышкой	Внезапное начало с одышкой	Норма	Коллабированное легкое	Астеничное телосложение, наличие пневмоторакса в анамнезе
Перикардит	Плевральная	Постепенное начало, разносторонняя, иррадиирущая в трапециевидную мышцу	Подъем сегмента ST во всех отведениях	Увеличение тени сердца	Шум трения перикарда
Расслоение аорты	Загрудинная, сильная	Иррадиирует в спину	Неспецифичные; гипертрофия ЛЖ; нижний инфаркт миокарда	Расширенное средостение	Недостаточность или отсутствие пульса, недостаточность аортального клапана
Эзофагеальный рефлюкс	Загрудинная	Может имитировать стенокардию, жгущая	Норма или изменения ST-T	Норма	Купирование боли при приеме нитроглицерина или антацидов
Костохондрит (синдром Титце)	Тупая локализованная боль	Усиливается при кашле или глубоком вдохе	Норма	Норма	Локализованная болезненность
Медиастинит	Межлопаточная область; верхняя часть спины; возможно, плевральная	Сильная	Норма	Расширенное средостение; пневмомедиастинум	Лихорадка, одинофагия

Примечание: ЭКГ – электрокардиография; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек.

изменения границ сердца) врачу стоит склоняться в сторону кардиальной патологии.

Задуматься об исключении заболеваний органов дыхания необходимо при наличии респираторной симптоматики (кашель, мокрота, выраженная одышка, экспираторное удушье, снижение показателей насыщения крови кислородом, кровохарканье, боли и отставание части грудной клетки при дыхании, перкуторные феномены, жесткое дыхание, появление хрипов различной тональности и влажности над легочными полями, шум трения плевры и др.). Заболевания органов дыхания реже сопровождаются БГК, однако потенциально являются более тяжелыми, например ТЭЛА, пневмония, пневмоторакс.

Наличие патологической симптоматики со стороны ЖКТ (обложенность языка и неприятный запах изо рта, вздутие живота, признаки метеоризма, диспепсии, тошнота, рвота, боли при пальпации органов брюшной полости, увеличение перкуторных границ

печени и др.) может указывать на высокую вероятность гастроинтестинального происхождения БГК.

Физикальный осмотр всегда сопровождается оценкой жизненных функций пациента: температуры тела, пульса, частоты дыхательных движений (ЧДД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), уровня сатурации периферической крови (SpO_2). Последняя анализируется методом пульсоксиметрии.

Боль при пальпации костохондральных сочленений может свидетельствовать о скелетно-мышечной этиологии болевого синдрома, связанного с проявлениями костохондрита, напряжением мышц, последствиями травмы грудной клетки.

«Красными флагами», сигнализирующими о потенциальной или существующей тяжести состояния при физикальном осмотре, являются:
- боль, внезапно возникшая при физической нагрузке;
- интенсивная боль, не купирующаяся приемом нитратов;
- тошнота, рвота, гипергидроз;
- бледность кожных покровов;
- выраженная одышка;
- признаки гипоперфузии (мраморность и повышенная влажность кожных покровов, снижение АД, спутанность сознания, олигурия, слабое наполнение пульса и т.д.);
- выраженные отклонения показателей жизненных функций (выраженные гипер- и гипотермия, тахи- и брадикардия, тахи- и брадипноэ, артериальная гипер- и гипотензия, снижение показателей $SpO_2 < 92\%$);
- парадоксальный пульс со снижением систолического АД на >10 мм рт. ст., асимметрия пульса;
- появление новых шумов над областью сердца;
- синкопальное состояние.

Наличие при осмотре пациента «красных флагов», как правило, требует немедленной госпитализации и исключения жизнеугрожающих состояний, к которым относятся:
- ОКС (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия);
- ТЭЛА;
- РАА;
- напряженный пневмоторакс;
- разрыв пищевода.

На основании детального сбора анамнеза и физикального осмотра у врача, как правило, складывается предварительное мнение о возможном диагнозе или группе заболеваний, способных вызвать подобную клиническую картину.

Кардиальная боль

В миокарде имеются механо- и хемочувствительные афферентные волокна [9, 10]. Важными причинами болей в сердце являются не только химические раздражители, но и механическое растяжение и деформация [11]. Чувствительные волокна идут от сердца к спинному мозгу через несколько сердечных нервов, 5 верхних ганглиев симпатической системы и 5 верхних дорсальных корешков спинного мозга. Через блуждающие нервы афферентные волокна достигают головного мозга [12].

Классическое описание «грудной жабы», получившей впоследствии название стенокардии, было дано в 1768 г. *Уильямом Геберденом* и до настоящего времени не потеряло своей актуальности. Так, для классической кардиальной (ангинозной) боли характерно развитие приступа давящей или сжимающей боли с максимальной интенсивностью за грудиной или вдоль левой парастернальной линии. Острый колющий характер боли, связь болевого синдрома с вдохом и положением тела существенно уменьшает вероятность ишемического генеза БГК [2]. Боль может иррадиировать в шею, нижнюю челюсть, плечо или внутреннюю поверхность одной или обеих рук. Как правило, триггерами БГК при ИБС служат физическая или эмоциональная нагрузка, реже прием пищи. При повторном воздействии указанных триггеров боль может рецидивировать, но ее интенсивность может варьироваться. Обычно боль уменьшается в течение 2–10 мин в покое и облегчается после приема нитроглицерина под язык [13, 14].

Проявлением острой ишемии миокарда является ОКС, характеризующийся необычным по длительности и/или силе ангинозным приступом. Он продолжается > 20 мин и, как правило, сопровождается гемодинамическими и вегетативными нарушениями и плохо купируется короткодействующими нитратами. Боль при ОКС схожа по локализации с болью при стенокардии, но гораздо более сильная по интенсивности, не уменьшается в покое или при приеме нитроглицерина, требует больших доз опиатов и сопровождается обильным потоотделением, тошнотой, одышкой и выраженной слабостью [13]. Однако острый инфаркт миокарда может быть безболевым [15], особенно у пациентов с сахарным диабетом [16].

Стенокардия Принцметала, или вариантная стенокардия, качественно и местами схожа с типичной, но проявляется в покое, а не во время физических нагрузок или при увеличении потребности миокарда в кислороде [17]. Предполагается, что при этой форме стенокардии возникает дисбаланс между поставкой кислорода в миокард и его потребностью, обусловленный сосудистым спазмом эпикардиальных коронарных артерий, который обычно усиливается и часто сочетается с атеросклерозом коронарных артерий.

Стресс-индуцированная КМТ, также известная как кардиомиопатия Такоцубо, может проявляться схожими клиническими признаками с ОКС, включая боль в груди, подобную стенокардии, ишемические изменения на электрокардиографии (ЭКГ) и повышение уровня сердечных биомаркеров. Однако отличительной чертой стресс-индуцированной КМТ является отсутствие обструктивного пораже-

ния коронарных артерий при проведении коронарографии.

Боль не всегда сопровождает ишемию миокарда, и многие ишемии, выявляемые посредством ЭКГ у пациентов со стабильной стенокардией, протекают бессимптомно («безболевая» ишемия) [18]. И наоборот, у многих пациентов с БГК, похожей на стенокардию, коронарный генез болевого синдрома не подтверждается при выполнении коронароангиографии [19, 20].

Кардиальная БГК может быть не только обусловлена ИБС, но и связана с клапанными пороками сердца, миокардитом, перикардитом и гипертрофической КМТ [21]. Наиболее часто БГК развивается у пациентов с аортальным стенозом. По характеру БГК у этих пациентов, как правило, соответствует типичному болевому синдрому при стенокардии напряжения. Увеличивает вероятность аортального стеноза наличие у пациентов помимо признаков стенокардии сопутствующей одышки и/или обморочных состояний. Пациенты со стенозом митрального клапана или стенозом легочной артерии существенно реже предъявляют жалобы на БГК [13].

При возникновении у пациента внезапной чрезвычайно сильной нестерпимой пульсирующей боли, часто описываемой как «разрывающая», «раздирающая», плохо купируемой нитроглицерином и наркотическими анальгетиками, необходимо исключить РАА. Боль при РАА часто иррадиирует в шею, горло, челюсть, живот и спину, зачастую мигрирует вдоль позвоночника.

Расслоение аорты сопровождается внезапно начавшейся чрезвычайно сильной болью. Ее можно описать как «разрывающую» или «раздирающую», она иррадиирует в шею, в горло, челюсть, спину или живот по мере распространения разрыва дистальнее места его возникновения [22]. Боль, похожая на боль при стенокардии, может быть вторичной при расслоении или любом другом заболевании аорты (сифилитический аортит, васкулит Такаясу), уменьшающем коронарный кровоток.

При легочной гипертензии возможно также появление давящей сжимающей боли за грудиной с иррадиацией в шею, верхние конечности, симулирующей БГК при ишемии миокарда. БГК при легочной гипертензии может быть острой (как например при массивной и множественной ТЭЛА) и хронической (идиопатическая легочная артериальная гипертензия, синдром Эйзенменгера и др.) [23]. Примерно половина пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией предъявляют жалобы на загрудинную боль [24].

При остром развитии легочной гипертензии на фоне массивной ТЭЛА развитие БГК может быть обусловлено острым растяжением легочных артерий и стимуляцией механорецепторов. ТЭЛА, как правило, характеризуется плевральным характером БГК в сочетании с остро возникшей одышкой, тахикардией [25]. При этом следует помнить, что БГК, сопровождающаяся выраженной одышкой, может наблюдаться помимо ТЭЛА при пневмотораксе, остром респираторном дистресс-синдроме и остром инфаркте миокарда, осложненном острой левожелудочковой сердечной недостаточностью.

При развитии легочной артериальной гипертензии БГК может быть обусловлена как ишемией правого желудочка, так и компрессией левой главной коронарной артерии дилатированным стволом легочной артерии [26, 27].

БГК является самой распространенной жалобой при интоксикации кокаином и обусловлена увеличением потребности миокарда в кислороде вследствие увеличения частоты сердечных сокращений, а также снижением доставки кислорода к миокарду из-за сужения эпикардиальных коронарных артерий. Обычно кокаин-индуцированная БГК начинается примерно через 60 мин после введения или ингаляции вещества и продолжается ≈ 120 мин. Чаще всего боль носит давящий характер и локализуется за грудиной, нередко сопровождается одышкой и потоотделением [28].

Боль в грудной клетке при респираторных заболеваниях

БГК, связанная с заболеваниями дыхательной системы, обусловлена раздражением рецепторов париетальной плевры, крупных дыхательных путей, грудной стенки, диафрагмы и средостения. Патологический процесс в легочной паренхиме и висцеральной плевре не вызывает болевого синдрома.

Боль, связанная с поражением трахеи, как правило, локализована в передних отделах грудной клетки (ретростернально) по средней линии протяженностью от уровня гортани до мечевидного отростка. Боль, обусловленная патологическим процессом в главных бронхах, обычно локализована на соответствующей стороне поражения сбоку от грудины или вдоль срединной линии на передней поверхности шеи. Возникающие ощущения описывают как саднение, жжение, реже как ноющую боль и дискомфорт, отмечается связь болевого синдрома с дыханием [29–31].

Наиболее часто БГК, появляющаяся при поражении трахеи и главных бронхов, связана с проявлением вирусного или бактериального трахеобронхита или существенно реже – со злокачественным новообразованием. Ее возникновение у таких пациентов обусловлено раздражением С-волокон в бронхах. В эксперименте боль в трахее купируется блокадой *n. vagus* или ваготомией [30].

Патологический процесс, затрагивающий верхние отделы париетальной плевры, вызывает боль в соответствующей части грудной клетки, а при вовлечении нижних отделов и диафрагмальной плевры болевой синдром может локализоваться в животе. При вовлечении в процесс центральных отделов диафрагмальной плевры боль может локализоваться в плече на стороне поражения [32].

О плевральном характере БГК следует думать в случаях усиления болевого синдрома при глубоком дыхании и кашле. При этом следует учитывать, что БГК такого типа возникает не только при широком спектре заболеваний органов дыхания, но и при болезнях опорно-двигательного аппарата, перикардите. Плевральная боль, как правило, усиливается при наклонах в здоровую сторону и уменьшается при положении пациента лежа на больном боку, а нервно-мышечная боль при межреберной невралгии усиливается при наклонах в больную сторону и уменьшается при положении пациента лежа на здоровом боку. При перикардите боль может усиливаться в горизонтальном положении, а уменьшаться в положении сидя с наклоном вперед.

БГК, ассоциированная с развитием плеврита, обусловлена трением листков плевры. Плевральная боль может быть локализована непосредственно в месте поражения, может быть отраженной. Боль чаще всего острая, но описывается также как тупая, жгучая, простреливающая, усиливается при глубоком вдохе, кашле и чихании и уменьшается при ограничении дыхательных движений. Любые движения туловища, такие как сгибание, наклон, поворот в кровати, обычно усиливают болевой синдром, поэтому пациенты предпочитают занимать позицию на больном боку, минимизируя движения грудной клетки. Плевральная боль может быть проявлением воспалительного процесса в полости плевры, в т. ч. туберкулезной этиологии, а также возникать при ТЭЛА и смешанных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ). Наличие у пациента с таким характером БГК лихорадки, общих симптомов интоксикации повышает вероятность инфекционного генеза плеврита [33, 34].

Стойкий болевой синдром может быть также связан с прорастанием рака в грудную клетку или развитием злокачественной мезотелиомы, особенно при наличии соответствующих ФР (контакта с асбестом, курения и др.) и анамнеза онкологического заболевания [35].

Острое начало плевральной БГК может быть проявлением спонтанного пневмоторакса и ТЭЛА, особенно при сопутствующих тахипноэ и одышке. Более постепенное, но все равно острое развитие БГК (от минут до нескольких часов) часто обусловлено развитием пневмонии (типично пневмококковой). Рецидивирующая острая плевральная БГК также позволяет заподозрить рецидивирующую ТЭЛА или наследственную средиземноморскую лихорадку. В то же время постепенное развитие БГК (в течение дней или недель), обычно в сочетании с симптомами хронического заболевания (субфебрильной лихорадкой, общей слабостью, потерей веса) заставляется склоняться в сторону туберкулеза легких или онкологического заболевания [36, 37].

Клинические проявления эмпиемы плевры часто неспецифичны и значительно варьируются в зависимости от тяжести патологического состояния, коморбидных заболеваний и проводимой медикаментозной терапии. При развитии эмпиемы у пациентов помимо болевого синдрома нередко, но не всегда развиваются стойкая лихорадка выше 38,8 °С, кашель, повышенная потливость, общая слабость и одышка. В то же время у ряда больных эмпиема может протекать подостро с такими клиническими проявлениями, как анорексия, слабость, потеря веса, субфебрильная лихорадка. У пациентов с эмпиемой и хроническими коморбидными заболеваниями, особенно находящихся на иммуносупрессивной терапии и терапии стероидами, может не быть лихорадки [38].

БГК в сочетании с одышкой, как правило, является наиболее частым симптомом пневмоторакса и пневмомедиастинума. Обычно при этих состояниях боль возникает внезапно, интенсивность болевого синдрома зависит от количества воздуха в плевральной полости и тяжести сопутствующего заболевания легких. Пневмоторакс (ненапряженный) может сопровождаться тахипноэ, асимметричным движением грудной клетки, отсутствием или ослаблением дыхания на пораженной стороне, тимпаническим звуком при перкуссии, тахикардией, парадоксальным пульсом. В то же время при небольшом количества воздуха в плевральной полости часто не бывает каких-либо клинических проявлений и изменений физикального статуса [39].

В ряде случаев пневмоторакс развивается у пациентов без предшествующей травмы и при отсутствии в анамнезе заболеваний легких, в таких случаях его обозначают как первичный спонтанный. Наиболее часто он возникает у пациентов молодого возраста (18–40 лет), высоких и худых, курильщиков с субклиническими изменениями в легочной паренхиме, определяемыми при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки [40].

Помимо БГК пневмомедиастинум часто сопровождается одышкой, лихорадкой, дисфонией, болью в горле и челюсти, подкожной эмфиземой.

Триггерными факторами для его развития служат выполнение маневра Вальсальвы, использование наркотических средств, сильная рвота, кашель и определенные виды физической активности (дайвинг, полеты и др.). У большинства пациентов с респираторными причинами БГК носит острый характер по типу плевритической или персистирующей, при это она четко локализована. Такое течение боли редко встречается при ССЗ, хотя следует иметь их в виду при связи БГК с физической нагрузкой и наличии факторов риска ИБС.

Кроме того, плевральная боль может быть атипичным проявлением и таких серьезных заболеваний, как инфаркт миокарда, диссекция аорты, разрыв пищевода, острый панкреатит [32].

При плевральной боли диагноз, как правило, основывается на анализе клинических симптомов и последующем дообследовании, которое на первом этапе включает проведение рентгенографии органов грудной клетки, ЭКГ, выявление биомаркеров вос-

паления (клинический анализ крови, анализ крови на С-реактивный белок), анализ крови на D-димер, исследование кислородного статуса (газовый состав артериальной крови). В дальнейшем по показаниям проводятся КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких, цитологическое исследование плевральной жидкости, исследование сывороточных биомаркеров системных заболеваний соединительной ткани [32]. Шум трения плевры является неспецифичным проявлением плеврита, независимо от этиологии патологического процесса [32].

Следует помнить, что БГК плеврального характера является частым симптомом ТЭЛА. В связи с этим крайне важно оценивать факторы риска развития ТЭЛА и другие клинические маркеры этого заболевания (одышка, тахикардия, синкопальные состояния, признаки тромбоза глубоких вен нижних конечностей и др.). Необходимо иметь в виду, что нормальные показатели SpO_2 и P_aO_2 не исключают диагноз ТЭЛА [32]. При рецидивирующей тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии также отмечаются рецидивирующая БГК, часто в сочетании с эпизодами одышки.

У молодых людей пневмония пневмококковой этиологии может проявляться острым началом плевральной БГК, однако, как правило, появлению боли предшествуют лихорадка и общие симптомы интоксикации (за несколько часов) [32].

БГК, связанная с инфильтрацией грудной стенки злокачественным новообразованием, нередко имеет ноющий характер, может мешать сну, зачастую не связана с актом дыхания. БГК при злокачественных новообразованиях возникает в следующих случаях: при раке легкого, метастатическом плеврите, мезотелиоме плевры, поражении ребер или грудины в случае миеломы или лейкемии. При этом следует иметь в виду, что при злокачественных заболеваниях с вовлечением грудной стенки обзорная рентгенография органов грудной клетки может оставаться нормальной. У пациентов с БГК при онкологических заболеваниях предпочтительны такие методы обследования, как мультиспиральная (МС) КТ органов грудной клетки и сцинтиграфия костей скелета [32].

Боль при перикардите по характеру также плевральная, возникает из-за распространения воспалительного процесса на париетальную плевру, прилегающую к перикарду. Как правило, она усиливается в горизонтальном положении и в положении лежа на левом боку, частично или полностью купируется, если человек сидит, наклоняется вперед или ложится на правый бок. Иррадиация в руки встречается редко. Хотя в перикарде не много ноцицепторов, они все же имеются в диафрагмальной части его париетального слоя и иннервируются чувствительными аксонами, проходящими в диафрагмальном нерве [41]. Стимуляция этих волокон вызывает боль, которая может быть острой, постоянной и распространяющейся по краям трапециевидных мышц. Утверждается, что она характерна для перикардита, поскольку другие заболевания редко вызывают дискомфорт в этой области [13].

Трение перикарда, указывающее на наличие перикардита, более распространено, чем перикардиальная боль, в первые дни после острого инфаркта миокарда или при обострении уремии [13, 42]. Другими причинами перикардита, сопровождающегося болями, являются инфекции [43] и системные заболевания соединительной ткани (например, системная красная волчанка). Перикардит, сопровождающийся лихорадкой, также может развиться после операции на открытом сердце (посткардиотомический синдром) и после инфаркта миокарда (синдром Дресслера) [44]. БГК при перикардите может сопровождаться шумом трения перикарда, характерными изменениями по данным ЭКГ и наличием малого выпота в полости перикарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) [32].

Боль в грудной клетке, имеющая нейромышечную природу

Скелетно-мышечная БГК может быть обусловлена остеохондрозом, артритом плечевого сустава, суставов спины, переломом ребер или костохондритом (синдромом Титце), часто возникающим после вирусных инфекций. В перечисленных случаях одним из характерных признаков является связь болевого синдрома с изменением положения тела.

БГК по типу межреберной невралгии, связанная с невритом или радикулитом межреберных нервов, по характеру обычно поверхностная, острая, пронзающая, похожая на удар электрическим током. Она усиливается при глубоком вдохе, кашле и чихании, однако, в отличие от боли плеврального характера, не усугубляется при обычном дыхании. Пациентов с таким видом БГК отличает и наличие гипералгезии или анестезии соответствующего участка кожи.

У ряда пациентов с признаками межреберного неврита/радикулита спустя 2–3 дня с начала болезни появляется характерная для *Herpes zoster* мелковезикулярная сыпь на соответствующем дерматоме. Также болезненный радикулит может быть ранним признаком болезни Лайма [45].

При костохондрите БГК четко не ассоциирована с движением туловища и дыханием пациента или же связь минимальна. На осмотре обычно определяется болезненность при пальпации костохондральных сочленений, иногда – покраснение, припухлость и увеличение в размерах реберных хрящей. Наиболее частая локализация костохондрита – хрящи II, III и IV ребра [46].

Фибромиалгия, фиброзит и другие СЗСТ, такие как анкилозирующий спондилит, являются известными причинами боли и дискомфорта в грудной клетке [47–49].

Острое или хроническое воспаление мечевидного отростка (ксифодиния) и поверхностный тромбофлебит подкожных вен грудной клетки (синдром

Мондоро) также выступают редкими причинами развития БГК [50].

Повреждение ребер (перелом) и мышц грудной стенки (напряжение, разрыв или гематома) часто сопровождается локальной БГК. В данном случае связь боли с травмой не всегда очевидна, но следует учитывать, что причина может заключаться и в не очень значительных событиях – например, в приступе надсадного кашля [45].

Наличие в анамнезе недавней травмы, респираторной инфекции, кашлевого синдрома увеличивает вероятность наличия у пациента скелетно-мышечной боли. Болезненность при пальпации грудной стенки не всегда свидетельствует о доброкачественной скелетно-мышечной патологии и может появляться у пациентов с онкологическими заболеваниями при прорастании грудной стенки, а иногда – при инфаркте легкого [32].

Боль в грудной клетке при заболеваниях желудочного-кишечного тракта

Среди гастроинтестинальных причин БГК выделяют ГЭРБ, нарушение моторики пищевода, гастрит или язвенную болезнь. БГК, сопровождающаяся острыми болями и вздутием в животе, может быть признаком такого жизнеугрожающего осложнения, как разрыв пищевода. Среди амбулаторных пациентов 10–20% жалоб на БГК приходится на случаи заболеваний ЖКТ [51].

БГК, связанная с заболеваниями ЖКТ, имеет следующие характерные признаки: для нее характерны четкие анамнестические указания на пищевые погрешности; она носит режущий, колющий, реже – опоясывающий характер; в ряде случаев усиливается в положении лежа (ГЭРБ); сопровождается целым рядом сопутствующих симптомов, в т. ч. диспепсией; купируется приемом обезболивающих и спазмолитических средств, антацидов и других препаратов для лечения заболеваний ЖКТ.

БГК, связанная с гастроинтенстинальными причинами, обусловлена стимуляцией хеморецепторов кислотным и гиперосмолярным содержимым (рефлюкс), механорецепторов за счет спазма или растяжения гладких мышц пищевода или терморецепторов (горячая жидкость). У ряда пациентов встречается повышенная чувствительность данных рецепторов к нормальным стимулам [52].

БГК может возникать из-за рефлюкса (наиболее часто встречающаяся причина эзофагеальных болей в грудной клетке) либо из-за нарушений моторики пищевода, таких как диффузный эзофагеальный спазм, ахалазия, гиперреактивный нижний пищеводный сфинктер или сегментарный спазм пищевода (нарушение моторики с высоким перистальтическим давлением) [53–55].

БГК при ГЭРБ обычно описывается больными как давящая, сжимающая; зачастую она локализована ретростернально и может иррадиировать в горло, шею, верхние конечности. Продолжительность при этом составляет минуты или часы. Нередко боль возникает после еды или ночью и усиливается при стрессе; в зависимости от тяжести проходит либо спонтанно, либо под воздействием антацидов [13]. БГК при ГЭРБ часто ассоциируется с изжогой, одинофагией или дисфагией.

Наконец, другие заболевания ЖКТ, такие как холецистит, пептическая язва и острый панкреатит, могут сопровождаться болью, которая ощущается в нижней части грудной клетки [41].

При подозрении на БГК, обусловленную заболеванием пищевода, показано проведение эндоскопического исследования. В случае если БГК сопровождается такими симптомами и признаками, как дисфагия, одинофагия, желудочно-кишечное кровотечение, железодефицитная анемия, потеря веса и рецидивирующая рвота, в кратчайшие сроки должна быть проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) [56]. При противоречивых данных возможна эмпирическая терапия ГЭРБ, а также суточная pH-метрия.

Обследование пациентов с болью в грудной клетке

Для проведения дальнейшей дифференциальной диагностики и уточнения клинического диагноза врач может использовать широкий арсенал средств лабораторной и инструментальной диагностики.

К ним относятся:

- общий развернутый клинический анализ крови (при необходимости – проведение коагулологического исследования);
- биохимический анализ крови (сердечные тропонины, С-реактивный белок, билирубин и трансаминазы, креатинфосфокиназа (КФК) и МВ-фракция КФК, лактат, кислотно-основное состояние, D-димер, липидный профиль, глюкоза и др.);
- электрофизиологические методы (ЭКГ, электромиография, стресс-тесты);
- методы имидж-диагностики (ЭхоКГ в сочетании с допплеровским исследованием или без него, ультразвуковое исследование, рентгенография, МСКТ, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография);
- эндоскопические исследования (ЭГДС с контрастированием или без него);
- радионуклидные исследования (сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная КТ);
- ангиографические исследования (коронароангиография, ангиопульмонография и др.).

Ввиду обширного спектра заболеваний, сопровождающихся БГК, диагностический алгоритм представляется достаточно сложным.

Многие исследователи предлагают брать за основу критерий наличия в анамнезе пациента ССЗ или их высокого риска [57].

Американская кардиологическая ассоциация (*American Heart Association* – AHA) в 2021 г. пред-

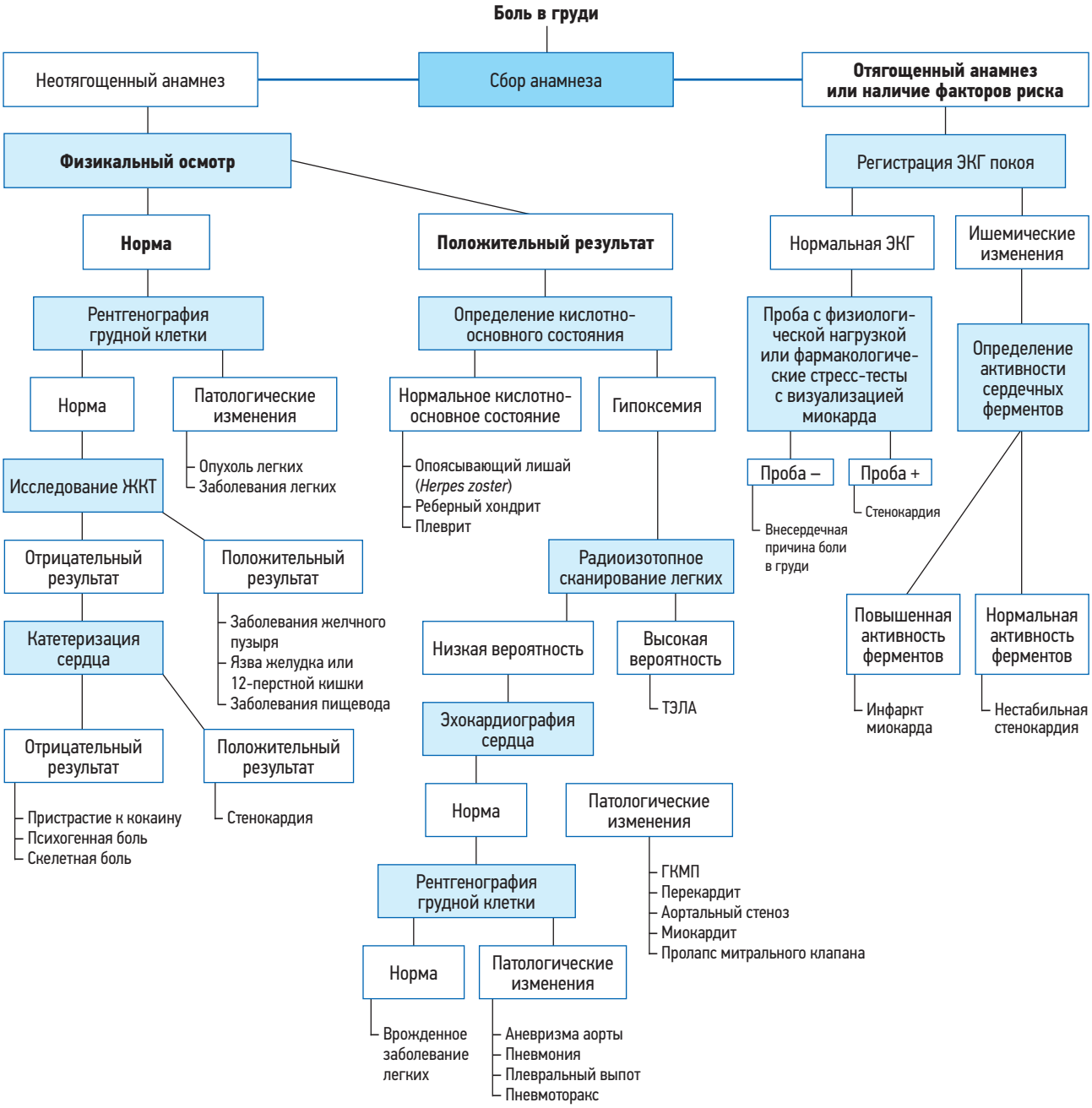


Рис. 3. Диагностический алгоритм при боли в грудной клетке
Примечание: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; ЭКГ – электрокардиограмма; «–» – отрицательная проба; «+» – положительная проба.

ложила следующий диагностический алгоритм для БГК [2], основанный на оценке различного уровня ФР ИБС (рис. 3).

Учитывая большое разнообразие причин возникновения БГК, многие из которых являются жизнеугрожающими, клиницистам необходимо уделять особое внимание тщательному сбору анамнеза, физикальному осмотру и комплексному обследованию пациентов с данным синдромом.

Литература

1. Schappert SM. National Hospital Ambulatory Medical Survey: 1992 emergency department summary. Data from the National Health Survey. Vital Health Stat. 1997; 13: 1-15.

2. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2021; 144: e368–e454. doi: 10.1161/CIR.0000000000001029.

3. Здравоохранение в России. 2021: Стат. сб. / Росстат. – М., 2021.

4. Бофанова Н.С., Масаева Р.Р., Вербицкая О.С. и др. Хроническая боль в Международной класси-

фикации болезней 11-го пересмотра. Российский журнал боли 2021; 19(1): 36–39. doi: https://doi.org/10.17116/pain20211901136.

5. Raja SN, Carr DB, Cohen M et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Pain 2020; 161(9): 1976–1982. doi: https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939.

6. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В. и др. Новое определение боли Международной ассоциации по изучению боли. Российский журнал боли 2020; 18(4): 5–7. doi: https://doi.org/10.17116/pain2020180415.

7. Isagulyan ED, Makashova ES, Myasnikova LK et al. Psychogenic (nociplastic) pain: Current state of diagnosis, treatment options, and potentials of neurosurgical management. Prog Brain Res. 2022; 272(1): 105–123. doi: 10.1016/bs.pbr.2022.03.008. Epub 2022 May 18. PMID: 35667797.

8. Неотложная помощь. Спутанность сознания и кома. РМЖ. 1997; 14: 16.

9. Cervero F. Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain. Physiol Rev. 1994; 74(1): 95–138. doi: 10.1152/physrev.1994.74.1.95.

10. Foreman RD. Organization of the spinothalamic tract as a relay for cardiopulmonary sympathetic afferent fiber activity. Prog Sens Physiol. 1989; 9: 2–51.

11. Crea F, Gaspardone A. New look to an old symptom: angina pectoris. Circulation 1997; 96(10): 3766–3773. doi: 10.1161/01.cir.96.10.3766.

12. Malliani A, Lombardi F, Pagani M. Sensory innervation of the heart. Prog Brain Res. 1986;67:39-48. doi: 10.1016/s0079-6123(08)62755-7.

13. Donat WE. Chest pain cardiac and noncardiac causes. Clin Chest Med. 1987; 8: 241–252. PMID: 3304814.

14. Campbell J, King SB, Douglas JS et al. Prevalence and distribution of disease in patients catheterized for suspected coronary disease. In: King SB, Douglas JS, eds. Coronary Arteriography and Angioplasty. New York: McGraw-Hill; 1985. 365.

15. Myrtek M, Fichtler A, König K et al. Differences between patients with asymptomatic and symptomatic myocardial infarction: the relevance of psychological factors. Eur Heart J. 1994; 15(3): 311–317. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060496.

16. Rutter MK, McComb JM, Brady S, Marshall SM. Silent myocardial ischemia and microalbuminuria in asymptomatic subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Cardiol. 1999; 83(1): 27–31. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00777-2.

17. Mayer S, Hillis LD. Prinzmetal's variant angina. Clin Cardiol. 1998 Apr;21(4):243-6. doi: 10.1002/clc.4960210403.

18. Lambert CR. Pathophysiology of stable angina pectoris. Cardiol Clin. 1991; 9: 1–10. PMID: 2029697.

19. Kaski JC. Chest pain and normal coronary arteriograms: role of "microvascular spasm. Lancet 1998; 351: 1144–1145. doi: 10.1016/S0140-6736(98)22016-2.

20. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K et al. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. Lancet 1998; 351(9110): 1165–1169. doi: 10.1016/S0140-6736(97)07329-7.

21. Shirey EK, Proudfit WL, Hawk WA. Primary myocardial disease: cor- relation with clinical findings, angiographic, and biopsy diagnosis: follow-up of 139 patients. Am Heart J. 1980; 99: 198–207. doi: 10.1016/0002-8703(80)90766-8.

22. Eagle KA, DeSanctis RW. Aortic dissection. Curr Probl Cardiol. 1989 May; 14(5): 225–278. doi: 10.1016/s0146-2806(89)80010-6.

23. Viar WN, Harrison TR. Chest pain in association with pulmonary hypertension: its similarity to the pain of coronary disease. Circulation 1952; 5(1): 1–11. doi: 10.1161/01.cir.5.1.1.

24. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Intern Med. 1987; 107(2): 216–223. doi: 10.7326/0003-4819-107-2-216.

25. Bell WR, Simon TL, DeMets DL. The clinical features of submassive and massive pulmonary emboli. Am J Med. 1977; 62(3): 355–360. doi: 10.1016/0002-9343(77)90832-4.

26. Rubin LJ. Pathology and pathophysiology of primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol. 1995; 75(3): 51A–54A. doi: 10.1016/s0002-9149(99)80383-x.

27. Patrat JF, Jondeau G, Dubourg O et al. Left main coronary artery compression during primary pulmonary hypertension. Chest 1997; 112(3): 842–843. doi: 10.1378/chest.112.3.842.

28. Pitts WR, Lange RA, Cigarroa JE et al. Cocaine-induced myocardial ischemia and infarction: pathophysiology, recognition, and management. Prog Cardiovasc Dis. 1997; 40: 65–76. doi: 10.1016/s0033-0620(97)80023-0.

29. Morton DR, Klassen KP, Curtis GM. The clinical physiology of the human bronchi. I. Pain of tracheobronchial origin. Surgery1950; 28: 699–704. PMID: 14782104.

30. Guz A. Respiratory sensations in man. Br Med Bull. 1977 May;33(2):175-7. doi:10.1093/oxfordjournals.bmb.a071419.

31. Morton DR, Klassen KP, Curtis GM. The clinical physiology of the human bronchi. II. The effect of vagus section upon pain of tracheo-bronchial origin. Surgery 1951;30:800–809. PMID: 14913411.

32. Chapman SJ, Robinson GV, Shrimanker R et al. Oxford handbook of respiratory medicine. 4th edition. Oxford Medical Handbooks, 2021.

33. Karkhanis V, Joshi J. Pleural effusion: diagnosis, treatment, and management. Open Access Emerg Med. 2012;4:31–52. doi:10.2147 /oaem.s29942

34. Light RW. Clinical manifestations and useful tests. In: Light RW, ed. Pleural Disease. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:73–108.

35. Thomas R, Francis R, Davies H, Lee Y. Interventional therapies for malignant pleural effusions: the present and the future. Respirology 2014; 19(6): 809–822. doi:10.1111/resp.12328.

36. Manganelli D, Palla A, Donnamaria V, Giuntini C. Clinical features of pulmonary embolism. Doubts and certainties. Chest 1995; 107 (1 Suppl): 25S-32S. doi:10.1378/chest.107.1_supplement.25s.

37. Livneh A, Langevitz P, Pras M. Pulmonary associations in familial Mediterranean fever. Curr Opin Pulm Med. 1999; 5: 326–331. doi: 10.1097/00063198-199909000-00011.

38. Ward M. Empyema and abscess pneumonia: background, pathophysiology, epidemiology. Emedicinemedscapecom. 2015. Available at: https:// emedicine.medscape.com/article/807499-overview#a5. [Accessed June 17, 2018]

39. Carolan P. Pneumomediastinum clinical presentation: history, physical, causes. Emedicinemedscapecom. 2017. Available at: https://emedicine .medscape.com/article/1003409-clinical. [Accessed June 17, 2018].

40. Daley B. Pneumothorax: practice essentials, background, anatomy. Emedicinemedscapecom. 2017. Available at: https://emedicine.medscape.com / article/424547-overview#a2. [Accessed: June 17, 2018].

41. Schneider RR, Seckler SG. Evaluation of acute chest pain. Med Clin North Am. 1981; 65: 53–66.

42. Gregoratos G. Pericardial involvement in acute myocardial infarction. Cardiol Clin. 1990; 8(4): 601–608. PMID: 2249214.

43. Brook I, Frazier EH. Microbiology of acute purulent pericarditis: a 12-year experience in a military hospital. Arch Intern Med. 1996; 156:1857–1860. PMID: 8790081.

44. Prince SE, Cunha BA. Postpericardiotomy syndrome. Heart Lung 1997; 26(2): 165–168. doi: 10.1016/s0147-9563(97)90077-7.

45. Halperin JJ. Nervous system Lyme disease. J Neurol Sci. 1998; 153: 182–191. doi: 10.1016/s0022-510x(97)00290-6.

46. Kamel M, Kotob H. Ultrasonographic assessment of local steroid injection in Tietze's syndrome. Br J Rheumatol. 1997; 36: 547–550. doi: 10.1093/rheumatology/36.5.547.

47. Epstein SE, Gerber LH, Borer JS. Chest wall syndrome. JAMA. 1977; 241: 2793–2797. doi: 10.1001/jama.241.26.2793.

48. Wise CM. Chest wall syndromes (editorial). Curr Opin Rheumatol. 1994; 6: 197–202. doi: 10.1097/00002281-199403000-00014.

49. Fruergaard P, Launbjerg J, Hesse B et al. The diagnosis of patients admitted with acute chest pain but without myocardial infarction. Eur Heart J. 1996; 17: 1028–1034. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014998.

50. Alberti P, Antoci G, Rivadossi F et al. La sindrome di Mondor. Considerazioni sull'etiopatogenesi e contributo casistico [Mondor syndrome. Etiopathogenesis and case report]. Minerva Ginecol. 1992; 44(10): 541–544. Italian. PMID: 1461559.

51. Klinkman MS, Stevens D, Gorenflo DW. Episodes of care for chest pain: a preliminary report from MIRNET. Michigan Research Network. J Fam Pract. 1994; 38(4): 345–352. PMID: 8163958.

52. Christensen J. Origin of sensation in the esophagus. Am J Physiol. 1984; 246: G221–G225. doi: 10.1152/ajpgi.1984.246.3.G221.

53. Richter JE. Gastroesophageal reflux as a cause of chest pain. Med Clin North Am. 1991; 75: 1065–1080. doi: 10.1016/s0025-7125(16)30399-6.

54. Pasricha PJ. Noncardiac chest pain: from nutcrackers to nociceptors. Gastroenterology. 1997; 112: 309–310. doi: 10.1016/s0016-5085(97)70252-x.

55. Yamasaki T1, Fass R. Noncardiac chest pain: diagnosis and management. Curr Opin Gastroenterol. 2017; 33(4): 293–300. doi: 10.1097/MOG.0000000000000374.

56. Richter JE. Typical and atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. The role of esophageal testing in diagnosis and management. Gastroenterol Clin North Am. 1996; 25: 75–102. doi: 10.1016/s0889-8553(05)70366-6.

57. Broaddus V.C., Ernst J.D., King T.E. (Jr.) et al. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 2-Volume Set. 7th Edition. Elsevier, 2022. 521–531.

Информация об авторах

Солдатов Дмитрий Германович – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел: (499) 780-08-50; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-5618-5671*)

Трушенко Наталья Владимировна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-0685-4133*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-586-598

ГЛАВА 4. ЛИХОРАДОЧНЫЙ СИНДРОМ

И.А. Баранова

CHAPTER 4. FEVER SYNDROME

Irina A. Baranova

Повышение температуры тела – одна из наиболее распространенных жалоб пациентов, обращающихся к врачу. Достаточно часто лихорадка сопровождает заболевания инфекционной природы, однако не стоит забывать и о неинфекционных причинах, среди которых аутоиммунные заболевания, лекарственное воздействие, злокачественные новообразования и пр. Их несвоевременная диагностика является основной ошибкой клинициста, так же как и необоснованное исключение инфекции при отсутствии повышения температуры тела. В рамках главы невозможно описать все заболевания терапевтического профиля, вызывающие лихорадку. Поэтому здесь обсуждаются только основные виды патологии, относящиеся к респираторной медицине.

Общие сведения

Нормальная температура тела контролируется центром терморегуляции, расположенным в переднем гипоталамусе. Благодаря ему поддерживается необходимый баланс между избыточным образованием тепла (в результате метаболической активности в мышцах и печени) и его потерями (через кожу и легкие). Однако при неблагоприятных условиях окружающей среды человеку необходимо надевать одежду и находиться в помещении, чтобы поддерживать узкие суточные колебания температуры тела. В определенной степени она зависит от условий окружающей среды (температуры воздуха, его влажности и скорости движения), интенсивности физической активности, одежды, чистоты и влажности кожных покровов и т. д.

История термометрии начинается с работ *Герона Александрийского* (I в. до н. э.). Созданный им прибор представлял собой стеклянный сосуд с водяным столбиком, который смещался при нагревании [1]. Считается, что, изучая его работы, *Галилео Галилей* впервые создал аналог современного термометра, но не оставил собственного письменного свидетельства об этом. Большой вклад в развитие термометрии внесли *Санторио Санкториус*, *Гийом Амонтон*, *Даниель Габриель Фаренгейт*, *Исаак Ньютон*, *Андерс Цельсий*. Использование термометра в медицине связывают с *Германом Бургаве*, *Герардом ван Свитеном*, *Антоном де Гаеном* и *Джорджем Мартином* [2]. Термометрия стала общепринятым методом исследования благодаря работам *Карла Вундерлиха* (*Carl Wunderlich*) в 1868 г. [3]. С помощью инструмента длиною в 1 фут, выполнявшего измерение в течение 20 мин, он записал более 1 млн данных. Благодаря этой работе был сделан вывод о том, что температура тела здорового человека в аксиллярной области находится в диапазоне 36,3–37,5 °C (в среднем – 37,0 °C) [2].

Показатели температуры тела в различных отделах тела различаются. Периферические методы ее измерения (например, в подмышечной области, во рту) не столь точны, но более практичны, чем центральные (катетеризация легочной артерии, мочевого пузыря; пищеводная или ректальная термометрия).

Наиболее точным методом оценки является измерение ректальной температуры, в норме она составляет 37,2–37,7 °C. В ротовой полости температура ниже на 0,5–0,6 °C и может опускаться еще при употреблении перед исследованием холодных напитков, дыхании через рот, гипервентиляции. В норме температура в полости рта составляет 35,3–37,7 °C при среднем значении 36,7 °C. При измерении в подмышечной впадине температура тела колеблется в пределах 36,0–37,1 °C, она несколько ниже на коже шеи, лица, туловища, еще меньше – на коже кистей рук и стоп, самая низкая – на коже пальцев ног. Пластиковые полоски с термокристаллами или инфракрасные устройства для измерения температуры кожи лба применяются при скрининге, особенно в общественных местах, но не являются чувствительными и точными методами оценки [3, 4].

Вариабельность нормальной температуры тела в течение суток обычно составляет 0,5 °C: она ниже ранним утром и выше – вечером. У здорового человека небольшое повышение температуры возможно после еды, при эмоциональном напряжении, физической работе. У лиц, выздоравливающих после воспалительных заболеваний, разница температуры в течение дня может быть больше – около 1,0 °C [4].

Необходимо учитывать возрастные особенности нормальной температуры тела. У младенцев и детей младшего возраста температура обычно выше, чем у более старших детей и взрослых. Это связано с более высокими показателями отношения пло-

щади поверхности к массе тела, а также скорости метаболизма. У новорожденных (от 0 до 28 дней) средняя нормальная ректальная температура составляет обычно 37,5 °С при верхней границе нормальных значений 38 °С. В раннем детском возрасте отмечается особая неустойчивость температуры тела с большими колебаниями при различных состояниях, в т. ч. физиологических [5]. У менструирующих женщин утренняя температура зависит от фазы менструального цикла: в первые 2 нед. она ниже, затем повышается на ≈ 0,6 °С во время овуляции и сохраняется на этом уровня до начала менструации. У лиц пожилого и старческого возраста температура тела может быть несколько ниже, чем у взрослых молодого и среднего возраста; также может нарушаться способность к ее повышению при патологических состояниях (в т. ч. при тяжелых инфекциях) [4].

Термины «лихорадка» и «гипертермия» не являются синонимами. Лихорадка — это аномальное повышение температуры тела, возникающее как часть специфической биологической реакции, которая опосредуется и контролируется центральной нервной системой. При гипертермии, которая представляет собой аномальное повышение температуры тела, не связанное с центром терморегуляции в гипоталамусе, нарушение нормального гомеостаза приводит к накоплению тепла, превышающего теплоотдачу. Гипертермия возникает, например, при высокой температуре окружающей среды, воздействии лекарственных препаратов. Лихорадка может длиться долго, гипертермия быстро приводит к смерти человека. Антипиретики эффективны при лихорадке, но не при гипертермии, когда требуются физические методы снижения температуры тела [4, 6].

Патофизиология лихорадки

При лихорадке происходит смещение под действием пирогенов «установочной точки» центра терморегуляции гипоталамуса на более высокий уровень (см. рисунок).

Пирогены подразделяют по механизму действия на первичные и вторичные. Первичный пироген – это этиологический фактор развития лихорадки, а вторичный – основное звено патогенеза лихорадки.

Первичные пирогены могут быть инфекционного и неинфекционного происхождения. Поэтому в зависимости от этиологического фактора выделяют инфекционную и неинфекционную лихорадку.

К инфекционным пирогенам относят микробы или их токсины. Классическим примером экзогенных пирогенов являются липополисахариды грамотрицательных бактерий (обычно называемые эндотоксинами). Грамположительные микроорганизмы образуют другие сильнодействующие пирогены. Наиболее изучен токсин *Staphylococcus aureus*, который вызывает токсический шок (*toxic shock syndrome toxin* – TSST-1). Экзотоксины стрептококков группы А действуют как прямые токсины, но также являются суперантигенами. Суперантигены взаимодействуют с главным

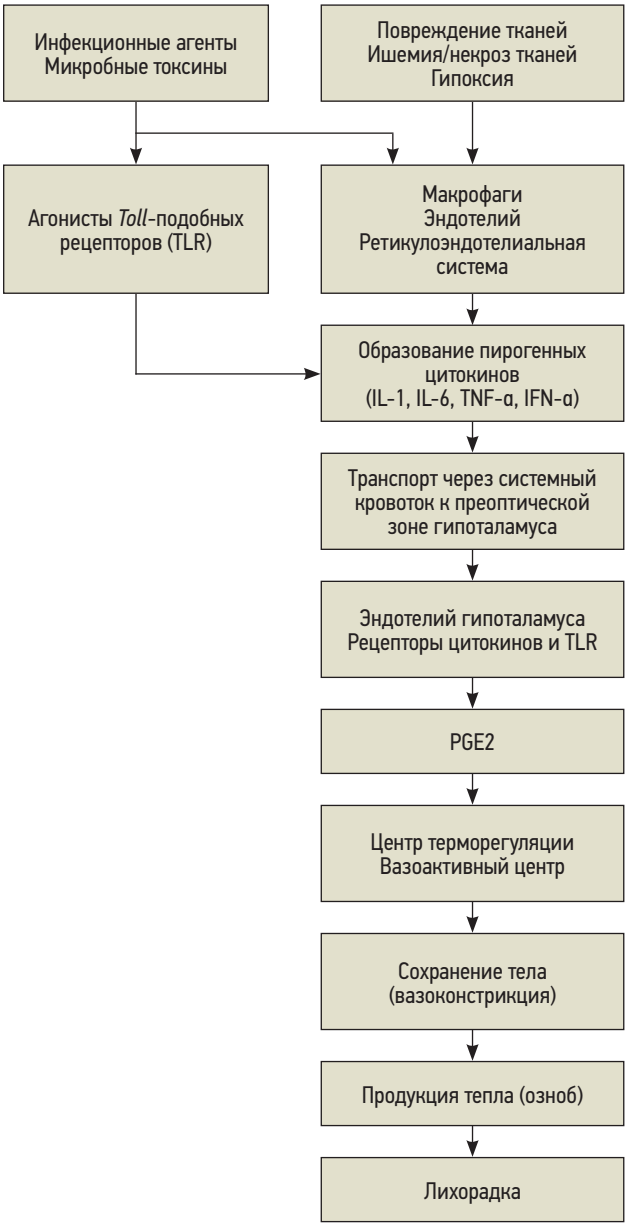


Рисунок. Патофизиология лихорадки (по Ward M.A., 2022 [1])
Примечание: IL –интерлейкин; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; IFN-α – интерферон-α.

комплексом гистосовместимости II и рядом субпопуляций Т-клеток с высвобождением пирогенных цитокинов [4]. Вирусы индуцируют образование вторичных цитокинов, инфицируя клетки [7].

К неинфекционным экзогенным пирогенам относятся продукты распада нормальных и патологически измененных тканей, иммунные комплексы, фрагменты комплемента. Неинфекционная лихорадка наблюдается:

- при некрозе тканей (например, при инфаркте миокарда);
- асептическом воспалительном процессе (например, при панкреатите);
- злокачественных опухолях;
- аллергических заболеваниях;
- аутоиммунных заболеваниях и пр.

Действие первичных пирогенов опосредуется через образование вторичных эндогенных пирогенов, называемых также «пирогенными цитокинами». Наиболее известны интерлейкин (IL)-1, IL-6, фактор некроза опухоли-α (TNF-α), цилиарный нейротрофический фактор, интерферон-α (IFN-α). Их источниками, в первую очередь, являются моноциты, нейтрофилы и лимфоциты, хотя и другие клетки могут синтезировать пирогенные цитокины [7].

Попадая в кровоток, эндогенные пирогены способствуют образованию простагландина E2 (PgE2) в эндотелиальных клетках сети капилляров, окружающих центры терморегуляции в преоптической области и переднем гипоталамусе. Под влиянием PgE2 происходит смещение установочной точки центра терморегуляции на более высокий уровень. Нередко области гипоталамуса, контролирующие температуру тела человека, сравнивают с термостатом, поддерживающим определенную температуру в доме. Подобно тому как термостат можно настроить на более высокий уровень обогрева помещения, смещение установочной точки терморегуляции в гипоталамусе приводит к повышению температуры тела [4]. Преоптическая зона гипоталамуса также контролирует другие терморегуляторные реакции организма, включая спазм кожных сосудов, «несократительный» термогенез в бурой жировой ткани и «сократительный» термогенез в скелетных мышцах [3]. В результате спазма сосудов кожи кровь отводится с периферии к внутренним органам, существенно уменьшаются потери тепла через кожу, человеку становится холодно. В попытке согреться он использует дополнительную одежду, одеяла и пледы, ищет теплое место в доме, снижает активность, что также способствует увеличению температуры тела. Кроме того, повысить температуру тела помогает и термогенез бурого жира (т. н. несократительный (адаптивный) термогенез). Эволюционное значение бурой жировой ткани связано с образованием тепла и защитой от гипотермии, что особенно необходимо в младенческом возрасте. В организме новорожденных детей бурый жир составляет до 5% массы тела, у взрослого человека его количество незначительно. «Сократительный» термогенез способствует выработке тепла скелетными мышцами. Также увеличивается теплопродукция в печени [4]. Анорексия, связанная с лихорадкой, также опосредована выработкой простагландинов [3]. Пирогенные цитокины способствуют продукции PgE2 не только в гипоталамусе, но и в периферических тканях, что приводит к появлению неспецифической миалгии и артралгии, часто сопровождающих лихорадку [4].

Процессы сохранения тепла (вазоконстрикция), теплопродукции (несократительный и сократительный термогенезы, усиление метаболической активности), изменение поведения человека продолжаются до тех пор, пока температура крови, омывающей нейроны гипоталамуса, не будет соответствовать новым параметрам установочной точки терморегуляции. При их достижении центр терморегуляции станет поддерживать эту высокую температуру тела так, как ранее поддерживал ее на нормальном уровне: механизмы уравновешивания процессов теплоотдачи и теплопродукции при лихорадке и афебрильном состоянии одинаковы.

При снижении концентрации эндогенных пирогенов или при использовании жаропонижающих средств установочная точка терморегуляции гипоталамуса снижается, ускоряются процессы потери тепла за счет расширения сосудов и потоотделения. В это время также меняется поведение человека: он снимает теплую одежду. Потеря тепла продолжается до тех пор, пока температура крови, омывающая гипоталамус, не сравняется с новой заданной температурой установочной точки терморегуляции [4].

Таким образом, лихорадочный процесс всегда протекает в 3 стадии.

На 1-й стадии (*stadium incrementi*) температура тела повышается. Продукция тепла превышает его отдачу. Теплопродукция увеличивается в результате активации обмена веществ в мышцах на фоне их повышенного тонуса и мышечной дрожи. Теплоотдача ограничивается сужением периферических сосудов, торможением потоотделения, сокращением мышц волосяных луковиц. Пациенту становится холодно. Клиническими признаками этой стадии являются озноб, сухость и бледность кожных покровов, появление «гусиной кожи».

На 2-й стадии лихорадки (*stadium fastigii*) температура тела держится некоторое время на повышенном уровне. При этом увеличивается теплоотдача, и дальнейшего повышения температуры тела не происходит. Включение теплоотдачи осуществляется благодаря расширению периферических сосудов. Бледность кожных покровов сменяется их гиперемией, кожа становится горячей на ощупь, возникает чувство жара.

После прекращения действия пирогенов «установочная точка» центра терморегуляции снижается, температура тела уменьшается – это 3-я стадия лихорадки (*stadium decrementi*). Накопившееся в организме тепло выводится за счет расширения кожных сосудов, обильного потоотделения и частого дыхания. Снижение температуры тела может быть постепенным, литическим (несколько суток) или быстрым, критическим (несколько часов). В последнем случае оно сопровождается резким расширением сосудов, и, если это сочетается с интоксикацией, возможно резкое снижение артериального давления.

Оценка лихорадки врачом

Проводя опрос и обследование пациента, врач должен задаться следующими основными вопросами:

1. Какова причина лихорадки?
2. Насколько тяжелое состояние у больного?

Тревожными признаками, сопровождающими лихорадку, являются:
- изменение психического статуса;
- гипотензия;
- одышка;
- тахикардия и тахопноэ;
- головная боль, ригидность шеи или оба явления;
- петехиальная сыпь;
- очень высокая (> 40 °С) температура тела.

У ослабленных пожилых людей лихорадка отсутствует в 30–50% случаев даже при наличии серьезных инфекций, таких как пневмония и эндокардит [8, 9], что может привести к задержке диагностики у таких пациентов, изначально подверженных риску повышенной заболеваемости и смертности из-за инфекции.

В клинических рекомендациях Американского общества инфекционистов определены следующие критерии лихорадки и симптомы/признаки, позволяющие предположить инфекционный процесс у пожилых людей, находящихся в учреждениях длительного ухода [10]:
- снижение функционального статуса – вновь возникшие или резко прогрессирующие признаки, такие как спутанность сознания, недержание мочи, падения, снижение физической активности и потребления пищи, отказ от сотрудничества с медицинским персоналом;
- характеристики лихорадки:
  - однократная температура полости рта > 37,8 °С;
  - постоянная температура полости рта > 37,2 °С или ректальная температура > 37,5 °С;
  - повышение температуры более чем на 1,1 °С от обычных значений.

В большинстве случаев диагностика основного заболевания не представляет труда, однако некоторые причины лихорадки требуют скрупулезного поиска, и диагноз поначалу не ясен (т. н. лихорадка неясного генеза). Не ставя цель осветить все причины лихорадки, остановимся на тех, которые представляют некоторые трудности.

Инфекционные причины лихорадки

Для острого бронхита и обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), как правило, не характерно повышение температуры тела. Напротив, типичная клиника внебольничной пневмонии обычно характеризуется остро возникшей лихорадкой с температурой > 38 °С в начале заболевания. Исключения возможны, как было указано ранее, среди пациентов пожилого и старческого возраста, а также у иммунокомпрометированных больных (например, получающих иммуносупрессанты). Определенные трудности в ведении пациентов с пневмонией возникают, если лихорадка не снижается на фоне стандартной антибактериальной терапии. В качестве примера можно привести виды атипичной пневмонии, вызванные внутриклеточными возбудителями (*Legionella spp., Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae*). В этих случаях клиническая картина порой не отличается от «типичной» пневмонии и рентгенологические изменения неспецифичны. На амбулаторном этапе часто применяют β-лактамные антибиотики как антибиотики 1-го ряда, которые не оказывают должного эффекта. Отсутствие клинического улучшения заставляет врачей искать причины неудачи. Основой диагностики являются экспресс-тест по выявлению легионеллезной антигенурии, молекулярно-биологические исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления некультивируемых/трудно культивируемых возбудителей, иммуносерологические исследования (определение антител классов M, G (IgM, IgG) к возбудителю в крови) [11]. Однако их выполнение требует времени, и они имеют высокую стоимость.

Пациенты с бронхоэктазами предрасположены к рецидивам инфекции, что может сопровождаться длительной лихорадкой. Основным методом диагностики бронхоэктазов является компьютерная томография (КТ) с высоким разрешением.

Новые вирусные инфекции человека, в частности COVID-19, изменили наше представление об основных причинах лихорадки. В эпоху текущей пандемии диагностика инфекции SARS-Cov-2 как причины повышения температуры тела, вышла на первый план, оттеснив другие вирусные заболевания. Однако при этом не стоит забывать о тяжелом поражении легких при гриппе и других вирусах.

Туберкулез также является причиной лихорадки и иногда не сразу диагностируется. Врачи проявляют определенную настороженность к этому заболеванию у пациентов, проживающим в плохих жилищных условиях, бездомных, недоедающих, находящихся в местах лишения свободы, а также у больных, принимающим иммунносупрессанты, но нередко упускают из внимания лиц без этих известных медико-социальных факторов риска. Туберкулез, который трудно диагностировать при обычном обследовании, – это, как правило, туберкулез множественных, в т. ч. внелегочных, локализаций. Либо это туберкулез органов дыхания у пациентов с уже имеющимися выраженными изменениями, возникшими вследствие сопутствующих тяжелых легочных заболеваний и подтвержденными при рентгенографии или КТ органов грудной клетки. Некоторые затруднения связаны с получением образца мокроты, если у больного отсутствует продуктивный кашель. Нередко туберкулиновые пробы показывают отрицательные результаты вследствие ложной анергии. Исследование продукции IFN-γ лимфоцитами, стимулированными микобактериальным антигеном, также имеет невысокую чувствительность в диагностике активного туберкулеза. Поскольку микроскопия диагностического материала (мокроты) с окраской на кислотоустойчивые микобактерии является недостаточно чувствительным методом, посев на выявление микобактерий

значительно улучшает выявление легочного туберкулеза. Для быстрой диагностики возбудителя туберкулеза все чаще используются методы молекулярно-генетического исследования с применением тестов с амплификацией нуклеиновых кислот, такие как ПЦР [12].

Причиной стойкой лихорадки может быть абсцесс легкого. Это осложнение пневмонии чаще наблюдается у больных с нарушениями сознания, глотания, злоупотреблением алкоголя. Ранние признаки и симптомы абсцесса легкого невозможно отличить от пневмонии, они включают лихорадку с ознобом, кашель, ночную потливость, одышку, потерю веса и усталость, боль в груди, иногда анемию. Для подтверждения диагноза зачастую требуется КТ, потому что классического рентгенологического исследования легких может быть недостаточно [12, 13].

Инфекционный эндокардит правых отделов сердца, преимущественно трикупидального клапана и реже клапана легочной артерии, в 90% случаев сопровождается лихорадкой, которая часто проявляется ознобом, ночной потливостью, анорексией, потерей веса. Основными факторами риска являются внутривенная наркомания, внутрисердечные и внутрисосудистые устройства, аномалии правых отделов сердца [14, 15]. Септическая легочная эмболия возникает в > 50% случаев. Клинические проявления включают кашель, плевральные боли, кровохарканье и одышку. При рентгенографии или КТ органов грудной клетки выявляют одиночные или множественные легочные инфильтраты размером 5–35 мм с распадом в центре, которые располагаются преимущественно в базальных и периферических отделах легких; их количество может увеличиваться день ото дня [14]. В отличие от левостороннего инфекционного эндокардита, поражение правых клапанов сердца не всегда сопровождается появлением шумов в сердце.

Инфекционный воспалительный процесс может осложниться сепсисом – жизнеугрожающей органной дисфункцией, вызванной неуправляемым ответом организма на инфекцию. Одна из наиболее часто используемых шкал быстрой оценки органной недостаточности (*Sequential Organ Failure Assessment (Quick)* – qSOFA) позволяет быстро определить состояние пациента. При наличии ⩾ 2 критериев qSOFA (частота дыхания ⩾ 22 мин$^{-1}$, нарушение сознания, систолическое артериальное давление (АД) < 100 мм рт. ст.) необходимо срочное проведение лабораторных, инструментальных исследований и оценка органной дисфункции по полному варианту данной шкалы (*Sequential Organ Failure Assessment* – SOFA). Септический шок – это подтип сепсиса, при котором особенно выраженные циркуляторные, клеточные и метаболические нарушения связаны с более высоким риском летального исхода, чем при собственно сепсисе. Клинически септический шок определяется как сепсис, при котором, несмотря на адекватную инфузию (отсутствие гиповолемии), наблюдаются: 1) постоянная гипотензия, требующая назначения вазопрессоров для поддержания среднего АД ⩾ 65 мм рт. ст.; 2) уровень лактата сыворотки крови > 2 ммоль/л (> 18 мг/дл).

Аутоиммунные заболевания

В большинстве исследований аутоиммунные и аутовоспалительные заболевания занимают 2-е место (15–40%) среди причин длительной лихорадки [12]. Для многих системных заболеваний характерны легочные проявления. Нередко их бывает трудно отличить от инфекционного поражения или токсического действия лекарственной терапии, применяемой при этих патологиях. Развитие легочных инфекций обусловлено основным заболеванием и во многом иммуносупрессивной терапией (например, глюкокортикостероидами (ГКС), антиметаболитами, антицитокиновой терапией). Так, при использовании ингибиторов TNF-α (инфликсимаба, этанерцепта) сообщалось об увеличении риска туберкулеза, нетуберкулезного микобактериоза, кандидоза, кокцидиомикоза, гистоплазмоза, нокардиоза, гистоплазмоза, листериоза [16, 17]. При терапии метотрексатом, лефлуномидом, сульфасалазином и биологическими препаратами (нацеленными на TNF-α, IL-6 и т. д.) также требуется исключение лекарственно-индуцированной пневмопатии [18].

При **системной красной волчанке** (СКВ) лихорадка может быть началом активного заболевания и наблюдается у 50% больных, однако ее характер не имеет определенных характеристик [19]. Острый люпус-пневмонит встречается редко и характеризуется лихорадкой, кашлем (иногда с кровохарканьем), одышкой, изменениями на рентгенограмме, гипоксемией и хрипами в базальных отделах. Обычно выявляют антинуклеарные и анти-ДНК антитела в сыворотке крови. К другим легочным проявлениям СКВ относятся плеврит (с выпотом или без), интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), легочную гипертензию и альвеолярное кровоизлияние. У пациентов с антифосфолипидными антителами или с волчаночным антикоагулянтом повышается риск тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [20].

В случае **ревматоидного артрита** лихорадка, как и другие общие симптомы, может появиться за несколько месяцев до начала суставного синдрома. Легочные проявления ревматоидного артрита включают плевральный выпот, ИЗЛ, ревматоидные узлы у легких, облитерирующий и фолликулярный бронхиолит, бронхоэктазы. Повышен риск ТЭЛА [21].

Болезнь Стилла у взрослых представляет собой воспалительное заболевание, характеризующееся ежедневной лихорадкой, артритом и кратковременной макулопапулезной сыпью. Клинические проявления болезни Стилла у взрослых сходны с картиной системного ювенильного идиопатического артрита у детей. Плевральный выпот и преходящие легочные инфильтраты наблюдаются у 30–40% пациентов.

Больные могут жаловаться на легкий кашель, плевральные боли или легкую одышку. В ряде случаев описано тяжелое ИЗЛ. Редко у некоторых пациентов развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [12].

Клинические проявления **эозинофильного гранулематоза с полиангиитом** и **микроскопического полиангиита** в начальной стадии могут быть неспецифическими и включать лихорадку, недомогание, анорексию, потерю веса, миалгии и артралгии. Эти симптомы могут сохраняться от нескольких недель до месяцев без признаков поражения конкретных органов. «Классический» эозинофильный гранулематоз с полиангиитом представляет собой системный некротизирующий васкулит (полиангиит) с преимущественным поражением верхних и нижних дыхательных путей и почек. «Ограниченные» формы с клиническими проявлениями поражения верхних дыхательных путей или легких встречаются примерно в ¼ случаев. Микроскопический полиангиит представляет собой некротизирующий васкулит без гранулематозного воспаления, который преимущественно поражает мелкие сосуды (например, капилляры, венулы или артериолы) и может проявляться легочным капилляритом или ИЗЛ. Он вызывает риносинусит реже, чем эозинофильный гранулематоз с полиангиитом. Оба заболевания относятся к васкулитам, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), однако АНЦА определяются не у всех пациентов [22].

Другие системные заболевания также могут проявляться лихорадкой и поражением легких (в т. ч. узелковый полиартериит, криоглобулинемия).

Опухоли

Лихорадка может наблюдаться при раке легкого, что иногда затрудняет диагностику. Ее появление часто расценивается как инфекционный процесс. Подозрение на злокачественную опухоль может вызвать наличие в анамнезе «повторных пневмоний» одинаковой локализации или «затянувшихся пневмоний». Обычно лихорадка обусловлена распадом быстро растущей опухоли.

Причинами лихорадки являются лимфомы. Наиболее часто встречается лимфогранулематоз с поражением внутригрудных лимфатических узлов. К лимфомам, возникающим в легких, относятся: MALT-лимфома (из лимфоидных тканей слизистых – *mucosa-associated lymphoid tissue*); лимфоматоидный гранулематоз (полиморфные лимфоидные инфильтраты с очаговыми участками некроза внутри, инфильтрация артерий и вен лимфоидными клетками – «ангиит»); болезнь Кастлемана (с поражением ⩾ 1 группы лимфатических узлов); первичная выпотная лимфома (с наличием выпота в серозных полостях и отсутствием какого-либо объемного образования); нодулярная лимфоидная гиперплазия (с единичными, реже множественными узлами). В связи с редкостью этих лимфом в клинической практике их не включают их в обычную дифференциальную диагностику. Однако минимально инвазивные процедуры (исследование плевральной жидкости и трахеоброхиальная биопсия) с иммуногистохимией или молекулярными биологическими методами довольно часто позволяют установить диагноз [23].

Другие причины лихорадки

К причинам, вызывающим лихорадку, также относят ТЭЛА и ИЗЛ.

Острая интерстициальная пневмония (синдром Хаммана–Рича) – редкий и молниеносный вариант идиопатической интерстициальной пневмонии, который обычно возникает у ранее здоровых людей. Для нее характерно быстрое нарастание симптомов, прогрессирующей гипоксемии. У большинства пациентов заболевание начинается с гриппоподобного синдрома. Наиболее распространенными симптомами являются лихорадка (75%), кашель (79%) и тяжелая одышка (90%). Диагноз ставится на основании идиопатического ОРДС и гистологического подтверждения диффузного альвеолярного повреждения [24].

В 50% случаев **криптогенной организующейся пневмонии** болезнь начинается с острых гриппоподобных симптомов (лихорадка, недомогание). Заболевание часто имитирует внебольничную пневмонию, сопровождаясь кашлем, одышкой, появлением инфильтратов по типу «матового стекла» или консолидации легочной ткани, но без ответа на терапию антибиотиками (зачастую – несколько курсов). Дополнительные исследования могут потребоваться для исключения атипичных инфекций, злокачественных новообразований и системных заболеваний; окончательный диагноз иногда требует хирургической биопсии легкого [25].

Несмотря на название, при **гиперчувствительном пневмоните** общие симптомы, включающие лихорадку, наблюдаются редко.

При **саркоидозе** лихорадка характерна для острого течения синдрома Лефгрена (внутригрудная лимфаденопатия, узловатая эритема, суставной синдром и лихорадка) или синдрома Хеерфордта–Вальденстрёма (увеит, паротит и лихорадка), но возможен и длительный субфебрилитет [26].

Клиническая картина других ИЗЛ, реже протекающих с лихорадкой, подробно описана в соответствующей главе.

В 4% случаев **ТЭЛА** является причиной лихорадки неясного генеза у пожилых людей [27], поскольку может не проявляться классическими симптомами и признаками, например одышкой и болью в грудной клетке.

Лихорадочноподобные состояния, связанные с изменением функции центральной нервной системы, наблюдаются также в ряде случаев у больных истерией, при психических расстройствах, приступах эпилепсии и т. д.

Нозокомиальная лихорадка

К основным причинам нозокомиальной лихорадки (т. е. связанной с оказанием медицинской помощи) относят: воздействие лекарственных средств; госпитальную и вентилятор-ассоциированную пневмонию; послеоперационные осложнения; септический тромбофлебит; инфекции, связанные с постановкой сосудистого катетера; колит, вызванный *Clostridioides difficile* (ранее – *C. difficile*).

В случае т. н. **лекарственной лихорадки** повышение температуры тела обусловлено реакцией гиперчувствительности и реакциями, напрямую связанными с введением препаратов, а также вызванными расширенным фармакологическим действием лекарственного средства, идиосинкразией, нарушением терморегуляции [28].

Реакция гиперчувствительности – наиболее распространенная причина лекарственной лихорадки. Клинически значимые реакции гиперчувствительности, вызванные лекарственными препаратами, возникают из-за реакций гиперчувствительности немедленного типа (тип I, IgE-опосредованные реакции, такие как анафилаксия) и реакций замедленного типа (тип IV, Т-клеточно-опосредованные реакции). Врачи часто исключают повышенную чувствительность к лекарственному средству, если пациент принимает его длительно. Тем не менее продолжительность приема не является надежным диагностическим критерием. Обычно реакция развивается от нескольких дней до 3 нед. после начала приема препарата, но может возникнуть быстро, в течение несколько часов, у ранее сенсибилизированного пациента и, наоборот, бывает отсроченной до нескольких лет. Отмена лекарственного средства, вызвавшего лихорадку, приводит к нормализации температуры тела через 72–96 ч, что подтверждает правильный диагноз. Однако в некоторых случаях температура тела снижается через 5–7 дней. Практически любое лекарственное средство может вызвать лихорадку в результате реакции гиперчувствительности [28].

Лихорадка может быть единственным проявлением реакции гиперчувствительности, но у некоторых пациентов возможно развитие жизнеугрожающего DRESS-синдрома (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* – реакция на лекарства с эозинофилией и системными симптомами), сопровождающегося эозинофилией и полиорганной дисфункцией. Для подтверждения или исключения диагноза пользуются критериями RegiSCAR (*Registery of Severe Cutaneous Adverse Reactions* – Регистр тяжелых кожных неблагоприятных реакций):

1) лихорадка (температура тела > 38 °C при исследовании в аксиллярной области);
2) увеличение лимфоузлов > 1 см как минимум в 2 разных областях тела;
3) эозинофилия $\geqslant 0{,}7 \times 10^9$ или $\geqslant 10\%$ при лейкопении;
4) число лимфоцитов выше или ниже референсных значений;
5) кожные поражения;
6) поражение хотя бы одного внутреннего органа;
7) длительность заболевания $\geqslant$ 15 дней;
8) исключение альтернативного диагноза [29].

Вероятность заболевания легче оценить с помощью онлайн-калькулятора RegiSCAR.

Идиосинкразические лихорадочные реакции на препараты представляют собой гетерогенную категорию лихорадок, вызванных лекарствами. Эти реакции включают в себя непредсказуемые синдромы и генетические нарушения: злокачественную гипертермию во время общего наркоза, нейролептический злокачественный синдром, серотониновый синдром.

К нарушению терморегуляции может привести прием различных препаратов.

- Экзогенные гормоны щитовидной железы способны увеличивать скорость метаболизма и продукцию тепла в организме.
- Препараты с антихолинергической активностью, такие как трициклические антидепрессанты, атропин, антигистаминные препараты, фенотиазины и бутирофенон, могут нарушать функцию гипоталамуса, повышать продукцию тепла и снижать ее потери. Более часто такие реакции наблюдаются при сочетании нескольких препаратов.
- Симпатомиметики, такие как амфетамины, кокаин и связанные с ними средства, вызывают сужение периферических сосудов в результате нарушений функции гипоталамуса и периферических эффекторных механизмов. Кроме того, психомоторное возбуждение, обусловленное приемом этих средств, может, в свою очередь, привести к мышечной активности и дополнительной продукции тепла [28].

Выделают реакции, напрямую связанные с введением препаратов. Так, растворы лекарственных средств могут быть загрязнены эндотоксинами или экзогенными пирогенами. В таком случае в местах введения развиваются химический флебит, локальное воспаление и/или стерильные абсцессы.

Наиболее яркими примерами реакций, вызванных расширенным фармакологическим действием лекарственного средства, считаются лихорадка после химиотерапии различных солидных опухолей, лимфом и лейкозов. Некроз и лизис злокачественных и здоровых клеток сопровождается высвобождением из них различных пирогенных веществ, развивается воспалительная реакция, сопровождаемая активацией цитокинов, воздействующих на центр терморегуляции. Обычно лихорадка начинается спустя 3–4 дня после химиотерапии и может длиться в течение $\geqslant$ 1 нед. [28]. Эту раннюю температурную реакцию следует отличать от фебрильной нейтропении, которая реже развивается в течение 1-й нед. после проведения химиотерапии и обычно возникает по причине инфекции. Фебрильная нейтропения является угрожающим жизни состоянием и характеризуется хотя бы однократным повышением температуры до фебрильных цифр

у пациентов с нейтропенией (уровень нейтрофилов периферической крови ⩽ 500/мкл либо ⩽ 1 000/мкл, если в следующие 2 суток вероятно их снижение до ⩽ 500/мкл). В 90% случаев причиной является бактериальная инфекция [30].

Лихорадка и поражение легких у иммунокомпроментированных пациентов

Число иммунокомпроментированных пациентов постоянно растет за счет увеличения продолжительности жизни реципиентов трансплантатов паренхиматозных органов и гемопоэтических клеток, больных с иммунодефицитом (включая врожденные заболевания и ВИЧ/СПИД), аутоиммунными заболеваниями и благодаря внедрению новых технологий лечения злокачественных опухолей, включающих иммунотерапию и ингибиторы контрольных точек иммунитета. Дифференциальный диагноз поражения легких у пациентов с ослабленным иммунитетом достаточно широк и включает как инфекционные (вирусные, бактериальные, грибковые, паразитарные), так и неинфекционные состояния (злокачественные новообразования) или их сочетание [31].

Определенные подгруппы пациентов с ослабленным иммунитетом очень восприимчивы к инфекции. К ним относятся пациенты:

- с агрессивными опухолями (например, лейкозом, лимфомой или неконтролируемым метастатическим раком);
- недавней трансплантацией гемопоэтических клеток;
- недавно перенесенными инфекциями, особенно вызванными цитомегаловирусом (ЦМВ) или респираторными вирусами, либо с известной колонизацией грибками или резистентными бактериями;
- абсолютным количеством нейтрофилов < 500/мкл (особенно < 100/мкл), или с быстрым его снижением, или в случаях, когда ожидается, что абсолютное число нейтрофилов уменьшится до < 100/мкл;
- терапией высокими дозами ГКС или при недавнем усилении иммуносупрессивной терапии (например, у реципиентов паренхиматозных органов, получающих лечение по поводу отторжения трансплантата).

Инфекции могут быть вызваны микроорганизмами, которые не являются болезнетворными для обычного человека. Их распознавание часто задерживается, поскольку из-за ослабленной воспалительной реакции обычные признаки инфекции отсутствуют. Поэтому большинство пациентов с иммунодефицитами нуждаются в неотложной госпитализации для детального обследования и лечения.

Частота встречаемости различных возбудителей у больных с ослабленным иммунитетом, не связанным с ВИЧ, составляет: обычные бактерии – 37% (выше при нейтропении и в ранние сроки после трансплантации легких); грибы – 14% (выше при длительной нейтропении); вирусы – 15% (часто с подавлением Т-лимфоцитов); *P. jirovecii* (ранее *P. carinii*) – 5–15%; *Nocardia spp.* – 8%; *Mycobacterium tuberculosis* – 1%; смешанные инфекции – 20% [32–34]. Спектр легочных грибковых инфекций включает инфицирование нефумигатусными видами *Aspergillus, Fusarium spp., Scedosporium spp.* и *Mucorales* у пациентов с нейтропенией и/или в сочетании с реакцией «трансплантат против хозяина». Смешанные инфекции с комбинациями респираторных вирусов, ЦМВ, *Aspergillus spp.* и/или грамотрицательных бактерий часто встречаются у пациентов с нейтропенией и у реципиентов трансплантата гемопоэтических клеток. Пневмоцистная пневмония обычно развивается у пациентов, получающих ГКС в рамках химиотерапевтического или поддерживающего режима.

Инвазивную ЦМВ-инфекцию бывает трудно отличить от выделения вируса (или его активации в условиях тяжелого системного заболевания). Спектр клинических проявления ЦМВ у пациентов с ослабленным иммунитетом достаточно широк и помимо лихорадки включает поражение органов: гепатит, пневмонит, ретинит, энцефалит, эзофагит и колит. Для подтверждения репликации вируса используют ПЦР и тест на антигенемию CMV pp65. Серологические тесты не играют роли в диагностике ЦМВ-заболевания у пациентов с ослабленным иммунитетом. Золотым стандартом диагностики поражения органов является выявление включений ЦМВ или положительное иммуногистохимическое окрашивание ЦМВ при гистологическом исследовании биоптатов тканей. Кроме того, проводят ПЦР плазмы или цельной крови, поскольку результаты этого исследования часто доступны до результатов биопсии и могут повлиять на решение о начале противовирусной терапии [35].

При обследовании иммунокомпроментированных пациентов следует учесть, что обычная рентгенография органов грудной клетки и исследование мокроты не всегда позволяют выявить изменения. При наличии респираторных симптомов или анамнеза, указывающего на возможный легочный процесс, необходимо проведение КТ органов грудной клетки даже при минимальных изменениях на рентгенограмме. Серологическое тестирование, как правило, бесполезно, поскольку адекватный или своевременный ответ антител на инфекцию часто отсутствует. Микробиологическое тестирование должно включать в себя определение антигенов и/или определение нуклеиновых кислот, а также культуральное исследование. После отправки микробиологических образцов в лабораторию начинают эмпирическую антимикробную терапию, которую можно будет скорректировать после получения результатов исследования.

К наиболее частым неинфекционным причинам легочных инфильтратов с лихорадкой у пациентов с ослабленным иммунитетом относят легочную эмболию, злокачественную опухоль, лучевой пневмо-

нит, легочный фиброз, лекарственную аллергию/интоксикацию и легочное кровотечение.

У пациентов с ВИЧ частыми инфекционными причинами лихорадки являются бактериальные, вирусные и пневмоцистная пневмонии, туберкулез. Неинфекционные заболевания легких включают рак легких, лимфому Ходжкина, саркому Капоши.

Искусственная лихорадка (симуляция)

Искусственная лихорадка может отмечаться у лиц любого возраста, но, как правило, это или подростки, или молодые женщины 23–32 лет, которые учатся в медицинских институтах/колледжах или уже работают в медицинских учреждениях. Пациенты, симулирующие лихорадку, обычно преследуют определенные цели. Они могут наносить себе увечья, часто госпитализируются, подвергаются инвазивным диагностическим исследованиям (например, коронароангиографии) и хирургическим вмешательствам.

Подъемы температуры обычно сфабрикованы манипуляцией с термометрами. Такая температура может быть очень высокой, иногда превышающей 41 °С. При этом наблюдается несоответствие между ее одновременным измерением во рту и прямой кишке, отсутствует суточное колебание температуры. Лихорадка не сопровождается изменением поведения пациента (укутывание теплой одеждой, укрытие одеялами) и физикальными признаками (озноб, пот, холодные или теплые конечности, тахикардия), температура тела быстро снижается. В анамнезе таких пациентов есть и другие проявления синдрома Мюнхгаузена [36, 37]. Лихорадка также может быть индуцирована приемом лекарственных средств, на которые пациенты имеют аллергию (например, фенолфталеин), или парентеральной инъекцией инородных материалов (например, молоко, моча, кал). В результате заболевание может быть ассоциировано с полимикробной бактериемией или инфекцией мягких тканей [38].

Диагностический алгоритм при лихорадке

Ступень I. Основой диагностики любого заболевания является подробный сбор жалоб и анамнеза, полный клинический осмотр.

В перечень основных вопросов входят следующие:

1. До каких цифр поднимается температура тела?
2. Сопровождается ли лихорадка ознобом?
3. На сколько килограммов снизился Ваш вес за последний месяц?
4. Какие лекарства Вы принимаете?
5. Есть ли у Вас вредные привычки (табакокурение, злоупотребление алкоголем)?
6. Принимаете ли Вы наркотики? Если да, какой способ введения используете?
7. Какую работу Вы выполняете?
8. Больны ли члены Вашей семьи и знакомые?
9. Куда Вы ездили за последний год?

При возможности следует проанализировать амбулаторную карту и выписки предыдущих госпитализаций. Если диагностический ключ найден, необходимо назначить соответствующие обследование для подтверждения и уточнения диагноза. На этом этапе выполняется минимальный объем исследований: полный клинический анализ крови с микроскопией и СОЭ, биохимический анализ крови, выявление С-реактивного белка, общий анализ мокроты, общий анализ мочи, рентгенография органов грудной клетки.

В последнее время значительно увеличился диапазон методов исследования, имеющих более высокую чувствительность. Так, зачастую классической рентгенограммы грудной клетки недостаточно для визуализации изменений в легких (чувствительность составляет 60%), ключевая роль отведена мультиспиральной КТ (чувствительность – 82%) [39].

Ступень II. Выполняют дополнительные лабораторные исследования: анализ на ферритин и D-димер, посев мокроты, мочи, гемокультура трижды (до начала антибактериальной терапии), исследование наличия ВИЧ и вирусных гепатитов, эхокардиография. Уровень прокальцитонина в сыворотке крови является высокочувствительным и высокоспецифичным маркером развития бактериальной инфекции, но не критерием установления сепсиса или септического шока.

Повторные микробиологические исследования играют важную роль в определении инфекционных причин поражения легких. В диагностике атипичных респираторных инфекций также значимы серологические методы исследования.

Ступень III. В зависимости от клинической картины, обследование может быть расширено тестами на выявление аутоиммунных заболеваний, васкулитов, ультразвуковым исследованием и/или КТ брюшной полости/малого таза, дуплексным сканированием вен нижних конечностей, исследованием на туберкулез (Диаскин-тест или тест высвобождения IFN-γ (T-SPOT.TB)).

Ступень IV. Если диагностический ключ найден, могут потребоваться дополнительные исследования, такие как магнитно-резонансная томография, сцинтиграфия легких, позитронно-эмиссионная томография в сочетании с КТ, инвазивные методы (включая бронхоскопию) с забором материала для гистологическго и культурального исследования. При неясном диагнозе следует перейти к ступени V.

Ступень V. Если причина по-прежнему не ясна, рекомендованы повторные медицинские осмотры с анализом анамнеза. При появление новых данных применяют соответствующие неинвазивные или инвазивные диагностические методы.

Консультация узкого специалиста (например, инфекциониста, ревматолога, дерматолога, гематолога, онколога) проводится на любом этапе диагностического поиска.

Лечение на этапе диагностического поиска

Лечение любого заболевания должно быть своевременно и полноценно. При неясном диагнозе следует по возможности воздержаться от назначения антибактериальных препаратов или иммуносупрессантов в стремлении «сделать хоть что-нибудь» для больного. Например, эмпирическая антибактериальная терапия влияет на данные микробиологического исследования, «смазывает» клиническую картину заболевания, нередко вызывает осложнения. Кроме того, при ряде заболеваний (в т. ч. инфекционном эндокардите) требуются более высокие терапевтические дозы и большая длительность терапии. Уроки пандемии COVID-19 показали, что неоправданное назначение антибиотиков при вирусной инфекции приводит к тяжелым поражениям кишечника, печени, почек, гематологическим нарушениям.

Аналогична и ситуация с применением ГКС. При разовом введении эти препараты способны снизить температуру, но одновременно – привести к ухудшению течения инфекционных заболеваний. Пробная терапия не должна заменять проведение биопсии при заболеваниях, чувствительных к терапии ГКС, таких как саркоидоз, васкулиты и пр. Применение ГКС при аутоиммунных заболеваниях (например, СКВ) является одновременно патогенетической и антипиретической терапией. Антицитокиновая терапия позволяет значительно уменьшить проявления лихорадки при аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях.

Последствия лихорадки и применение средств для снижения температуры тела

При гипертермии снижение температуры обязательно. Антипиретики в данном случае не помогают, необходимы физические методы. Решение, надо ли лечить лихорадку, принимается врачом в каждом случае индивидуально с учетом ее причины, возраста и состояния больного.

Взгляды о влиянии лихорадки на исходы заболеваний и необходимости применения жаропонижающих средств менялись на протяжении тысячелетий. Древние ученые считали, что она приносит пользу. С начала XIX в. лихорадка стала широко восприниматься как реакция, нежелательная для организма человека, и в настоящее время применение жаропонижающих средств, особенно у госпитализированных больных, считается стандартной практикой [3]. Однако исследования последних лет существенно изменили взгляд на необходимость снижения температуры тела даже у тяжелых пациентов.

Основные задачи при назначении антипиретиков при лихорадке – это уменьшение дискомфорта и улучшение самочувствия пациента, снижение метаболических потребностей организма, которые сопровождаются увеличением минутной вентиляции и потребления кислорода тканями, изменением сердечного выброса, ухудшением неврологической симптоматики. Лихорадка может ухудшить течение уже имеющихся у пациентов заболеваний сердца и легких. У пациентов с органическими заболевания головного мозга возможны ментальные нарушения, бред и галлюцинации. У детей младшего возраста, имеющих высокую судорожную активность по данным электроэнцефалографии, могут возникать судороги. Частой жалобой является потеря аппетита, нередко снижается масса тела. При интоксикации происходит распад белка, увеличивается выделение с мочой азотистых продуктов обмена (мочевины и мочевой кислоты), может появляться белок в моче.

Основными показаниями к применению жаропонижающих средств (антипиретиков) считают высокую и продолжительную лихорадку с подъемом температуры до 39–40 °С, а также умеренную лихорадку у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и других жизненно важных органов, острыми неврологическими расстройствами, при шоке, сепсисе, резко выраженных нарушениях метаболизма. Кроме того, жаропонижающие средства назначают пациентам старческого возраста, а также детям младше 5 лет, особенно с судорожными приступами в анамнезе.

Однако доказано, что лихорадка индуцирует клеточные и иммунологические механизмы, защищающие от микроорганизмов [40]. Большинство патогенных бактерий являются мезофилами (т. е. для их роста идеально подходит температура ≈ 35 °С), поэтому повышение температуры тела подавляет их размножение [3].

Лихорадка способствует ослаблению репликации вирусов. Исследования при неопасных для жизни вирусных заболеваниях продемонстрировали благотворное влияние лихорадки на элиминацию возбудителя и вред от применения жаропонижающих лекарственных средств. У детей, больных ветряной оспой, применение ацетаминофена не облегчало симптомы и задерживало выздоровление [41]. Использование аспирина и ацетаминофена при риновирусной инфекции приводило к усилению назальных симптомов и признаков, увеличивало сроки выделения вируса из организма человека и, таким образом, повышало вероятность контактного распространения инфекции [42, 43].

Крупный метаанализ, в который вошли исследования взрослых пациентов с инфекционной и неинфекционной лихорадкой, находящихся на амбулаторном лечении и в стационаре, показал: терапия, направленная на снижение температуры тела, не снижала риск смерти и развития серьезных нежелательных явлений [40].

Влияние лихорадки на течение тяжелых инфекций менее определенное. В некоторых исследованиях было показано, что наличие фебрильной лихорадки даже улучшало выживаемость пациентов [44, 45]. Однако в ходе крупного эпидемиологического исследования было выявлено, что у критически тяжелых больных имеется определенный верхний

предел допустимого фебрильного диапазона. Так, температура тела 38,3–39,5 °С не влияла на прогноз, но ее повышение ⩾ 39,5 °С сопровождалось повышением летальности [46].

Нужно ли лечить лихорадку у критически тяжелых больных? Нередко в отделении интенсивной терапии достаточно активно снижают температуру тела у пациентов в надежде улучшить прогноз и увеличить выживаемость. Однако это предположение опровергают несколько метаанализов. По данным *Z. Zhang et al.* терапия антипиретиками не снижала риск смерти у больных сепсисом, а физические методы охлаждения даже повышали его в 1,5 раза [47]. В другом исследовании было показано, что у больных сепсисом в отделениях реанимации летальность была ниже при температуре ⩾ 38,5 °С, чем при 36,5–37,4 °С. При повышении температуры ⩾ 39,5 °С летальность не увеличилась у пациентов с сепсисом, но возросла у больных без сепсиса [48]. В исследовании *P.J. Young et al.* активная тактика лечения лихорадки не улучшила выживаемость критически тяжелых больных, в т. ч. в подгруппе с ограниченным физиологическим резервом (включая пациентов старческого возраста, с высокой активностью течения болезни, очень высокой температурой тела (⩾ 39,5 °С)) [49]. *A. Sakkat et al.* было показано, что терапия антипиретиками по сравнению с плацебо не влияла на 28-дневную летальность, длительность нахождения в отделении реанимации, выход из состояния шока [50].

Еще одним контраргументом широкого назначения антипиретиков является то, что подавление лихорадки может затруднить диагностику некоторых заболеваний и прогнозирование их тяжести.

Сильными антипиретиками являются ингибиторы циклооксигеназы; кроме того, они уменьшают выраженность других системных симптомов (головной боли, миалгии и артралгии). Ацетилсалициловая кислота и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) используются для лечения лихорадки, но могут оказывать нежелательное воздействие на желудочно-кишечный тракт и тормозить агрегацию тромбоцитов. Их применение противопоказано пациентам с аспириновой (НПВП-индуцированной) бронхиальной астмой, язвой желудка и кишечника, тромбоцитопенией, терминальной почечной и печеночной недостаточностью. Применение ацетилсалициловой кислоты на фоне вирусного инфекционного заболевания у детей и подростков может привести к развитию синдрома Рея (быстро прогрессирующей, жизнеугрожающей острой энцефалопатии, сочетающейся с поражением печени). Поэтому наиболее предпочтительным антипиретиком является парацетамол (за рубежом известный как ацетоминофен). Он не обладает заметной противовоспалительной активностью в периферических тканях, однако является прекрасным антипиретиком вследствие преимущественного действия на центр терморегуляции в центральной нервной системе. Если пациент не может принимать антипиретики перорально, можно использовать парентеральные формы или ректальные суппозитории.

Заключение

Причины развития лихорадки разнообразны: одни из них легко определяются при первом визите пациента, другие требуют определенного диагностического поиска, а в некоторых случаях генез лихорадки долго остается неясен. В последние годы стали доступны современные методы исследования, обладающие большей чувствительностью по сравнение с классическими. Это позволяет быстрее и более качественно ставить диагноз, а значит, своевременно оказывать помощь больному человеку.

Литература

1. Вавилов А., Найденова Т. Современные возможности термометрии при установлении времени смерти человека. Вопросы криминологии, криминалистики и судебной экспертизы 2018; 2: 267-273.

2. Захарова ИН, Османов ИМ, Бережная ИВ и др. История создания специальных приборов для измерения температуры у человека. Педиатрия Приложение к журналу Consilium Medicum. 2022; 2: 139-145.

3. Haidar G, Singh N. Fever of Unknown Origin. N Engl J Med. 2022; 386(5): 463-477. doi: 10.1056/NEJMra2111003.

4. Dinarello C.A., Porat R. Pathophysiology and treatment of fever in adults 2022. UpToDate. https://www.uptodate.com.

5. Herzog LW, Coyne LJ. What is fever? Normal temperature in infants less than 3 months old. Clin Pediatr (Phila) 1993; 32(3): 142-6. doi: 10.1177/000992289303200303.

6. Ward M.A. Fever in infants and children: Pathophysiology and management. 2022. UpToDate. https://www.uptodate.com.

7. Wright WF, Auwaerter PG. Fever and Fever of Unknown Origin: Review, Recent Advances, and Lingering Dogma. Open Forum Infect Dis. 2020; 7(5): ofaa132. doi: 10.1093/ofid/ofaa132.

8. Henschke PJ. Infections in the elderly. Med J Aust. 1993; 158(12): 830-834. doi: 10.5694/j.1326-5377.1993.tb137672.x.

9. Norman DC. Fever in the elderly. Clin Infect Dis. 2000; 31(1): 148-51. doi:10.1086/313896.

10. High KP, Bradley SF, Gravenstein S et al. Clinical practice guideline for the evaluation of fever and infection in older adult residents of long-term care facilities: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009; 48(2): 149-71. doi: 10.1086/595683.

11. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654_1.

12. Krupa R, Zielonka TM, Hadzik-Blaszczyk M et al. Lung Lesions During Fever of Unknown Origin. Adv Exp Med Biol. 2017; 1022: 35-43. doi:10.1007/5584_2017_37.

13. Kuhajda I, Zarogoulidis K, Tsirgogianni K et al. Lung abscess-etiology, diagnostic and treatment op-

tions. Ann Transl Med. 2015; 3(13): 183. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.07.08.

14. Palepu A, Cheung SS, Montessori V et al. Factors other than the Duke criteria associated with infective endocarditis among injection drug users. Clin Invest Med. 2002; 25(4): 118-25.

15. Revilla A, López J, Villacorta E et al. Isolated right-sided valvular endocarditis in non-intravenous drug users. Rev Esp Cardiol. 2008; 61(12): 1253-59. doi: 10.1016/s1885-5857(09)60052-9.

16. Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med. 2001; 345(15): 1098-1104. doi: 10.1056/NEJMoa011110.

17. Wallis RS, Broder MS, Wong JY et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. Clin Infect Dis. 2004; 38(9): 1261-65. doi: 10.1086/383317.

18. Трофименко ИН, Черняк БА. Поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани. Пульмонология 2019; 29(5): 604-611.

19. Cervera R, Khamashta MA, Font J et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. Medicine (Baltimore) 2003; 82(5): 299-308. doi: 10.1097/01.md.0000091181.93122.55.

20. PF D. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. UptoDate2022. https://www.uptodate.com.

21. Matteson E.L., Davis J.M. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. UpToDate. 2023. https://www.uptodate.com.

22. King T.E. Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Respiratory tract involvement. UpToDate.2023. https://www.uptodate.com.

23. Borie R, Wislez M, Antoine M, Cadranel J. Lymphoproliferative Disorders of the Lung Respiration 2017; 94(2): 157-175. doi: 10.1159/000477740.

24. King T.E. Acute interstitial pneumonia (Hamman-Rich syndrome). UpToDate. 2023. https://www.uptodate.com.

25. King TE, Lee JS. Cryptogenic Organizing Pneumonia. N Engl J Med. 2022; 386(11): 1058-1069. doi: 10.1056/NEJMra2116777.

26. Саркоидоз. Клинические рекомендации министерства здравоохранения РФ. 2022.

27. Tal S, Guller V, Gurevich A. Fever of unknown origin in older adults. Clin Geriatr Med. 2007; 23(3): 649-68, viii. doi: 10.1016/j.cger.2007.03.004.

28. Spelman D. Drug fever. UpToDate, 2021. https://www.uptodate.com.

29. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. Br J Dermatol. 2013; 169(5): 1071-80. doi: 10.1111/bjd.12501.

30. Сакаева Д., Борисов К., Булавина И. и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. Злокачественные опухоли 2021; 11 (3S2-2): 55-63.

31. Fishman J.A. Approach to the immunocompromised patient with fever and pulmonary infiltrates. UpToDate. 2023. https://www.uptodate.com.

32. Rañó A, Agustí C, Jimenez P et al. Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. Thorax 2001; 56(5): 379-87. doi: 10.1136/thorax.56.5.379.

33. Shorr AF, Susla GM, O'Grady NP. Pulmonary infiltrates in the non-HIV-infected immunocompromised patient: etiologies, diagnostic strategies, and outcomes. Chest 2004; 125(1): 260-71. doi: 10.1378/chest.125.1.260.

34. Danés C, González-Martín J, Pumarola T et al. Pulmonary infiltrates in immunosuppressed patients: analysis of a diagnostic protocol. J Clin Microbiol 2002; 40(6): 2134-40. doi: 10.1128/JCM.40.6.2134-2140.2002.

35. Caliendo A.M. Approach to the diagnosis of cytomegalovirus infection. 2022. UptoDate. https://www.uptodate.com.

36. Aduan RP, Fauci AS, Dale DC et al. Factitious fever and self-induced infection: a report of 32 cases and review of the literature. Ann Intern Med 1979; 90(2): 230-42. doi: 10.7326/0003-4819-90-2-230.

37. Таточенко В., Бакрадзе М., Гадлия Д. и др. Фиктивная (притворная) лихорадка. Фарматека 2016; 11 (324): 56.

38. Bor D.H. Etiologies of fever of unknown origin in adults. UpToDate. 2022. https://www.uptodate.com.

39. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. Medicine (Baltimore) 2007; 86(1): 26-38. doi: 10.1097/MD.0b013e31802fe858.

40. Holgersson J, Ceric A, Sethi N et al. Fever therapy in febrile adults: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. BMJ 2022; 378: e069620. doi: 10.1136/bmj-2021-069620.

41. Doran TF, De Angelis C, Baumgardner RA, Mellits ED. Acetaminophen: more harm than good for chickenpox? J Pediatr 1989; 114(6): 1045-48. doi: 10.1016/s0022-3476(89)80461-5.

42. Graham NM, Burrell CJ, Douglas RM et al. Adverse effects of aspirin, acetaminophen, and ibuprofen on immune function, viral shedding, and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. J Infect Dis. 1990; 162(6): 1277-82. doi: 10.1093/infdis/162.6.1277.

43. Stanley ED, Jackson GG, Panusarn C et al. Increased virus shedding with aspirin treatment of rhinovirus infection. JAMA 1975; 231(12): 1248-51.

44. Bryant RE, Hood AF, Hood CE, Koenig MG. Factors affecting mortality of gram-negative rod bacteremia. Arch Intern Med 1971; 127(1): 120-128.

45. Weinstein MP, Iannini PB, Stratton CW, Eickhoff TC. Spontaneous bacterial peritonitis. A review of 28 cases with emphasis on improved survival and factors influencing prognosis. Am J Med 1978; 64(4): 592-598. doi: 10.1016/0002-9343(78)90578-8.

46. Laupland KB, Shahpori R, Kirkpatrick AW et al. Occurrence and outcome of fever in critically ill adults. Crit Care Med 2008; 36(5): 1531-35. doi: 10.1097/CCM.0b013e318170efd3.

47. Zhang Z, Chen L, Ni H. Antipyretic therapy in critically ill patients with sepsis: an interaction with body temperature. PLoS One 2015; 10(3): e0121919. doi: 10.1371/journal.pone.0121919.

48. Lee BH, Inui D, Suh GY et al. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multicentered prospective observational study. Crit Care 2012; 16(1): R33. doi: 10.1186/cc11211.

49. Young PJ, Bellomo R, Bernard GR et al. Fever control in critically ill adults. An individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. Intensive Care Med 2019; 45(4): 468-476. doi: 10.1007/s00134-019-05553-w.

50. Sakkat A, Alquraini M, Aljazeeri J et al. Temperature control in critically ill patients with fever: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Crit Care 2021; 61: 89-95. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.10.016.

Информация об авторе

Баранова Ирина Александровна – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 780-08-16, e-mail: iribaranova@yandex.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-2469-7346*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-599-606

ГЛАВА 5. БРОНХООБСТРУКТИВНЫЙ СИНДРОМ

И.В. Демко, В.Н. Марченко, Н.Л. Шапорова

CHAPTER 5. BRONCHO-OBSTRUCTIVE SYNDROME

Irina V. Demko, Valeriy N. Marchenko, Nataliia L. Shaporova

Бронхообструктивный синдром – это симптомокомплекс, характеризующийся обструктивными изменениями внешнего дыхания, которые возникают вследствие различных этиологических факторов и разных патофизиологических механизмов, проявляются определенными клиническими признаками и функциональными нарушениями.

К основным механизмам формирования бронхообструктивного синдрома можно отнести: воспалительные изменения в бронхиальном дереве, вследствие которых слизистая оболочка бронхов набухает и в их просвете скапливается густой вязкий секрет; спазм гладкой мускулатуры бронхов; наличие перибронхиального фиброза и уменьшение эластической поддержки и эластической отдачи; сдавление бронхов извне (экстрабронхиальная обструкция); наличие внутрибронхиальной обструкции вследствие центрального рака, инородного тела бронха. Также формированию бронхообструктивного синдрома может способствовать отек слизистой стенки бронха, возникающий вследствие правожелудочковой сердечной недостаточности или других причин, способствующих накоплению жидкости в тканях.

Основные механизмы формирования воспаления могут быть как инфекционными, так и неинфекционными. Инфекционное воспаление в слизистой наблюдается как при острых инфекционных, так и при обострении хронических инфекционных заболеваний и может иметь как вирусный, так и бактериальный генез. Инфекционное воспаление слизистой бронхов отмечается при остром бронхите, острой пневмонии, при инфекционном обострении хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а также при любых других инфекционных заболеваниях легких.

Следует отметить, что у пациентов с ХОБЛ формирование бронхообструктивного синдрома ассоциировано не только с инфекционными обострениями. Патофизиология воспаления стабильной ХОБЛ обусловлена аномальной воспалительной реакцией на вдыхание вредных раздражителей, таких как табачный дым или топливо из биомассы. При этом в дыхательных путях пациентов повышен уровень воспалительной клеточной инфильтрации, преимущественно за счет макрофагов (CD68+) и лимфоцитов CD8+ [1, 2]. У пациентов с ХОБЛ также повышено содержание нейтрофилов в мокроте и образцах бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) [3]. Хотя точная роль нейтрофилов в патогенезе этого заболевания не совсем ясна, считается, что разрушение альвеол может быть частично связано с секрецией сывороточных протеиназ нейтрофилами, поскольку предыдущие исследования показали взаимосвязь между количеством циркулирующих нейтрофилов и тяжестью необратимого повреждения дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ [4]. Аномальная концентрация воспалительных клеток, обнаруженная у пациентов с ХОБЛ, приводит к аномальным уровням цитокинов и хемокинов в дыхательных путях пациентов. Было показано, что у пациентов с ХОБЛ повышено содержание IL (интерлейкина)-8, IL-6, фактора некроза опухоли-α (TNF-α), моноцитарного хемотаксического белка, металлопротеиназ, трансформирующего фактора роста-β (TGF-β) и эпидермального фактора роста [5]. Эти внеклеточные сигнальные белки могут затем усиливать воспаление и повреждение посредством различных процессов, включая хемотаксис воспалительных клеток, пролиферацию фибробластов и повышенный уровень продукции муцина в дыхательных путях. Кроме того, ранее исследования продемонстрировали повышенный уровень активных форм кислорода в дыхательных путях пациентов с ХОБЛ, что приводит к повреждению тканей и оксидативному стрессу, который вызывает различные патологические процессы, включая митохондриальную дисфункцию и усиление провоспалительного ответа. Кроме того, у пациентов с ХОБЛ происходят повышенное фиброзообразование, разрушение альвеолярных стенок, потеря эластичности легких и гиперсекреция слизи [4].

Неинфекционное воспаление аллергического генеза, которое может приводить к развитию бронхиальной обструкции, наблюдается у пациентов с бронхиальной астмой (БА), при клинических проявлениях реакций немедленного типа, например у больных с анафилактическим шоком. При БА воспаление, как правило, связано с иммунными реакциями 2-го типа, и характеризуется эозинофилией, а также высокими титрами антител – эффект IL-4, -5 и -13 [6]. Оно регулируется субпопуляцией CD4+ Т-клеток, известных

как Т-хелперы 2-го типа (Th2), и также реализуется через эозинофилы, тучные клетки, базофилы, врожденные лимфоидные клетки 2-го типа и В-клетки, продуцирующие иммуноглобулин Е (IgE). Однако при определенных фенотипах БА может быть значимым также и воспаление 1-го типа, которое регулируется субпопуляциями CD4+ Т-клеток, называемых Т-хелперами 1-го типа (Th1). Они стимулируют активность фагоцитов посредством секреции IL-2, интерферона-γ (IFN-γ) и лимфотоксина-α. Посредством указанных выше механизмов воспаления в дыхательных путях формируются патологические изменения, включая субэпителиальный фиброз, гипертрофию/гиперплазию гладких мышц, увеличение объема подслизистых желез и гиперплазию бокаловидных клеток [7].

Неинфекционное иммунологическое воспаление, приводящее к воспалительному набуханию слизистой, наблюдается при системных заболеваниях соединительной ткани. Неинфекционное воспаление бронхиальной стенки токсического генеза возникает при острых токсических ингаляционных воздействиях.

Одним из основных патогенетических механизмов формирования бронхообструктивного синдрома является бронхоспазм, который может развиваться вследствие дегрануляции основных клеток-эффекторов (тучных клеток, эозинофилов) и выброса ими крупного пула бронхоконстрикторных медиаторов, реализующих свое воздействие через М-холинорецепторы и β_2-адренорецепторы. Дегрануляция клеток-эффекторов может быть следствием иммунологических механизмов, включающихся, например, при аллергическом воспалении. При псевдоаллергических реакциях (например, при введении йодсодержащих контрастных веществ) она может возникать, минуя иммунологические механизмы.

Поскольку β_2-адренорецепторы и М-холинорецепторы локализуются не только на гладкомышечных клетках, но и на клетках бронхосекретирующих желез, то их раздражение может приводить не только к бронхоспазму, но и к усилению бронхиальной секреции. Последняя будет усугублять бронхообструктивный синдром по механизму, обсужденному выше.

Уменьшение эластической тяги и эластической поддержки, которые также влияют на проходимость бронхов, обусловлены нарушением эластических свойств легких у пациентов с эмфиземой. Перибронхиальный фиброз приводит к ремоделированию бронхов, повышению бронхиального сопротивления и, таким образом, также может способствовать формированию бронхообструктивного синдрома. Сдавление бронхов и бронхиол опухолью (компрессия бронха извне), а также наличие инородного тела или центрального рака в крупных бронхах также приводят к формированию бронхообструктивного синдрома. Отдельно следует обсудить отек слизистой бронха, связанный, прежде всего, с острой или хронической сердечной недостаточностью по большому кругу кровообращения. Последний механизм настолько значим, что требует исследования функции внешнего дыхания с интерпретацией ее результатов после купирования застойных изменений.

В соответствии с перечисленными причинами развития бронхообструктивного синдрома и на основании ведущих патогенетических механизмов заболевания некоторые авторы предлагают выделять соответствующие фенотипы бронхиальной обструкции: инфекционный, аллергический, обтурационный, гемодинамический. Также различают острый и хронический бронхообструктивный синдром. При этом следует понимать, что скорость развития бронхообструктивного синдрома является важной характеристикой, необходимой для дифференциального диагноза его причин.

Заподозрить бронхообструктивный синдром позволяет типичная симптоматика, выявляемая на основании как субъективных (жалобы больных), так и объективных признаков (результаты объективного обследования).

Пациенты с бронхообструктивным синдромом чаще всего отмечают у себя экспираторную одышку, которую описывают по-разному: как дыхательный дискомфорт, препятствие на выдохе, затруднение на выдохе или заложенность в грудной клетке. Также для больных с бронхиальной обструкцией характерны жалобы на свистящее дыхание и хрипы – как дистантные, так и возникающие при физической нагрузке.

При объективном осмотре обращают на себя внимание клинические признаки эмфиземы легких, а именно: изменение ногтевых фаланг – «барабанные палочки» и «часовые стекла» («пальцы Гиппократа»); низкое стояние диафрагмы; горизонтальный ход ребер; уменьшение подвижности легочного края; выбухание верхушек легких. При перкуссии следует обращать внимание на коробочный оттенок перкуторного тона. При аускультации выслушивается жесткое дыхание с удлиненным выдохом (в норме продолжительность вдоха превышает выдох в 2 раза. У больных с бронхиальной обструкцией выход удлинен, поскольку для того, чтобы выдохнуть необходимое количество воздуха, требуется больше времени, чем здоровому человеку). Для бронхообструктивного синдрома типично наличие сухих хрипов в фазе выдоха; их тональность зависит от места формирования турбулентных потоков воздуха. Низкочастотные жужжащие, басовые хрипы отражают формирование бронхообструктивного синдрома на уровне крупных и средних бронхов, высокие свистящие – на уровне мелких бронхов и бронхиол. Иногда хрипы на выдохе слышны только при форсированном дыхании. В этом случае необходимо думать о скрытой бронхиальной обструкции. Если хрипы выслушиваются не диффузно, а локализованы в одном месте, то необходимо исключить локальную бронхообструкцию вследствие рубцовой деформации, внешней компрессии или наличия препятствия интрабронхиально.

Некоторые пациенты с бронхообструктивным синдромом выдыхают воздух через сомкнутые или сложенные в трубочку губы. Таким образом они усиливают сопротивление на выдохе и способствуют повышению внутрибронхиального давления. Последнее препятствует закрытию мелких бронхов и бронхиол и развитию воздушной ловушки.

Из других объективных признаков необходимо отметить возможные симптомы правожелудочковой сердечной недостаточности. При осмотре пациента следует обратить внимание на набухание шейных вен на выдохе, полусидячее положение тела, отеки нижних конечностей, застойную печень. При аускультации может быть определен акцент II тона на легочной артерии как признак легочной гипертензии.

В клинической практике верификация бронхообструктивных нарушений осуществляется с помощью спирометрического исследования. Согласно методическим рекомендациям, утвержденным в 2023 г. Российским респираторным обществом, Российским научным медицинским обществом терапевтов и Российской ассоциацией специалистов по функциональной диагностике [8], спирометрия представляет собой неинвазивный метод измерения воздушных потоков и объемов как при спокойном дыхании, так и при выполнении форсированных дыхательных маневров. Задачи данного исследования – диагностика и определение степени выраженности и обратимости нарушений вентиляционной функции легких. При этом в клинических рекомендациях подчеркивается, что важно оценить возможность пациента адекватно выполнить все дыхательные маневры. Ограничениями для проведения исследования являются: возраст (дети младших возрастной группы или пожилые люди); языковой барьер; когнитивные нарушения; травмы и заболевания челюстно-лицевой зоны. Также среди относительных противопоказаний к маневрам с форсированным дыханием следует отметить: острые кардиальные состояния; клинически нестабильные формы легочной эмболии; синкопальные состояния и судорожные припадки в анамнезе, связанные с кашлем при форсированном дыхании; сотрясение головного мозга с сохраняющимися симптомами; наличие пневмоторакса в анамнезе; наличие болевого синдрома, осложняющего проведение исследования; беременность – на поздних сроках и осложненная, а также некоторые другие состояния.

Диагностическим критерием обструктивных нарушений вентиляции является изменение потоковых показателей спирограммы, поскольку из-за сужения дыхательных путей возрастает бронхиальное сопротивление и снижается скорость воздушного потока при форсированном выдохе. Наиболее важным показателем является объем форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$). Однако его изменение зависит не только от просвета дыхательных путей, но и от величины жизненной емкости легких (ЖЕЛ). При обструктивных нарушениях уменьшается доля ЖЕЛ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в отношении к показателю $ОФВ_1$. Именно поэтому диагностическим критерием обструктивных нарушений вентиляции служит снижение $ОФВ_1$/ЖЕЛ до уровня < $70\%_{долж.}$. Также для бронхиальной обструкции характерно изменение кривой «поток–объем», причем выраженность этого изменения зависит от тяжести нарушений. Анализ кривой «поток–объем» помогает провести дифференциальный диагноз причин, приведших к формированию бронхиальной обструкции. На рис. 1 и 2 показаны изменения кривой, типичные для БА, эмфиземы легких и обструкции верхних дыхательных путей при экстраторакальном давлении (сдавлении извне).

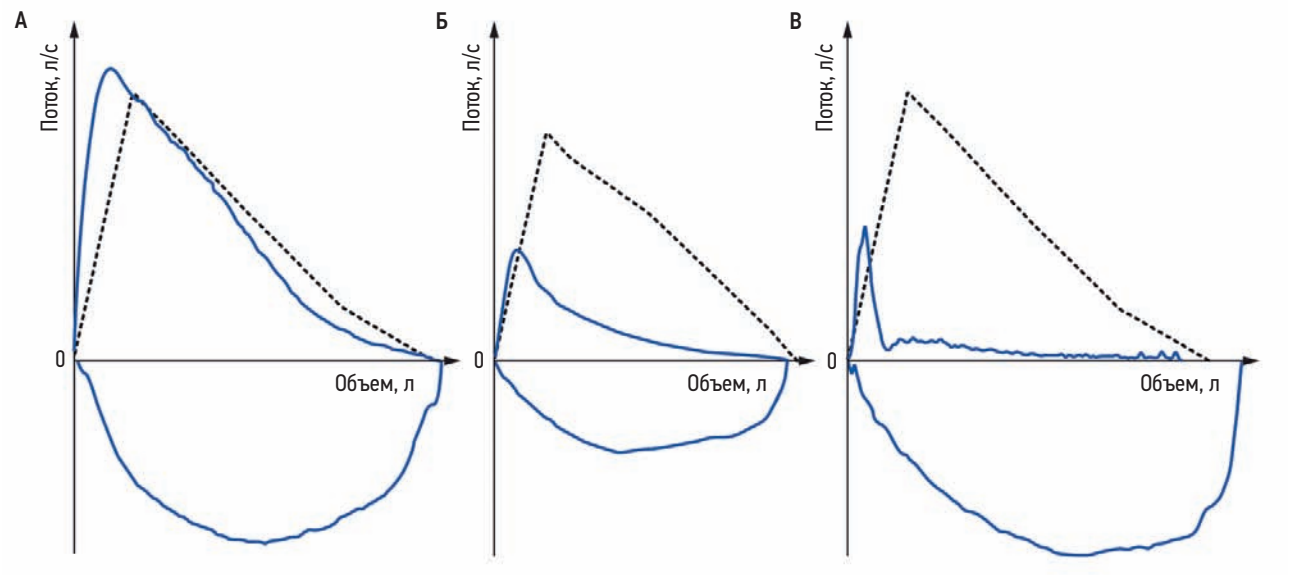


Рис. 1. Кривые «поток–объем» при обструктивной патологии легких: А, Б – бронхиальная астма; В – эмфизема легких (по «Спирометрия. Методические рекомендации», 2023 [8])

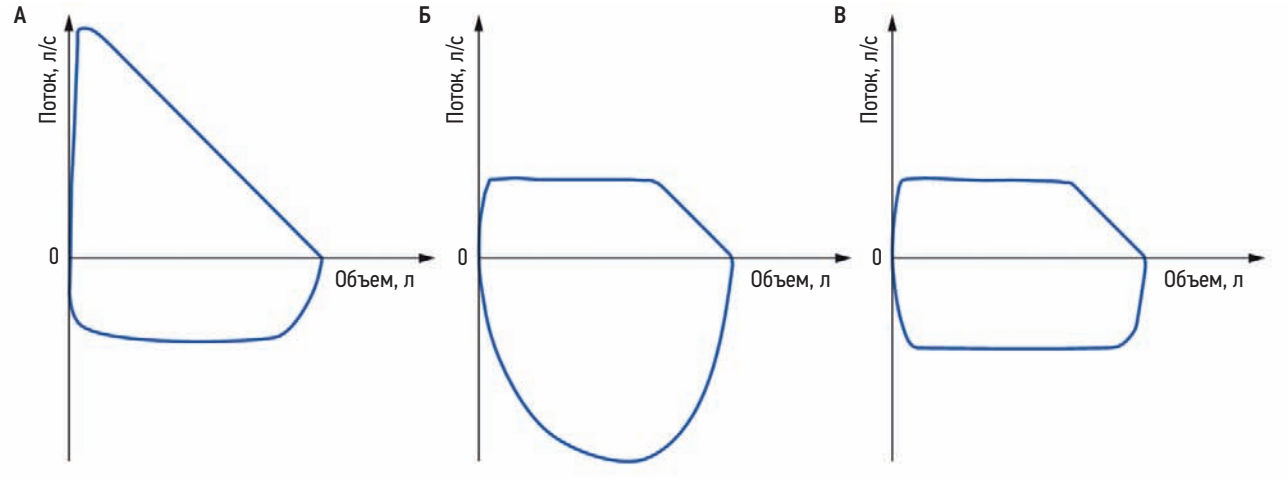


Рис. 2. Кривые «поток–объем» при обструкции внелегочных путей: А – переменная экстраторакальная обструкция; Б – переменная интраторакальная обструкция; В – фиксированная обструкция (по «Спирометрия. Методические рекомендации», 2023 [8])

У больных со стойкой обструкцией определяют тяжесть обструктивных нарушений, основываясь на степени изменения $ОФВ_1$ ($ОФВ_1$/ФЖЕЛ < $70\%_{долж.}$). Важно, что потоковые показатели спирограммы следует оценивать исходно и после ингаляции бронхолитического препарата. Интервал времени для выполнения повторного исследования после зависит от фармакологической группы лекарственного средства (при ингаляции 400 мкг сальбутомола повторная спирометрия проводится через 15–20 мин, 80 мкг ипратропия бромида – через 30 мин). В бронхолитическом тесте оценивается обратимость обструктивных нарушений. Тест считается положительным, если процент прироста исходного показателя $ОФВ_1$ составил 12%, или 200 мл. При этом тяжесть обструкции зависит от величины $ОФВ_1$ после применения бронхолитического препарата (критерии оценки представлены в табл. 1).

Таким образом, у пациента с типичными жалобами клиницист может заподозрить бронхообструктивный синдром по результатам объективного обследования и спирограммы с бронхолитическим тестом. Следует еще раз подчеркнуть, что бронхообструктивный синдром возникает при различных заболеваниях и состояниях, и от их патогенеза в значительной степени зависят его особенности (скорость формирования, обратимость, тяжесть и ответ на фармакологическую терапию).

Таблица 1. Оценка выраженности нарушений вентиляционной функции легких

Выраженность нарушений	Градация отклонений	Диапазон значений $ОФВ_1$, $\%_{долж.}$
Легкая	1	70
Умеренная	2	60–69
Среднетяжелая	3	50–59
Тяжелая	4	35–49
Крайне тяжелая	5	< 35

Примечание: $ОФВ_1$ – форсированная скорость выдоха за 1-ю с.

Несмотря на то, что бронхообструктивный синдром бывает обусловлен различными причинами, диагностический поиск обычно направлен на исключение двух основных – БА и ХОБЛ. Кроме того, в клинической практике возможны ситуации, когда имеет место сочетание обоих заболеваний – т. н. перекрест БА и ХОБЛ, который встречается примерно в 20% случаев. Наиболее информативные признаки в дифференциальной диагностики приведены в клинических рекомендациях по БА и ХОБЛ (табл. 2 и 3).

При проведении дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ рекомендуется учитывать клиническую картину, анамнез курения, сопутствующие заболевания и семейный анамнез.

Следует отметить, что бронхообструктивный синдром может быть одним из синдромов поражения легких при системных заболеваниях. Он встречается при АНЦА-ассоциированном васкулите (АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела), узелковом периартериите, синдроме Чарджа–Стросс и при других заболеваниях соединительной ткани, клиника которых обусловлена особенностями иммунного воспаления и патофизиологического ответа на него, а диагностика описана в соответствующих руководствах по конкретным нозологиям. В целом наличие системных проявлений у больных с бронхообструктивным синдромом требует обследования для исключения конкретного заболевания [13].

Отдельное место занимает бронхообструктивный синдром у пациентов, являющийся одним из наиболее частых внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), которая обусловлена в т. ч. забросом содержимого желудка в пищевод и раздражением соответствующих рецепторов. При ГЭРБ бронхообструктивный синдром может сочетаться с изменением голоса, икотой, кашлем и бывает ассоциированным с приемом пищи,

Таблица 2. Клинические признаки, повышающие и снижающие вероятность наличия БА (по «Бронхиальная астма. Клинические рекомендации», 2021 [9]; Global Initiative for Asthma, 2023 [10])

Клинические признаки, повышающие вероятность наличия БА	Клинические признаки, снижающие вероятность наличия БА
Наличие > 1 из следующих симптомов: • хрипы; • удушье; • чувство заложенности в грудной клетке; • кашель, особенно в случае: • ухудшения симптомов ночью и рано утром; • возникновения симптомов при физической нагрузке; • воздействии аллергенов и холодного воздуха; • возникновения симптомов после приема ацетилсалициловой кислоты или β-адреноблокаторов. Наличие атопических заболеваний в анамнезе. Наличие БА и/или атопических заболеваний у родственников. Распространенные сухие свистящие хрипы при выслушивании (аускультации) грудной клетки. Низкие показатели ПСВ или $ОФВ_1$ (ретроспективно или в серии исследований), необъяснимые другими причинами. Эозинофилия периферической крови, необъяснимая другими причинами	Выраженные головокружения, потемнение в глазах, парестезии. Хронический продуктивный кашель при отсутствии свистящих хрипов или удушья. Постоянно нормальные результаты обследования грудной клетки при наличии симптоматики. Изменение голоса. Возникновение симптомов исключительно на фоне простудных заболеваний. Длительный стаж курения (> 20 пачколет). Заболевания сердца. Нормальные показатели ПСВ или спирометрии при наличии клинических проявлений

Примечание: БА – бронхиальная астма; ПСВ – пиковая скорость выдоха; $ОФВ_1$ – форсированная скорость выдоха за 1-ю с.

Таблица 3. Признаки, позволяющие дифференцировать ХОБЛ от других заболеваний (по Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2023 [11], «Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации», 2023 [12])

Заболевание	Основные дифференциальные признаки
Бронхиальная астма	Факторы риска: бытовые аллергены, пыльца растений, некоторые производственные факторы. Отягощенная наследственность. Начало в молодом возрасте (часто). Волнообразность и яркость клинических проявлений, их обратимость (либо спонтанно, либо под влиянием терапии)
Бронхоэктазы	Большое количество гнойной мокроты. Частые рецидивы бактериальной респираторной инфекции. Хрипы при аускультации: 1) грубые сухие разного тембра; 2) разнокалиберные влажные. Определяемые при КТВР расширение бронхов и уплотнение их стенок
Туберкулез	Начало в любом возрасте. Характерные рентгенологические признаки. Микробиологическое подтверждение. Эпидемиологические признаки (высокая распространенность туберкулеза в регионе)
Облитерирующий бронхиолит	Начало в молодом возрасте у некурящих. Указание на ревматоидный полиартрит или острое воздействие вредных газов. Определяемые при КТВР зоны пониженной плотности на выдохе
Застойная сердечная недостаточность	Соответствующий кардиологический анамнез. Характерные хрипы при аускультации в базальных отделах. Определяемые при рентгенографии расширение тени сердца и признаки отека легочной ткани. Преобладание рестрикции по данным спирометрии

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения.

особенно если пациент после еды находился в горизонтальном положении. Как правило, бронхообструктивный синдром при ГЭРБ сочетается с рефлюкс-ассоциированными ларингитами и фарингитами, что может быть прояснено при визуализации ЛОР-статуса оториноларингологом. В случае, если бронхообструктивный синдром является внепищеводным проявлением ГЭРБ, его терапия проводится с обязательным лечением основного заболевания, согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ [14].

Также следует отметить, что бронхообструктивный синдром может быть одним из респираторных симптомов при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). При наличии возможных источников развития и других критериев диагностики ТЭЛА алгоритм диагностики и лечебной тактики основывается на клинических рекомендациях по данной нозологии [15].

Из лекарственных препаратов, которые могут вызвать ятрогенный бронхообструктивный синдром, прежде всего необходимо обратить внимание

на β-адреноблокаторы, аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты, β-лактамные антибиотики, Н2-гистаминоблокаторы (полный перечень лекарственных препаратов, безусловно, шире). В каждом конкретном случае необходимо руководствоваться инструкцией к препарату.

Лечебная тактика при бронхообструктивном синдроме складывается из 3 взаимосвязанных направлений.

Первое направление – **элиминационные мероприятия**, которые наиболее важны в случае, если бронхообструктивный синдром возникает при аллергической патологии или ятрогенном бронхообструктивном синдроме. В случае аллергической патологии пациенту необходимо рекомендовать гипоаллергенные быт и диету с исключением аллергенов, которые могут провоцировать развитие бронхообструтивного синдрома.

При ятрогенном бронхообструтивном синдроме необходимо исключение фармакологических препаратов, вызвавших его в качестве побочных эффектов. Если это невозможно (например, при назначении селективных β-адреноблокаторов пациентам с хронической сердечной недостаточностью), необходима титрация дозы с тщательной коррекцией бронхообструкции.

Второе направление – это **лечение основного заболевания**, проявлением которого является бронхообструктивный синдром. Терапия проводится по клиническим рекомендациям, принятым по данной нозологии. Например, пациентам с БА требуется адекватная базисная терапия, соответствующая международным согласительным документам и отечественным клиническим рекомендациям [9, 10].

При лечении БА рекомендуется ступенчатый подход (рис. 3), при котором объем терапии корректируют в зависимости от уровня контроля и наличия факторов риска обострений. Первоначальный выбор ступени определяется выраженностью клинических проявлений БА. Увеличение объема терапии (переход на ступень выше) показано при отсутствии контроля и/или наличии факторов риска обострений. Снижение объема терапии возможно при достижении и сохранении стабильного контроля ⩾ 3 мес. и отсутствии факторов риска с целью установления минимального объема терапии и наименьших доз препаратов, достаточных для поддержания контроля [9, 10].

Следует обратить особое внимание на то, что применение бронхолитических препаратов как короткого, так и длительного действия у пациентов с БА рекомендуется исключительно в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС). Безопасное число ингаляторов короткого действия – < 3 в год, назначение ⩾ 3 ингаляторов увеличивает

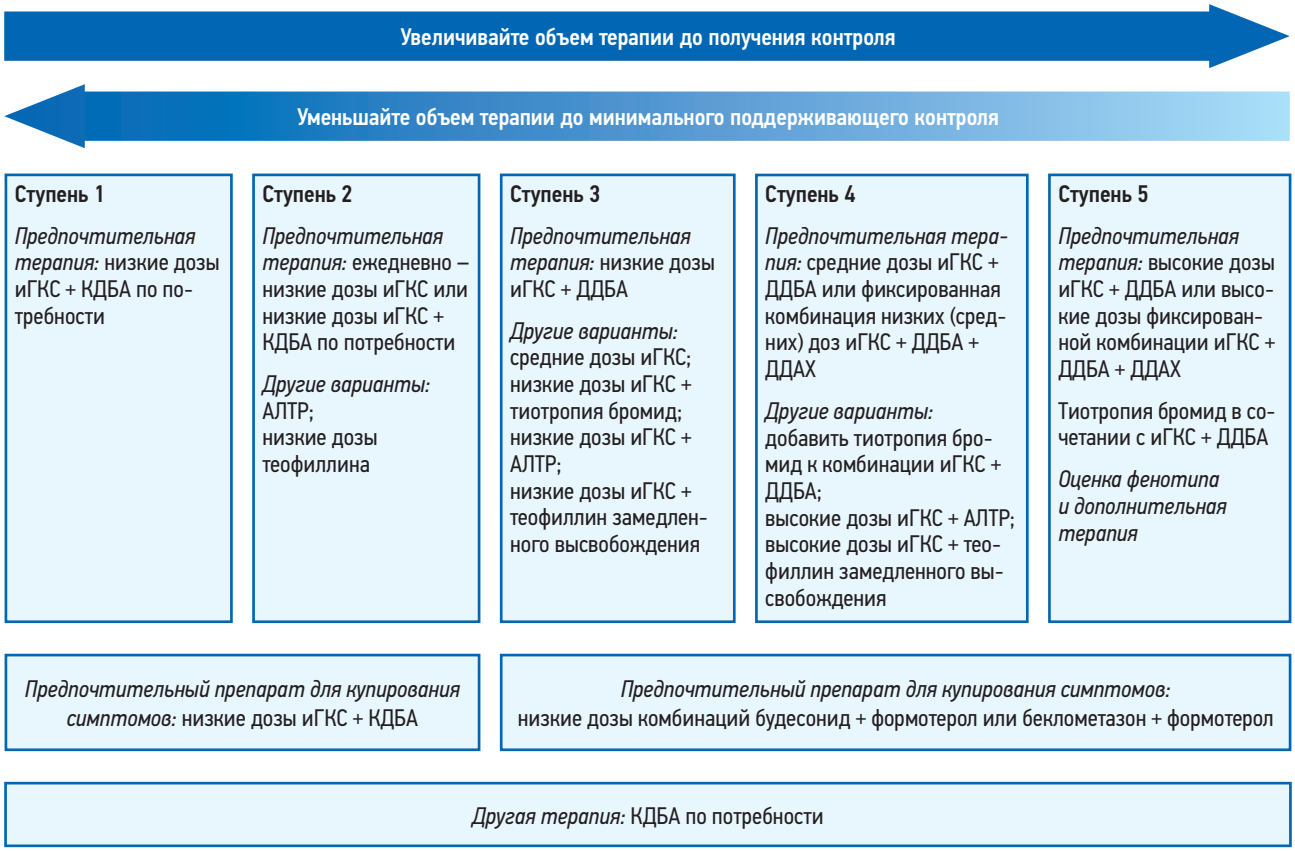


Рис. 3. Ступенчатая терапия бронхиальной астмы (по «Клинические рекомендации. Бронхиальная астма», 2021 [9]; Global Initiative for Asthma, 2023 [10])

Примечание: КДБА – короткодействующие β_2-агонисты; ДДБА – длительнодействующие β_2-агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДАХ – длительнодействующие антихолинергетики; АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

Таблица 4. Фармакологические классы препаратов, используемых в терапии ХОБЛ

Фармакологический класс	Препараты
КДБА – короткодействующие β_2-агонисты (АТХ: селективные β_2-адреномиметики)	Сальбутамол, фенотерол
ДДБА – длительнодействующие β_2-агонисты (АТХ: селективные β_2-адреномиметики)	Индакатерол, формотерол
КДАХ – короткодействующие антихолинергетики (АТХ: антихолинергические средства)	Ипратропия бромид
ДДАХ – длительнодействующие антихолинергетики (АТХ: антихолинергические средства)	Аклидиния бромид, гликопиррония бромид, тиотропия бромид
иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды	Будесонид, флутиказон
Фиксированные комбинации КДАХ + КДБА	Ипратропия бромид + фенотерола гидробромид
Фиксированные комбинации ДДАХ + ДДБА	Гликопиррония бромид + индакатерол, тиотропия бромид + олодатерол, умеклидиния бромид + вилантерол, аклидиния бромид + формотерол
Фиксированные комбинации иГКС + ДДБА	Беклометазон + формотерол, будесонид + формотерол, флутиказон + салметерол, флутиказона фуроат + вилантерол
Фиксированные комбинации ДДБА + ДДАХ + иГКС	Вилантерол + умеклидиниум + флутиказона фуроат, формотерол + гликопирролиум + беклометазон, формотерол + гликопирролиум + будесонид, индакатерол + гликопирролиум + мометазона фуроат
Ингибиторы фосфодиэстеразы-4	Рофлумиласт
Другие	Теофиллин

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АТХ – анатомо-терапевтическо-химическая классификация.

риск обострений БА, назначение 12 ингаляторов повышает риск смерти от БА в 30 раз [9, 10, 16].

Лечебная тактика у пациентов с ХОБЛ включает в себя базисную терапию бронхолитическими препаратами длительного действия. При этом основной упор делается на комбинированную терапию двумя бронходилататорами длительного действия в одном ингаляторе или в отдельных средствах доставки. В первом случае комплаенс пациентов гораздо выше. Лекарственные средства, используемые для лечения пациентов с ХОБЛ, приведены в табл. 4 [12].

Следует подчеркнуть, что назначение иГКС у пациентов с ХОБЛ оправдано только в случаях сочетания ХОБЛ с БА и/или доказанного эозинофильного воспаления с эозинофилией крови в повторных анализах > 300/мкл. Также показаниями являются госпитализации в анамнезе по поводу обострений ХОБЛ и наличие > 2 обострений ХОБЛ средней степени тяжести в год. Начиная с 2023 г. в международных согласительных документах двойная комбинация иГКС и длительнодействующего β_2-агониста (ДДБА) более не рекомендована для терапии ХОБЛ; в случаях, когда показано назначение иГКС, необходимо назначение тройной комбинации ДДБА, иГКС и длительнодействующего антихолинергетика [12].

Наконец, третье направление – это собственно **купирование** бронхообструктивного синдрома. Оно подробно раскрыто в клинических рекомендациях по лечению БА и ХОБЛ [9, 12]. Особенности лечения бронхообструктивного синдрома у больных с системными заболеваниями описаны в соответствующих рекомендациях [13, 17].

Литература

1. Saetta M., Di Stefano A., Maestrelli P. et al. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 147(2): 301–306. DOI: 10.1164/ajrccm/147.2.301.

2. O'Shaughnessy T.C., Ansari T.W., Barnes N.C. et al. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 155(3): 852–857. DOI: 10.1164/ajrccm.155.3.9117016.

3. Di Stefano A., Caramori G., Ricciardolo F.L. et al. Cellular and molecular mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease: an overview. Clin. Exp. Allergy. 2004; 34(8): 1156–1167. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.02030.x.

4. Broaddus V.C., Mason R.J., Ernst J.D. et al., eds. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 6th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016.

5. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2001; 18(34 Suppl.): 50s–59s. DOI: 10.1183/09031936.01.00229701.

6. Spellberg B., Edwards J.E. Jr. Type 1/Type 2 immunity in infectious diseases. Clin. Infect. Dis. 2001; 32(1): 76–102. DOI: 10.1086/317537.

7. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. Nat. Rev. Immunol. 2015; 15(1): 57–65. DOI: 10.1038/nri3786.

8. Российское респираторное общество, Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики, Российское научное медицинское общество терапевтов. Методические рекомендации.

Спирометрия 2023. https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?t=1.

9. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. 2021. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf [Дата обращения: 23.08.2023].

10. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf.

11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. Available at: https://goldcopd.org/2023-gold-report-2.

12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. 2023. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf (дата обращения: 23.08.2023).

13. Ассоциация ревматологов России. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов. Доступно на: https://rheumatolog.ru/files/clinrec/vaskulity.doc

14. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(4): 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.

15. Konstantinides S.V. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанные в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом (ERS), 2019. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(8): 3848. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3848.

16. Nwaru B.I., Ekström M., Hasvold P. et al. Overuse of short-acting β_2-agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. Eur. Respir. J. 2020; 55(4): 1901872. DOI: 10.1183/13993003.01872-2019.

17. Chung S.A., Langford C.A., Maz M. et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. Arthritis Care Res. (Hoboken). 2021; 73(8): 1088–1105. DOI: 10.1002/acr.24634.

Информация об авторах

Демко Ирина Владимировна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ; зав. легочно-аллергологическим центром КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница»; тел.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-8982-5292*)

Марченко Валерий Николаевич – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»; тел.: (812) 338-67-46; e-mail: marchvn@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-2440-7222*)

Шапорова Наталия Леонидовна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»; главный внештатный специалист по общей врачебной практике (семейной медицине) Ленинградской обл.; тел.: (812) 338-66-97; e-mail: ovp1med@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-6457-5044*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-607-620

ГЛАВА 6. ЛЕГОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ: ДИАГНОСТИКА И ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Л.С. Коков, Ю.Д. Волынский, М.М. Абакумов, Е.А. Тарабрин, Ш.Н. Даниелян, Р.Ш. Муслимов, О.В. Квардакова

CHAPTER 6. PULMONARY HEMORRHAGE: DIAGNOSIS AND ENDOVASCULAR TREATMENT

Leonid S. Kokov, Yuriy D. Volynskiy, Mikhail M. Abakumov, Evgeniy A. Tarabrin, Shagen N. Danielyan, Rustam Sh. Muslimov, Olga V. Kvardakova

В Российской Федерации десятки тысяч людей среднего и старшего возраста страдают хроническими заболеваниями легких (муковисцидоз, поликистоз, бронхоэктатическая болезнь, хронические абсцессы, опухоли и туберкулез легких). Частым осложнением этих заболеваний является кровохарканье и легочное кровотечение (ЛК). Легочное кровотечение относится к жизнеугрожающим неотложным состояниям; при нем летальность достигает 30–50%, а при массивном кровотечении превышает 50%. Физикальные способы обследования, рентгенография, компьютерная томография и даже бронхоскопия не всегда позволяют выяснить локализацию и причину легочного кровотечения. По данным ряда авторов, в 7–22% наблюдений не удается идентифицировать генез кровотечения, когда отсутствуют какие-либо эндобронхиальные или паренхиматозные изменения [1, 2].

Клиника

Признаком ЛК является кашель с мокротой и примесью алой пенистой крови. Кровь может поступать из носа и рта одновременно. У больного отмечаются одышка, хрипы при аускультации. В отличие от ЛК при носовых кровотечениях кровь выделяется без кашля, а при кровотечениях из пищевода, желудка – при рвоте или позывах на рвоту. У пациентов с ЛК нетравматической этиологии редко отмечаются нарушения гемодинамики и выраженное снижение уровня гемоглобина крови. При ЛК травматической этиологии нарушения гемодинамики и признаки острой анемии в подавляющем большинстве наблюдений связаны не с объемом ЛК, а с общей тяжестью повреждений.

В отечественной литературе существует ряд классификаций, учитывающих как объем ЛК, так и реакцию организма на кровопотерю. Для определения тяжести (степени) легочные кровотечения различают по объему кровопотери [1]:

- степень I А (кровохарканье) – 50 мл в сутки;
- степень I Б (кровотечение) – 50–200 мл в сутки;
- степень I В (кровотечение) – 200–500 мл в сутки;
- степень II А (массивное кровотечение) – 30–200 мл в час;
- степень II Б (массивное кровотечение) – 200–500 мл в час;
- степень III А (профузное кровотечение) – одномоментное поступление ⩾100 мл крови, с выраженными нарушениями вентиляции легких;
- степень III Б (профузное кровотечение) – острая обструкция трахеобронхиального дерева кровью и асфиксия, возникающие независимо от объема кровопотери.

Такой подход позволяет быстро сориентироваться в диагностике и определить тактику лечебных мероприятий.

Диагностика

Диагностика ЛК требует комплексного подхода с определенной последовательностью действий неотложного характера: 1) установление самого факта ЛК с исключением кровотечения из желудочно-кишечного тракта, носоглотки и ротоглотки; 2) верификация источника кровотечения; 3) определение характера и распространенности патологического процесса в легких; 4) оценка объема кровопотери; 5) оценка характера изменений свертывающей системы крови. Необходим комплексный подход и в проведении лучевой диагностики ЛК. Это подразумевает использование рентгенологического метода, компьютерной томографии (КТ), фибробронхоскопии (ФБС) и ангиографии.

Рентгеновские методы диагностики легочных кровотечений

Рентгенографию органов грудной клетки следует выполнять всем пациентам с ЛК независимо от этиологии патологического процесса. Результаты исследования наиболее информативны при травматическом ЛК. При этом патологические тени в легком выявляются у 62,3% пострадавших от общего числа пациентов с закрытой травмой и ранениями груди,

что позволяет заподозрить локализацию источника кровотечения (рис. 1).

При закрытых повреждениях легких выявляется негомогенное затенение легочной ткани с нечеткими контурами (кровоизлияние в легкое по типу пропитывания). При этом интенсивность затенения нарастает от периферии к центру при массивных повреждениях легочной ткани. В то же время при массивных повреждениях легкого затенение легочной ткани может быть обусловлено суммацией теней внутрилегочной гематомы и признаков аспирации крови (рис. 2). В 19% наблюдений при отсутствии патологических теней в легком о стороне ЛК косвенно свидетельствуют такие признаки, как переломы ребер и/или гидропневмоторакс.

Среди пациентов с бронхолегочной сосудистой патологией изменения при рентгенографии выявляются в 18,2% случаев. Изменения легких носят характер «матового стекла», что может свидетельствовать о гемоаспирации. При новообразованиях легкого локализацию источника кровотечения предполагают по наличию округлой гомогенной тени с четкими неровными контурами. Подобная картина наблюдается в 80% случаев [3].

Рентгенологическая картина при ЛК на фоне хронических воспалительных заболеваний легких не демонстративна и заключается в наличии умеренно выраженного диффузного пневмосклероза. Наиболее яркие рентгенографические признаки патологических изменений легочной ткани можно обнаружить при хронических или врожденных заболеваниях легких, таких как кистозная гипоплазия легких, фиброзно-кавернозный туберкулез, бронхоэктатическая болезнь (рис. 3, 4).

Данные первичного рентгенологического исследования косвенно свидетельствуют о локализации источника ЛК в 41% наблюдений. При травматическом ЛК этот показатель составляет 62,3%, при нетравматическом характере кровотечения – 27,2%.

При ЛК у 70% пострадавших и больных КТ позволяет выявить наличие патологического процесса в легких, установить характер патологического процесса: ушиб легкого и травматические полости, новообразования легких, деструкцию легочной ткани, бронхоэктазы (рис. 5, 6) [3].

Выявление очагов поражения легочной ткани косвенно указывает на локализацию источника кровотечения. В ряде случаев КТ с контрастным усилением (КТ-ангиография) позволяет определить сосудистую патологию легких и средостения, такую как внутрилегочная секвестрация, артериовенозные мальформации, аномалии бронхиальных артерий, аорто-бронхиальный свищ. При травматическом ЛК данные КТ в 93% случаев дают возможность заподозрить источник кровотечения и даже природу повреждения легочной ткани. Так, например,

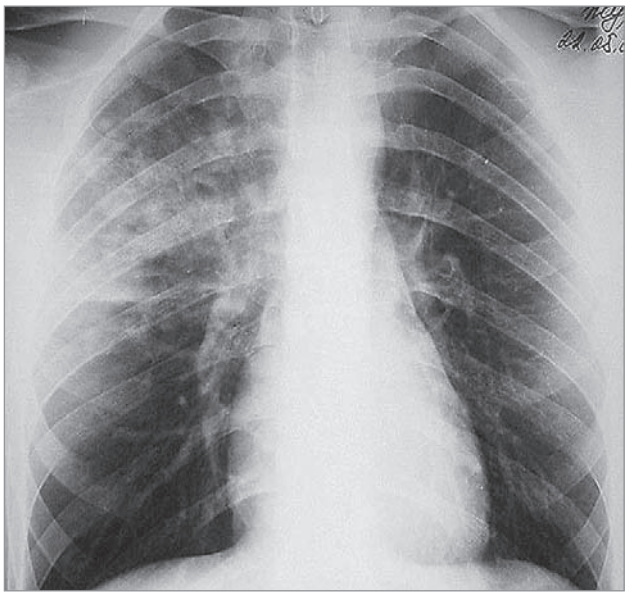


Рис. 1. Ушиб правого легкого
Примечание: на рентгенограмме груди в прямой проекции левое легочное поле прозрачное; справа между передними отрезками I–IV ребер отмечается затенение легочного поля с нечеткими неровными контурами. На этом фоне определяются более плотные округлые тени до 0,6–3,0 см в диаметре и единичные округлые тонкостенные просветления. Корни структурные, не расширены; тень сердца не расширена; аорта без особенностей. Диафрагма четкая, расположена обычно. Синусы свободные, пневмоторакс не выявлен. Заключение: внутрилегочная гематома по типу пропитывания справа, на фоне которой определяется пневматоцеле.

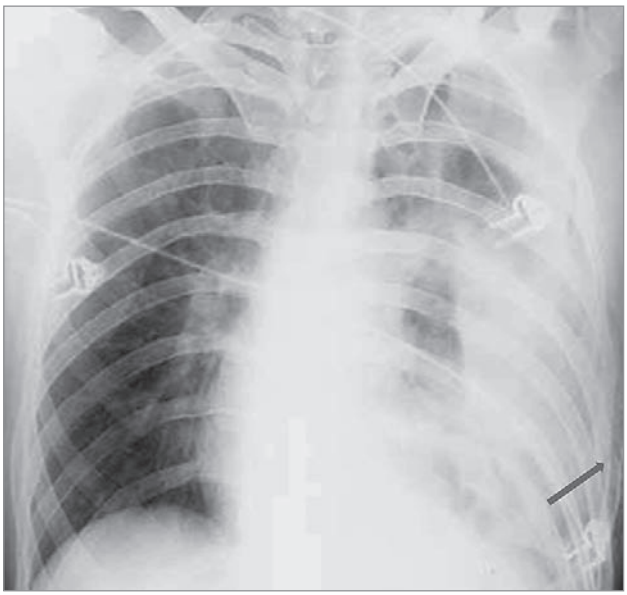


Рис. 2. Ушиб и гематома левого легкого, перелом VI–VII ребра слева (показан стрелкой)
Примечание: на рентгенограмме груди в прямой проекции в горизонтальном положении правое легочное поле прозрачное. Слева отмечается гомогенное затенение легочного поля с четкими ровными контурами за счет экстраплевральной гематомы в области переломов ребер и обширной внутрилегочной гематомы в средне-нижних отделах легочного поля. Корень справа структурный, не расширен, слева расширен. Тень сердца не расширена; аорта без особенностей. Диафрагма четкая, расположена обычно. Синусы справа свободные. Слева небольшое количество жидкости в плевральной полости. Пневмоторакс не выявлен.



Рис. 3. Бронхоэктатическая болезнь легких
Примечание: на рентгенограмме груди в передне-задней проекции слева в базальных отделах определяются единичные округлые тонкостенные просветления до 1 см в диаметре. Справа в нижней половине легочного поля множественные округлые просветления от 0,5 до 2,5–3 см в диаметре с утолщенными стенками. Слева в нижних отделах выражен пневмосклероз, справа – пневмофиброз. В верхних отделах разрежение легочного рисунка; корни плотные, подтянуты вниз; трахея дугообразно смещена вправо.



Рис. 4. Врожденная кистозно-аденоматозная мальформация обоих легких
Примечание: на рентгенограмме груди в прямой проекции в обоих легких определяются множественные округлые просветления разного размера на фоне выраженного фиброза и компенсаторного разрежения окружающей легочной ткани. Корни плотные, не структурные; диафрагма четкая, низко расположена.

на компьютерных томограммах больных после тупой травмы груди можно обнаружить признаки, характерные для ушиба легких (рис. 7, 8).

Эндоскопическое исследование необходимо выполнять всем пациентам с ЛК независимо от объема кровотечения и характера патологического процесса. При сопоставлении рентгенологических и эндоскопических данных у пациентов с травматическим ЛК совпадение источника в пределах доли легкого отмечается в 43,4% случаев. При эндоскопической верификации данных КТ у пациентов с травматическим ЛК совпадение источника в пределах доли легкого отмечено в 69%. При рентгенографии очаговые изменения легких по локализации источника ЛК соответствуют данным эндоскопии в 27,2% наблюдений [3].

При сопоставлении результатов КТ и эндоскопического исследования совпадение по локализации источника отмечается в 95%. Верификация локализации источника кровотечения существенно разнится при продолжающемся и состоявшемся кровотечении. Локализация источника кровотечения (в пределах доли легкого) верифицируется в 95% наблюдений продолжающегося ЛК, в то время как среди пациентов с состоявшимся ЛК – только в 57,3%. Кроме того, ФБС позволяет выявить повреждения бронхов, новообразования и деструктивные изменения бронхиального дерева.

Наиболее эффективным способом выявления источников легочного кровотечения является эндоваскулярная диагностика – инвазивная ангиография.

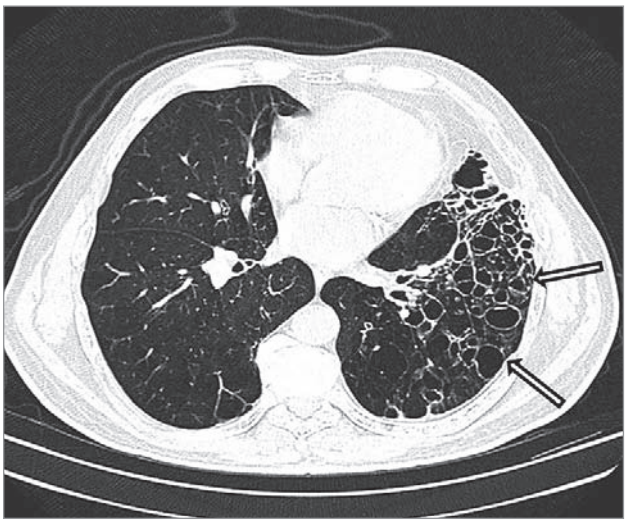


Рис. 5. Компьютерная томограмма груди без контрастного усиления (аксиальный срез)
Примечание: в нижней доле левого легкого визуализируются множественные кистозные полости, имеющие связь с просветом бронхов, – мешотчатые бронхоэктазы (показаны стрелками).

Эндоваскулярные методы диагностики легочных кровотечений

Бронхиальные артерии (БА) ответственны за развитие нетравматического ЛК в 90% наблюдений. Бронхиальная артериография и эндоваскулярная окклюзия бронхиальных артерий – малоинвазивные и наиболее эффективные методы диагностики и остановки ЛК, которые в отличие от эндоскопического метода позволяют локализовать

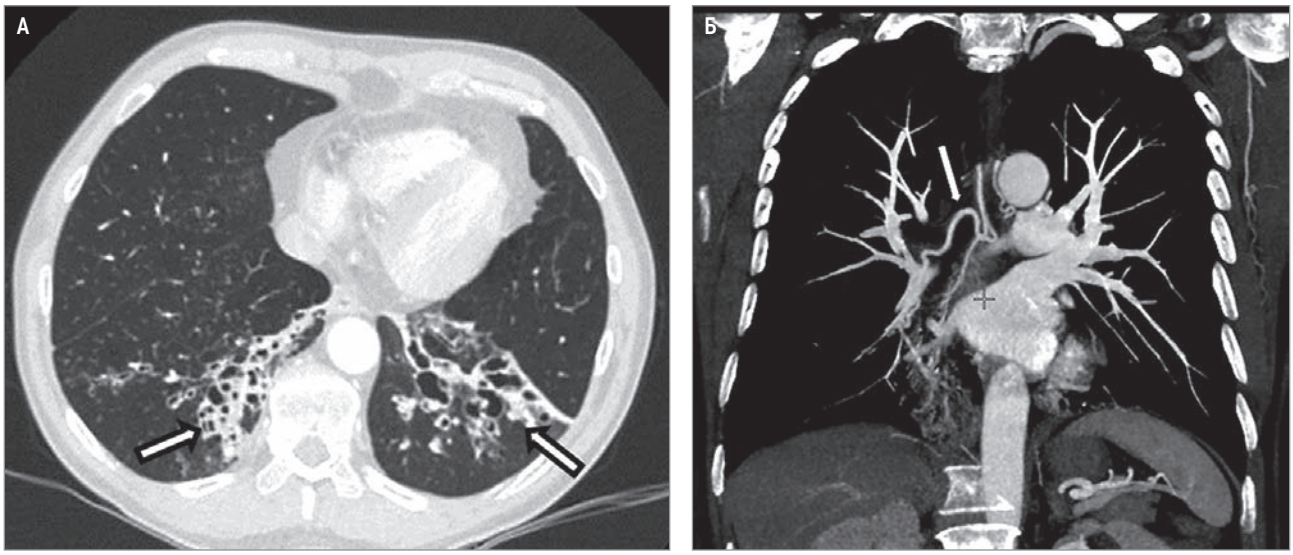


Рис. 6. Компьютерные томограммы груди с контрастным усилением больного бронхоэктатической болезнью с рецидивирующим легочным кровотечением: А – аксиальный срез; Б – фронтальная реконструкция, режим максимальной интенсивности (MIP)
Примечание: А – в нижних долях легких визуализируются множественные кистозные полости, имеющие связь с просветом бронхов, – мешотчатые и цилиндрические бронхоэктазы (показаны стрелками); Б – справа наблюдаются гипертрофированные бронхиальные артерии справа (показаны стрелкой).

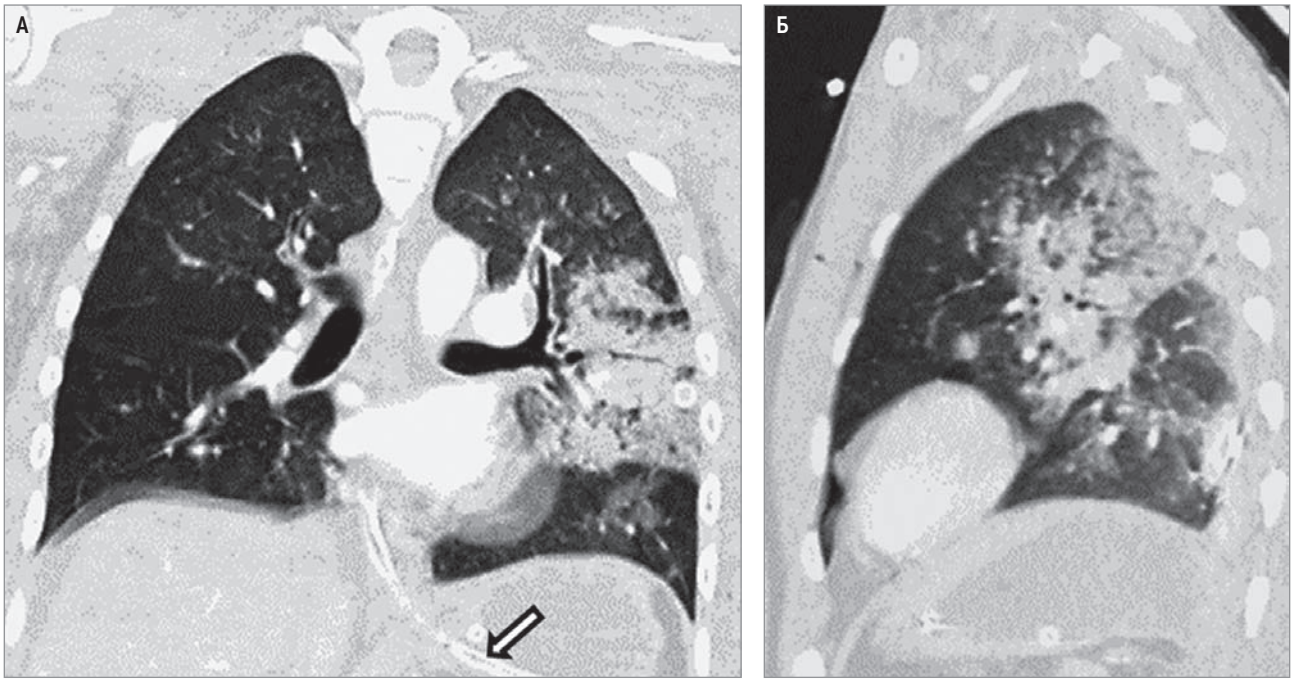


Рис. 7. Компьютерные томограммы груди больного с закрытой травмой, выполненные с контрастным усилением: А – фронтальная реконструкция; Б – сагиттальная реконструкция
Примечание: в левом легком определяются множественные полиморфные участки уплотнения, местами сливного характера, на фоне которых прослеживаются просветы бронхов. В левой плевральной полости определяется дренажная трубка (показана стрелкой). Описанные изменения при закрытой травме груди характерны для ушиба легких.

непосредственно кровоточащий сосуд, провести остановку кровотечения, стабилизировать и подготовить пациента к операции по поводу основного заболевания.

Ангиографическое обследование включает несколько этапов. Начинают с выполнения обзорной аортографии. Ангиографию грудной аорты осуществляют путем введения рентгеноконтрастного вещества через катетер *pig tail*, установленный в дистальной части ее дуги в объеме 30–40 мл со скоростью инъекции 15–20 мл/с (рис. 9). Это позволяет достаточно «туго» наполнить просвет аорты и при последующем анализе полученных аортограмм выявить патологически измененные бронхиальные и межреберные артерии.

Вторым этапом ангиографического обследования является селективная бронхиальная артериография, для выполнения которой используют специальные

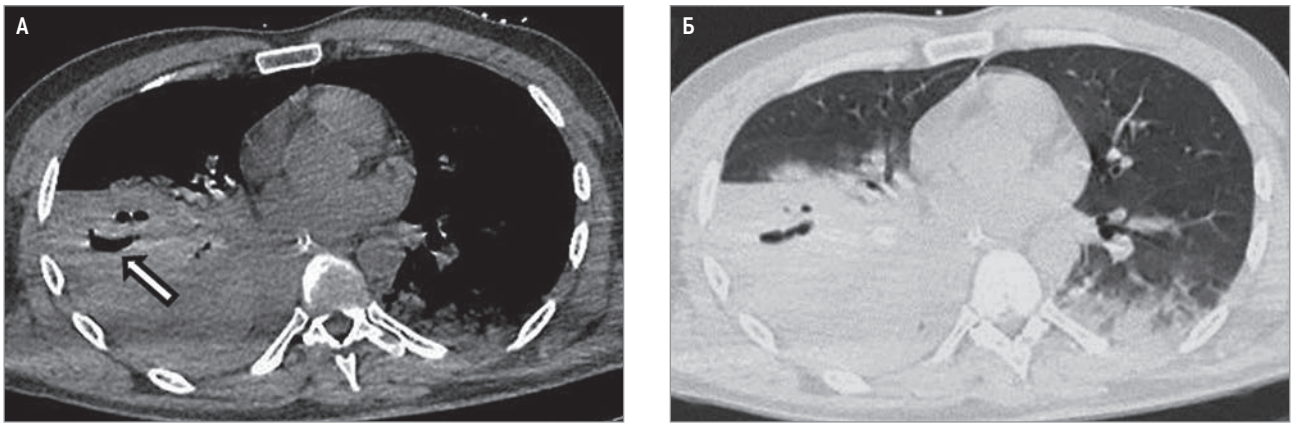


Рис. 8. Компьютерные томограммы груди больного с закрытой травмой, выполненные без контрастного усиления (аксиальные срезы): А – мягкотканное окно; Б – легочное окно
Примечание: в нижней доле правого легкого определяется обширная зона уплотнения (ушиб легкого), на фоне которой имеются более плотные участки (внутрилегочная гематома), часть из них – с включениями газа (гематопневмоцеле; показано стрелкой). В плевральной полости справа определяется содержимое с плотностью крови – гемоторакс.

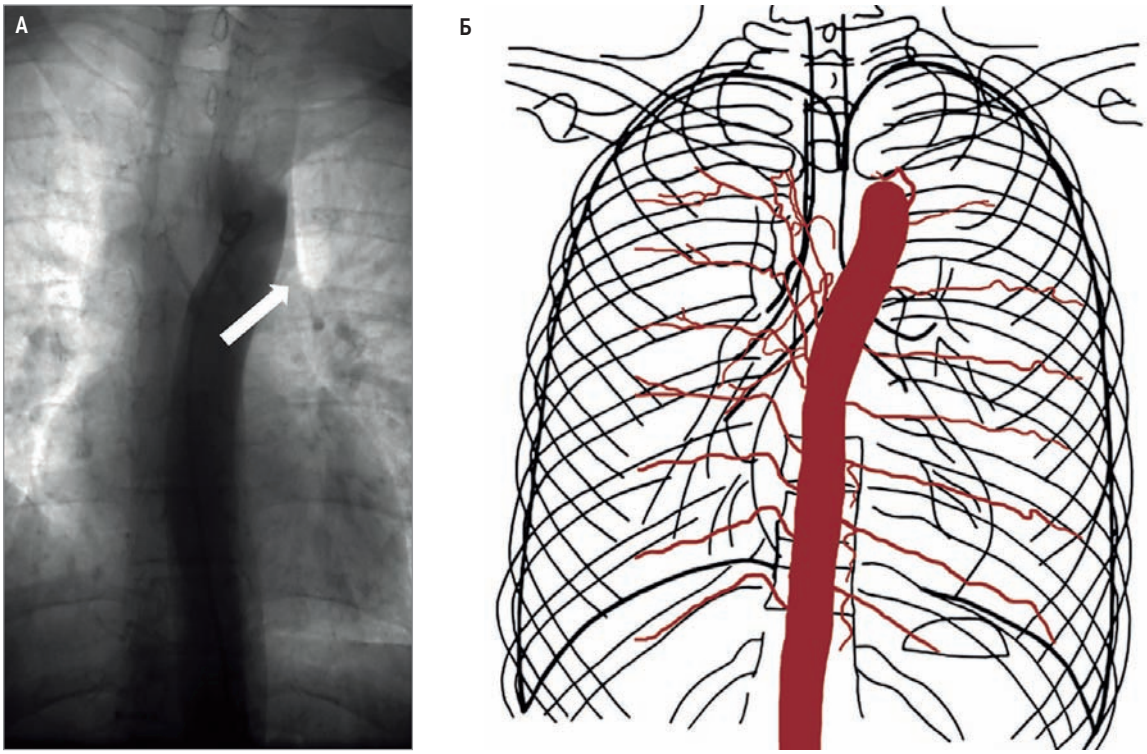


Рис. 9. Аортограмма, выполненная для обнаружения устьев бронхиальных/межреберных артерий: А – аортограмма с выявленным устьем и основным стволом правой бронхиальной артерии (белая стрелка); Б – схема представленной аортограммы

катетеры. Перед выбором катетера производят измерение поперечного диаметра грудной аорты на уровне тел IV—VI грудных позвонков при помощи стандартной программы ангиографического комплекса. Выявляют наличие и места отхождения от аорты межреберных и бронхиальных ветвей. Визуально, путем сравнения, регистрируют наиболее измененные – расширенные, извитые стволовые (начальные) части межреберных и бронхиальных артерий, отмечают устья измененных артерий. Селективная бронхиальная артериограмма позволяет не только обнаружить наиболее измененные бронхиальные артерии, но выявить места бронхиально-легочного сосудистого шунтирования крови, что также указывает на возможные места источников кровохарканья / легочного кровотечения (рис. 10).

Для катетеризации устьев бронхиальных артерий часто используют катетеры *Simmons 1*, *Cobra*, *Hook* диаметром 5–6F, доставляемые в просвет аорты при помощи проводников, прямых и J-конфигурации диаметром 0,035". Однако мы придерживаемся тактики использования специализированных селективных бронхиальных катетеров собственной конструкции (рис. 11) [4].

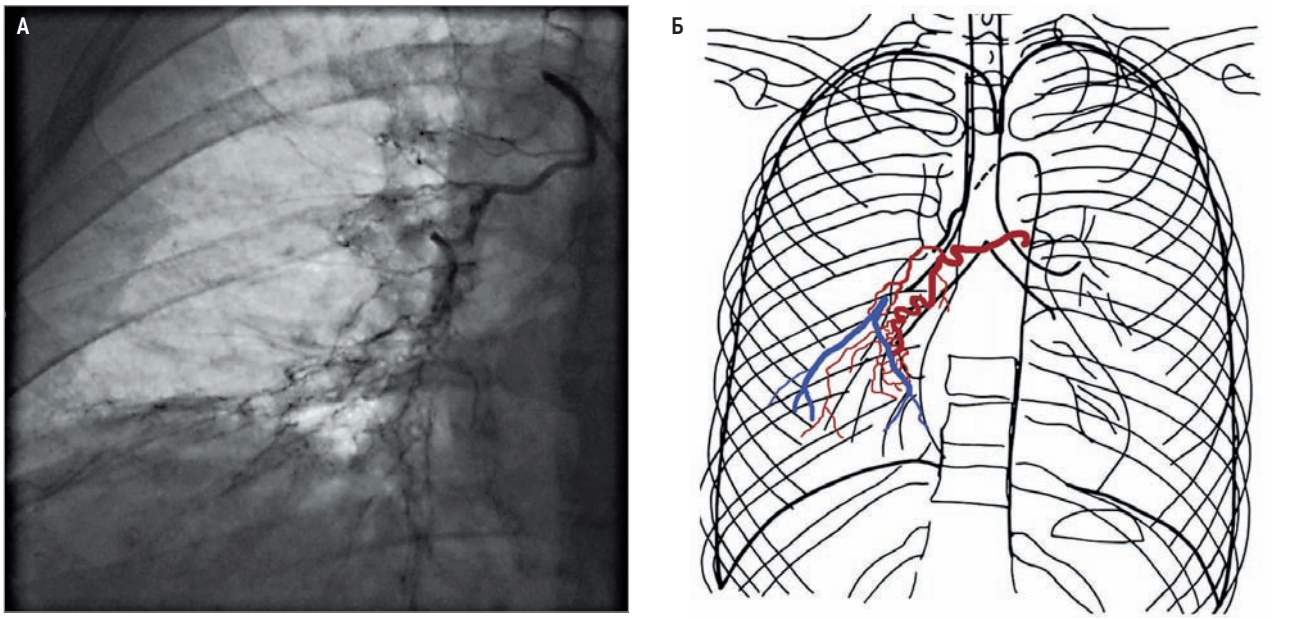


Рис. 10. Селективная бронхиальная артериограмма: А – собственно артериограмма; Б – схема артериограммы
Примечание: А – бронхиальная артерия расширена, извита, образует петли; в дистальных отделах множество мелких ветвей бронхиальной артерии образуют анастомозы с сосудами легких. Б – синим цветом обозначены ветви легочной артерии, заполняющиеся через анастомозы из бронхиальных артерий.

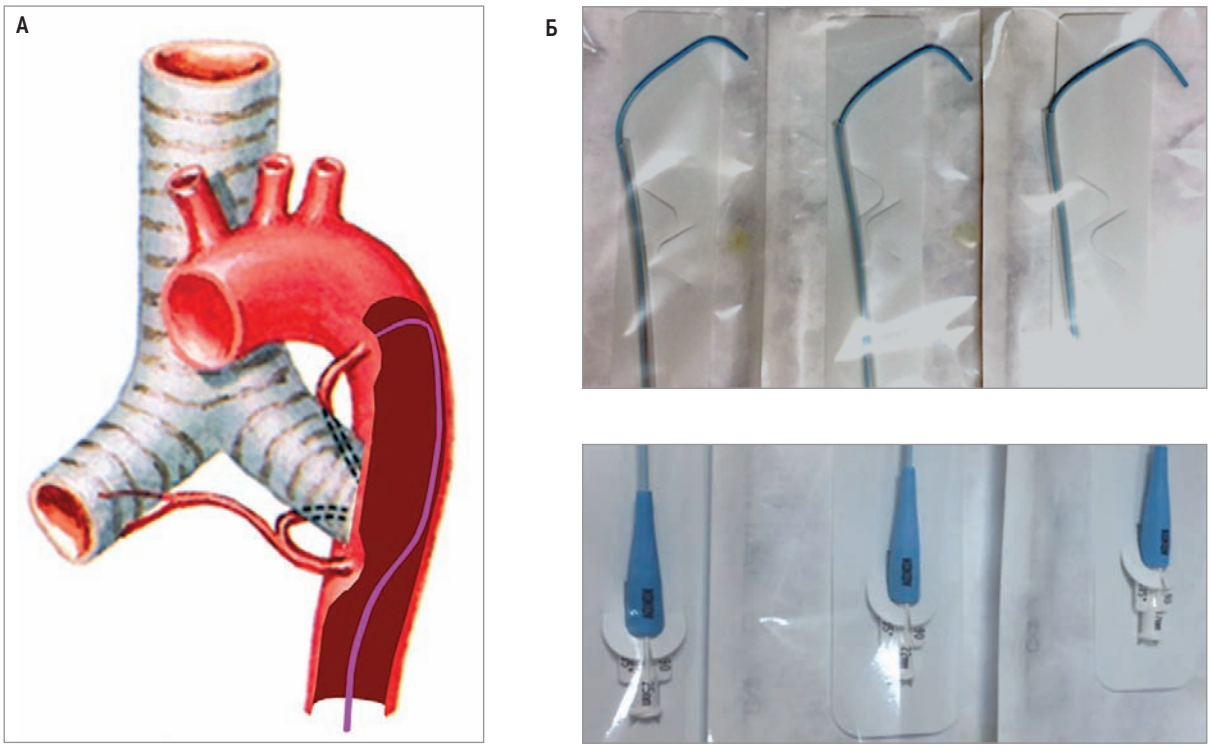


Рис. 11. Селективная катетеризация устьев бронхиальных артерий: А – положение катетера в грудной аорте (схема); Б – три типоразмера селективных бронхиальных катетеров

Типоразмер селективного бронхиального катетера различается по длине дистального рабочего наконечника, которая должна соответствовать внутреннему просвету аорты в зоне Th3–Th6, и определяется на основании данных измерения поперечного просвета грудной аорты. Проведение селективного катетера производят по ангиографическому проводнику коаксиально до уровня перешейка грудной аорты. После этого ангиографический проводник удаляют. При этом катетер самостоятельно принимает форму, способствующую селективной катетеризации устьев межреберных и бронхиальных артерий. Диагностический поиск устьев межреберных и бронхиальных артерий осуществляют путем возвратно-поступательных движений катетером с амплитудой в 1–2 см за каждую тракцию. Эти манипуляции повторяют

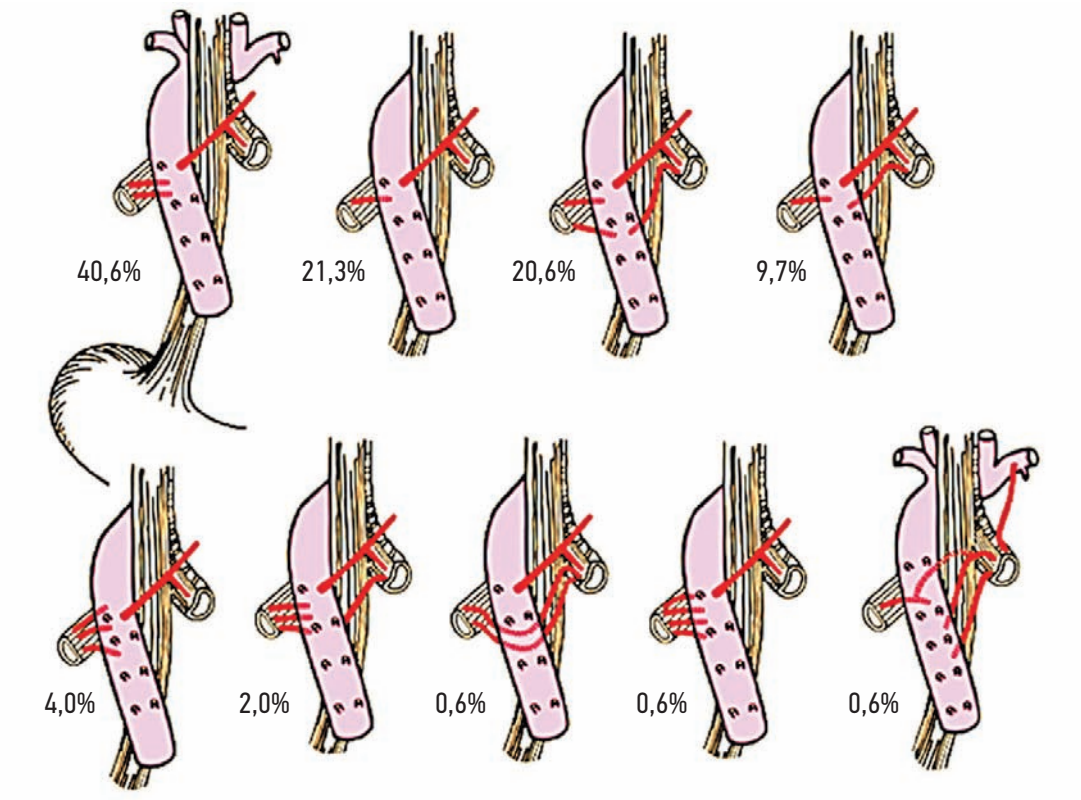


Рис. 12. Схема источников и расположения устьев бронхиальных ветвей аорты (вид сзади); проценты отражают частоту встречаемости (по Cauldwell E.W. et al., 1948 [5])

многократно в просвете грудной аорты, стремясь повернуть катетер рабочим концом в область задней стенки аорты, где анатомически располагаются устья межреберных и бронхиальных артерий (рис. 12).

Тщательно обследуют переднебоковые и заднюю стенки аорты. Область диагностического поиска ограничена проекцией тел III—VI грудных позвонков. Наиболее вероятно расположение устьев бронхиальных артерий в проекции левого главного бронха, пересекающего тень грудной аорты. В случаях, когда бронхиальные артерии отходят самостоятельными стволами, их устья могут располагаться на передней или боковой стенке грудной аорты в том же анатомическом регионе. Предварительная аортография позволяет дополнительно сориентироваться в поиске бронхиальных артерий.

О попадании рабочего конца селективного катетера в устье какой-либо из межреберных и/или бронхиальных артерий свидетельствует появление пульсирующих движений катетера, передаваемое стенкой аорты на фиксированный в устье кончик катетера. Для подтверждения селективной катетеризации устья межреберной или бронхиальной артерии вводят рентгеноконтрастное вещество через ручной инъектор (шприц) в объеме 5–7 мл со скоростью 1–2 мл/с. Затем выполняют ангиографию путем ручного введения 6–8 мл рентгеноконтрастного вещества. Успешная селективная катетеризация бронхиальных артерий обычно составляет 82,8%. Катетеризация бронхиальных артерий в 17,2% может быть неудачной по разным причинам: не обнаружены устья бронхиальных артерий, нестабильное положение катетера.

Патологическими изменениями межреберных и бронхиальных артерий считают: расширение диаметра начальных отделов артерий до 3 мм, извитый ход основного ствола и дистальных разветвлений артерии, попадание рентгеновского контраста из разветвлений бронхиальных артерий в дистальные ветви легочной артерии или легочные вены (рис. 13), а также в дыхательные пути – сегментарные или долевые бронхи. При хронических и онкологических заболеваниях легких бронхиальные артерии расширены, резко извиты, образуют петли. В ткани легкого формируется множество патологических артериальных ветвей, отходящих от бронхиальной артерии, которые образуют артерио-артериальные системные анастомозы с межреберными сосудами и щито-шейным сплетением, а также в ткани легкого с сегментарными ветвями легочной артерии. Это сопровождается ретроградным контрастированием системных артерий и ветвей легочного русла.

При бронхоэктатической болезни на бронхиальной артериограмме бронхиальные артерии также резко расширены и извиты, а в базальных сегментах образуют множество анастомозов с ветвями легочной артерии, через которые ретроградно заполняются рентгеноконтрастным веществом ветви легочной артерии. Причем ретроградное контрастирование иногда достигает сегментарных и даже долевых ветвей

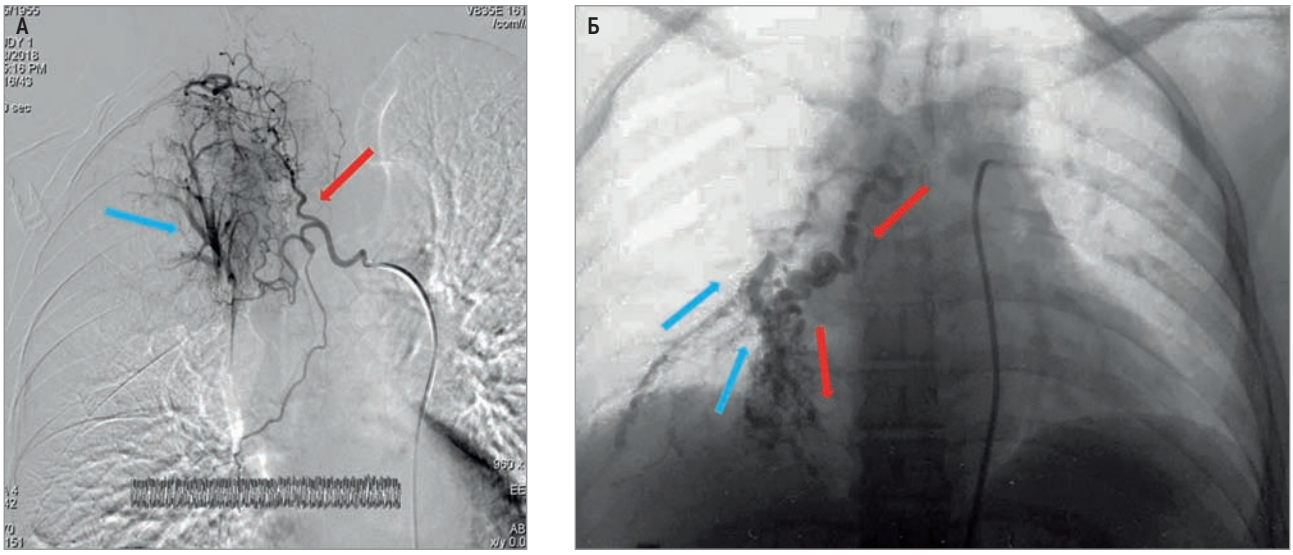


Рис. 13. Патологические изменения бронхиальных артерий при заболеваниях легких: А – карцинома верхушки правого легкого; Б – бронхоэктатическая болезнь
Примечание: на ангиограммах выявляется сброс рентгеноконтрастного вещества из гиперплазированных бронхиальных артерий (красные стрелки) в ветви легочной артерии (синие стрелки).

легочной артерии, что говорит о большом объеме системно-легочного шунтирования крови. Эти участки легочной ткани, как правило, и являются очагами кровохарканья и легочных кровотечений.

В случаях развития кровохарканья у больных, страдающих врожденной кистозно-аденоматозной мальформацией легкого – кистозной гипоплазией легочной ткани, источниками кровотечения также чаще всего оказываются периферические ветви бронхиальных артерий. В этом случае они, замещая легочный кровоток, развиваются в легочной ткани, заполняют практически все легочное пространство

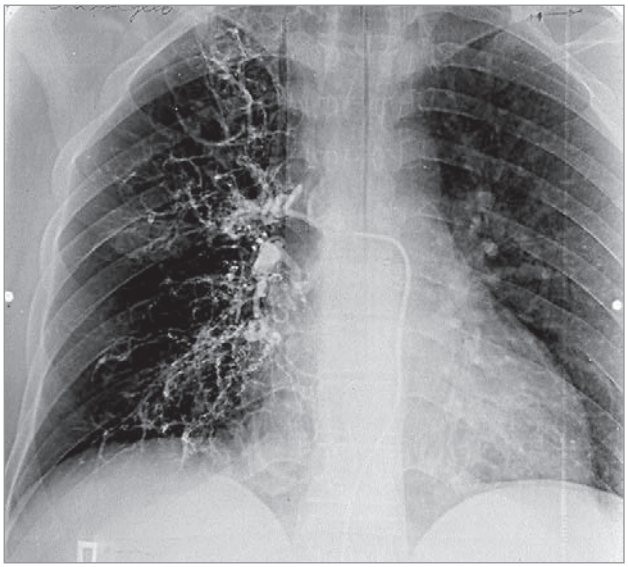


Рис. 14. Бронхиальная артериограмма врожденной кистозно-аденоматозной мальформации правого легкого
Примечание: выраженная гиперплазия бронхиальной артерии, кровоснабжающей правое легкое. Ветви артерий огибают округлые образования – кисты. В периферических и базальных отделах легочной ткани через микроанастомозы рентгеноконтрастное вещество заполняет субсегментарные ветви легочной артерии.

и анастомозируют с периферическими ветвями легочных сосудов (рис. 14).

Наиболее ярким признаком и прямым подтверждением легочного кровотечения можно считать экстравазацию рентгеноконтрастного вещества в бронхи при выполнении селективной бронхиальной артериографии. Это довольно редкий признак, который можно выявить только при выполнении бронхиальной артериографии «на высоте» кровотечения в 1,0–1,5% наблюдений (рис. 15).

Лечение легочных кровотечений

Клинический осмотр пациента в сочетании с инструментальным исследованием (рентгенологическим, КТ, эндоскопическим, ангиографическим) позволяет определить травматический или нетравматический характер ЛК, выявить локализацию источника кровотечения – кровоточащего сосуда и определить тактику терапии.

Консервативное лечение

Консервативные меры при лечении ЛК направлены, прежде всего, на предупреждение асфиксии. Для этого стремятся восстановить проходимость дыхательных путей, в т. ч. используют интубацию трахеи; нормализацию газообмена; оксигенотерапию при гипоксемии; искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) при наличии острой дыхательной недостаточности (гипоксемия, гиперкапния, респираторный ацидоз). Массивное ЛК является показанием для эндобронхиальной интубации. При продолжающемся ЛК расширяют объем консервативных мероприятий и применяют управляемую гипотензию, коррекцию факторов свертывания, коррекцию фибринолиза, проводят инфузионно-трансфузионную терапию, обеспечивают коррекцию дыхательных нарушений и респираторную поддержку.

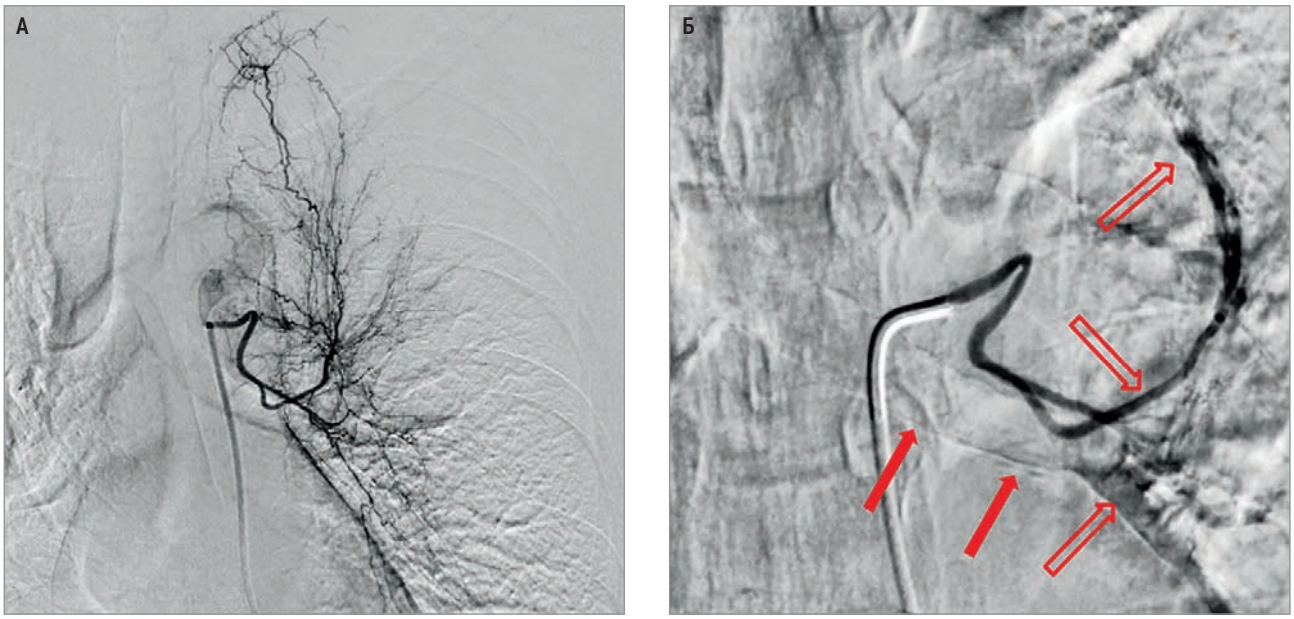


Рис. 15. Экстравазация контрастного вещества из бронхиальных артерий: А – бронхиальная артериограмма, гиперплазия ствола и внутрилегочных ветвей бронхиальной артерии; бронхиальная артерия – источник кровохарканья; Б – состояние бронхиальной артерии после рентген-эндоваскулярной окклюзии
Примечание: Б – рентгеноконтрастное вещество поступало в просвет бронхов. Контрастированы верхний долевой бронх и нижний долевой бронх (контурные стрелки); также контрастированы стенки левого главного бронха (красные стрелки).

Эндоскопическое лечение

В качестве эндоскопических методов используют санационную бронхоскопию и окклюзию бронхов. Всем пациентам с ЛК при ФБС помимо установления локализации источника проводят санацию трахеобронхиального дерева. Показаниями к повторению ФБС служат повторные эпизоды ЛК, отсутствие стабильного гемостаза на предыдущем исследовании у пациентов, находящихся на ИВЛ, наличие фиксированных сгустков крови в бронхах, не позволяющих уточнить диагноз, в т. ч. разрывы бронхов, выявленные новообразования.

Клапанную бронхоблокацию выполняют у пациентов с продолжающимся ЛК степени I А и I Б. Эндобронхиальный клапан (*Medlung*) устанавливают в долевые бронхи. Интенсивность ЛК иногда требует выполнения ригидной бронхоскопии под высокочастотной вентиляцией легких. Через тубус бронхоскопа в просвет кровоточащего бронха вводят катетер для аспирации крови, что позволяет безопасно установить эндобронхиальный клапан и добиться временного гемостаза (рис. 16).

Кроме того, путем тампонирования кровоточащего бронха поролоновой губкой можно добиться

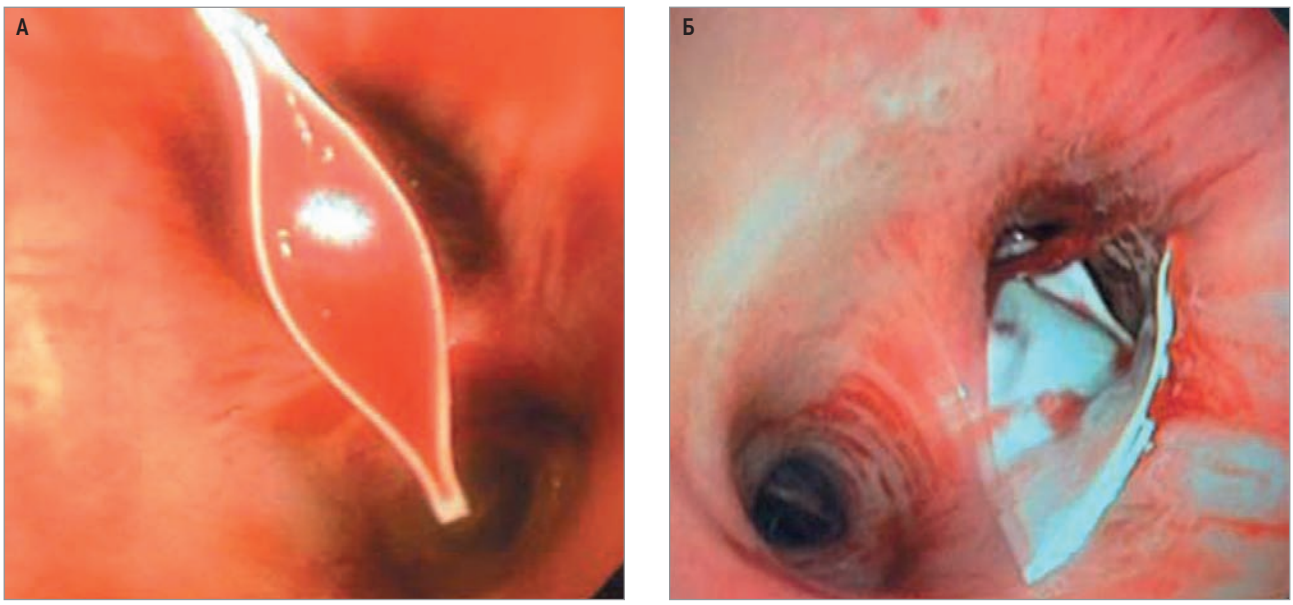


Рис. 16. Клапанная бронхоблокация при легочном кровотечении: А – установка эндобронхиального клапана в правый нижнедолевой бронх; Б – достижение гемостаза через 5 мин

временного гемостаза. Таким образом, при клапанной бронхоблокации гемостаз достигается в 100% случаев. Это позволяет в спокойных условиях выполнить дополнительные исследования и определить дальнейшую тактику лечения.

Эндоваскулярные методы лечения легочных кровотечений

Бронхиальная артериография в подавляющем большинстве наблюдений при обнаружении источников легочного кровотечения у больных с ЛК нетравматической этиологии трансформируется в лечебное вмешательство с проведением эндоваскулярной окклюзии бронхиальных артерий.

Этот этап выполняется только в случаях обнаружения поступления контрастного вещества из разветвлений бронхиальных артерий в сегментарные либо долевые ветви легочной артерии или дыхательные пути (экстравазация). Через селективный катетер, фиксированный в устье патологически измененной бронхиальной артерии, вводится взвесь сферических микроэмболов, смешанных с изотоническим раствором NaCl и рентгеноконтрастным веществом в объемном соотношении 1 : 1. Объем взвеси, необходимой для эндоваскулярной окклюзии просвета бронхиальной артерии, определяется характером гиперплазии ствола и разветвлений бронхиальной артерии и может колебаться от 2–3 мл до 10–12 мл. В качестве эмболизирующего материала нередко используют различные материалы: металлические спирали, желатиновую губку, поливинилалкоголь (ПВА), микросферы из гидрогеля «Эмбокс». Мы являемся категорическими противниками применения жидких эмболизатов, таких как этанол, тромбовар и клеи. Использование этих препаратов часто приводит к ишемическому или химическому повреждению спинного мозга из-за проникновения агрессивного эмболизата в ветви спинальных артерий.

В клинической практике мы предпочитаем эмболизат в виде микросфер с размером частиц 350–500 мкм, при сильно измененных бронхиальных артериях до 700 мкм. В случаях значительно расширенных бронхиальных артерий при выявлении видимых анастомозов с системными артериями или ветвями легочной артерии используем цилиндрические эмболы для окклюзии участков анастомозирования (рис. 17).

Для введения цилиндрических эмболов используют специальный прием загрузки эмбола в канюлю шприца (рис. 18). В условиях рентгеноперационной цилиндрические эмболы для введения в сосудистое русло через селективный катетер рекомендовано загружать по одному в канюлю шприца, заполненного физиологическим раствором и рентгеновским контрастом 1 : 1.

Микроэмболы такого размера не проникают через небольшие бронхолегочные сосудистые анастомозы и в ветви, кровоснабжающие спинальные артерии, размер которых составляет ⩽ 325 мкм.



Рис. 17. Эмболы из гидрогеля «Эмбокс»: А – микросферы 300–500 мкм (нестерильные); Б – цилиндры из гидрогеля диаметром 0,5 мм, длиной 10 мм



Рис. 18. Загрузка эмбола в канюлю шприца

Эмболизирующую взвесь вводят порциями по 1–2 мл, медленно, под контролем рентгеноскопии. Контроль полноты окклюзии просвета бронхиальной артерии осуществляют после появления симптома «стояния контраста», которое выражается в замедленном протекании эмболизирующей взвеси. Окклюзию бронхиальной артерии считают достаточной, если в основную часть периферических разветвлений и ствола бронхиальной артерии рентгеноконтрастное вещество не поступает – просвет артерии блокирован (рис. 19).

Проксимальная эмболизация гипертрофированных бронхиальных артерий с использованием только металлических спиралей связана с риском «потери» дистальных коллатералей, которые, развившись, могут явиться причиной рецидива ЛК. Поэтому эмболизация спиралями при ЛК, как правило, сочетается с дозированным применением микросфер. Окклюзию проводят под тщательным рентгеноскопическим контролем, периодически вводя в артерию рентгеноконтрастное вещество. После по-

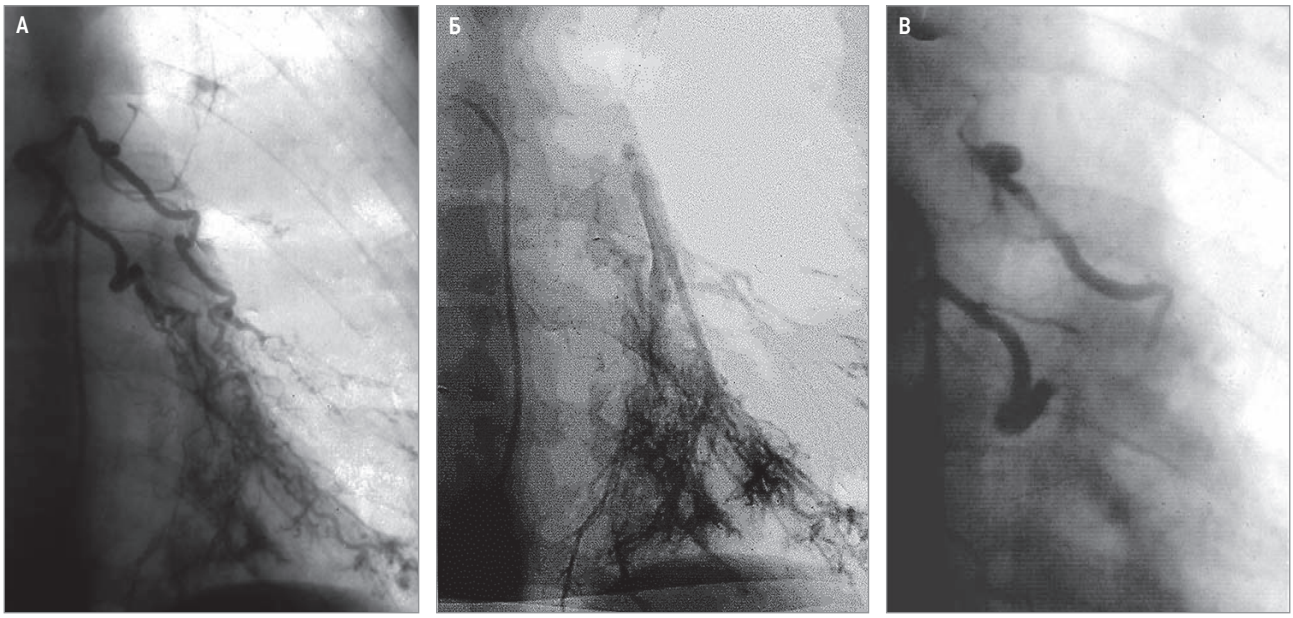


Рис. 19. Больной Л., 36 лет; диагноз – бронхоэктатическая болезнь, легочное кровотечение: А – бронхиальная артериограмма, артериальная фаза; Б – возвратная фаза контрастирования; В – состояние после эндоваскулярной окклюзии микросферами гидрогеля 500–700 мкм
Примечание: А – бронхиальные артерии расширены, извиты; в периферических отделах легочной ткани образуют очаги гипервакуляризации. Данные изменения указывают на то, что данные артерии являются источником легочного кровотечения. Б – выраженный ретроградный сброс рентгеновского контраста в легочное русло (нижнедолевую ветвь легочной артерии). В – достигнута «конечная точка» (симптом «стояния контраста»).

явления симптома «стояния контраста» – окклюзии сосуда введение эмболов прекращают. Через 5 мин выполняют контрольную ангиографию. При сохранении окклюзии эмболизацию прекращают, после чего продолжают поиск дополнительных источников кровоснабжения патологически измененного участка легкого. Если на контрольной ангиограмме выявляют значительный ретроградный заброс рентгеноконтрастного вещества в аорту, введение эмболов прекращают. Положительным результатом вмешательства считается прекращение контрастирования БА. Противопоказаниями для вмешательства являются нестабильная позиция катетера в БА, риск эмболизации спинальных артерий.

Непосредственная эффективность эндоваскулярной окклюзии бронхиальных артерий составляет 75–85%. Рецидив ЛК в течение первых 2 мес. может отмечаться в 12,5% случаев. Успешная эндоваскулярная окклюзия бронхиальных артерий может быть достигнута, по данным разных авторов, в 42,8–100,0%. При этом остановка кровотечения может наступить в 1-е сутки после рентгенэндоваскулярной окклюзии в 100%. Но все же не исключены ранние рецидивы выраженного кровохарканья примерно в 2%, как правило, при некупированном гипертоническом кризе. Отдаленные рецидивы кровохарканья или легочного кровотечения отмечаются чаще, в 7–41% случаев [1, 2].

Осложнения эмболизации бронхиальных артерий

Известна частота различных осложнений рентгенхирургических вмешательств при эндоваскулярной окклюзии бронхиальных артерий. Пульсирующая гематома в месте пункции бедренной или лучевой артерии встречается в 2% всех лечебных эндоваскулярных вмешательств по поводу кровохарканья. Это примерно соответствует общей статистике рентгенохирургических операций. Самые тяжелые осложнения – неврологические. Близость устьев бронхиальных и межреберных артерий от источников кровоснабжения спинного мозга и обилие анастомозов между артериями, кровоснабжающими легкие, бронхи, грудную стенку и спинной мозг, внутригрудные нервные стволы – вот причина этих осложнений. Так, по данным разных авторов, спинальный инсульт после эмболизации бронхиальных артерий встречается в 4% наблюдений, парез голосовых связок (односторонний) – в 2%. Как правило, это связано с применением жидкого эмболизата или микроэмболов < 100 мкм в диаметре [2].

По нашим наблюдениям, в момент введения контрастных веществ у больных в 57,5% случаев отмечался кашель, в 30% случаев – небольшие боли в груди. Перед эмболизацией межреберно-бронхиальных стволов и межреберных артерий следует проводить новокаиновую пробу – вводить в артерию 10 мл 0,5%-ного раствора новокаина. Рентгенэндоваскулярную окклюзию можно выполнять, если не отмечаются изменения поверхностной чувствительности в нижних конечностях. Эти признаки объясняются анастомозированием межреберных или бронхиальных артерий с радикуломедуллярными артериями, которые, в свою очередь снабжают кровью переднюю спинномозговую артерию, питающую грудные и поясничные отделы спинного мозга. Эти сосуды впервые описаны австрийским патологоанатомом польского происхождения *А. Адамкевичем*

(*A. Adamkiewicz*) в 1881 г. [6]. Места впадения радикуломедуллярных артерий в переднюю спинномозговую артерию могут быть обнаружены при поиске источников кровохарканья. Чаще всего они отходят от межреберно-бронхиальных артериальных стволов слева в зоне Th8-L4. Характерным признаком анастомоза является изогнутый наподобие дамской заколки-шпильки ход радикуломедуллярной артерии в месте ее впадения в переднюю спинномозговую (рис. 20).

Болевой торакальный синдром (24–91%) и дисфагия (1–18%) являются наиболее часто описываемыми осложнениями, возникающими при непреднамеренной эмболизации эзофагеальных и межреберных ветвей. Они носят транзиторный характер, купируются самостоятельно в ближайший послеоперационный период.

К серьезным осложнениям относится поперечный миелит или синдром Броун-Секара (1,4–6,5%), возникающий при окклюзии передней радикуломедуллярной артерии (артерии Адамкевича) или спинномозговых артерий. В результате прекращения кровотока по этим сосудам развивается синдром Броун-Секара (описан *Ch.E. Brown-Séquard* в 1855 г.) – симптомокомплекс, наблюдаемый при

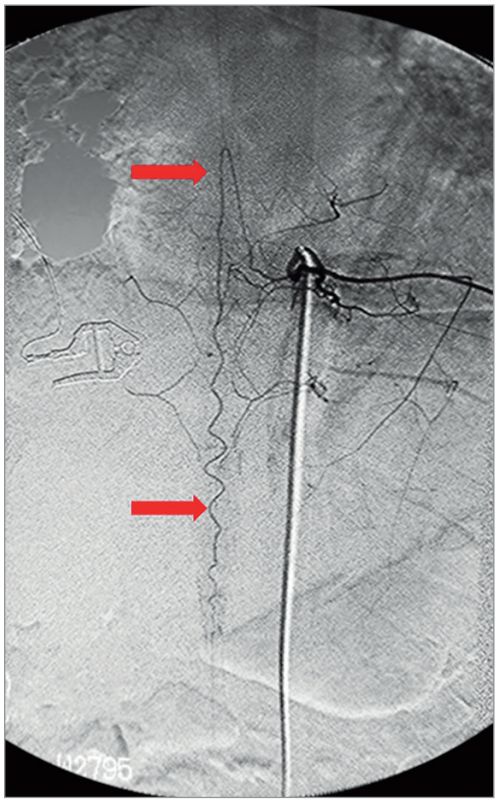


Рис. 20. Ангиограмма анастомоза межреберно-бронхиального артериального ствола с передней радикуломедуллярной артерией на уровне Th11–Th12 (по «Атласу сравнительной рентгенохирургической анатомии», 2012 [7])
Примечание: место впадения радикуломедуллярной артерии в переднюю спинномозговую имеет характерную форму дамской заколки-шпильки (верхняя стрелка); передняя спинномозговая артерия заполняется контрастом в краниальном и каудальном направлениях (нижняя стрелка).

поражении спинного мозга травматического или ишемического характера [8]. В остром периоде, непосредственно после окклюзии спинальных артерий, отмечаются явления спинального шока. Ниже уровня поражения возникает полный вялый паралич, происходит потеря всех видов чувствительности. В дальнейшем развиваются спастический паралич (или парез) и расстройство глубокой чувствительности ниже уровня поражения на одноименной стороне. А на противоположной (здоровой) стороне происходит потеря болевой и температурной чувствительности до уровня повреждения по проводниковому типу. Через несколько суток отмечается развитие вялого пареза, формируется сегментарная утрата чувствительности на уровне повреждения. Могут возникнуть атаксия, парестезии, радикулярные боли.

При окклюзии передней спинномозговой артерии возможно развитие синдрома, близкого по симптоматике к указанному выше, – поперечного поражения спинного мозга, которое описал в 1952 г. *K. Beck* [9]. Синдром Бека – синдром передней спинномозговой артерии – может развиться через несколько часов или суток после окклюзии передней спинномозговой артерии. Синдром также обусловлен поражением (чаще закупоркой) передней спинномозговой артерии, как правило, в нижнегрудном или поясничном отделе спинного мозга. Характеризуется нижней спастической параплегией с диссоциированным расстройством чувствительности и нарушением функции тазовых органов. Больной отмечает корешковые боли, парестезию, судороги. Позднее развивается прогрессирующая слабость мышц. В последующем возможно развитие спастического паралича.

Профилактика осложнений, связанных с ангиографией и эмболизацией бронхиальных артерий состоит, прежде всего, в определении противопоказаний к проведению этого вмешательства у конкретного пациента, учете анамнестических данных, и строгом применении только рекомендованных для этого устройств (катетеров), рентгеноконтрастных веществ (неионные рентгеновские контрасты – Омнипак, Ультравист и т. п.) и эмболизирующих микрочастиц не менее 100 мкм, строго исключая жидкие эмболизирующие вещества – склерозирующие препараты и клеи.

Противопоказаниями к катетеризации и ангиографии бронхиальных артерий являются: непереносимость йодистых препаратов; нарушения свертывающей системы крови; гнойно-воспалительные поражения кожных покровов в местах внутрисосудистого доступа; выраженная сердечно-легочная или почечная недостаточность.

Заключение

В обследовании пациентов с легочными кровотечениями или кровохарканьем требуется комплексный подход и использование максимально

возможного количества лучевых методов диагностики в кратчайшем промежутке времени, поскольку легочное кровотечение является жизнеугрожающим осложнением многих заболеваний легких и травм груди. Для лечения ЛК необходим дифференцированный подход к методам гемостаза в зависимости от этиологии патологического процесса.

Данные рентгенологического исследования косвенно свидетельствуют о локализации источника кровотечения в 41% наблюдений в целом, в т. ч. в 62,3% при травматической, в 27,2% – нетравматической этиологии кровотечения. КТ позволяет выявить наличие патологического процесса в легких в 70,7% наблюдений (в 93% – при травматическом, в 54% – нетравматическом характере патологии), что также косвенно свидетельствует о локализации источника кровотечения.

При ФБС удается верифицировать локализацию источника продолжающегося кровотечения в 95% наблюдений и состоявшегося – в 57,3%.

При помощи бронхиальной артериографии в большинстве наблюдений ЛК нетравматической этиологии удается не только верифицировать источник кровотечения, но и выполнить эффективную окклюзию кровоточащего сосуда, что позволяет избежать неотложных операций на высоте кровотечения. При этом обязательным является выключение всех бронхиальных артерий и других системных артерий, принимающих участие в кровоснабжении патологической зоны. В противном случае вероятен рецидив ЛК вследствие реваскуляризации.

При ЛК травматической этиологии эндоваскулярные технологии не могут быть использованы ввиду того, что источником кровопотери при этом чаще всего служат сосуды малого круга кровообращения, эмболизация которых нецелесообразна и чревата серьезными осложнениями.

Литература

1. Квашнин А.И., Атаманов С.А., Мельник А.В. и др. Эндоваскулярный гемостаз при легочном кровотечении. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии 2012; 31: 8–18.

2. Марцинкевичюте А.П., Таразов П.Г., Балашов А.Т. и др. РЭО бронхиальных артерий у пациентов с раком легкого. Вопросы онкологии 2005; 51(4) 489–491.

3. Даниелян Ш.Н., Абакумов М.М., Тарабрин Е.А. и др. Лучевая диагностика и эндоваскулярное лечение легочных кровотечений. Диагностическая и интервенционная радиология 2018; 12(2, прил.) 10–17.

4. Пат. 2661417 C1, Российская Федерация, МПК 51 A61B 5/107 (2006.01). Ангиографический бронхиальный катетер для катетеризации бронхиальных и межреберных артерий / Коков Л.С. (RU), Волынский Ю.Д. (RU), Чучалин А.Г. (RU), Тарабрин Е.А. (RU), Хватов В.Б. (RU), Андреев Ю.Г. (RU), Рафф Л.С. (RU); заявитель и патентообладатель ГБУЗ города Москвы НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы (RU). №2018113792; заявл. 16.04.2018; опубл. 16.07.2018. Бюл. № 20, с. 17.

5. Cauldwell E.W., Siekert R.G., Lininger R.E., Anson B.J. The bronchial arteries. An Anatomic study of 150 human cadavers. Gynec. Obstet. 1948; 86(4): 395–412.

6. Энциклопедический словарь лучевой диагностики (англо-русский) / Под общ. Ред. Л.С. Кокова и Л.Д. Линденбратена. М.: Радиология-Пресс; Наука, 2016.

7. Атлас сравнительной рентгенохирургической анатомии / Под общ. ред. Л.С. Кокова. М.: Радиология-Пресс, 2012.

8. Сандригайло Л.И. Анатомо-клинический атлас по невропатологии. Минск: Вышейшая школа, 1978.

9. Beck K. Das Syndrom des Verschlusses der vorderen Spinalarterie. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde* 1952; 167: 164–186.

Информация об авторах

Коков Леонид Сергеевич – д. м. н., профессор, академик РАН, руководитель научного отдела неотложной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения Москвы; зав. кафедрой рентгенэндоваскулярной и сосудистой хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения РФ; тел.: +7 (499) 628-2966; e-mail: lskokov@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-3167-3692*)

Волынский Юрий Донович – д. м. н., профессор, в 1995–1997 гг. – зам. директора по науке Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии Комитета здравоохранения Москвы и ведущий научный сотрудник Научно-практического центра медицинской радиологии; профессор кафедры рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: ydshmidt@rambler.ru

Абакумов Михаил Михайлович – д. м. н., профессор, советник директора ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения Москвы; e-mail: abakumov_sklif@mail.ru; (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-6112-9404*)

Тарабрин Евгений Александрович – д. м. н., зав. кафедрой госпитальной хирургии № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; главный внештатный специ-

алист – торакальный хирург Департамента здравоохранения г. Москвы; главный научный сотрудник ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (495) 680-66-53; e-mail: drtarabrin@yandex.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-9616-1161*)

Даниелян Шаген Николаевич – д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения Москвы; e-mail: shdanielyan@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-6117-387X*)

Муслимов Рустам Шахисмаилович – к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения лучевой диагностики ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения Москвы; e-mail: abaevr@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-5430-8524*)

Квардакова Ольга Викторовна – к. м. н., врач-рентгенолог высшей квалификационной категории рентгеновского отделения «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения Москвы (ORCID: *http://orcid.org/0000-0003-1527-6504*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-621-626

ГЛАВА 7. СИНДРОМ ГИПЕРВЕНТИЛЯЦИИ

Ю.М. Перельман

CHAPTER 7. HYPERVENTILATION SYNDROME

Juliy M. Perel'man

Гипервентиляция является одним из наиболее распространенных вариантов дисфункционального дыхания и трактуется как ряд хронических или рецидивирующих изменений в паттерне дыхания, приводящих к респираторным и нереспираторным симптомам в отсутствие или наряду с респираторным заболеванием [1].

Гипервентиляция – превышение минутного объема вентиляции легких над текущими метаболическими потребностями организма и газообмена. Ее следует отличать от гиперпноэ (*hyperpnoea*) – более глубокого и частого дыхания, пропорционального усиливающемуся обмену веществ в организме. Подобное наблюдается, например, у человека во время физической нагрузки. В этом случае гиперпноэ обеспечивает уровень альвеолярной вентиляции, строго соответствующий возрастанию метаболического запроса в связи с увеличением энергозатрат (за исключением переходных режимов).

Гипервентиляция достигается увеличением дыхательного объема и/или частоты дыхания. Альвеолярная гипервентиляция приводит к альвеолярной и артериальной гипокапнии, которая может считаться критерием верификации данного состояния. Артериальная гипокапния сопровождается изменением кислотно-основного баланса с развитием респираторного алкалоза. В отличие от гипервентиляции, при гиперпноэ не меняется парциальное давление углекислого газа (PCO_2).

Гипокапнический диапазон дыхания начинается от уровня $PCO_2 < 35$ мм рт. ст., а повторяющиеся или длительно сохраняющиеся значения $PCO_2 \leqslant 30$ мм рт. ст. предложены как однозначный показатель хронической гипокапнии [2]. PCO_2 обычно измеряют 3 способами: 1) непосредственно в артериальной (P_aCO_2) или венозной (P_VCO_2) крови; 2) в конечных порциях выдыхаемого воздуха, близких по газовому составу к альвеолярному воздуху ($PetCO_2$); 3) транскутанно, с поверхности кожи ($PtCO_2$).

Гипокапния индуцирует вазоконстрикцию, в первую очередь церебральную, а также бронхоконстрикцию и является независимым фактором возникновения когнитивных нарушений [3]. Общепринято, что церебральный кровоток тонко регулируется изменениями P_aCO_2 [4]. Вазоконстрикция и вазодилатация гладких мышц и, следовательно, мозговой кровоток пропорциональны внутриклеточной концентрации ионов водорода (H^+) [5]. Изменения концентрации внутриклеточного H^+ изменяют концентрацию внутриклеточного кальция (Ca^{2+}) [6] и, следовательно, тонус гладкой мускулатуры [7], который повышается при алкалозе и снижается при ацидозе.

Гипервентиляция сопряжена со множественными соматическими симптомами из-за гипокальциемии, вызванной респираторным алкалозом. Симптомы включают одышку, стеснение в груди, боль в груди, глубокие вздохи, а также нереспираторные проявления, такие как беспокойство, головокружение, парестезии.

Гипервентиляция может возникать как в физиологических условиях, так и при соматических заболеваниях и психических расстройствах. В первом случае она наблюдается при некоторых состояниях под воздействием ряда эндогенных и экзогенных влияний.

Гипервентиляция в физиологических условиях

Гипервентиляция при беременности

Минутный объем дыхания у женщин неуклонно нарастает с увеличением срока беременности – в первую очередь, в ответ на растущие метаболические запросы развивающегося плода [8]. Непосредственной причиной непропорционального увеличения вентиляции во время беременности служит гормонально обусловленное снижение чувствительности медуллярных хеморецепторов к углекислоте, которое происходит под действием многократного увеличения продукции прогестерона. Гипервентиляция при беременности достигается в основном за счет увеличения дыхательного объема при незначительных изменениях частоты дыхания [8]. Возникающая умеренная артериальная гипокапния в организме матери позволяет поддерживать необходимый трансплацентарный градиент по CO_2, обеспечивающий удаление избытка CO_2 из организма плода. Гипокапния сопровождается компенсаторным увеличением почечной экскреции бикарбонатов.

Гипервентиляция может сопровождаться симптомами одышки, которые обычно начинаются в 1-м или 2-м триместре беременности, однако проявляются слабо и, как правило, не мешают повседневной деятельности. Однако описаны случаи тяжелой одышки, тахипноэ и предобморочного состояния как следствий гипервентиляции с 18 нед. беременности до родов [9].

Гипервентиляция в условиях высокогорья

Снижение парциального давления кислорода (O_2) в атмосферном воздухе, обратно пропорциональное высоте над уровнем моря (высотная гипоксия), приводит к стимуляции каротидных хеморецепторов и возрастанию минутного объема вентиляции за счет увеличения глубины и частоты дыхания для поддержания кислородного гомеостаза организма. При этом рост альвеолярной вентиляции сопровождается прямо пропорциональным увеличением вымывания CO_2 из крови в легких и развитием гипокапнии и респираторного алкалоза. В течение нескольких дней пребывания на высоте pH артериальной крови нормализуется благодаря усилению элиминации бикарбонатов через почки, что обеспечивает стабильное соотношение P_aCO_2 и HCO_3. Поддержание гипервентиляции в условиях высотной гипоксии, несмотря на развитие гипокапнии и алкалоза, в значительной мере объясняется снижением порога чувствительности медуллярных хеморецепторов к CO_2.

Подъем на большую высоту создает уникальную цереброваскулярную проблему из-за двух противоположных и уравновешивающих друг друга хемостимулов газов крови. В частности, гипоксия вызывает церебральную вазодилатацию, тогда как респираторная гипокапния – вазоконстрикцию [10]. От интенсивности того или иного стимула зависит формирование комплекса клинических проявлений высокогорной гипоксии и гипокапнии.

Следует отметить, что у горцев уровень гипервентиляции и гипокапнии ниже, чем у лиц, не адаптированных к высокогорью. Вентиляторный ответ на острую гипоксию, характеризующий гипоксическую чувствительность периферических хеморецепторов, у горцев также снижен.

Гипервентиляция при гипертермии

Гипервентиляция у гомойотермных организмов служит одним из механизмов, обеспечивающих поддержание теплового баланса при повышении температуры окружающей среды. Теплоотведение с выдыхаемым воздухом пропорционально объему вентиляции и происходит как за счет прямой теплопередачи, так и за счет испарения жидкости с поверхности дыхательных путей и их охлаждения. У собак именно «тепловая одышка» является основным механизмом сохранения температурного гомеостаза организма. Она реализуется благодаря резкому учащению дыхания при сравнительно малых дыхательных объемах, в результате чего значительно увеличиваются теплопотери с дыханием. В то же время газовый состав альвеолярного воздуха и артериальной крови существенно не меняется из-за преимущественной вентиляции мертвого пространства.

У человека основными механизмами теплоотведения служат кожная вазодилатация и повышенное потоотделение, обеспечивающее снижение температуры тела за счет испарения влаги с кожи. Однако при гипертермии рефлекторно возникает и гипервентиляция, которая, впрочем, вносит минимальный вклад в увеличение общих теплопотерь и не является механизмом терморегуляции.

Поскольку вызванная гипертермией гипервентиляция происходит благодаря возрастанию не только частоты, но и глубины дыхания, то она сопровождается усилением альвеолярной вентиляции и приводит к гипокапнии и респираторному алкалозу. Снижение парциального давления CO_2 в артериальной крови в конечном итоге вызывает снижение объемного мозгового кровотока.

Гипервентиляция в ответ на гипертермию была впервые описана *Джоном Скоттом Холдейном* (*J.S. Haldane*) в 1905 г. [11]. Устойчивое увеличение минутной вентиляции у человека возникает при достижении температуры 37,8–38,5 °C [12], измеренной в пищеводе, и связано с повышением температуры мозга, в частности гипоталамуса и продолговатого мозга. Выше указанного порога прирост минутной вентиляции в покое составляет 20–30 л/мин на каждый градус повышения температуры тела. При физической нагрузке минутная вентиляция легких увеличивается линейно с повышением температуры, независимо от растущего метаболического запроса.

Одним из факторов гипервентиляции при гипертермии может служить растущая гиперосмолярность плазмы из-за дегидратации вследствие повышенного потоотделения.

Гипервентиляция при патологических состояниях

Гипервентиляция может развиваться при инфекциях, в т. ч. вирусного генеза, массивной кровопотере, острой и хронической сердечной недостаточности [13, 14], бронхиальной астме (БА) и ряде других патологических состояний, а также может быть вызвана психологическими факторами. В последнем случае возникающий симптомокомплекс носит название гипервентиляционного синдрома (ГВС) и относится к соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы (код F45.3 в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)).

В повседневной клинической практике роль гипервентиляции, как правило, недооценивается. У широкого круга пациентов проявляются признаки, которые убедительно указывают на наличие гипервентиляции, для их верификации необходимо проводить провокационные тесты. Множественные соматические симптомы, связанные с этим феноменом,

возникают преимущественно из-за гипокальциемии, вызванной респираторным алкалозом.

Гипервентиляция при сердечной недостаточности

Сердечная недостаточность часто сопровождается дисбалансом в кардиореспираторных рефлекторных дугах, контролирующих адекватный вентиляционный и гемодинамический ответ на изменяющиеся условия окружающей среды [15]. В частности, при сердечной недостаточности тонически повышена активность каротидных хеморецепторов вследствие их гипоперфузии, что способствует рефлекторной активации симпатических нервов и дестабилизации дыхания. Повышенная вентиляторная реакция на гипоксию, опосредованная сверхчувствительностью периферических хеморецепторов, связана с худшим прогнозом при хронической сердечной недостаточности, включая низкую толерантность к физической нагрузке, усиление ощущения одышки, а также высокую смертность. Вызванная гипервентиляцией гипокапния способствует развитию периодического дыхания с центральным апноэ во сне [16].

Среди механизмов, лежащих в основе артериальной гипокапнии при острой сердечной недостаточности, следует указать на периферическую гипоперфузию и развивающийся тканевой ацидоз, компенсируемый гипервентиляцией. Клиницисту следует помнить, что одышка при острой сердечной недостаточности может быть связана с гипервентиляцией. Растущее количество данных свидетельствует о том, что гипервентиляция и вызванная ею гипокапния могут способствовать развитию физиологических расстройств, которые приводят к прогрессированию сердечной недостаточности и полиорганной дисфункции.

Гипервентиляция при бронхиальной астме

ГВС – частый спутник БА: его распространенность в данной когорте больных колеблется от 20 до 34% [17, 18]. Около $^{1}/_{3}$ женщин и $^{1}/_{5}$ мужчин с БА, по данным исследования с использованием Наймигенского опросника, имеют дисфункциональное дыхание [17]. В то же время имеются противоречивые данные относительно чувствительности и специфичности Наймигенского опросника для скрининга гипервентиляционного синдрома у пациентов со стабильной легкой и среднетяжелой БА [18–20].

В диагностике гипервентиляции «золотым стандартом» следует считать анализ газов крови и оценку наличия респираторного алкалоза, независимо от того, является ли он метаболически компенсированным. В наблюдательном многоцентровом исследовании, основанном на определении газов капиллярной крови и охватившем 1 006 пациентов, в 40% случаев была выявлена артериальная гипокапния, свидетельствовавшая о наличии гипервентиляции [19]. При этом метаболически компенсированный респираторный алкалоз был обнаружен у 23% больных, что свидетельствовало о наличии длительно сохраняющейся гипервентиляции. Еще у 17% пациентов наблюдался некомпенсированный респираторный алкалоз как признак остро развившейся гипервентиляции. При БА гипервентиляция чаще встречается у женщин.

К сожалению, анализ газов крови редко используется у пациентов с БА вне обострения. В то же время распознавание гипервентиляции при этом заболевании важно в силу потенциальной роли гипокапнии в патофизиологии бронхоспазма. Развитие гипокапнии во время приступа БА может усиливать и пролонгировать бронхоспазм, формируя порочный круг прогрессирующей гипервентиляции, гипокапнии и усиливающегося бронхоспазма [21]. Длительная гипервентиляция вне обострения может быть одной из причин, приводящих к неконтролируемому течению заболевания.

Триггерами гипервентиляции при БА могут быть генерализованное тревожное расстройство и панические атаки, весьма распространенные среди этой когорты пациентов [22]. Устранение ГВС как одного из факторов неконтролируемого течения БА основано на целенаправленной респираторной физиотерапии, которая предполагает произвольную гиповентиляцию, а также инструктаж пациента по регулярной дыхательной гимнастике в течение значительного периода времени.

Гипервентиляция при COVID-19

Гипервентиляция может быть одним из механизмов стойкой одышки у выживших после инфицирования вирусом SARS-CoV-2. В этом случае ГВС влечет за собой существенное ограничение физической работоспособности [23]. Распространенность ГВС, подтвержденного положительным результатом по Наймигенскому опроснику (> 23/64), составляет 20,7% среди перенесших COVID-19 негоспитализированных пациентов [24] и близка к частоте гипервентиляции у больных БА. Предполагается, что одной из причин дестабилизации дыхания при постковидном синдроме может быть прямое вирусное поражение комплекса пре-Бётцингера – ритмогенерирующей структуры, расположенной в вентральном отделе дыхательного центра в продолговатом мозге. Непосредственными механизмами повреждения дыхательного центра считают развивающееся воспаление и микроангиопатию в области пре-Бётцингера [24, 25].

Ряд авторов рассматривают гипервентиляцию после перенесенного COVID-19 как проявление ГВС, индуцированного тревогой [26, 27], которая возникает в результате посттравматического стресса и выступает триггером гипервентиляции. В свою очередь, ГВС сам по себе также вызывает высокую степень беспокойства, так как существенно влияет на качество жизни пациентов.

Симптомы, связанные с гипервентиляцией, после перенесенного COVID-19 могут варьироваться

от одышки, сердцебиения и боли в груди до головокружения и усталости. Пациентам с постковидным синдромом рекомендуется исследование с применением Наймигенского опросника и провокационного гипервентиляционного теста после исключения легочных, сосудистых и сердечных аномалий. Постановка диагноза ГВС имеет важное значение, поскольку хроническая гипервентиляция серьезно ухудшает качество жизни, связанное со здоровьем, и требует коррекции. В данном случае можно добиться нормализации паттерна дыхания с помощью дыхательных упражнений.

Гипервентиляционный синдром

ГВС в качестве отдельной нозологической единицы трактуется как соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (код F45.3 в МКБ-10) – состояние, характеризующееся избыточной вентиляцией, приводящей к гипокапнии и респираторному алкалозу, сопровождающимся разнообразными клиническими проявлениями. Термин «гипервентиляционный синдром» был введен *W.J. Kerr et al.* [28] в 1938 г. для описания пациентов с соматизированными симптомами, обусловленными гипокапнией и тревожностью.

Зарегистрированная распространенность ГВС в популяционных выборках взрослых составляет от 6 до 10% и 6,5% у детей школьного возраста по оценкам с использованием Наймигенского опросника [29]. При этом среди детей с БА она достигает 25%, в то время как среди детей без этого заболевания – только 2,5% [29]. У девочек симптомы проявляются как минимум в 2 раза чаще, чем у мальчиков. Из сопутствующих заболеваний при ГВС наиболее распространены тревожность и БА (95 и 73% больных соответственно) [30].

Симптомокомплекс ГВС включает в себя одышку, стеснение в груди, боль в груди, головокружение, парестезии и беспокойство. К частым проявлениям следует отнести неустойчивость паттерна дыхания в ответ на физическую нагрузку или произвольную гипервентиляцию, преимущественно межреберный тип дыхания и частые вздохи, аномальное ортостатическое увеличение газообмена. Большая часть симптомов связана с гипоперфузией мозга вследствие церебральной вазоконстрикции под влиянием развивающейся артериальной гипокапнии и респираторного алкалоза. Разнообразие соматических симптомов ГВС обычно воспроизводится при пробе с произвольной гипервентиляцией.

Наличие ГВС негативно сказывается на связанном со здоровьем качестве жизни. Это еще один повод к тому, чтобы относиться к этому состоянию с особой серьезностью [31].

Диагностика ГВС может быть затруднена в связи с тем, что характерные для него симптомы являются общими для многих заболеваний и могут быть ошибочно отнесены к другим причинам. Это приводит к применению неадекватных методов исследования и неэффективному лечению. Выделяют следующие основания для диагноза ГВС: исключение органического заболевания; соответствующие результаты Наймигенского опросника; воспроизведение симптомов при гипервентиляционном провокационном тесте или кардиопульмональном нагрузочном тестировании; выявление гипокапнии.

Наймигенский опросник – наиболее распространенный инструмент клинической диагностики ГВС. Он состоит из серии вопросов (16 пунктов по 5-балльной шкале от 0 до 4), помогающих оценить, как часто пациент испытывает определенные симптомы, связанные с гипервентиляцией: чувство напряжения, головокружение, учащенное и глубокое дыхание, чувство стеснения вокруг рта и тревогу. Диагноз ГВС выставляют при оценке $\geqslant$ 23 из 64 баллов.

Показано, что при выявлении ГВС Наймигенский опросник имеет высокую специфичность (95%) и чувствительность (91%) [32]. В то же время при сочетании идиопатического ГВС с коморбидными состояниями, такими как БА, хроническая обструктивная болезнь легких, паническое расстройство и тревога, специфичность Наймигенского опросника ниже, поскольку он не позволяет дифференцировать симптомы дисфункционального дыхания и симптомы сопутствующего заболевания [33].

Из провокационных (нагрузочных) тестов в качестве диагностических инструментов отдают предпочтение тесту с произвольной гипервентиляцией, по сравнению со стандартным кардиопульмональным тестированием с возрастающей физической нагрузкой, поскольку в первом случае обеспечивается наилучшая воспроизводимость симптомов ГВС [30]. Наиболее простой протокол теста произвольной гипервентиляции для выявления ГВС включает 3 мин спокойного дыхания, 1 мин произвольной гипервентиляции и 5 мин восстановления [34]. Тест считается положительным, когда по его завершении воспроизводятся $\geqslant$ 3 единицы Наймигенского опросника, а $PetCO_2$ остается < 35 мм рт. ст. во время восстановления.

При использовании протокола кардиопульмонального нагрузочного тестирования с линейным увеличением нагрузки на 25 Вт в минуту дисфункциональное дыхание, в частности ГВС, проявляется неадекватно высокой частотой дыхания и неустойчивым паттерном как частоты дыхания, так и дыхательного объема в ответ на физическую нагрузку. Во время теста, как и при произвольной гипервентиляции, пациент может отмечать одышку при небольшой нагрузке, стеснение в груди, головокружение, онемение или покалывание в губах и/или пальцах. При проведении теста специфическими маркерами гипервентиляции служат увеличение минутной вентиляции на единицу продукции углекислого газа (V_E/VCO_2) и низкое $PetCO_2$ во время физической нагрузки; при этом в конце нагрузки должны быть нормальными значения таких параметров, как парциальное давление O_2 в артериальной крови, аль-

веолярно-артериальный градиент O_2, отношение объема физиологического мертвого пространства к дыхательному объему и разница между P_aCO_2 и $PetCO_2$ [35]. У пациентов с $PetCO_2$ в состоянии покоя < 30 мм рт. ст. в качестве диагностического маркера может быть использовано отсутствие изменения таких показателей, как отношение «минутный объем дыхания / объем CO_2» и $PetCO_2$, во время физической нагрузки [36].

Гипервентиляция часто взаимосвязана с паническим расстройством. Между ними создается порочный круг, т. е. паника инициирует гипервентиляцию, а симптомы последней только усиливают панику. При этом соматические проявления ГВС, такие как головокружение, слабость, боль в груди, сухость во рту, онемение и покалывание, часто отвлекают внимание от основного нарушения дыхания. Пациенты описывают чувство одышки, но могут совершенно не осознавать, что оно связано с гипервентиляцией. Для предотвращения и контроля неприятных телесных ощущений, а также лежащей в их основе тревоги часто достаточно осознанной нормализации паттерна дыхания – навязанного поверхностного и редкого дыхания для устранения гипокапнии. Фармакологический подход к лечению предусматривает использование бензодиазепинов, антидепрессантов и когнитивно-поведенческой терапии.

Литература

1. Vidotto L.S., Carvalho C.R.F., Harvey A., Jones M. Dysfunctional breathing: what do we know? J. Bras. Pneumol. 2019; 45(1): e20170347. doi: 10.1590/1806-3713/e20170347.

2. Bass C., Gardner W.N. Respiratory and psychiatric abnormalities in chronic symptomatic hyperventilation. Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.). 1985; 290(6479): 1387–1390. doi: 10.1136/bmj.290.6479.1387.

3. Friend A.T., Balanos G.M., Lucas S.J.E. Isolating the independent effects of hypoxia and hyperventilation-induced hypocapnia on cerebral haemodynamics and cognitive function. Exp. Physiol. 2019; 104(10): 1482–1493. doi: 10.1113/EP087602.

4. Ainslie P.N., Duffin J. Integration of cerebrovascular CO2 reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2009; 296: R1473–95. doi: 10.1152/ajpregu.91008.2008.

5. Duffin J., Mikulis D.J., Fisher J.A. Control of cerebral blood flow by blood gases. Front. Physiol. 2021; 12: 640075. doi: 10.3389/fphys.2021.640075.

6. Swietach P., Youm J.B., Saegusa N.et al. Coupled Ca^{2+}/H^+ transport by cytoplasmic buffers regulates local Ca^{2+} and H^+ ion signaling. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013; 110(22): E2064–2073. doi: 10.1073/pnas.1222433110.

7. Boedtkjer E. Acid-base regulation and sensing: Accelerators and brakes in metabolic regulation of cerebrovascular tone. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2018; 38(4): 588–602. doi: 10.1177/0271678X17733868.

8. Перельман Ю.М., Луценко М.Т. Кардиореспираторная система при беременности. Новосибирск: Наука, 1986.

9. Thomson B., Velusamy R., Martin A. Severe tachypnoea and dyspnoea due to physiological hyperventilation in pregnancy. Obstet. Med. 2023; 16(1): 69–71. doi: 10.1177/1753495X211037885.

10. Lafave H.C., Zouboules S.M., James M.A. et al. Steady-state cerebral blood flow regulation at altitude: interaction between oxygen and carbon dioxide. Eur. J. Appl. Physiol. 2019; 119(11–12): 2529–2544. doi: 10.1007/s00421-019-04206-6.

11. Haldane J.S. The influence of high air temperatures. J. Hyg. 1905; 5: 494–513. doi: 10.1017/S0022172400006811.

12. Tsuji B., Hayashi K., Kondo N., Nishiyasu T. Characteristics of hyperthermia-induced hyperventilation in humans. Temperature (Austin) 2016; 3(1): 146–160. doi: 10.1080/23328940.2016.1143760.

13. Garus M., Zdanowicz A., Fudim M. et al. Clinical determinants and prognostic significance of hypocapnia in acute heart failure. Sci. Rep. 2022; 12(1): 16889. doi: 10.1038/s41598-022-20525-9.

14. Dubé B.P., Agostoni P., Laveneziana P. Exertional dyspnoea in chronic heart failure: the role of the lung and respiratory mechanical factors. Eur. Respir. Rev. 2016; 25(141): 317–332. doi: 10.1183/16000617.0048-2016.

15. Schultz H.D., Marcus N.J., Del Rio R. Mechanisms of carotid body chemoreflex dysfunction during heart failure. Exp. Physiol. 2015; 100(2): 124–129. doi: 10.1113/expphysiol.2014.079517.

16. Naughton M., Benard D., Tam A. et al. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 148(2): 330–338. doi: 10.1164/ajrccm/148.2.330.

17. Thomas M., McKinley R.K., Freeman E., Foy C. Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey. BMJ. 2001; 322(7294): 1098–1100. doi: 10.1136/bmj.322.7294.1098.

18. Grammatopoulou E.P., Skordilis E.K., Georgoudis G. et al. Hyperventilation in asthma: a validation study of the Nijmegen Questionnaire – NQ. J. Asthma. 2014; 51(8): 839–846. doi: 10.3109/02770903.2014.922190.

19. Deenstra D.D., van Helvoort H.A.C., Djamin R.S. et al. Prevalence of hyperventilation in patients with asthma. J. Asthma. 2022; 59(8): 1560–1567. doi: 10.1080/02770903.2021.1959926.

20. Beauvais M., Taam R.A., Neuraz A. et al. Hyperventilation syndrome in children with asthma. J. Asthma. 2023; 60(11):1987–1996. doi: 10.1080/02770903.2023.2206903.

21. Laffey J.G., Kavanagh B.P. Hypocapnia. N. Engl. J. Med. 2002; 347(1): 43–53. doi: 10.1056/NEJMra012457.

22. Simões Cunha M., Amaral R., Pereira A.M. et al. Symptoms of anxiety and depression in patients with persistent asthma: a cross-sectional analysis of the

INSPIRERS studies. BMJ Open. 2023; 13(5): e068725. doi: 10.1136/bmjopen-2022-068725.

23. Motiejunaite J., Balagny P., Arnoult F. et al. Hyperventilation: A possible explanation for long-lasting exercise intolerance in mild COVID-19 survivors? Front. Physiol. 2020; 11: 614590. doi: 10.3389/fphys.2020.614590.

24. Allado E., Poussel M., Hamroun A. et al. Is there a relationship between hyperventilation syndrome and history of acute SARS-CoV-2 infection? A cross-sectional study. Healthcare (Basel) 2022; 10(11): 2154. doi: 10.3390/healthcare10112154.

25. Gandhi S., Srivastava A.K., Ray U., Tripathi P.P. Is the collapse of the respiratory center in the brain responsible for respiratory breakdown in COVID-19 patients? ACS Chem. Neurosci. 2020; 11: 1379–1381. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00217.

26. Taverne J., Salvator H., Leboulch C. et al. High incidence of hyperventilation syndrome after COVID-19. J. Thorac. Dis. 2021; 13(6): 3918–3922. doi: 10.21037/jtd-20-2753.

27. Benzakour L., Voruz P., Lador F. et al. Post-traumatic stress disorder and hyperventilation in post-COVID-19 syndrome: An underestimated association. J. Acad. Consult. Liaison Psychiatry 2022; 63(6): 637–638. doi: 10.1016/j.jaclp.2022.08.006.

28. Kerr W.J., Gliebe P.A., Dalton J.W. Physical phenomena associated with anxiety states: The hyperventilation syndrome. Cal. West Med. 1938; 48(1): 12–16.

29. D'Alba I., Carloni .I, Ferrante A.L. et al. Hyperventilation syndrome in adolescents with and without asthma. Pediatr. Pulmonol. 2015; 50(12): 1184–1190. doi: 10.1002/ppul.23145.

30. Tiotiu A., Ioan I., Poussel M. et al. Comparative analysis between available challenge tests in the hyperventilation syndrome. Respir. Med. 2021; 179: 106329. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106329.

31. Chenivesse C., Similowski T., Bautin N. et al. Severely impaired health-related quality of life in chronic hyperventilation patients: exploratory data. Respir. Med. 2014; 108(3): 517–523. doi: 10.1016/j.rmed.2013.10.024.

32. van Dixhoorn J., Duivenvoorden H.J. Efficacy of Nijmegen Questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. J. Psychosom. Res. 1985; 29(2): 199–206. doi: 10.1016/0022-3999(85)90042-X.

33. van Dixhoorn J., Folgering H. The Nijmegen Questionnaire and dysfunctional breathing. ERJ Open Res. 2015; 1(1): 2001–2015. doi: 10.1183/23120541.00001-2015.

34. Lachman A., Gielis O., Thys P. et al. Hyperventilation syndrome: current advances. Rev. Mal. Respir. 1992; 9(3): 277–285.

35. Ionescu M.F., Mani-Babu S., Degani-Costa L.H. et al. Cardiopulmonary exercise testing in the assessment of dysfunctional breathing. Front. Physiol. 2021; 11: 620955. doi: 10.3389/fphys.2020.620955.

36. Brat K., Stastna N., Merta Z. et al. Cardiopulmonary exercise testing for identification of patients with hyperventilation syndrome. PLoS One 2019; 14(4): e0215997. doi: 10.1371/journal.pone.0215997.

Информация об авторах

Перельман Юлий Михайлович – д. м. н., профессор, член-корр. РАН; руководитель лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (4162) 77-28-01; e-mail: jperelman@mail.ru (ORCID: *https://orcid.org/0000-0002-9411-7474*)

РАЗДЕЛ 8

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И СИНДРОМЫ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПУЛЬМОНОЛОГА

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-628-654

ГЛАВА 1. РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

И.Е. Тюрин

CHAPTER 1. RADIOLOGICAL SIGNS OF DISEASES AND CONDITIONS

Igor' E. Tyurin

Отдельные рентгенологические симптомы заболеваний и патологических состояний органов дыхания имеют большое значение для анализа диагностических изображений, а также интерпретации выявленных изменений. В протоколе рентгенологического исследования и в рентгенологическом заключении важно употреблять термины, которая не только отражают характер выявленных изменений, но и понятны лечащему врачу. Ее стандартизация является важной задачей, поскольку методики визуализации обновляются, а набор понятий, используемых в клинической практике, постоянно обновляется.

Терминология в рентгенологическом описании заболеваний органов дыхания

Бронхиолоэктазы (*bronchiolectasis*) представляют собой расширения бронхиол, в основном необратимые и вызванные воспалительными заболеваниями воздухоносных путей или фиброзом (часто). Расширенные бронхиолы могут быть заполнены воздухом и отображаются как мелкие трубчатые воздушные пространства. Такие изменения в уплотненной легочной ткани определяются как тракционные бронхиолоэктазы – важный признак легочного фиброза (рис. 1). Если расширенные бронхиолы заполнены патологическим содержимым, при компьютерной томографии (КТ) в продольном сечении они отображаются в виде Y-образных или V-образных структур и обозначаются как симптом «дерева в почках». В поперечном сечении они представляют собой центрилобулярные очаги округлой формы. Эти изменения могут быть потенциально обратимыми.

Бронхолит (*Broncholith*) – это обызвествленный фрагмент перибронхиального лимфатического узла, который проникает в прилежащий бронх через свищ в его стенке и закупоривает один из бронхов. В большинстве случаев является осложнением туберкулезной инфекции или гистоплазмоза в эндемичных районах. Определяется как кальцинированный очаг в воздухоносных путях, часто располагается в бронхе средней доли правого легкого (рис. 2). Бронхолит в просвете бронха обычно точно определяется при КТ. Изменения при бронхиальной обструкции могут включать ателектаз, ретенционную кисту или бронхоэктазы.

Бронхоцеле (*mucoid impaction*; синонимы – ретенционная киста, мукоидная закупорка, мукоидная пробка, слизистая пробка) – это дилатация мелкого бронха, связанная с задержкой в нем бронхиального секрета. Такие изменения могут быть вызваны проксимальной обструкцией бронха, которая имеет врожденный характер (например, бронхиальная атрезия) или обусловлена приобретенной патологией (например, опухоль, инородное тело, воспалительный стеноз). Обычно возникает в субсегментарных и следующих за ними генерациях бронхов (рис. 3). Визуализируется как трубчатые или разветвленные Y- либо V-образные структуры, обычно размером > 1 см. Их форма которых может напоминать пальцы в перчатке (симптом «пальцев в перчатке»). При КТ секрет, как правило, имеет тканевую плотность,

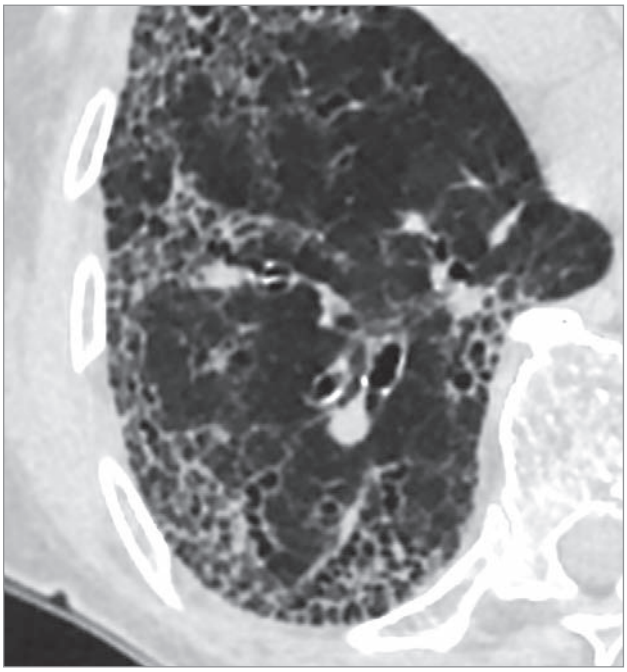


Рис. 1. Бронхиолоэктазы при обычной интерстициальной пневмонии и идиопатическом легочном фиброзе; компьютерная томография легких высокого разрешения

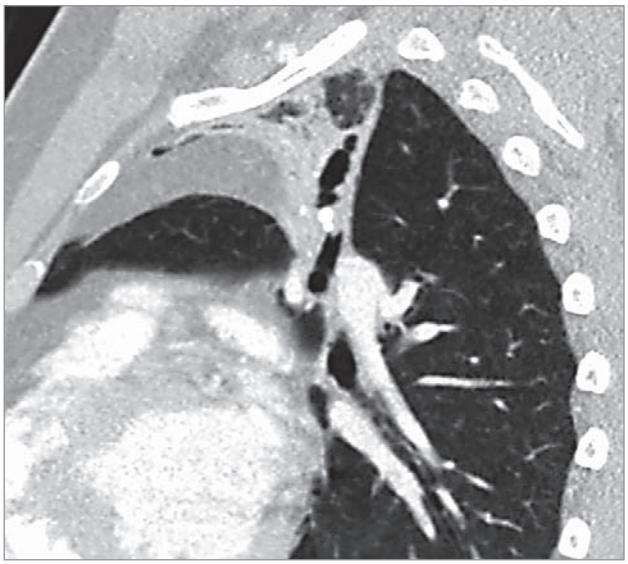


Рис. 2. Бронхолит в просвете сегментарного бронха верхней доли легкого, ателектаз верхней доли



Рис. 3. Ретенционная киста при аллергическом бронхолегочном аспергиллезе, компьютерная томография высокого разрешения

но может меняться в зависимости от природы заболевания (плотность повышена при аллергическом бронхолегочном аспергиллезе). В случае бронхиальной атрезии прилежащая легочная ткань может иметь повышенную воздушность вследствие бронхиальной обструкции и недостаточной перфузии.

Бронхоэктазы (*bronchiectasis*) представляют собой необратимые (у детей и подростков – потенциально обратимые) локальные или диффузные расширения бронхов. Часто возникают из-за хронической инфекции, обструкции проксимальных воздухоносных путей или врожденных изменений. К бронхоэктазам не относят расширение бронхов при острых инфекционных процессах в легких (в т. ч. пневмонии), пока не появятся признаки необратимости данных изменений. На рентгенограммах неосложненные бронхоэктазы обычно не видны. При выраженном воспалении и гиперсекреции можно выявить утолщенные стенки расширенных бронхов.

Признаками бронхоэктазов при КТ высокого разрешения (КТВР) являются расширение просвета бронха в сравнении с расположенной рядом артерией (симптом «перстня»), отсутствие уменьшения диаметра бронха в направлении к висцеральной плевре в продольном сечении (ранее – симптом «трамвайных рельсов») и видимость просветов бронхов на расстоянии < 1 см от плевры (рис. 4). Морфологически бронхоэктазы делятся на цилиндрические, варикозные и кистовидные (мешотчатые) в зависимости от формы измененного бронха. Иногда наблюдается утолщение стенки расширенного бронха, а также заполнение его просвета патологическим содержимым (бронхиальным секретом, гноем и пр.). В результате расширенный бронх приобретает форму ретенционной кисты (бронхоцеле).

Бронхоэктазы тракционные (*Traction bronchiectasis*) – необратимое расширение мелких бронхов и бронхиол в зоне фиброзных изменений легочной

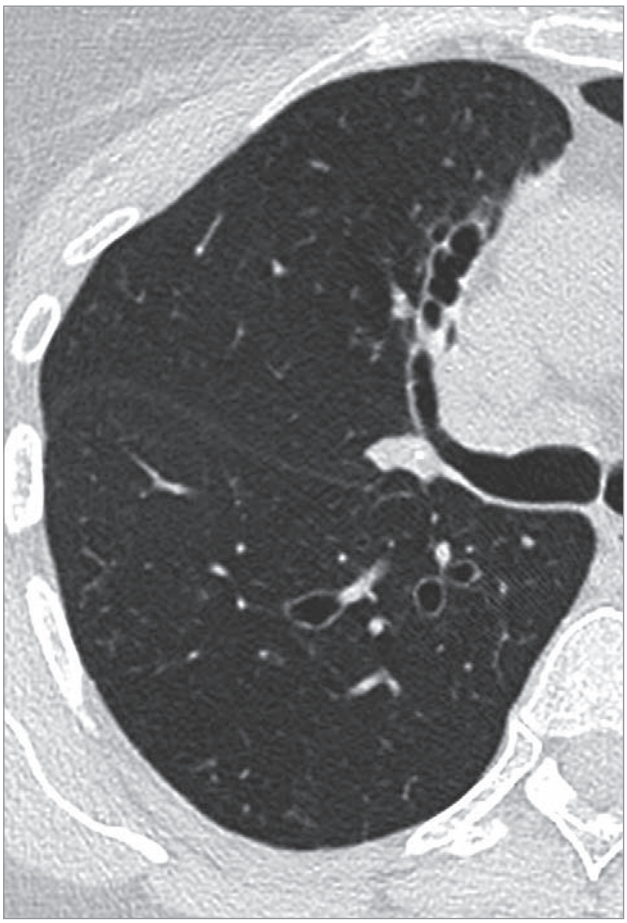


Рис. 4. Бронхоэктазы в продольном и поперечном сечении при компьютерной томографии высокого разрешения

ткани. Тракционные бронхоэктазы и тракционные бронхиолоэктазы представляют собой неравномерное расширение бронхов и бронхиол, вызванное легочным фиброзом. Расширенные бронхи расположены там, где легочная ткань подверглась изменениям, в частности ретикулярным и/или по типу «матового стекла» (рис. 5). При изображении в поперечном сечении тракционные бронхоэктазы неотличимы от «сотового легкого» и могут сочетаться с ним. Для разграничения необходимы изображения продольного сечения бронхов при многоплоскостных реформациях.

Гравитационно-зависимые изменения в легких, или функциональная гиповентиляция (*dependent (gravitational) atelectasis*), — физиологические изменения в легких, возникающие в гравитационно-зависимых, наиболее низко расположенных участках легких при выполнении рентгенологического исследования. Под действием силы тяжести собственно легочной ткани и в результате распределения воздуха на вдохе альвеолы, расположенные вдоль твердой поверхности грудной стенки, уменьшаются в объеме и оказываются в состоянии гиповентиляции. При КТ отображаются как участки снижения воздушности по типу «матового стекла», реже в виде ретикулярных изменений или линейных паренхиматозных тяжей. Обычная локализации при сканировании на спине – вдоль задней поверхности грудной стенки и в области верхушек легких (рис. 6). Данные изменения могут имитировать интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) или пневмонию. Смена положения тела при КТ позволяет отличить функциональные изменения от патологического процесса. При локализации изменений вдоль задней грудной стенки проводят исследование в положении лежа на животе.

Долька легочная вторичная (*secondary pulmonary lobule*) – наименьшая анатомическая единица легкого, ограниченная соединительнотканной перегородкой, содержащей вены и лимфатические сосуды. Снабжается артерией и бронхиолой, расположенными в центре. Обычно состоит из 8–12 первичных легочных долек (ацинусов). Имеет полигональную форму и размеры 1,5–2,5 см в каждом измерении. Это определение наиболее подходит для интерпретации КТ. В норме в легочной паренхиме можно различить только внутридольковые артерии, вены и их ветви. Артерии Y-образные в продольном сечении; вены, находящиеся в перегородках, по форме напоминают коромысло. Междольковые перегородки в норме могут быть выявлены лишь в отдельных участках легкого, обычно в базальных сегментах, в зоне кардиодиафрагмальных углов. Появление септальных линий в других отделах легких является признаком патологии. Внутридольковые бронхи и бронхиолы в норме не видны, видимость их просветов также указывает на патологию.

Затенение (*opacity*; синонимы – снижение воздушности, снижение прозрачности (легочного поля), повышение плотности) – тень различной интенсивности, которая формируется на позитивном рентгеновском изображении в результате задержки

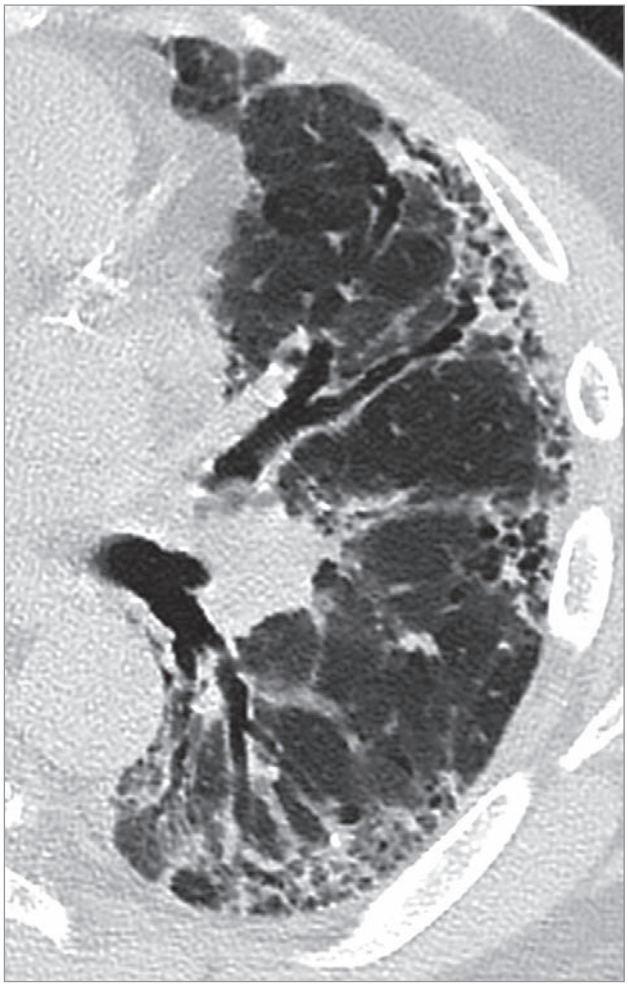


Рис. 5. Тракционные бронхоэктазы при обычной интерстициальной пневмонии, компьютерная томография высокого разрешения

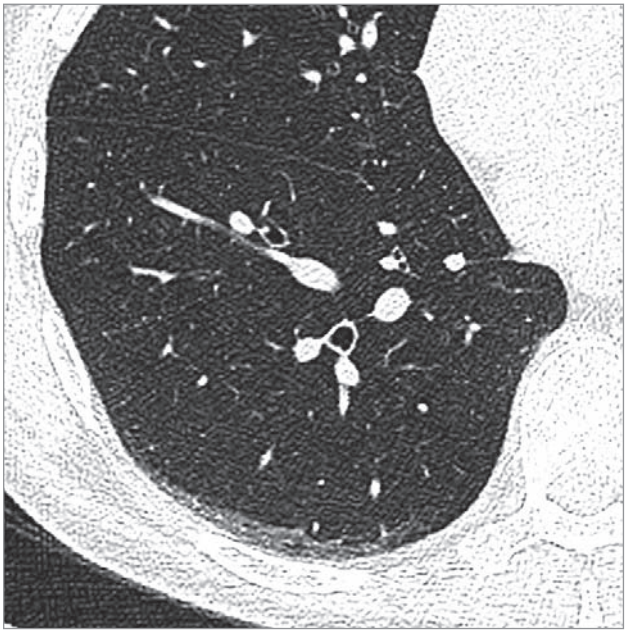


Рис. 6. Гравитационно-зависимые изменения в правом легком при компьютерной томографии

излучения. Это скиалогический термин, который используется только в рентгенодиагностике. Отражает уменьшение прозрачности легочных полей любой природы в результате снижения воздушности легочной ткани или при наличии внелегочных изменений (например, плеврального выпота). Различают локальные и диффузные затенения. Локальные могут занимать анатомическую часть легкого или иметь определенную форму (округлую, трапециевидную, треугольную и пр.). Округлые затенения размером > 1 см обозначаются как (патологические) образования, < 1 см – как очаги. Интенсивность затенения определяется объемом изменений по отношению к проекции исследования и физическими свойствами измененного участка (коэффициентом ослабления рентгеновского излучения). Не рекомендован к использованию термин «затемнение», который происходит от слова «темнота», но не «тень». Термин не может использоваться для описания данных КТ, магнитно-резонансной томографии (МРТ) или ультразвукового исследования (УЗИ), поскольку эти изображения не связаны с теневой картиной.

Интерстиций легочный (*pulmonary interstitium*) – совокупность поддерживающих тканей в легком, которая включает альвеолярный эпителий, эндотелий легочных капилляров, базальную мембрану, периваскулярные и перилимфатические ткани. При рентгенографии и КТ принято разделять 3 основные части (компонента) легочного интерстиция. Центральный (аксиальный) интерстиций представлен перибронховаскулярными структурами. При патологии возникает утолщение стенок бронхов, сужение их просветов при симметричном увеличении диаметра рядом расположенных сосудов. Паренхиматозный (ацинарный) интерстиций представляет собой собственно легочную ткань. Изменение этой части интерстиция приводит к появлению симптома «матового стекла», а если изменения локализуются и на уровне ацинусов, дополнительно возникает сетчатая (ячеистая) деформация легочного рисунка на рентгенограммах или ретикулярные изменения при КТ. Субплевральный (периферический) интерстиций отображается в виде междольковых перегородок (септальных линий) и внутридольковых перегородок. При рентгенографии септальные линии обозначаются как линии Керли. Септальные линии в норме иногда можно увидеть при КТ в правом легком – в кардиодиафрагмальном углу.

Инфильтрат (*infiltrate*) – термин используют для описания видимой на рентгенограммах или на КТ/МРТ-срезах области уплотнения легочной ткани, вызванного поражением воздухсодержащей и/или интерстициальной ткани легкого. Обычно такой участок имеет округлую или близкую к ней форму (рис. 7). Это довольно спорный термин, поскольку различные специалисты трактуют его морфологический смысл по-разному. Например, рентгенолог может использовать данное понятие для описания воспалительного процесса, инфекционного или неинфекционного, либо злокачественного новообразования. Однако это совсем не означает, что речь действительно идет о воспалении (например, туберкулезном инфильтрате), а не об опухоли легкого. Нередко об инфильтрате говорят, имея в виду злокачественную опухоль с рентгенологическими признаками инфильтративного роста (нечеткие лучистые контуры, тяжи к плевре и ее утолщение, обрыв бронха в образовании и пр.). Таким образом, термин не может быть рекомендован, поскольку для описания большинства процессов опухолевого или воспалительного характера существуют другие понятия, более предпочтительные, – «уплотнение», «образование», «очаг» с различными уточняющими характеристиками процесса.

Инфильтрация (легочной ткани) (*lung infiltration*; синоним – участок уплотнения) – скиалогический термин с неопределенным значением. Обычно используется для описания участков уплотнения в легочной ткани без четких контуров, часто неправильной формы. Инфильтрация обычно предполагает воспалительную природу патологических изменений, однако граница между инфильтрацией и инфильтратом не очевидна и не имеет какой-либо морфологической основы. В связи с этим не рекомендуется прибегать к данному понятию, поскольку для описания большинства процессов опухолевого или воспалительного характера существуют другие термины, например «уплотнение легочной ткани»

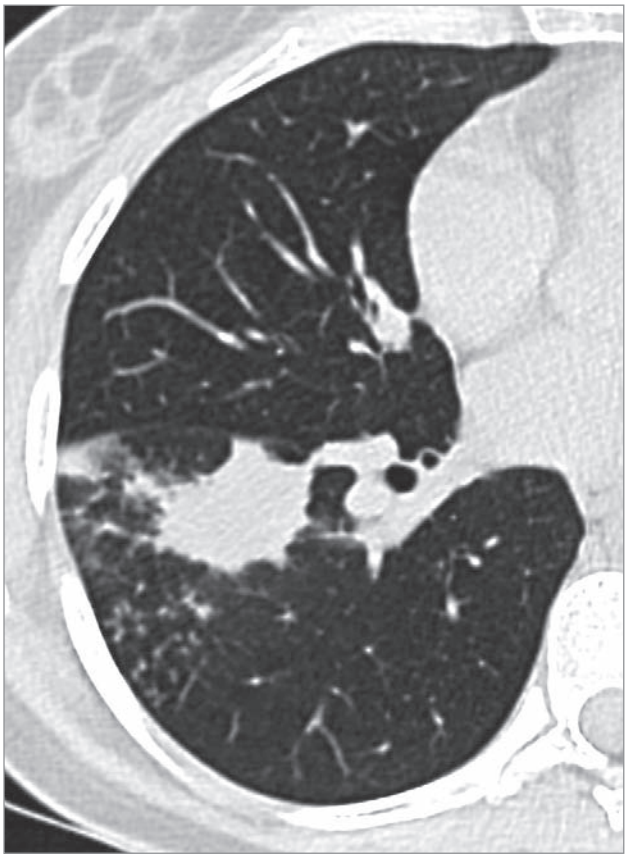


Рис. 7. Инфильтрат в правом легком, инфильтративный туберкулез легких

с различными уточняющими характеристиками процесса.

Киста (*cyst*; синоним – воздушная легочная киста) – локальное газосодержащее пространство с видимыми тонкими стенками. По патогенезу кисты разделяются на истинные и ложные, врожденные и приобретенные. Истинные кисты выстланы изнутри бронхиолярным эпителием.

Киста представляет собой локальное просветление на рентгенограмме или локальное скопление газа при КТ, четко отграниченное от воздушной легочной ткани тонкой стенкой с ровным контуром, без патологического содержимого внутри (рис. 8). Термин не употребляется для описания эмфиземы. Толщина стенки кисты может быть различной, но обычно – от 1 до 2 мм. При толщине стенки < 1 мм следует думать о булле в легком, > 2 мм – о наличии полости распада.

Частота одиночных кист в легких увеличивается с возрастом. У лиц старше 75 лет единичные образования без клинических проявлений – это обычная картина сенильного легкого. Множественные кисты наблюдаются у пациентов с ИЗЛ (лимфангиолейомиоматозом, лангергансоклеточным гистиоцитозом, лимфоидной интерстициальной пневмонией и др.), а также интерстициальной эмфиземой. Причинами множественных кист могут быть аномалии дыхательной системы, метастазы, остаточные изменения после перенесенного воспалительного заболевания или травмы. Мелкие однотипные кисты размером до 1 см с толстыми стенками – это проявление «сотового легкого».

Консолидация (*air-space consolidation*; синоним – уплотнение легочной ткани по типу консолидации, участок консолидации в легочной ткани) – скиалогический термин, описывающий состояние, при котором воздух в воздухсодержащих пространствах замещается патологическим содержимым в виде жидкости, клеток, ткани или их сочетания. При этом измененная часть легочной ткани становится безвоздушной (рис. 9). В рентгенодиагностике консолидация определяется как «затенение» или «уплотнение легочной ткани». Отображается как затенение легочного поля, в котором иногда видны воздушные просветы бронхов. Интенсивность тени участка консолидации определяется его объемом и формой и в разных проекциях может различаться.

При КТ отображается как участок уплотнения, внутри которого не видны сосуды и стенки бронхов, но обычно видны воздушные просветы бронхов (симптом воздушной бронхографии). При внутривенном контрастировании внутри безвоздушного участка обычно видны сосуды, а плотность этого участка повышается. Консолидация обычно характеризуется положительными значениями чисел Хаунсфилда. Абсолютные значения редко помогают при проведении дифференциального диагноза – например, менее плотная консолидация при липоидной пневмонии или более плотная при токсическом поражении амиодароном. Важными характеристиками консолидации/затенения являются их отношение к плевре и бронхососудистому пучку, видимость просветов бронхов, контуры и объем пораженной части легкого.

Нарушение архитектоники (легочной ткани) (*architectural distortion*) – термин чаще применяется к патологии *легочного рисунка* на рентгенограммах. При КТ легких помимо сосудистого дерева хорошо видны стенки крупных бронхов и листки междолевой плевры. Нарушение легочной архитектоники определяется в виде необычного (патологического) расположения бронхов, сосудов, щелей или перегородок в результате их перемещения в легочной

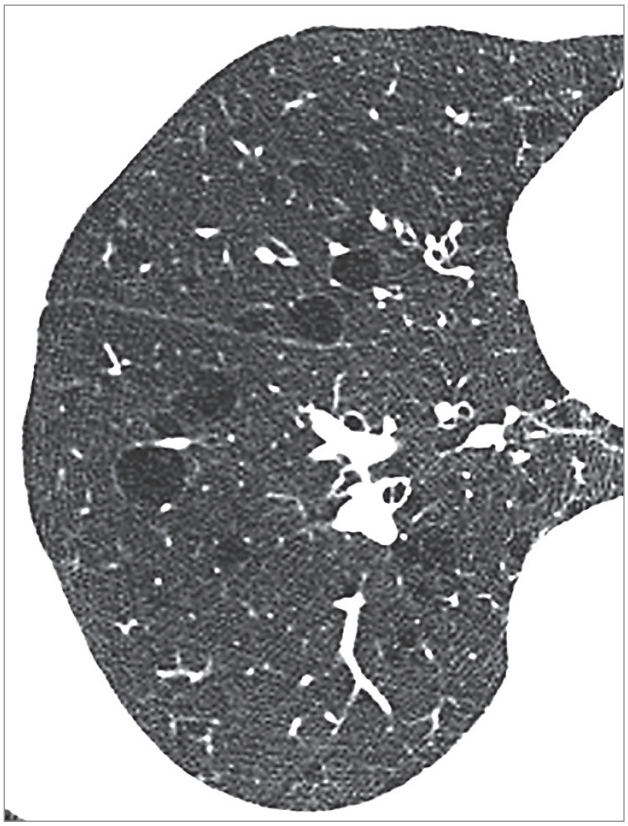


Рис. 8. Кисты в легких при лимфоидной интерстициальной пневмонии, компьютерная томография высокого разрешения



Рис. 9. Консолидация при острой легочной инфекции

ткани. Эти изменения обычно вызваны диффузным или локальным поражением паренхимы легких – например, при хронических инфекциях, ИЗЛ, аномалиях и пороках развития и др. Измененный участок уменьшается (фиброз, ателектаз) или увеличивается (вздутие) в объеме, что приводит к перераспределению элементов легочного рисунка на рентгеновских снимках или к нарушению нормального хода сосудов и бронхов при КТ.

Олигемия (*oligemia*) возникает при уменьшении объема крови, протекающей по легочным сосудам в единице объема (легкое, доля, сегмент). В большинстве случаев снижение кровотока региональное, но иногда генерализованное. Оно может быть вызвано различными причинами, в т. ч. механической преградой на пути тока крови (врожденный порок сердца, тромбоэмболия легочной артерии или опухоль в ней), а также рефлекторными нарушениями (гипоксическая вазоконстрикция при обструктивных заболеваниях, краниализация кровотока при венозной легочной гипертензии) и др.

При рентгенологическом исследовании олигемия определяется как локализованная или распространенная зона легочных сосудов, диаметр и количество которых меньше по сравнению с нормой. Эти изменения определяются на рентгеновских снимках как обеднение легочного рисунка (локальное или диффузное), а при КТ – как уменьшение количества и/или диаметра сосудов (артериальных, венозных или и тех и других). Нередко феномен олигемии связан с повышением воздушности легочной ткани в результате уменьшения количества жидкости в ней. Дифференциальная диагностика предполагает разграничение заболеваний сердца, легочных артерий, ИЗЛ и заболеваний мелких бронхов с синдромом обструкции. Большое значение в дифференциальной диагностике имеют контрастирование малого круга кровообращения (КТ) и экспираторная КТВР.

Очаг (*nodule*) в легком представляет собой локальное уплотнение размером до 1 см, окруженное со всех сторон легочной тканью и/или висцеральной плеврой. Термин применяется к одиночным или единичным (не более 6 в каждом легком) уплотнениям легочной ткани. Множественные очаги, имеющие, как и одиночные, размеры < 10 мм, обычно определяются как легочные (очаговые) диссеминации и относятся к другому рентгенологическому синдрому.

Величина одиночного очага обусловлена действующей в России классификацией туберкулеза, в которой граница между очагом с одной стороны и туберкулемой или туберкулезным инфильтратом округлой формы – с другой составляет 10 мм. Более крупные участки уплотнения размером > 1 см обозначаются как патологические образования, или инфильтраты, или участки инфильтрации.

В зарубежной медицинской литературе очагом называют локальное уплотнение, полностью окруженное воздушной легочной тканью, размером < 3 см. Эта величина представляет собой границу между стадиями T1 и T2 периферического рака легкого, который отображается на снимках как одиночное уплотнение округлой формы. Более крупные уплотнения легочной ткани размером > 3 см обозначают словом *mass* (т. е. масса; термин не используется в медицинской практике). Понятие «узел» как производное от «узелок» не имеет англоязычного аналога, поскольку все медицинские термины с использованием слова *node* (узел) характеризуют исключительно внелегочные структуры (лимфатические узлы, синаптический, атриовентрикулярный узел и др.). Для характеристики легочной патологии *node* не используется, соответственно термин «узел» или «узловой» не имеет аналога и какого-либо определения в зарубежной практике. Таким образом, при отсутствии четких общепринятых определений использование понятий «узелок» и «узел» создает путаницу и может привести к тому, что важные рентгенологические симптомы будут истолкованы неправильно.

При КТ одиночные очаги в легких имеют различную плотность и в зависимости от этого относятся к одной из 3 основных групп: солидные (тканевой плотности), «матового стекла» и субсолидные (состоящие из солидного компонента и зоны «матового стекла»). В отличие от одиночных, множественные очаги представляют собой диссеминированный процесс или легочную диссеминацию. В зарубежной литературе в рамках синдрома диссеминации они определяются как микроочаги, т. е. множественные уплотнения легочной ткани размером < 10 мм.

Очаг «матового стекла» (*ground glass nodule*) – одиночное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» размером до 1 см (или единичные уплотнения) (рис. 10). Отличительным признаком является видимость стенок бронхов и сосудов в зоне уплотнения. Участки тканевой плотности отсутствуют. Наиболее частыми причинами являются атипичная аденоматозная гиперплазия, аденокарцинома без признаков инвазивного роста (*in situ*), легочная эозинофилия, острые инфекции (редко), участок фиброза.

Очаг солидный (*solid nodule*) – уплотнение легочной ткани по типу консолидации размером до 1 см. Отличительный признак – отсутствие видимости стенок бронхов и сосудов в зоне уплотнения. Участки «матового стекла» отсутствуют (рис. 11). Наиболее частыми причинами являются инфекции, доброкачественные гранулемы, новообразования, нарушения развития, участки фиброза.

Очаг субсолидный (*subsolid nodule*) – уплотнение легочной ткани в виде области консолидации, окруженной зоной «матового стекла», общим размером до 1 см. В зоне консолидации могут быть видны воздушные просветы бронхов (рис. 12). Наиболее частыми причинами являются злокачественное новообразование (как правило, аденокарцинома), инфекции, участки фиброза (редко).

Очаги милиарные (*miliary nodules*; синоним – милиарная диссеминация) представляют собой



Рис. 10. Очаг «матового стекла»



Рис. 12. Субсолидный очаг в левом легком

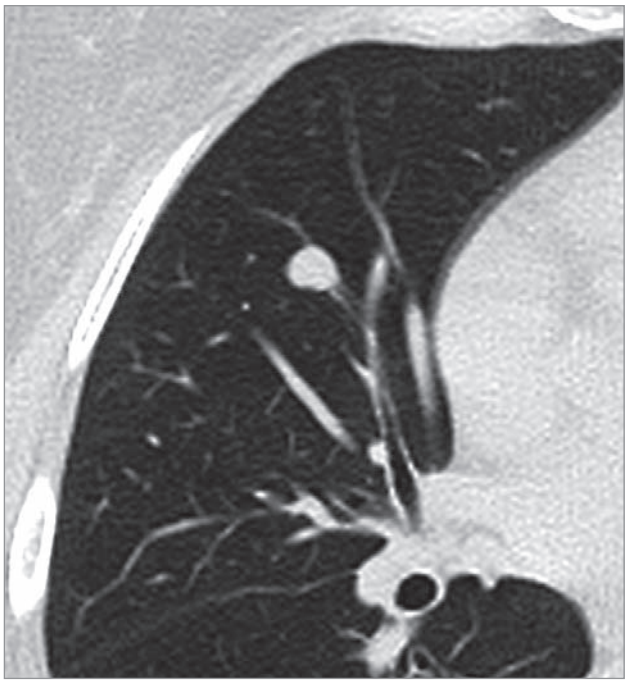


Рис. 11. Солидный очаг в правом легком



Рис. 13. Милиарная диссеминация при саркоидозе органов дыхания

дискретные, мелкие, круглые уплотнения в легочной ткани, размером до 2 мм (рис. 13). В типичных случаях возникают при гранулематозных заболеваниях, например при туберкулезе, саркоидозе, пневмокониозе и др. В зарубежной литературе термин «микроочаги» ранее использовали для описания дискретных уплотнений, размер которых < 5 мм или < 3 мм. В отечественной практике термин «милиарные очаги» рекомендуется использовать для очагов размером < 2 мм, поскольку это тесно связано с важной клинической формой туберкулеза – милиарным туберкулезом.

Очаги перилимфатические (*perilymphatic nodules*) расположены вдоль измененных интерстициальных

структур легкого. При рентгенографии определяются как очагово-ретикулярные изменения (*reticulonodular opacities*) и представляют собой суммацию множественных линейных структур с очаговыми изменениями (сетчато-очаговыми), что создает особую картину легочной диссеминации (рис. 14). При КТ очагово-ретикулярные изменения представляют собой отдельный тип очаговой диссеминации – перилимфатические очаги. Очаги тканевой плотности размером до 10 мм (обычно не более 1–2 мм) расположены в стенках вторичных легочных долек, вдоль стенок бронхов и сосудов, на листках висцеральной плевры, в т. ч. междолевой. Такие изменения обычно наблюдаются при саркоидозе, лимфогенном туберкулезе, силикозе и антракозе, лимфогенном карциноматозе. Очаги, как правило, имеют небольшие размеры – в пределах 2–5 мм – и тканевую плотность. Их морфологическую основу составляют гранулемы или метастатические очаги, возникающие вдоль лимфатических сосудов.

Очаги центрилобулярные (*centrilobular nodules*) могут быть 2 типов: округлой формы и в виде «дерева в почках». Отличительной особенностью и тех и других является отсутствие очагов на висцеральной плевре и в непосредственной близости к ней. Округлые центрилобулярные очаги возникают вокруг бронхиол и/или мелких артерий. Они могут иметь тканевую плотность или представлять собой очаги по типу «матового стекла». Причиной их формирования служит формирование гранулем или клеточных инфильтратов вокруг стенок внутридольковых артерий и бронхов или утолщение стенок этих анатомических структур. Очаги «матового стекла» наблюдаются при гиперчувствительных пневмонитах, респираторных бронхиолитах (рис. 15). Очаги тканевой плотности наблюдаются лангергансоклеточном гистиоцитозе, саркоидозе, ряде пневмокониозов. Среди сосудистых причин – отеки легких и легочные васкулиты.

Характерным проявлением центрилобулярных очагов второго типа является симптом «дерева в почках» (*tree-in-bud*). Наблюдается при патологии мелких бронхов и бронхиол или при патологии артериол. Очаги располагаются в кортикальных отделах легкого, на расстоянии 3–5 мм от поверхности висцеральной плевры и представляют собой X- или Y-образные структуры толщиной 1–2 мм, часто с утолщениями на концах (рис. 16). Морфологическим субстратом чаще является расширение просвета внутридольковых бронхов в результате заполнения их патологическим содержимым. Центрилобулярные изменения такого типа наблюдаются при различных формах респираторных инфекций, вирусных и бактериальных (прежде всего – микобактериальных), а также при аспирации. Этот симптом является важной характеристикой клеточных (продуктивных) бронхиолитов.

Очаги хаотичные (*random nodules, random distribution*) расположены в легочной ткани вне связи с отдельными элементами вторичной легочной дольки. Обязательно имеются на поверхности висцеральной



Рис. 14. Перилимфатические очаги при очаговой диссеминации, саркоидоз органов дыхания



Рис. 15. Центрилобулярные очаги при респираторном бронхиолите

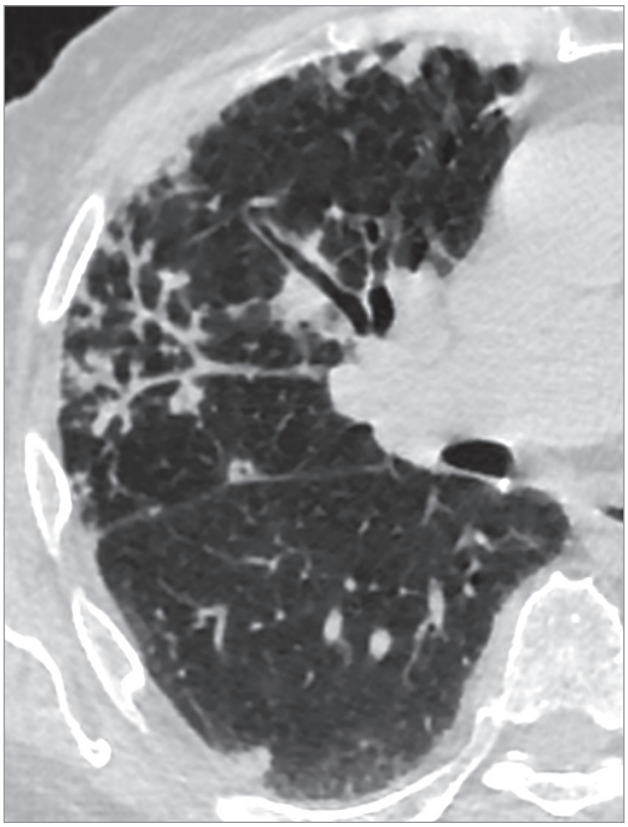


Рис. 16. Центрилобулярные очаги по типу «дерева в почках» при микобактериальной инфекции



Рис. 17. Очаги хаотичного распределения при лимфоме Ходжкина, 2-сторонний плевральный выпот

плевры. Плотность хаотичных очагов обычно тканевая (рис. 17). Интерстициальные изменения выражены слабо. В отдельных случаях, например при гематогенном метастазировании, удается установить связь очагов с мелкими ветвями легочной артерии. Типичны для гематогенных процессов, таких как милиарный и гематогенно-диссеминированный туберкулез, гематогенные метастазы, гематогенная грибковая инфекция.

Очаговая диссеминация (*nodular pattern*) – рентгенографический и КТ-синдром, представляющий собой множественные очаги в легочной ткани, занимающие > 2 сегментов в каждом легком. В англоязычной литературе обозначаются как микроочаги (*micronodules*). На рентгенограммах диссеминация проявляется в виде множественных мелких округлых теней диаметром до 10 мм. Распределение очагов в легочной ткани может быть локальным (ограниченная диссеминация) или диффузным (распространенная диссеминация), симметричным в обоих легких или несимметричным. Однако на практике термин «диссеминация» обычно употребляется по отношению к распространенным процессам, когда поражение превышает 2 сегмента каждого легкого. Ограниченные очаговые изменения в пределах 1–2 сегментов рассматриваются в рамках других рентгенологических синдромов (долевое или сегментарное затенение, полость, округлое образование в легком). Легочные диссеминации различаются в зависимости от размера очагов, их типа («матового стекла» или тканевой плотности), преимущественной локализации изменений в легких, наличия сопутствующих изменений. При КТВР дополнительно определяют тип диссеминации на основании взаимоотношения очагов и анатомических элементов вторичной легочной дольки. Принято выделять хаотические, перилимфатические и центрилобулярные очаги.

Паренхима легкого (*lung parenchyma*) объединяет все анатомические структуры, расположенные в той части легкого, где происходит газообмен. В частности, это альвеолы, межальвеолярные перегородки, капилляры, респираторные бронхиолы. При рентгенографии, КТ и МРТ паренхима определяется как легочные поля, но не включает в себя легочные сосуды и бронхи.

Патологическое образование (*mass*; синонимы – новообразование, объемное образование) – скиалогическое понятие. Не рекомендованы к употреблению термины «фокус», «фокусная тень», «инфильтрат», «инфильтративное затенение». Представляет собой измененный участок легочной ткани, отличный от окружающих его анатомических структур легкого, грудной стенки или средостения, размером > 1 см в диаметре. Обычно имеет тканевую плотность при КТ/МРТ и различную интенсивность тени при рентгеновском исследовании (рис. 18). Может иметь любые контуры, структуру и характеристики плотности. Применительно к патологии легких выделяют отдельный рентгенологический синдром – округлое образование в легком.

Перегородки внутридольковые (интралобулярные) (*intralobular septa*) в норме не видны при рентгенографии и КТ. В случае патологии (отек, клеточная инфильтрация, лимфостаз, фиброз) утолщенные внутридольковые перегородки отображаются на рентгенограммах в виде симптома (скиалогический картины) сетчатой или ячеистой деформации легочного рисунка (за счет интерстициального компонента). При КТ измененные внутридольковые перегородки определяются в виде линий кольцевидной формы диаметром < 10 мм, формирующих сеть, т. е. как ретикулярные изменения (рис. 19). Внутри таких мелких кольцевидных структур сохраняется легочная

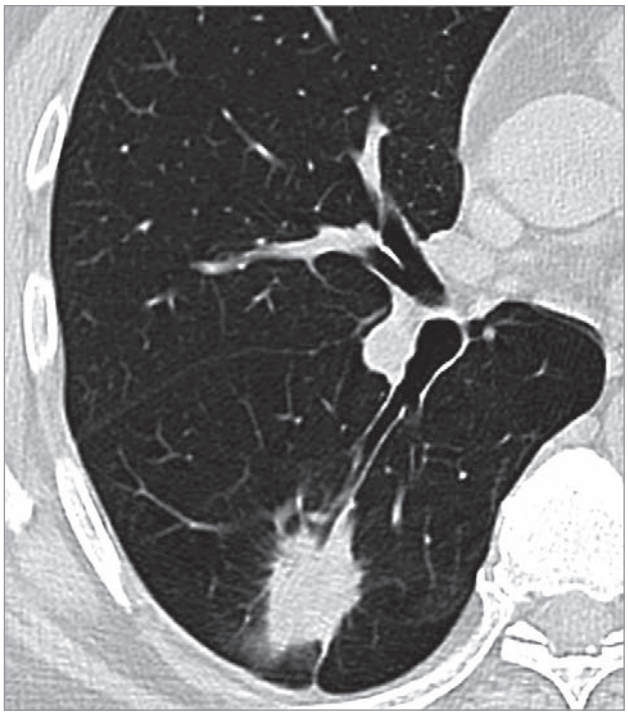


Рис. 18. Патологическое образование в правом легком, аденокарцинома

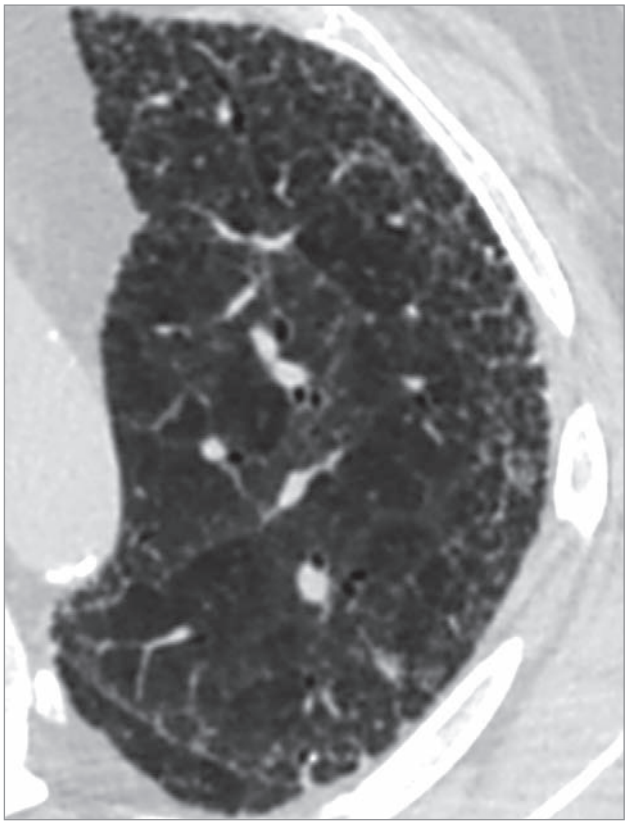


Рис. 19. Внутридольковые перегородки при фибротическом гиперчувствительном пневмоните

ткань, воздушная или уплотненная по типу «матового стекла», что отличает эти изменения от «сотового легкого». Размеры перегородок значительно меньше минимальных размеров вторичных легочных долек, что отличает их от септальных линий. Это неспецифический признак, который встречается при многочисленных заболеваниях. Интерпретация зависит от локализации и наличия других признаков патологии.

Перегородки междольковые (*interlobular septa lines*) – соединительнотканные перегородки, разделяющие вторичные легочные дольки. При рентгенографии септальные линии отображаются в виде тонких линейных полос, обычно перпендикулярных висцеральной плевре (рис. 20). Лучше они видны в кортикальных отделах легких вдоль грудной стенки и определяются как линии Керли В. При КТ септальные линии представляют собой тонкие кольцевидные структуры размером 1–2 см. Они могут иметь разную форму: округлую, овальную, трапециевидную, полигональную и др. В центре хорошо видна внутридольковая артерия.

Перераспределение легочного кровотока (*blood flow redistribution*; синоним – краниализация легочного кровотока) – скиалогический термин, обычно используется в рентгенодиагностике. Описывает изменение объема кровотока в любом из отделов легких, связанное с увеличением сопротивления току крови в другом участке легкого. На рентгенограммах перераспределение кровотока в легких определяют по уменьшению количества или размера видимых легочных сосудов в $\geqslant 1$ отделе легких при увеличении тех же структур в других отделах (рис. 21). У пациентов с поражениями митрального клапана перераспределение от базальных отделов к верхушкам является классической моделью подобного состояния. Наблюдается также при гидростатических отеках легких, прежде всего связанных с патологией сердца,

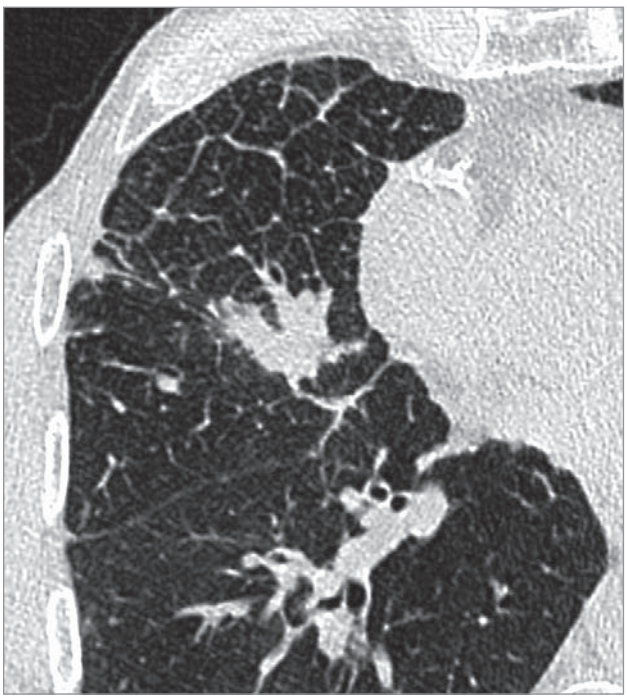


Рис. 20. Междольковые перегородки (септальные линии), лимфогенный карциноматоз при раке желудка

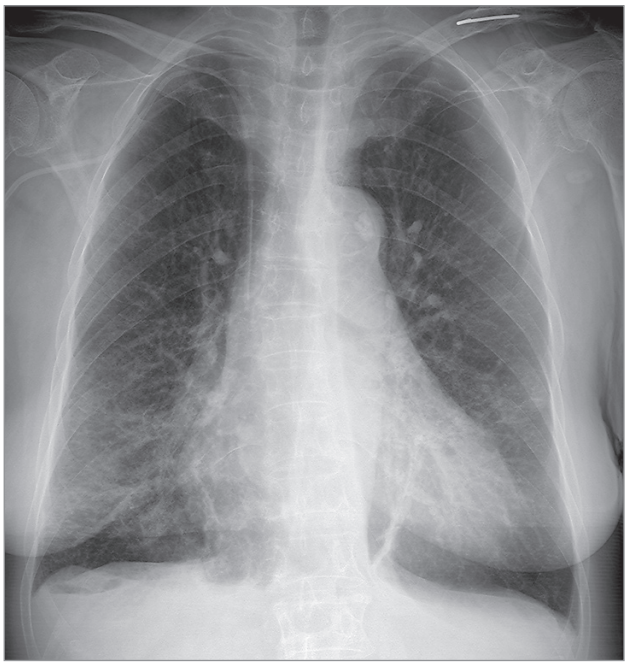


Рис. 21. Перераспределение легочного кровотока при левожелудочковой недостаточности

а также при врожденных пороках сердца со сбросом крови в малый круг кровообращения.

Перилобулярное распределение (*perilobular distribution*) – перилобулярная зона состоит из структур, окружающих по периферии вторичную легочную дольку и расположенных вдоль внутренней поверхности междольковой перегородки. Термин означает процесс распространения в перилобулярном пространстве (рис. 22). Наиболее часто употребляется для описания процессов при патологических состояниях, которые в основном локализуются по внутренней поверхности стенок вторичной дольки (например, обычная интерстициальная пневмония или организующаяся пневмония). Может напоминать утолщение междольковых перегородок, однако внутренние контуры перегородок более толстые, а их контуры нечеткие.

Пневматоцеле (*pneumatocele*) – газосодержащее образование в легочной паренхиме, которое появляется в результате разрыва легочной паренхимы. Наиболее частые причины возникновения – механическая травма легочной паренхимы, в т. ч. ятрогенная. Основным механизмом развития при травмах является быстрое сжатие и декомпрессия грудной клетки, при инфекции – сочетание некроза паренхимы легкого и обструкции воздухоносных путей по клапанному механизму или воздействие искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

При рентгенографии определяется как тонкостенная полость, заполненная газом, любого размера и формы. Встречаются как одиночные, так и множественные пневмоцеле. Могут наблюдаться как на стороне травмы, так и на противоположной стороне. Полости способны быстро менять размеры и форму при контрольных исследованиях, что



Рис. 22. Перилобулярные изменения при организующейся пневмонии

помогает отличить их от других кист и полостей. Они также могут содержать уровни жидкости. Для трактовки выявленной полости как пневматоцеле крайне важны данные анамнеза, например наличие травмы или ИВЛ.

Полость (в легком) (*cavity*) – формирование локальных газосодержащих пространств в легочной ткани за счет ее разрушения при некрозе, ишемии и др. Наиболее часто формируется при эвакуации некротического содержимого пораженной зоны или жидкости через бронхи. Может возникать в воздушной легочной ткани или в зоне участка ее уплотнения (зона легочной консолидации, внутрилегочное образование). Отображается как локальное просветление на рентгенограмме или локальное скопление газа при КТ/МРТ (рис. 23). В полости могут находиться жидкость, ткань, некротические массы (секвестры), мицелий гриба и прочее содержимое. Полость может возникать в воздушной легочной ткани (септическая эмболия, гематогенный туберкулез и др.) либо в частично или полностью безвоздушной. В случае формирования в уплотненной легочной ткани само уплотнение может разрешиться, оставляя лишь стенку полости различной толщины. При наличии жидкости в полости определяется ее горизонтальная граница – уровень жидкости. Полость не является синонимом абсцесса, каверны или кисты.

Ретикулярные изменения (*reticular pattern*; синонимы – сетчатые изменения, сетчатая деформация (легочного рисунка) ячеистые изменения (легочного рисунка)) – рентгенологический симптом и отдель-

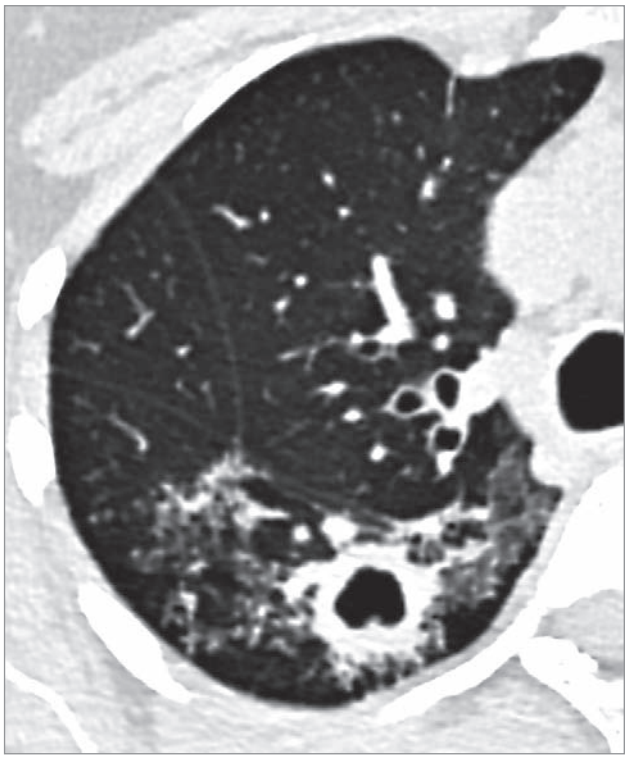


Рис. 23. Полость распада при туберкулезе легких

ный синдром при КТ. На рентгенограммах грудной клетки ретикулярные изменения имеют вид множественных линейных структур, которые при суммации выглядят как сеть. Данный симптом характерен для поражения периферического интерстиция в легочной ткани (рис. 24). Ретикулярные структуры, будь то утолщение междольковых перегородок, внутридольковые линии или стенки кист при симптоме «сотового легкого», отчетливо различимы при проведении КТВР. Сетчатые (ретикулярные) изменения и «сотовое легкое» не являются синонимами.

Симптом «воздушных ловушек» (*air trapping*) возникает как результат частичной обструкции воздухоносных путей после задержки воздуха в дистальных отделах легочной ткани при КТ-сканировании в конце глубокого выдоха. При КТ на выдохе определяется в виде зон пониженной плотности с небольшим уменьшением объема относительно нормальной паренхимы легкого (рис. 25). В случае если отдельные воздушные ловушки неочевидны при исследовании на вдохе, сравнительный анализ полученных данных при КТ на вдохе и на выдохе помогает подтвердить наличие патологии. Проводится дифференциальная диагностика с зонами пониженной плотности, вызванными гипоперфузией вследствие окклюзии артериального сосуда (например, при хронической тромбоэмболии ветвей легочной артерии). Отличительным признаком последней является уменьшение калибра (вплоть до полного исчезновения) сосудов в зоне пониженной плотности.

Симптом «воздушного полумесяца» (*air crescent sign*; синоним – симптом серповидной полоски воздуха) – щелевидная полость в виде полумесяца или



Рис. 24. Ретикулярные изменения при неспецифической интерстициальной пневмонии

серпа. Представляет собой патологическое скопление воздуха, отделяющее содержимое полости тканевой плотности от стенок самой полости. Данный симптом является признаком мицетомы (обычно аспергиллеза), возникшей в какой-либо ранее существовавшей полости. Примером могут служить эмфизематозные буллы, остаточные полости после абсцесса, туберкулезные каверны и др. При этом часто наблюдается смещение мицетомы внутри полости при изменении положения тела. Также этот симптом наблюдается в полостях различного генеза при их частичном опорожнении от содержимого, в частности при ангиоинвазивном аспергиллезе, туберкулезной пневмонии и туберкулеме, микроскопическом полиангиите, внутриполостном кровоизлиянии и распадающейся опухоли.

Симптом воздушной бронхографии (*air bronchogram sing*) на снимках проявляе себя как заполненные воздухом бронхи на фоне безвоздушной (*консолидация*) или частично воздушной (симптом «матового стекла») легочной ткани (рис. 26). Наблюдается при сохранении проходимости проксимальных бронхов на фоне уменьшения количества воздуха в прилежащих к бронхам альвеолах (компрессионный ателектаз, пневмония, отек легких, аденокарцинома и др.).

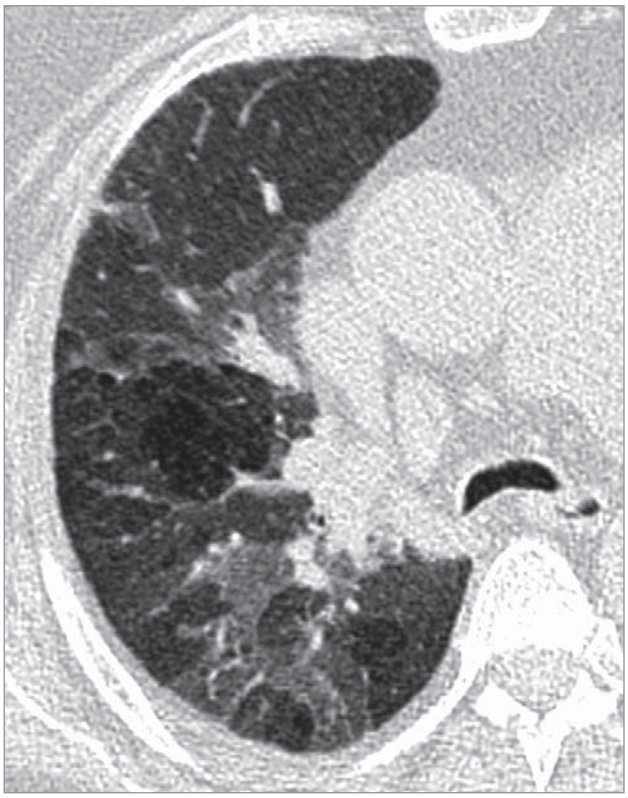


Рис. 25. Воздушные ловушки при исследовании на выдохе



Рис. 26. Симптом воздушной бронхографии при организующейся пневмонии

Симптом «дерева в почках» (*tree-in-bud sign*). Морфологическим субстратом является заполнение патологическим содержимым дистальных бронхов и бронхиол с последующим их расширением, патологическим субстратом – воспалительный экссудат, гной, казеозные массы, аспирированное твердое (например, желудочное) содержимое, казеоз при бронхогенном распространении микобактериальной инфекции, инородные частицы, опухолевые клетки. При КТ определяются мелкие, чаще размером 5–12 мм, V- или Y-образные линейные структуры в легочной ткани, обычно не соприкасающиеся с висцеральной плеврой и расположенные центрилобулярно (рис. 27). На концах этих линейных структур бывают видны мелкие очаги округлой формы, что создает сходство с деревом (кустом) – в почках или с распускающимися листьями. Симптом наблюдается при ряде заболеваний с поражением мелких бронхов и бронхиол, включая мукоидные кисты, воспаление, фиброз. Имеет преимущественно периферическое распространение и в основном связан с патологией крупных воздухоносных путей. Особенно часто встречается при диффузном панбронхиолите, эндобронхиальном распространении туберкулеза и кистозном фиброзе. Схожую картину имеют редко встречающиеся заболевания артериол (микроангиопатии).

Симптом «матового стекла» (*ground glass opacity*, *ground glass attenuation*; синонимы – «матовое стекло», уплотнение (легочной ткани) по типу «матового стекла») – скиалогический термин, применяется



Рис. 27. Симптом «дерева в почках» при нетуберкулезной микобактериальной инфекции

в рентгенодиагностике и КТ. Феномен связан с несколькими морфологическими и физиологическими причинами: частичным заполнением альвеол патологическим содержимым (жидкостью, клетками или тканью), утолщением легочного интерстиция (прежде всего – межальвеолярных перегородок), уменьшением объема альвеол (гиповентиляция, в т. ч. функциональная), увеличением объема крови в капиллярных сосудах, а также различными сочетаниями этих факторов. В связи с этим симптом не является синонимом интерстициальных изменений при рентгенографии и КТ.

На рентгенограммах «матовое стекло» определяется в виде затенения или уплотнения малой интенсивности тени, на фоне которого определяются легочные сосуды (сосудистый рисунок), но обязательно в 2 проекциях. Наличие такой картины только в 1 проекции может быть следствием суммационного эффекта при интерпозиции уплотненного участка легочной ткани и расположенной кпереди или кзади нормальной легочной ткани. При КТ «матовое стекло» визуализируется как умеренно выраженное повышение плотности легочной ткани с видимыми в зоне уплотнения сосудами, стенками бронхов и иногда перегородками (рис. 28). Обычно сопровождается симптомом воздушной бронхографии. Уплотнение по типу «матового стекла» менее интенсивно (имеет меньшую плотность при КТ), чем консолидация, при которой не различимы сосуды и стенки бронхов.

Симптом «мозаичной плотности» (*mosaic attenuation, mosaic pattern*; синоним – «мозаичная картина») – скиалогический термин, применяется при проведении КТВР. Характеризуется чередованием участков повышенной, неизмененной и пониженной плотности в легком. Иногда такие участки имеют четкие ясные контуры (границы), что определяется как географическое распределение. «Мозаичная плотность» возникает при нескольких типах патологических процессов: 1) участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» чередуются с неизменной легочной паренхимой, например, при ИЗЛ или легочной инфекции; 2) участки повышенной воздушности на фоне неизменной легочной ткани, например при заболеваниях с синдромом обструкции; 3) участки повышенной воздушности, чередующиеся с участками нормальной и повышенной плотности, или симптом трех плотностей, – например, при легочной гипертензии, бронхиолите, гиперчувствительном пневмоните (рис. 29). Для дифференциальной диагностики используют экспираторную КТВР, а также дополнительные признаки: размеры камер сердца, диаметр легочных сосудов в зоне «матового стекла» и на участках повышенной воздушности, наличие бронхиолоэктазов, эмфиземы и др.

Симптом «ободка» (*halo sign*; синоним – симптом ореола), не рекомендован к использованию термин «симптом гало». Определяется при КТ в виде перифокальной зоны уплотнения по типу «матового стекла» вокруг участка консолидации (рис. 30). Впервые был описан как признак геморрагии вокруг фокуса уплотнения при инвазивном аспергиллезе. Симптом



Рис. 29. Симптом «мозаичной плотности» при артериальной легочной гипертензии

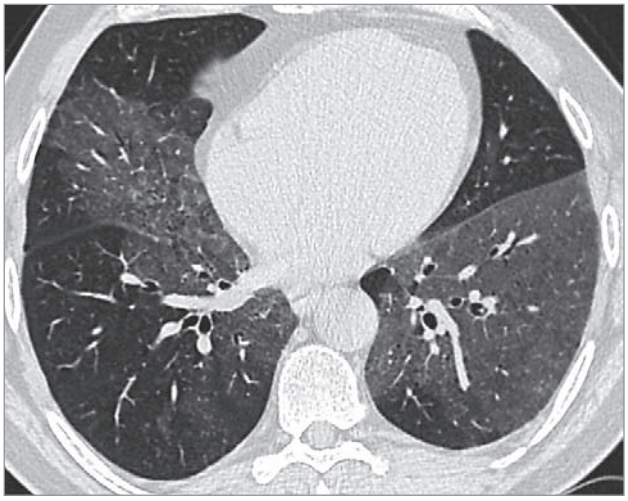


Рис. 28. Симптом «матового стекла» при липоидной пневмонии

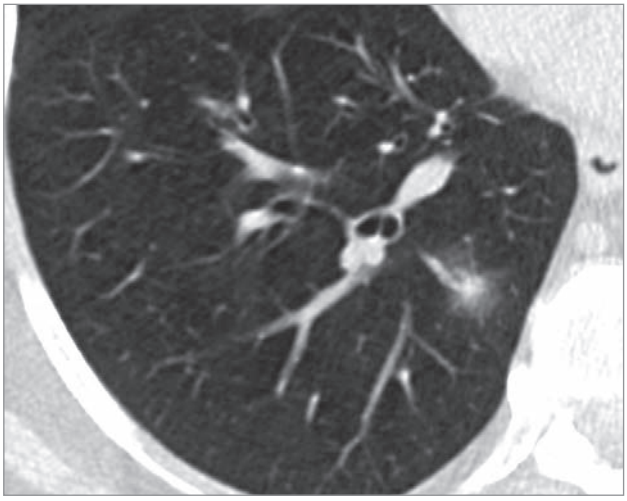


Рис. 30. Симптом «ободка» при бактериальной инфекции

не является специфичным и может проявляться при любых геморрагиях, ассоциированных с другими очаговыми поражениями легочной ткани, при локальном воспалении легочной ткани или опухолевых процессах (например, при аденокарциноме).

Симптом «обратного ободка» (*reverse halo sign*; синоним – симптом «атолла»), не рекомендуется – симптом «обратного гало». Представляет собой ограниченный участок уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», окруженный полностью или частично полосой (линией) консолидации. Впервые описан как характерный признак криптогенной организующейся пневмонии, но впоследствии определялся и у пациентов с микозом (рис. 31). Изменения по типу «обратного ободка» описаны в настоящее время при нескольких видах патологии, в частности при пневмонии, инфаркте легкого, легочных геморрагиях, аденокарциноме.

Симптом «пальцев в перчатке» (*finger in glove sign*; синонимы – бронхоцеле, ретенционная киста) – описательный термин, используемый при оценке рентгенографии или КТ грудной клетки. Это структура Y- или V-образной формы, расположенная по ходу бронхиального дерева, острием обращенная к корню легкого (рис. 32). Представляет собой расширенные бронхи, заполненные секретом. Возникает в результате сужения и облитерации проксимальной части субсегментарного бронха. Данный симптом отражает процесс, аналогичный изменениям при бронхоцеле.

Симптом «перстня» (*signet ring sigh*) – описательный термин, используемый при оценке КТ грудной клетки. Представляет собой изображение расширенного бронха в поперечном сечении с кольцевидной структурой и относительно толстыми стенками (1–2 мм). К нему прилежит изображение ветви легочной артерии в поперечном сечении в виде уплотнения округлой формы. Сочетание 2 поперечных сечений, расширенного бронха и нормальной артерии напоминает перстень (кольцо с жемчугом). Это основной КТ-признак бронхоэктазов (рис. 33). Также данный симптом может определяться при заболеваниях, характеризующихся сниженным артериальным легочным кровотоком (например, проксимальное нарушение проходимости легочной

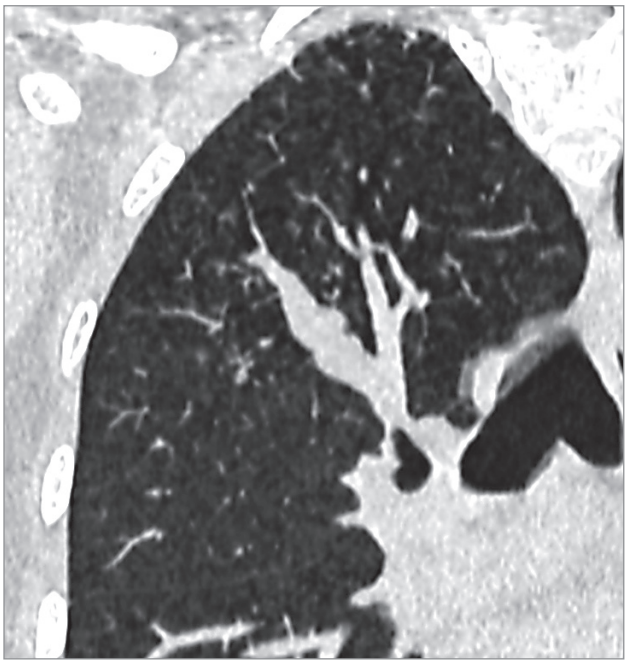


Рис. 32. Симптом «пальцев в перчатке»

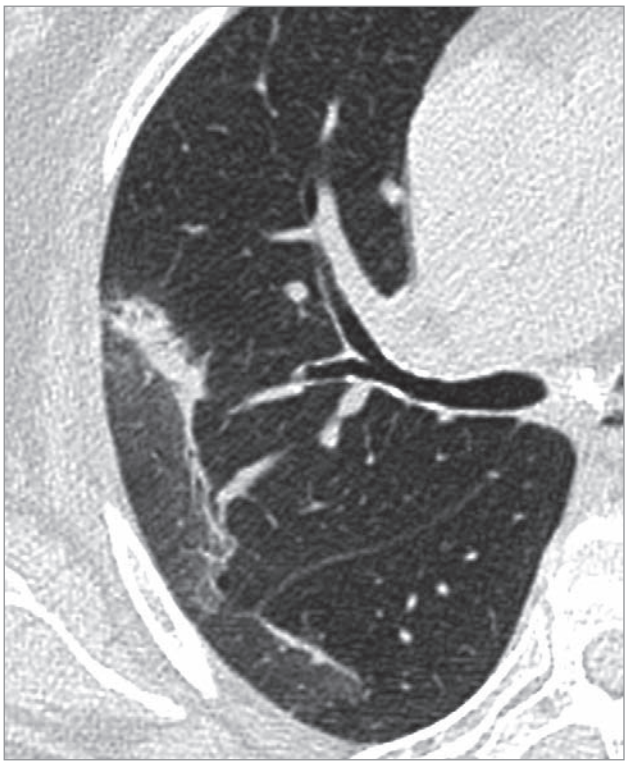


Рис. 31. Симптом «обратного ободка» при организующейся пневмонии

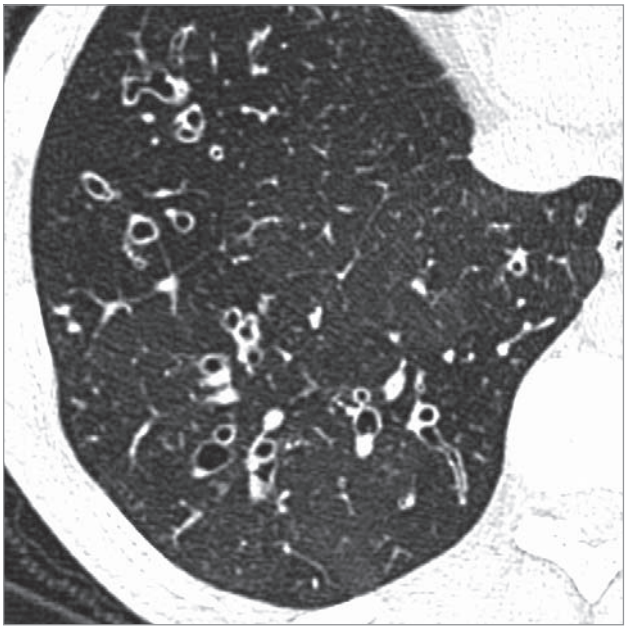


Рис. 33. Симптом «перстня» при бронхоэктазах

артерии или хроническая тромбоэмболия). Иногда сосуд, прилежащий к бронху, представлен ветвью бронхиальной, а не легочной артерии.

Симптом «силуэта» («контура») (*silhouette sign*) характеризуется отсутствием границы анатомической структуры или патологически измененного участка в легочной ткани (рис. 34). Возникает, если легочная ткань на границе с мягкотканными структурами или сосудами становится безвоздушной или оттесняется от них – например, при консолидации, ателектазе или плевральном выпоте. Не всегда свидетельствует о патологии (например, отсутствие правого контура сердца возможно при воронкообразной деформации грудной клетки, а иногда и у здоровых людей).

Симптом «хаотичного мощения» (*crazy paving sign*; синонимы – симптом «булыжной мостовой», симптом «лоскутного одеяла») – описательный термин, применяется при проведении КТ. Данный симптом возникает в результате одновременного утолщения междольковых или внутридольковых перегородок внутри участка уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», что напоминает нечто, сшитое из кусочков ткани, например лоскутное одеяло (рис. 35). Измененная легочная ткань обычно четко отграничена от нормальной, может иметь географическое распределение. Впервые была отмечена у пациентов с альвеолярным протеинозом. Встречается и при других формах поражения легких, при которых в процесс вовлекаются интерстициальный и альвеолярный компоненты легочной ткани. Примерами могут служить аспирация крови и кровоизлияние, отек легких, липоидная пневмония, пневмоцистная пневмония, аденокарцинома, гиперчувствительный пневмонит.

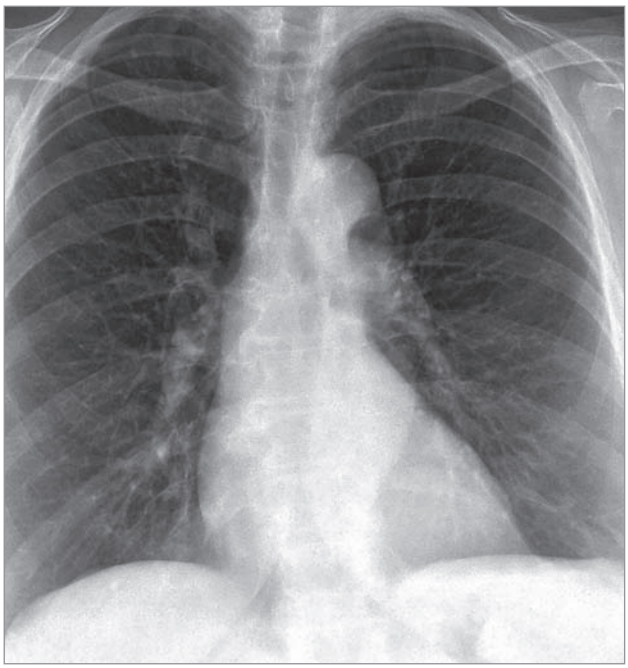


Рис. 34. Симптом «силуэта», изображение нисходящей аорты на фоне тени средостения



Рис. 35. Симптом «хаотичного мощения» («булыжной мостовой») при легочном кровотечении

Сосудистая ножка сердца (*vascular heart pedicle*) – скиалогический термин, характеризующий размеры сосудов верхнего средостения на рентгенограмме в прямой проекции (рис. 36). Правая граница сосудистой ножки сердца образована верхней полой веной до места ее пересечения с правым главным бронхом. Левая граница образована левой подключичной артерией, дугой аорты и левой легочной артерией над левым главным бронхом. Ширина измеряется как горизонтальная линия, которую провели от места пересечения верхней полой вены с правым главным бронхом до пересечения с вертикальной линией, проложенной с места отхождения левой подключичной артерии от дуги аорты. Ширина сосудистой ножки сердца – значимая характеристика системного кровотока при нарушениях легочного кровообращения, в частности при отеках легких.

«Сотовое легкое» (*honeycombing*) представляет собой разрушенную легочную ткань, замещенную фиброзом, которая содержит множественные воздушные кисты с толстой фиброзной стенкой. Изменения указывают на позднюю стадию различных, обычно воспалительных, заболеваний с полной потерей легочной архитектоники (рис. 37). Кисты бывают различного размера – от нескольких миллиметров до 20–30 мм в диаметре, но обычно до 10 мм. Относительно толстые стенки выстланы изнутри измененным бронхиальным эпителием. На рентгенограммах симптом не обнаруживается, поскольку обычно невозможно разграничить утолщенные перегородки

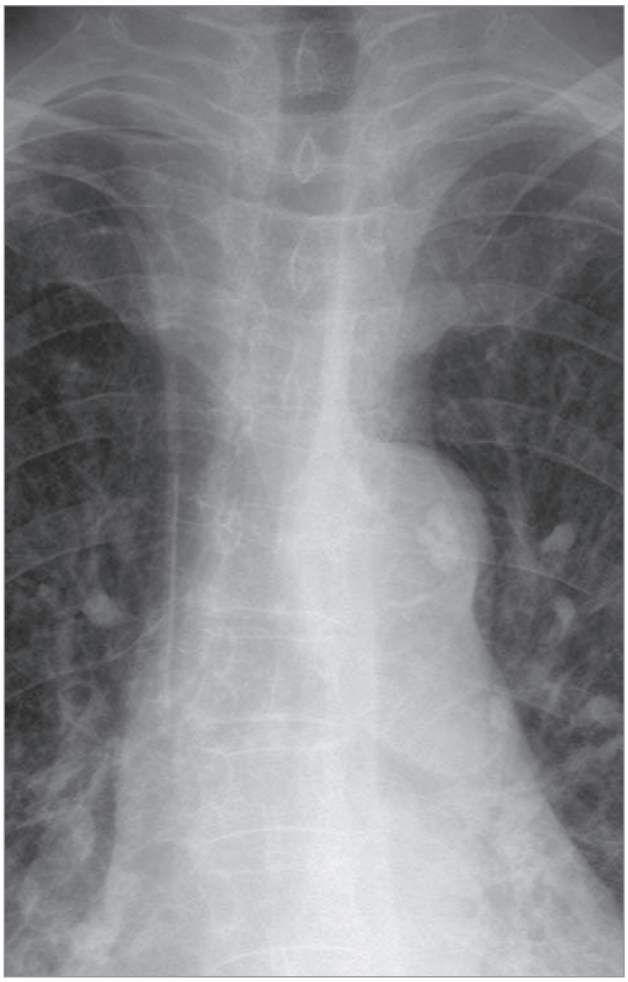


Рис. 36. Сосудистая ножка сердца на рентгенограмме

в сохраненной легочной паренхиме и воздушные кисты «сотового легкого» при легочном фиброзе. Эквивалентом «сотового легкого» при рентгенографии является сетчатая деформация легочного рисунка. При КТ данный симптом визуализируется как множественные воздушные кисты с толстыми стенками, обычно до 10 мм в диаметре. Часто они расположены в несколько рядов, т. н. кластеров. Расположение кист в верхней или нижней части легкого, в центральных или субплевральных отделах зависит от предшествующего патологического процесса. «Сотовое легкое» характерно для поздней стадии патологического процесса в легких. Является основным и наиболее достоверным КТ-признаком легочного фиброза.

Субплевральные линии (*subpleural lines*) – тонкие, обычно не более 1–2 мм толщиной, линейные уплотнения, идущие параллельно плевре на расстоянии около 1 см от нее. Если такие линии видны в задних базальных отделах легких при положении пациента на спине, они могут исчезать при сканировании пациента в положении на животе, поскольку вызваны функциональной гиповентиляцией (рис. 38). Другой частой причиной является компрессия легочной ткани измененными внелегочными структурами, например остеофитами грудных позвонков или задних отрезков ребер. Данный симптом также может определяться у больных с легочным фиброзом (имеются другие проявления). Несмотря на то, что субплевральные линии постоянно выявляются при асбестозе, симптом не является специфичным.

Узел (*node*) – неопределенный термин, не рекомендованный к употреблению. Для характеристики уплотнений округлой формы размером > 3 см (более крупных, чем узелок) в английском языке применяется термин *mass* (масса, или образование). В русском языке данным понятием должно обозначаться патологическое образование, обычно в легочной ткани, размером > 1 см. Верхняя граница не определена. Обычно используется для характеристики новообразований. В зарубежной литературе *node* – это название исключительно внелегочных нормальных анатомических структур: лимфатического узла (*lymph node*), атриовентрикулярного узла (*atrioventricular node*) и пр.

Узелок (*nodules*) – неопределенный термин, не рекомендованный к употреблению. Понятие «узелок»

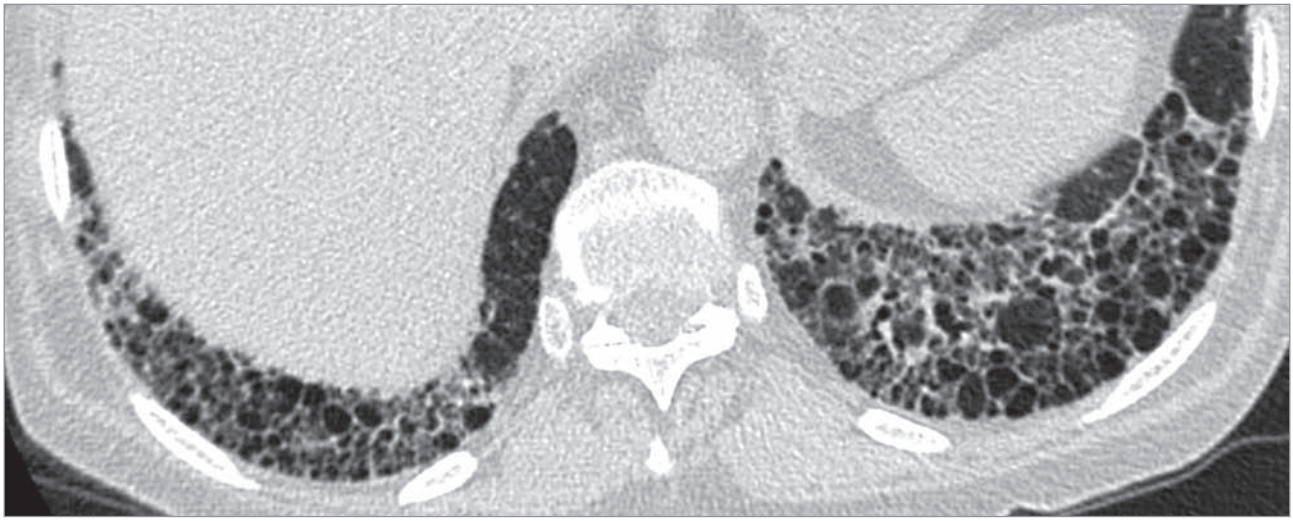


Рис. 37. «Сотовое легкое» при обычной интерстициальной пневмонии

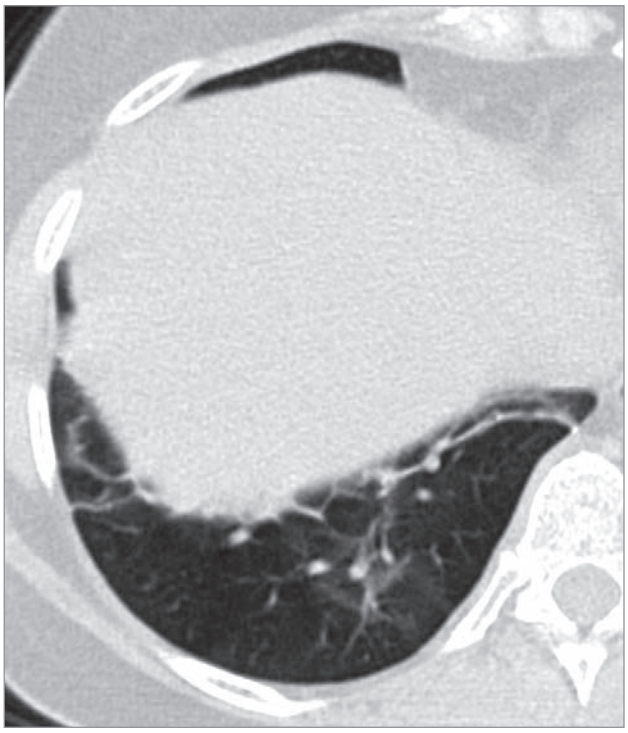


Рис. 38. Субплевральные линии после перенесенной коронавирусной инфекции

(также «узелковое образование», «узелковые структуры», «микроузелок» и др.) – один из вариантов перевода английского *nodule* на русский. Исторически термин применялся в отечественной литературе при описании изменений в легких у больных пневмокониозами, в частности силикозом, после перевода с английского одной из первых версий классификации пневмокониозов 1956 г. В результате широкого распространения КТ и буквального перевода этого слова, встречающегося в англоязычных технических документах (спецификациях) и монографиях, понятие вошло в отечественную практику. В словаре терминов Общества Флейшнера этот термин имеет два значения. Одиночный «узелок» представляет собой любое затенение в легком размером до 3 см. При этом есть и «микроузелки» размером до 8 мм, а сам термин употребляется только для характеристики легочной диссеминации. В русскоязычной традиции сложилось разделение округлых затенений в легочной паренхиме в зависимости от размеров: до 1 см – очаг; > 1 см – образование (участок уплотнения, инфильтрат). Эта градация имеет принципиальное значение как во фтизиатрии (дифференциация клинических форм туберкулеза), так и в онкологии (тактика ведения очагов и образований). В связи с этим рекомендуется сохранить прежнюю терминологию, касающуюся очагов в легких. Термины «узелок» и «узел» не рекомендованы, поскольку их значение размыто.

Утолщение междольковых перегородок (*septal line thickening*, *interlobular septal thickening*; синоним – септальные линии) – скиалогический термин. На рентгенограммах данный симптом чаще определяется в виде тонких линейных структур, идущих под прямым углом к плевре (линии Керли В). Чаще всего они видны при лимфогенном распространении опухоли (лимфогенный карциноматоз) или при гидростатическом отеке легких. Линии Керли А преимущественно располагаются в верхних долях, имеют протяженность 2–4 см и отчетливо визуализируются как радиально расположенные и направленные к корню легкого. С появлением КТВР, позволяющей получить высокую точность изображения (рис. 39), понятие «линии Керли» практически полностью заменено анатомическим термином «септальные линии». Они визуализируются как четко очерченные тонкие линии, образующие округлые, полигональные или другие фигуры, близкие к кольцевидной форме. Могут быть ровными, с четкими контурами, или же в них определяются мелкие очаги. Такое четкое утолщение перегородок наблюдается при воспалительных или опухолевых заболеваниях, обычно саркоидозе, пневмокониозе или лимфогенном карциноматозе.

Центрилобулярный (*centrilobular*) – скиалогический термин, обозначающий область вокруг бронхоартериального пучка во вторичной легочной дольке. Также используется патологоанатомами, чтобы описать поражение, расположенное вокруг терминальной бронхиолы, которая дает начало респираторным бронхиолам и альвеолярным ходам. В норме в центре вторичной дольки определяется уплотнение в виде точки, короткой линии V- или Y-образной формы, толщиной до 1 мм, которое представляет

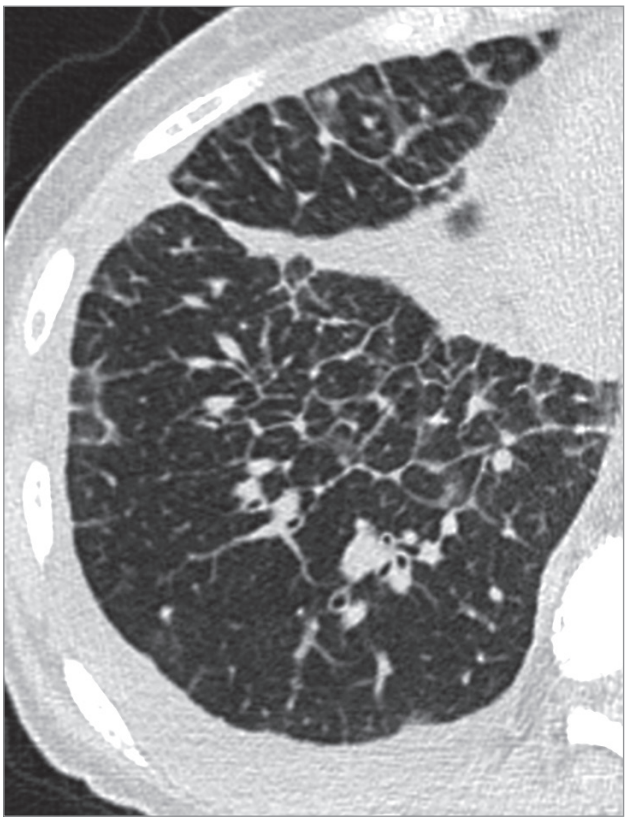


Рис. 39. Утолщение междольковых перегородок при раке желудка

собой внутридольковую артерию. Бронх и бронхиолы в норме не видны. Центрилобулярные изменения обычно связаны с поражением малых дыхательных путей (бронхиол), проявляются в виде очагов или симптома «дерева в почках». Возникновение очагов обусловлено уплотнением прилежащей к бронхиолам (артериолам) легочной ткани или утолщением их стенок. Понижение плотности наблюдается при развитии центрилобулярной эмфиземы или бронхиолоэктазов. Заполнение бронхиол патологическим содержимым с последующим их расширением характеризуется симптомом «дерева в почках».

Рентгенологические признаки патологических состояний

В отличие от отдельных симптомов респираторной патологии, патологические состояния характеризуются совокупностью типичных признаков. Такое сочетание, устойчивое и повторяющееся, зачастую называют картиной или паттерном (*pattern*). Ниже представлены рентгенологические паттерны наиболее частых и важных патологических состояний, которые наблюдаются при заболеваниях органов дыхания.

Ателектаз (atelectasis)

Представляет собой частично или полностью безвоздушную, уменьшенную в объеме анатомическую часть легкого, чаще долю, реже сегмент [1]. Известно несколько основных форм этого патологического состояния.

1. Обтурационный ателектаз возникает в результате нарушения проходимости (обтурации) соответствующего бронха.
2. Компрессионный ателектаз, или коллапс, формируется при сдавлении легочной ткани извне, например, жидкостью или воздухом в плевральной полости.
3. Рефлекторный ателектаз представляет собой спадение небольшой части легкого, обычно 1–2 легочных долек; например, это дисковидный коллапс и округлый ателектаз [2].

Отдельную группу составляют т. н. рубцовые ателектазы, включая фиброателектаз после пневмонии или цирроз части легкого после микобактериальной инфекции. Они развиваются при замещении спавшейся легочной паренхимы фиброзной тканью.

Ателектазы бывают частичными и полными. При частичном ателектазе отдельные участки легочной ткани сохраняют воздушность, поэтому в нем видны легочные сосуды. При рентгенологическом исследовании такие изменения традиционно называют гиповентиляцией. При полном ателектазе легочная ткань совершенно безвоздушна, напоминает консолидацию, сосуды в ней не видны. Воздушность легочной ткани снижается не столько из-за уменьшения объема альвеол, сколько из-за проникновения в их просвет транссудата из легочных капилляров в результате уменьшения альвеолярного давления.

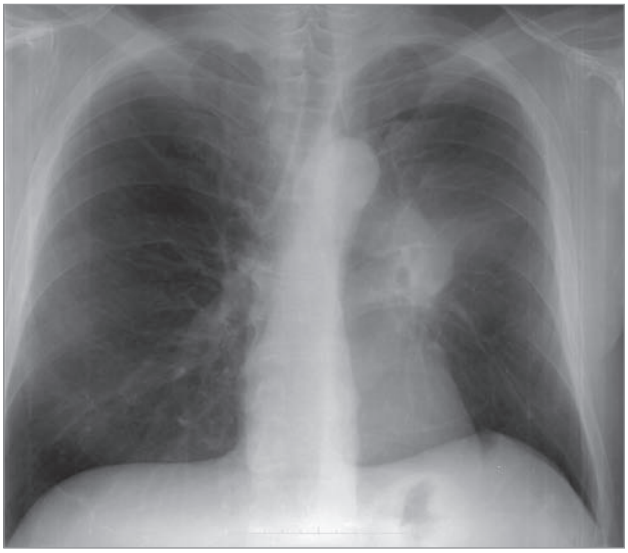
При быстрой и полной обтурации просвета крупного бронха, например, инородным телом или сгустком крови, воздух в альвеолах замещается на транссудат в течение нескольких часов. В таком состоянии ателектазированная часть легкого может находиться многие месяцы и даже годы. Структура легочной ткани не меняется, кровоток в безвоздушной части легкого сохраняется. Устранение причины ателектаза позволяет восстановить воздушность легочной ткани. Аналогичная картина возникает и при быстрой компрессии части легкого, например при спонтанном пневмотораксе, плевральном выпоте при острых заболеваниях или травме диафрагмы. Во всех этих случаях при КТ/МРТ наблюдается важный и характерный признак ателектаза – гиперваскулярный характер уплотнения после внутривенного контрастирования.

Медленное постепенное уменьшение просвета крупного бронха приводит к развитию осложненного ателектаза. Нарушение оттока бронхиального секрета способствует инфицированию мелких бронхов, а затем и легочной ткани. При нарушении проходимости крупного бронха воспалительный процесс практически неизбежно приобретает хронический характер. При этом в пораженной части легкого одновременно наблюдаются признаки ателектаза, воспаления, фиброза и вздутия. С течением времени эти изменения становятся необратимыми. Структура легочной ткани нарушается, кровоток уменьшается, бронхи деформируются и расширяются вплоть до формирования ателектатических бронхоэктазов. Устранение причины обтурации бронха, например инородного тела, не приводит к восстановлению воздушности легочной ткани. При внутривенном контрастировании зона ателектаза умеренно накапливает контраст, так же как и при любом воспалительном процессе.

Рентгенологические признаки любого ателектаза включают понижение прозрачности анатомической части легкого, сближение элементов сосудистого рисунка, смещение междолевой плевры в сторону затенения и вогнутый ее контур (рис. 40). Косвенными признаками ателектаза являются уменьшение размеров измененного гемиторакса, смещение средостения и корня легкого в сторону затенения, высокое расположение диафрагмы, компенсаторное вздутие прилежащих частей легкого. Все перечисленные признаки могут применяться для описания КТ-семиотики ателектаза.

Обтурационный ателектаз обычно возникает при закупорке главного долевого или сегментарного бронха вследствие роста опухоли, хотя известны и другие многочисленные причины этого состояния.

Отличительным признаком обтурационного ателектаза является отсутствие просвета соответствующего крупного бронха, обрыв или «культя» бронха. К формированию ателектаза приводят изменения крупных бронхов до сегментарных включительно. При закупорке следующих генераций бронхов воз-



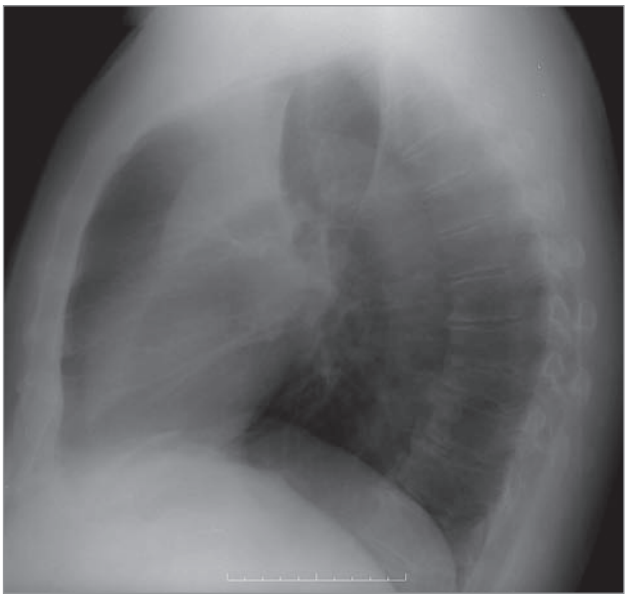


Рис. 40. Ателектаз верхней доли левого легкого

никает ретенционная киста. С другой стороны, обтурация крупного бронха не обязательно приводит к одновременному развитию ателектаза. Нередко легочная ткань дистальнее сужения остается совершенно нормальной даже при полном отсутствии просвета бронха на снимках и при фибробронхоскопии. При контрастировании в зоне ателектаза видны заполненные жидкостью расширенные просветы бронхов и неизменные сосуды.

Фиброателектаз возникает в результате перенесенных ранее воспалительных процессов, которые закончились развитием грубых обширных фиброзных изменений в легочной ткани. В большинстве случаев причиной фиброателектаза является неразрешившаяся плевропневмония. Еще одна распространенная причина – туберкулезное воспаление (цирроз части легкого).

При фиброателектазе легочная ткань становится безвоздушной, но просветы долевого и сегментарных бронхов остаются свободными. Длительный воспалительный процесс с последующим фиброзированием легочной ткани приводит к расширению и деформации бронхов с формированием бронхоэктазов. Они заполнены воздухом и отчетливо видны на томограммах.

Компрессионные ателектазы возникают в результате сдавления легочной ткани извне. Причиной в большинстве случаев является накопление жидкости или воздуха в плевральной полости. Реже потеря воздушности легочной ткани является следствием объемных патологических образований, исходящих из плевры, диафрагмы, средостения или грудной стенки. Значимой причиной компрессии является буллезная эмфизема с наличием крупных полостей в верхних долях легких.

Отличительный признак компрессионного ателектаза – расположение вдоль границ патологического процесса, вызвавшего его развитие. В зоне уплотнения всегда видны воздушные просветы бронхов (симптом воздушной бронхографии), в т. ч. крупные долевые и сегментарные бронхи. Безвоздушная часть легкого, сдавленная жидкостью, воздухом или тканью, интенсивно накапливает контрастное вещество при КТ, что позволяет уверенно отличать это состояние от воспалительных и опухолевых процессов аналогичной локализации.

Бронхоэктазы (bronchiectasis)

Бронхоэктазы представляют собой необратимое расширение бронхов [3]. Необходимо отличать их от преходящих расширений бронхов у пациентов с воспалительными заболеваниями легких, в частности с внебольничной пневмонией или организующейся интерстициальной пневмонией любого происхождения, а также с диффузным альвеолярным повреждением. Такие изменения могут сохраняться в течении нескольких месяцев после перенесенного патологического процесса, но затем состояние бронхов нормализуется.

В настоящее время основным методом диагностики бронхоэктазов является КТВР. Линейная томография и тем более бронхография потеряли свое диагностическое значение. Все чаще для оценки бронхоэктазов применяют МРТ легких, особенно для наблюдения за кистозным фиброзом и аномалиями развития у детей и молодых взрослых [4].

При любом виде рентгенологического исследования бронхоэктазы принято разделять на цилиндрические, веретенообразные (варикозные) и мешотчатые. Такая классификация имеет определенное значение для диагностики и дифференциальной диагностики бронхоэктазов по данным бронхографии и КТ, однако существенно не влияет на выбор лечебной тактики. Гораздо большее значение имеют распространенность изменений и наличие косвенных признаков воспаления.

К прямым рентгенологическим признакам бронхоэктазов относят расширение просвета бронха,

отсутствие уменьшения просвета бронхов по направлению к периферии и видимость увеличенных просветов бронхов в кортикальных отделах легких (рис. 41). Основным критерием расширения бронха является увеличение его диаметра в сравнении с ветвью легочной артерии, расположенной рядом. В норме их размеры практически равны и мелкие бронхи визуализируются на расстоянии > 2 см от висцеральной плевры. Обнаружение их в кортикальных отделах всегда указывает на патологию.

На аксиальных срезах бронхоэктазы обычно локализуются в центре легочных полей, на середине расстояния между грудной стенкой и средостением. В кортикальных отделах чаще локализуются периферические бронхоэктазы и бронхиолоэктазы. Такие изменения можно наблюдать при хронических воспалительных процессах, таких как микобактериозы, или при прогрессирующих легочных фиброзах (тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы).

Изображение бронха в продольном сечении представляет собой 2 параллельные линии, между которыми располагается полоска воздуха. В поперечном сечении такой бронх имеет кольцевидную форму, относительно тонкую четко очерченную стенку. Расположенная рядом артерия значительно меньше по диаметру. В КТ этот симптом получил название «перстень с печаткой», где собственно «кольцо» – это бронх, а «камень» — артерия. Мешотчатые бронхоэктазы имеют вид тонкостенных полостей с обязательным наличием артерии по внешнему контуру полости. Утолщение стенок бронхов является косвенным симптомом гиперсекреции и воспаления. Оценка этого признака весьма субъективна и в значительной степени зависит от ширины и уровня выбранного электронного окна при анализе КТ.

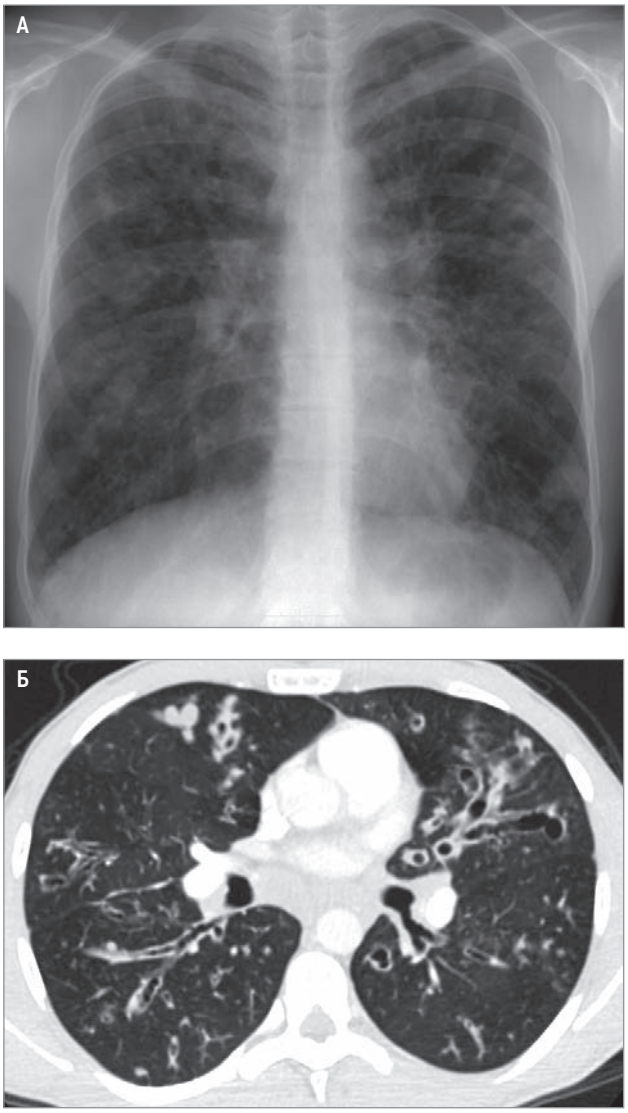


Рис. 41. Бронхоэктазы: А – рентгенограмма в прямой проекции; Б – при аллергическом бронхолегочном аспергиллезе

Расширенные бронхи могут быть заполнены воздухом или содержать жидкость, клетки, некротические массы. При наличии жидкости (гноя, крови) в просветах расширенных бронхов появляются уровни жидкости. В случаях частичного заполнения бронхов вязким или плотным содержимым возникает прерывистое изображение бронхов, с пузырьками газа различной формы внутри просвета. При полной обтурации просветов бронхов плотным содержимым просвет бронха не отличим от изображения рядом расположенной артерии – симптом «двух сосудов». Для дифференциальной диагностики необходимо внутривенное контрастирование.

Почти всегда спутниками бронхоэктазов являются симптом «дерева в почка» как признак патологии мелких дыхательных путей и симптом «мозаичной плотности» как проявление обструкции и/или нарушения легочной перфузии.

Диффузное альвеолярное повреждение (diffuse alveolar damage)

Под диффузным альвеолярным повреждением понимают патологическую реакцию легких при остром повреждении дыхательных путей и/или паренхимы легкого различной этиологии за счет действия экзогенных или эндогенных факторов [5]. Типичные изменения в виде отека легочного интерстиция, десквамации клеток, кровоизлияния, формирования гиалиновых мембран приводят к появлению участков «матового стекла», часто в сочетании с ретикулярными изменениями. Обычно такие участки расположены преимущественно в кортикальных отделах, в средних и нижних легочных зонах, распределение имеет гравитационную зависимость (рис. 42). При нарастании повреждения участки «матового стекла» увеличиваются в размерах, сливаются друг с другом, замещаются областями консолидации, в которых видны воздушные просветы бронхов. Такие диффузные 2-сторонние изменения обычно определяются как отек легких. В отличие от гидростатических (в т. ч. кардиогенных) отеков легких, признаки левожелудочковой недостаточности в этих случаях отсутствуют. Рентгенологические признаки диффузного альвеолярного повреждения, даже если они расцениваются как отек легких, не являются

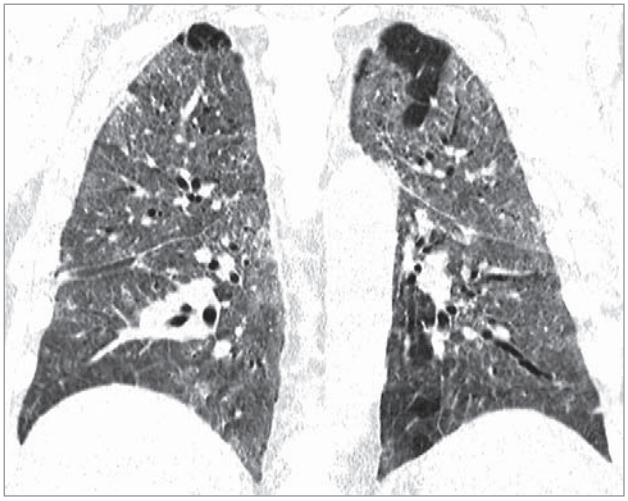


Рис. 42. Острый респираторный дистресс-синдром при диффузном альвеолярном повреждении

синонимами острого респираторного дистресс-синдрома или острой интерстициальной пневмонии.

Заболевание мелких дыхательных путей (small airway disease)

Синонимичные понятия — заболевание мелких бронхов, заболевание дистальных бронхов. Термин употребляется в патофизиологии (функциональной диагностике), морфологии, пульмонологии, рентгенологии и других областях. При этом его значение может быть различным и не совпадать со смыслом рентгенологического термина. Часто используется при КТВР. Данное понятие описывает любое поражение бронхиол, однако это часто не совпадает с анатомическим субстратом патологии. Термин «бронхиолит» более специфичен и часто употребляется при воспалении бронхиол. Однако рентгенологические признаки не позволяют отличить воспаление от других форм поражения мелких бронхов. При КТВР под мелкими бронхами подразумевают воздухопроводящие пути, внутренний диаметр которых $\leqslant 2$ мм, а толщина стенки $< 0{,}5$ мм. Это могут быть как бронхи, так и бронхиолы. Заболевание мелких бронхов и бронхиол на КТ-срезах проявляется в виде одного или нескольких симптомов: «мозаичной плотности» (вдох), «воздушных ловушек» (выдох), центрилобулярных очагов округлой формы, симптома «дерева в почках», бронхиолоэктазов. Все указанные признаки неспецифичны и не являются патогномоничными для бронхиолита.

Обструктивные изменения в легких

Обструктивные изменения наблюдаются при многочисленных заболеваниях органов дыхания, но наиболее полная рентгенологическая картина возникает у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) как результат постоянной и часто необратимой бронхиальной обструкции. Рентгенологические признаки отражают увеличение объема легких за счет задержки воздуха в легочной паренхиме. Это приводит к 3 значимым феноменам: оттеснению, сдавлению или деформации любых окружающих легкое анатомических структур; повышению воздушности (прозрачности) самой легочной ткани; нарушению функции анатомических структур грудной клетки.

Рентгенологические признаки обструктивных изменений в легких выявляют на рентгенограммах и томограммах, причем не столько в прямой проекции или аксиальной плоскости, сколько на снимках и реформациях в боковой проекции. К наиболее важным и объективным признакам относят уплощение купола диафрагмы на рентгенограммах и томограммах в боковой проекции, вплоть до его выгибания в сторону брюшной полости (рис. 43).

Рост ретростернального пространства при рентгенографии в боковой проекции происходит за счет оттеснения крупных сосудов и сердца от передней грудной стенки передними сегментами верхних долей легких, увеличенными в объеме. Именно это обстоятельство создает трудности при проведении эхокардиографии пациентам с выраженной бронхиальной обструкцией.

На рентгенограмме в боковой проекции определяются увеличение переднезаднего размера грудной полости (бочкообразная грудная клетка), часто — горизонтальное расположение ребер и расширение межреберных промежутков. На снимке в прямой проекции расположение сердца вертикальное, узкая и вытянутая в вертикальном направлении срединная тень, обычно «митральная» конфигурация сердечной тени со сглаженной «талией». Отмечается ограничение подвижности диафрагмы при дыхательных движениях во время рентгеноскопии или при выполнении рентгенофункциональных проб (снимки на вдохе и выдохе).

У части пациентов может наблюдаться типичная деформация трахеи или трахея в виде «сабельных ножен». Это рентгеновский симптом отражает преобладание переднезаднего размера трахеи на боковой рентгенограмме над фронтальным размером на прямой рентгенограмме. Он возникает в результате сдавления боковых стенок трахеи увеличенными в объеме легкими. На аксиальных срезах трахея действительно имеет форму овала, уплощенного по боковым поверхностям.

Все эти изменения потенциально могут определяться в прямой проекции, но не всегда очевидны.

Повышение прозрачности легочных полей и расположение диафрагмы на рентгенограммах в прямой проекции часто используется в клинической практике как обструкции и даже как признак отдельных заболеваний, например бронхиальной астмы (БА), ХОБЛ, эмфиземы. Но именно эти симптомы оказываются наименее специфичными. Расположение диафрагмы по отношению к передним отрезкам ребер существенно зависит от конституции пациента, жизненной емкости легких, глубины вдоха и положения тела при выполнении

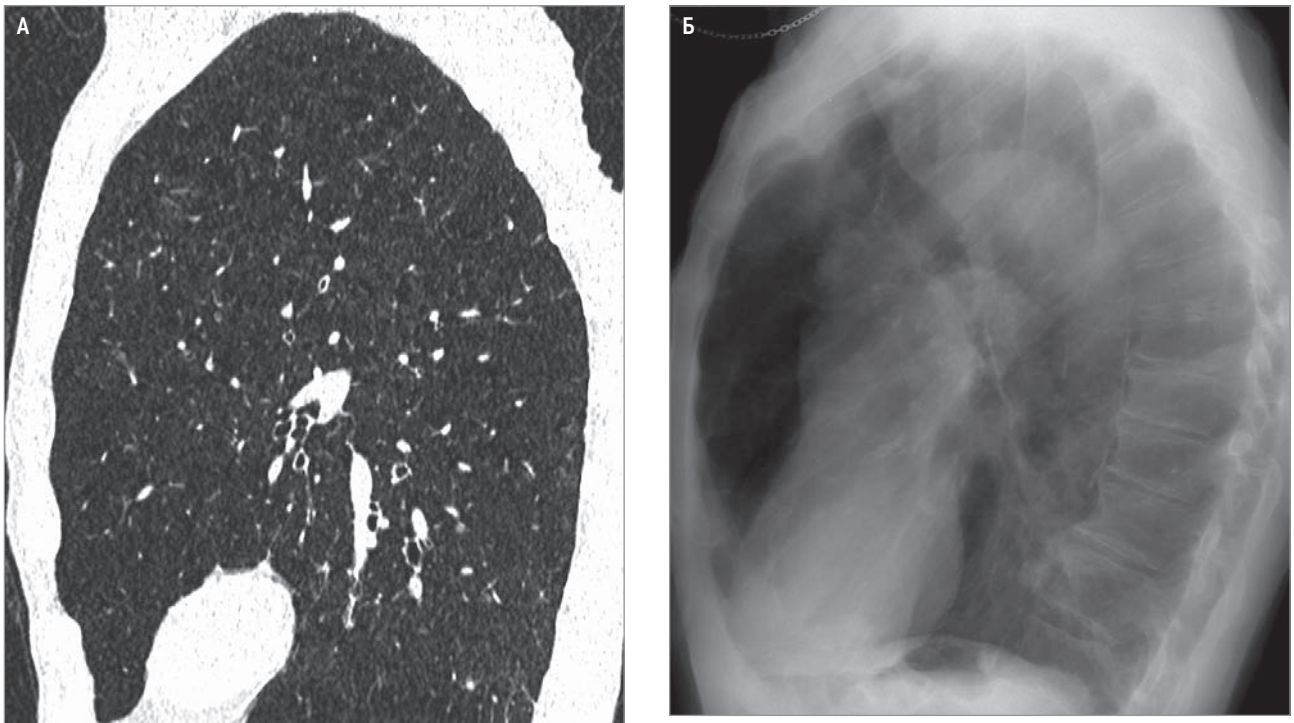


Рис. 43. Признаки бронхиальной обструкции: А – компьютерная томография высокого разрешения; Б – рентгенограмма в боковой проекции

снимка. У многих людей без признаков обструктивных нарушений купол диафрагмы может быть расположен низко, на уровне переднего отрезка 6-го и даже 7-го ребра. Это наблюдается, в частности, у астеников, особенно в подростковом периоде, а также у спортсменов, музыкантов, стеклодувов и других лиц, чья профессия связана с интенсивными и глубокими дыхательными движениями. При этом никаких нарушений функции дыхания у них может и не быть. Напротив, у пациентов с очевидными клиническими симптомами ХОБЛ диафрагма может располагаться относительно высоко при гиперстеническом типе телосложения, ожирении, выраженном болевом синдроме, при исследовании в положении сидя или лежа.

Степень прозрачности (просветления) легочных полей при рентгенографии зависит, прежде всего, от физико-технических условий экспозиции, особенностей проявления рентгеновской пленки, а также плотности и объема мягких тканей грудной клетки. Так, на снимках, выполненных жестким рентгеновским излучением, легочные поля обычно выглядят более серыми, а в случае использования относительно мягкого излучения легкие выглядят более темными и контрастными. В связи с этим любой избыточно экспонированный снимок может быть причиной гипердиагностики из-за избыточного почернения области легочных полей.

Перечисленные выше рентгеновские симптомы бронхиальной обструкции нередко принимаются за признаки эмфиземы. Это отчасти справедливо только на поздних стадиях ХОБЛ, когда выраженные морфологические изменения в легочной ткани наблюдаются у абсолютного большинства больных. Однако и в этих случаях выраженность легочной эмфиземы оказывается неодинаковой. Кроме того, на ранних стадиях патологического процесса эмфизема обычно не видна при рентгенографии. Различия в величине коэффициентов ослабления воздуха в эмфизематозных полостях и воздуха в неизменной легочной ткани находятся за пределами разрешающей способности рентгенографии. Поэтому признаки повышенной воздушности легочной ткани, выявляемые при рентгеновском исследовании, нельзя отождествлять с проявлениями эмфиземы.

Отек легких (pulmonary edema)

Отек легких представляет собой патологическое состояние, возникающее в результате накопления избыточного количества внесосудистой жидкости в легочной ткани [6]. Объем внесосудистой жидкости в легком может увеличиваться под действием 2 основных патофизиологических факторов: повышения гидростатического давления в легочных капиллярах и повреждения стенок легочных капилляров. Дополнительными или (крайне редко) самостоятельными факторами могут быть снижение осмотического (онкотического) давления крови и замедление или полное прекращение оттока лимфы [7]. Рентгенологическая картина основных типов отеков легких имеет существенные различия. В зависимости от того, в каких анатомических структурах легкого накапливается избыточная внесосудистая жидкость, отеки легких при рентгенологическом исследовании разделяют на интерстициальные и альвеолярные.

Гидростатический отек. Повышение гидростатического давления в легочных капиллярах происходит в результате нарушения оттока крови из легкого в большой круг кровообращения или в связи с увеличением объема крови, протекающей через легкое.

В результате объем жидкости, проникающей из капилляров в интерстициальные пространства, увеличивается. На определенном этапе венозные и лимфатические сосуды уже не в состоянии удалить избыточное количество этой жидкости, что и приводит к развитию отека. Внесосудистая жидкость первоначально накапливается в интерстициальных пространствах. Заполнение альвеол начинается после того, как все резервные возможности легочного интерстиция оказываются исчерпанными. С учетом основного патогенетического механизма возникающий отек легких определяют как гидростатический.

Развитию отека предшествует венозная легочная гипертензия, которая проявляется при рентгенологическом исследовании в виде усиления легочного рисунка и перераспределения легочного кровотока в верхние доли легких [8]. При этом сосуды верхних легочных зон становятся шире сосудов нижних зон, в связи с чем этот феномен иногда обозначают как «краниализацию» легочного кровотока. Размеры сердечной тени обычно увеличены за счет расширения левых камер сердца, однако этот признак может отсутствовать у лиц молодого возраста. Дальнейшее увеличение гидростатического давления в капиллярах приводит к развитию интерстициального, а затем и альвеолярного отека легких.

Важным симптомом гидростатической природы отека является расширение верхней полой и непарной вен. Сосуды верхнего средостения образуют на рентгенограммах в прямой проекции т. н. сосудистую ножку сердца. При гидростатических отеках она расширяется вправо за счет венозных сосудов средостения.

Рентгенологическая картина **интерстициального отека** складывается из симптомов венозной легочной гипертензии и признаков накопления жидкости в интерстициальных структурах легкого в направлении корня легкого, таких как утолщение внутри- и междольковых перегородок, стенок артерий и бронхов, а также уплотнение и увеличение объема прикорневой клетчатки (рис. 44). Этот процесс проявляется в виде утолщения междольковых перегородок, плевральных листков и формирования перибронховаскулярных муфт.

Муфты появляются из-за утолщения стенок сосудов и бронхов, в результате их наружный диаметр синхронно увеличивается. В поперечном сечении наружный диаметр бронха увеличен и равен рядом расположенной артерии, внутренний просвет бронха уменьшен. Измененные бронхи в продольном сечении хорошо видны в прикорневой зоне в виде двух ровных параллельных линий.

Увеличение оттока внесосудистой жидкости в направлении висцеральной плевры приводит к утолщению наиболее крупных междольковых перегородок, которые располагаются в кортикальных отделах. При рентгенографии отображаются тонкие горизонтальные линии, перпендикулярные висцеральной плевре, – линии Керли В. На аксиальных срезах они отображаются в виде тонких септальных линий диаметром 1–2 см. Утолщение внутридольковых перегородок приводит к сетчатой деформации легочного рисунка на рентгенограммах или к ретикулярным изменениям при КТ. Диффузное «матовое стекло» является предвестником альвеолярного отека. Дальнейшее накопление отечной жидкости в направлении висцеральной плевры вызывает ее утолщение, в частности междолевых листков, и появление плеврального выпота. В целом ключевыми признаками отека легких являются линии Керли В (септальные линии) в сочетание с перибронхиальными муфтами признаками краниализация кровотока.

Альвеолярный отек характеризуется появлением участков безвоздушной легочной ткани. Они могут иметь различную форму и размеры – от очагов и небольших инфильтратов с нечеткими контурами до уплотнения значительной части легкого (рис. 45). Отличительной особенностью любого альвеолярного

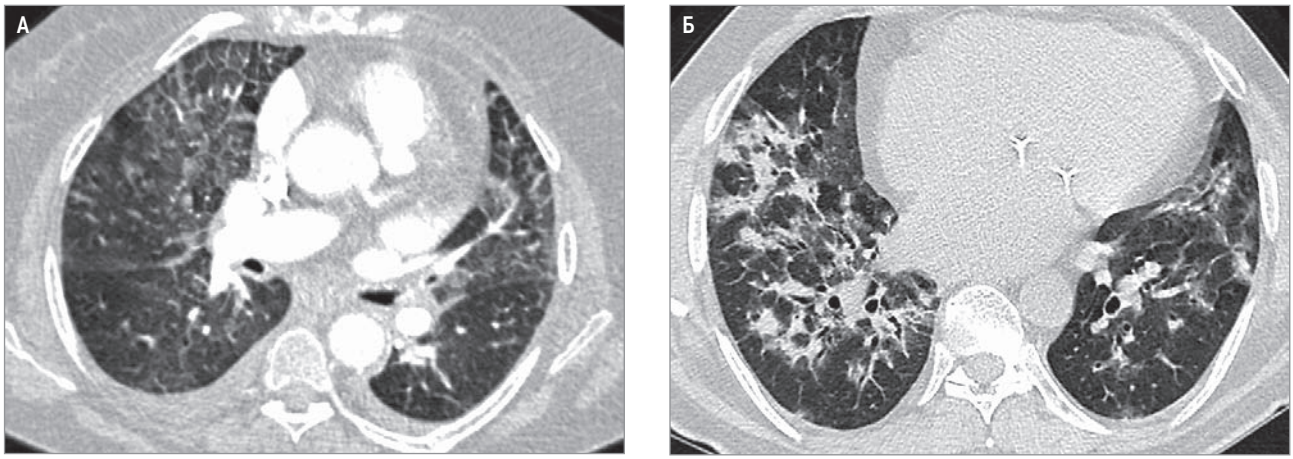


Рис. 44. Рентгенологическая картина отека легких: А – интерстициальный отек; Б – альвеолярный отек при левожелудочковой недостаточности

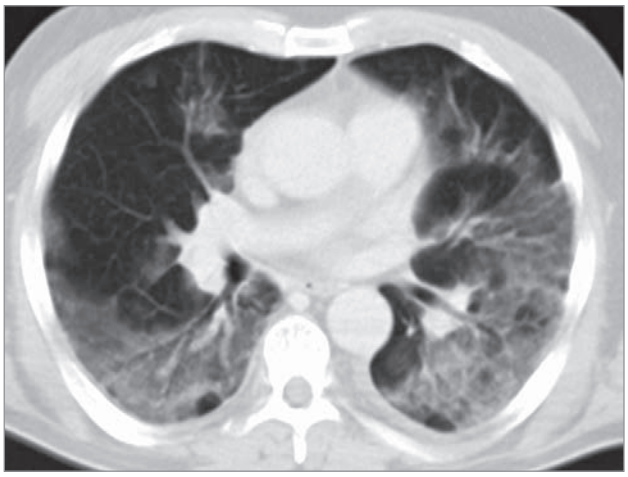


Рис. 45. Острый респираторный дистресс-синдром при тяжелой сочетанной травме

отека является локализация безвоздушных участков легочной ткани. Она не зависит от долевого и сегментарного строения легкого и определяется действием сил гравитации. Безвоздушные участки более выражены в задних и наружных сегментах и над листками висцеральной плевры. У части больных с острым возникновением отека безвоздушные участки локализуются и в прикорневой области. Картина гидростатического отека отличается большой динамичностью. Иногда исчезновение основных признаков отека происходит в течение нескольких часов.

Отеки при повреждении капилляров. Повреждение базальной мембраны легочных капилляров возникает при разнообразных эндогенных и экзогенных воздействиях на микроциркуляторное русло. Это нередко наблюдается при патологических состояниях, связанных с морфологическими изменениями по типу диффузного альвеолярного повреждения, и является важной составной частью клинического синдрома – респираторного дистресс-синдрома взрослых. В результате повреждения капилляров в легочную ткань проникает экссудат с высоким содержанием белков и форменных элементов крови. В наиболее тяжелых случаях, например при тяжелых вирусных инфекциях, развивается геморрагический отек легких. Отличительной особенностью отеков при повреждении капилляров является их развитие в условиях нормального гидростатического давления в легочных венах. Поэтому при рентгенологическом и КТ-исследовании таких больных признаки венозной легочной гипертензии отсутствуют, камеры сердца сохраняют свои обычные размеры, а верхняя полая вена, как правило, имеет нормальные размеры или даже уменьшается [9].

Второй важной особенностью отека при повреждении капилляров является одновременное развитие интерстициального и альвеолярного отека легких. В отличие от гидростатического отека, диффузное повреждение стенок капилляров создает условия для выхода экссудата не только в интерстициальные пространства, но и непосредственно в альвеолы. Кроме того, отсутствуют утолщение междольковых перегородок, перибронхиальные и периваскулярные муфты, а также утолщение междолевой плевры и жидкость в плевральной полости. Появление любого из этих признаков обычно свидетельствует о присоединении левожелудочковой недостаточности или значительно чаще – ятрогенной гипергидратации.

Картина это типа отека легких достаточно характерна (рис. 46). В легких появляются участки уплотнения на рентгенограммах или изменения по типу матового стекла при КТ. Измененные участки располагаются субплеврально, преимущественно в задних и наружных сегментах легких. Между ними и средостением, а также диафрагмой сохраняется воздушная легочная ткань. На фоне уплотнения часто видны ретикулярные изменения (симптом «хаотичного мощения») и воздушные просветы бронхов. Симптом «воздушной бронхографии» является одним из важнейших в разграничении гидростатических отеков и отеков при повреждении капилляров при рентгенографии.

В динамике в случае прогрессирования отека наблюдаются переход матового стекла в консолидацию и нарастание объема поражения вплоть до тотального. При благоприятном течении участки матового стекла исчезают без каких-либо остаточных изменений. Картина отека при повреждении капилляров значительно менее динамична. Изменения в легких возникают на 2–3-и сутки от начала воздействия повреждающего фактора и постепенно прогрессируют в течении нескольких дней. В случаях, если не наступает летальный исход, обратное развитие процесса занимает 1–2 нед. Исходом такого отека может быть диффузный пневмосклероз.

Таким образом, отличительными признаками отека при повреждении капилляров являются: расположение участков «матового стекла» в кортикальных отделах или периваскулярно; ретикулярные изменения и видимые просветы бронхов; отсутствие признаков венозной легочной гипертензии; отсутствие

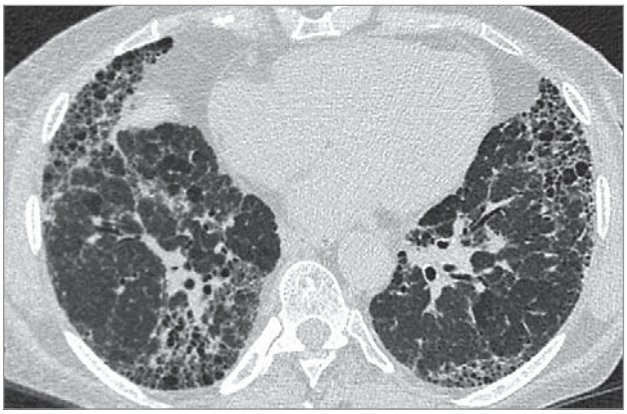


Рис. 46. Обычная интерстициальная пневмония при интерстициальном легочном фиброзе, типичная картина легочного фиброза на компьютерной томограмме высокого разрешения

линий Керли (септальных линий), перибронхиальных и периваскулярных муфт. Такая рентгенографическая (или КТ) картина наблюдается относительно редко, как правило, в первые часы и дни развития патологического процесса. При быстром прогрессировании основного заболевания, введении значительного количества жидкостей, присоединении левожелудочковой недостаточности или госпитальной инфекции рентгенологический паттерн становится не столь типичным.

Фиброз легких (pulmonary fibrosis)

Патологический процесс замещения легочной паренхимы соединительной тканью, фиброз легких, может быть следствием/исходом перенесенного ранее патологического процесса (инфекции, инфаркта, ИЗЛ и др.) или представлять собой развивающееся, как правило прогрессирующее, интерстициальное заболевание легких. Патоморфологический и рентгенологический смысл терминов «фиброз легких» и «легочный фиброз» различен, в связи с чем прямая связь между морфологическими и рентгенологическим признаками фиброза обычно отсутствует. Рентгенологическое исследование не позволяет различить фиброз, склероз и цирроз, даже если эти состояния имеют морфологические отличия. Несмотря на традиционные различия в обозначении различных форм фиброзных изменений в легких (например, фиброзирующие ИЗЛ, локальный пневмосклероз, цирротический туберкулез и пр.), рентгенологическая семиотика легочного фиброза весьма сходна и включает, по сути, одинаковые симптомы и их сочетания.

Основными рентгенологическими признаками фиброза легких являются уменьшение объема пораженной части легкого, обычно с прогрессирующим нарастанием ее плотности, нарушение легочной архитектоники, формирование тракционных бронхоэктазов и «сотового легкого». Первые 2 признака уверенно определяются как на рентгенограммах, так и при КТ. Последние 2 признака наиболее точные, они выявляются только при КТ-исследовании. Фиброз легких является необратимым процессом, поэтому для уверенной оценки данных рентгенологического исследования необходимы данные наблюдения в динамике.

«Сотовое легкое» и/или тракционные бронхоэктазы, особенно в сочетании с уменьшением объема и прогрессирующим уплотнением легочной ткани, являются своеобразными маркерами фиброза. Если эти ключевые признаки могут быть выявлены при любом КТВР-синдроме патологии легочной ткани, включая «матовое стекло» или консолидацию, ретикулярные изменения, очаговую диссеминацию или множественные кисты в легких. Если один или несколько признаков фиброза обнаружены, можно предполагать, что выявленные синдромы являются проявлением фиброза и, следовательно, такие изменения с большой степенью вероятности необратимы. При отсутствии прямых КТВР-признаков фиброза выявленные изменения скорее являются обратимыми и не связаны с развитием фиброза легочной ткани. Однако это не исключает, что при морфологическом исследовании ткани легкого будут обнаружены характерные микроскопические признаки фиброза. В целом КТВР позволяет уверенно выявлять наличие фиброзных изменений в легких, но не позволяет полностью исключить их наличие. Важным диагностическим критерием в этом случае становится наблюдение за динамикой процесса.

Вторым компонентом в оценке фиброзных изменений в легких является распределение изменений в легких. Объем и расположение патологии в легких имеют большое значение в дифференциальной диагностике заболеваний, ставших причиной развития фиброза.

Патологические изменения в легких при ИЗЛ, как правило, диффузные и двухсторонние. Для их характеристики используют 2 направления: аксиальное (плоскость томографического среза) и продольное/краниокаудальное (фронтальная или сагиттальная плоскость реформации). Для большинства заболеваний и патологических процессов характерно свое типичное распределение.

При обычной интерстициальной пневмонии / идиопатическом легочном фиброзе (ОИП/ИЛФ) типичным распределением изменений является кортикальное и базальное. Но у 10–15% пациентов с ОИП/ИЛФ изменения могут быть равномерными или преобладать в верхних долях, что создает нетипичную картину. Для фибротического гиперчувствительного пневмонита типично диффузное расположение, иногда с некоторым преобладанием в верхних или в нижних долях. Локализация изменений только в нижних или только в верхних долях создает нетипичную (вероятную) картину. Типичный паттерн неспецифической интерстициальной пневмонии включает в себя кортикальное базальное распределение, аналогичное ОИП/ИЛФ. Характерным признаком саркоидоза, силикоза и антракоза является преимущественно прикорневое и верхнедолевое распределение изменений. Для плевропаренхиматозного фиброэластоза типично поражение верхушек легких. Аналогичная картина может наблюдаться при ряде гранулематозных инфекций, например туберкулезе легких.

Наконец, третья группа признаков связана с изменением других органов и тканей в грудной клетке. Это могут быть увеличение лимфатических узлов, скопление жидкости в плевральной полости, изменения в сердце и перикарде, состоянии малого круга кровообращения, следы перенесенных ранее заболеваний и др.

Литература

1. Peroni D.G., Boner A.L. Atelectasis: mechanisms, diagnosis and management. Paediatr. Respir.

Rev. 2000; 1 (3): 274–278. DOI: https://doi.org/10.1053/prrv.2000.0059.

2. Sobocińska M. et al. Rounded atelectasis of the lung: a pictorial review. Pol. J. Radiol. 2014; 79: 203–209. DOI: 10.12659/PJR.889983. PMID: 25045412; PMCID: PMC4102604.

3. Smith M.P. Diagnosis and management of bronchiectasis. CMAJ 2017, 189 (24): E828–E835; DOI: 10.1503/cmaj.16083.

4. Harm A.W.M. et al. The radiological diagnosis of bronchiectasis: what's in a name? Eur. Respir. Rev. 2020; 29: 190120. DOI: 10.1183/16000617.0120-2019.

5. Kligerman S. et al. Pathogenesis, imaging, and evolution of acute lung injury. Radiol. Clin. North Am. 2022; 60 (6): 925–939.

6. Dobbe L. et al. Cardiogenic pulmonary edema. Am. J. Med. Sci. 2019; 358 (6): 389–397. DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjms.2019.09.011.

7. Pistolesi M. et al. Measurement of extravascular lung water. Intensive Care World. 1991; 8 (1): 16–21. PMID: 10148198.

8. Тихонов К.Б. Рентгенологическая симптоматика сердечной недостаточности. Л.: Медицина, 1985.

9. Milne E.N. A physiological approach to reading critical care unit films. J. Thorac. Imag. 1986; 1 (3): 60–90. DOI: 10.1097/00005382-198607000-00009. PMID: 3599142.

Информация об авторе

Тюрин Игорь Евгеньевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 324-71-44; e-mail: igortyurin@gmail.com (SPIN-code: 6499-2398, ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-3931-1431*)

https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-655-667

ГЛАВА 2. РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

И.Е. Тюрин

CHAPTER 2. RADIOLOGICAL SYNDROMES OF RESPIRATORY DISEASES

Igor' E. Tyurin

Рентгенологические синдромы играют важную роль в распознавании заболеваний органов дыхания. Визуальное разграничение нормы и патологии на рентгеновских снимках или компьютерных томограммах требует точного значения нормальной рентгенанатомии этой области. Ниже приводятся лишь основные сведения, более детальная характеристика изложена в специальных руководствах.

Нормальная рентгенографическая картина органов дыхания

На рентгенограммах и томограммах изображение грудной клетки формируется из нескольких анатомических областей. К ним относят: мягкие ткани и костные структуры грудной стенки; области шеи и поддиафрагмального пространства; легочные поля и корни легких на их фоне; срединную тень, или тень средостения. Последовательность анализа отдельных элементов изображений может быть любой: от костных структур к средостению или, наоборот, от срединной тени к элементам грудной стенки. Важно, однако, всегда соблюдать выбранный индивидуальный принцип анализа и придерживаться его при оценке любых исследований в любых ситуациях. Именно привычная и внутренне логичная последовательность не позволит пропустить важные детали изображений и поможет выявить максимальное количество патологических изменений.

На рентгеновском снимке в прямой проекции **срединная тень** представлена контурами сердца и магистральных сосудов. Видимость наружных контуров с внутренней структуры срединной тени представляет собой частный случай рентгенологического признака «симптом силуэта». Контур объекта отображается до тех пор, пока к нему прилежит рентгеноконтрастная среда. В случае средостения этой средой является воздух в легких и в трахее. Пока к медиастинальной плевре прилежит воздухсодержащая легочная ткань, контуры срединной тени отчетливо видны. Как только прилежащая легочная ткань становится безвоздушной, контур исчезает. Это правило касается не только средостения, но и диафрагмы, а также грудной стенки.

Правая граница срединой тени вверху образована верхней полой веной, в нижней трети – правым предсердием. Граница между ними обозначена правым атриовазальным углом. Слева контуры срединной тени последовательно образованы левой подключичной артерией, дугой аорты, общим стволом и левой легочной артерией, левым предсердием и левым желудочком. Между артериями и камерами сердца виден просвет левого главного бронха. Срединная тень ассиметрична, одна треть поперечника тени сердца располагается справа от нее (остистые отростки позвонков), а две трети – слева.

Легкие имеют форму конуса, наружные края легочных полей суживаются кверху. Вертикальный размер легких определяется по расположению диафрагмы. Справа наивысшая точка диафрагмы находится на уровне переднего отрезка 5-го ребра, слева – на одно межреберье ниже. Для удобства легочные поля в прямой проекции делят на зоны, разграниченные условными горизонтальными линиями. В целом верхняя зона расположена выше корня легкого, нижняя зона – ниже коря легкого, средняя включает изображение корней легких. Аналогичная схема принята и в радионуклидной диагностике. При наличии бокового снимка локализация патологического очага определяется по долям и сегментам. Доли в боковой проекции разделяют по проекциям междолевых щелей: прямая линия от наивысшей точки купола диафрагмы через центр корня легкого до пересечения с IV грудным позвонком отражает косую междолевую щель. Горизонтальная линия от корня легкого до грудины представляет горизонтальную щель, разделяющую верхнюю и среднюю доли. Описание сегментов легких представлено в соответствующих учебниках.

Важными элементами изображения легочных полей являются **корни легких** и **легочный рисунок**. Тени корней легких на рентгеновских снимках образованы крупными сосудами (артериями и венами) на фоне долевых и сегментарных бронхов. Лимфатические узлы могут быть выявлены на снимках только при их значительном увеличении или кальцинации. Корни расположены на уровне передних

концов 2–4-го ребер в медиальной части легких под небольшим углом к срединной линии, открытым книзу. Корень левого легкого расположен на одно межреберье выше правого, что связано с пространственным расположение правой и левой легочных артерий. Важным анатомическим ориентиром является ширина нижней легочной артерии, которая расположена кнаружи от промежуточного бронха справа и бронха нижней доли слева. Их ширина не превышает 18 мм. Более крупные размеры могут быть связаны с увеличением лимфатических узлов, наличием патологического образования или расширением ветви легочной артерии. Тень корня должна имеет среднюю интенсивность, неоднородна по структуре из-за видимых просветов бронхов и контуров средостения; наружный контур корней легких четкий и обычно вогнутый.

На боковом снимке хорошо видно вертикальное просветление трахеи, продолжающееся в главные и долевые бронхи. Чуть ниже и кпереди заметна суммарная тень корней легких, структура которой описана в специальных руководствах. Нижняя граница легочного поля, отграниченная диафрагмой, всегда выпуклая. На правом боковом снимке выше расположена правая половина диафрагмы, а на левом боковом – левая.

Легочный рисунок является продолжением корней легких и представляет собой изображение сосудов, артерий и вен, дихотомическое деление которых на все более мелкие ветви формирует картину ветвящихся полосовидных теней линейной формы. Диаметр этих структур постепенно уменьшается к кортикальным отелам легких. Легочный рисунок в норме не виден на расстоянии 5–7 мм от висцеральной плевры. Это, в частности, позволяет уверенно определять границы между долями легких на рентгеновских снимках в норме как бессосудистые зоны. По отношению к детям часто употребляется термин «бронхо-сосудистый рисунок», поскольку в формировании легочного рисунка участвуют и стенки бронхов. Не рекомендуется использовать понятие «легочный рисунок» для описания изображений компьютерной томографии (КТ), поскольку это скиалогический термин, он применяется для характеристики суммационного изображения на рентгеновских снимках (рентгенограммах, томограммах) и при рентгеноскопии.

На рентгенограммах хорошо видны **костные структуры** и **мягкие ткани** грудной клетки. Молочные железы у женщин в прямой проекции создают симметричные слабоинтенсивные затенения в наддиафрагмальных отделах легочных полей, а в боковой проекции они проявляются впереди нижней трети грудины, давая более интенсивные тени. Иногда в прямой проекции, обычно у женщин астенической конституции, видны тени сосков в виде округлых крупноочаговых (8–10 мм) теней на уровне передних отрезков 4–5-го ребер. У мужчин с развитой мускулатурой видны тени больших грудных мышц в виде слабоинтенсивных затенений в среднем наружных отделах легочных полей с косо идущей нижней границей. Тени выходят за пределы грудной клетки, нарастая по интенсивности. В области верхушек легких, параллельно позвоночнику, нередко видны тени грудино-ключично-сосцевидных мышц в виде вертикально идущих лентовидных затенений с четким наружным контуром.

Оценка костного остова начинается с позвоночника, который в прямой проекции имеет прямолинейное направление. В боковой проекции в верхнем отделе должен быть выражен умеренный кифоз. Ключицы должны располагаться симметрично, что оценивается по грудинным концам. Асимметричное расположение ключиц говорит или о неправильном положении больного, или об изменении конфигурации грудной клетки. Задние отрезки ребер более узкие, тень их более интенсивна, выпуклостью обращена вверх, направлена сверху вниз от позвоночника, межреберные промежутки должны быть симметричными. Передние отрезки ребер более широкие, менее интенсивные, выпуклостью обращены вниз, оканчиваются свободно, не достигая грудины, так как хрящевые отделы ребер на рентгенограмме не видны. Грудина в прямой проекции не просматривается, в боковой проекции отграничивает легочное поле спереди и должна быть прямолинейной.

Нормальная картина легких при компьютерной томографии

На КТ **легкие** отображаются в виде 2 темно-серых участков низкой плотности, ограниченных снаружи грудной стенкой, изнутри – средостением, снизу – диафрагмой. При анализе изображения в легочном или плевральном окнах в нормальных легких можно различить сосуды, бронхи, междолевые плевральные листки и собственно легочную ткань. Плотность неизмененной легочной ткани составляет в среднем -850 ± 20 HU. Однако в реальных условиях эти цифры могут варьировать от –700 HU до –900 HU. Это обусловлено различными физико-техническими условиями томографии, величиной зоны интереса, в которой измеряется плотность, и наличием в ней артефактов, а также конституциональными особенностями пациента, глубиной дыхательных движений и многими другими причинами. Поэтому самостоятельного диагностического значения абсолютные значения плотности не имеют.

Более важным является то, что плотностные показатели равномерно увеличиваются по направлению от вышележащих к нижележащим участкам легкого на ≈ 20 HU через каждые 10 см. Это обстоятельство связано с действием силы тяжести и реализуется посредством 3 физиологических механизмов: растяжением альвеол в вышележащих отделах; уменьшением объема альвеол в более низко расположенных отделах; увеличением объема циркулирующей крови в нижележащих отделах.

Градиент (изменение) плотности легочной ткани по направлению сверху вниз в норме составляет

≈ 200 HU и может варьироваться в пределах 80–300 HU. Аналогичный градиент плотности наблюдается в направлении от наружных (кортикальных) отделов легких к внутренним и от верхушек легких к базальным сегментам.

Бронхиальное дерево представляет собой непрерывную трубчатую структуру, в которой каждый бронх разделяется на дочерние ветви меньшего диаметра. В КТ принято условное разделение бронхиального дерева на 2 составные части: крупные бронхи и мелкие бронхи. Такая дифференциация основана на предположении, что у крупных и мелких бронхов существенно различаются анатомическое строение и функциональное предназначение. Основная сложность заключается в определении точной границы между 2 частями бронхиального дерева. Морфологи, физиологи, врачи-пульмонологи, бронхологи и торакальные хирурги имеют собственные представления о том, что считать крупными и мелкими бронхами, и используют эти термины для обозначения различных патологических проявлений. В этом смысле для врача-рентгенолога важны не только собственно морфологические и физиологические различия в строении бронхиального дерева – имеет значение возможность оценить их в норме и при патологии посредством КТ.

Основой для анатомического разделения бронхов на крупные и мелкие является разница в диаметре и строении стенок. Крупные бронхи имеют внутренний диаметр > 2 мм, и потому значительная их часть доступна для осмотра с помощью бронхоскопа. Стенки таких бронхов содержат хрящи. Мелкие бронхи и бронхиолы лишены хрящевого каркаса, в норме они не видны при КТ.

Изображение крупных бронхов при КТ зависит от их расположения по отношению к плоскости сканирования. Бронх в поперечном сечении представляет собой кольцевидное образование с тонкими стенками и воздухом внутри. В продольном сечении бронхи отображаются в виде 2 параллельных линий, между которыми заключена полоска воздуха.

Внутрилегочные сосуды отчетливо видны на фоне воздушной легочной ткани. Ветви легочной артерии и бронхи располагаются параллельно друг другу и имеют одинаковый диаметр. Крупные сосуды имеют вид округлых или овальных очагов с четкими контурами. Бронхи диаметром < 2 мм на КТ не отображаются, поэтому в толще легочной ткани и в субплевральных отделах просматриваются только сосуды. Легочные вены располагаются в соединительнотканных перегородках между дольками и сегментами, вне связи с бронхиальным деревом. Бронхиальные артерии, отходящие от аорты и заложенные в стенках бронхов и артерий, на поперечных срезах не видны. Сосуды отображаются в продольном, косом или поперечном сечении. В результате дихотомического деления их калибр постепенно уменьшается по направлению к висцеральной плевре. Минимальные по величине сосуды видны на расстоянии 1–1,5 см от плевры и представляют собой очаги соответствующего диаметра или Y-образные структуры, разветвлением обращенные к плевре. Для разграничения сосудов в поперечном сечении и истинных очагов при наличии патологии необходимы реформации в неаксиальных проекциях и программы проекций максимальной интенсивности.

Доли и сегменты. В правом легком различают 3 доли и 10 сегментов, в левом – 2 доли и 9, иногда 10, сегментов. Доли легких разделены листками междолевой плевры. Между отдельными сегментами располагаются соединительнотканные прослойки, не видимые при проведении КТ.

При использовании толстых КТ-срезов неизмененные листки плевры в междолевых щелях на поперечных срезах не просматриваются. Косвенно об их местонахождении можно судить по особенностям расположения сосудов. Последние не видны в непосредственной близости от висцеральной плевры, поэтому в зоне расположения междолевых щелей образуется бессосудистая зона. При проведении КТ высокого разрешения (КТВР) неизмененные листки междолевой плевры отчетливо видны. Главная или косая междолевая щель располагается во фронтальной плоскости, от грудной стенки до средостения. Она начинается от задней грудной стенки на уровне III грудного позвонка, пересекает корень легкого и заканчивается у передней грудной стенки на уровне передней трети диафрагмы. На тонких аксиальных срезах главная междолевая щель отображается как тонкая ровная линия, расположенная горизонтально.

Добавочная или горизонтальная междолевая щель обычно выражена только в правом легком. Она находится на уровне V грудного позвонка почти в аксиальной плоскости, соответствующей плоскости сканирования. Междолевая щель имеет форму полусферы, выпуклостью обращенной вверх. На стандартных поперечных срезах, обычно чуть ниже верхнедолевого бронха, она выглядит как бессосудистая зона, занимающая передние две трети легочного поля. Эту зону не следует принимать за участок вздутия или эмфизему, поскольку плотность легочной ткани соответствует обычным показателям.

Реже неизмененная добавочная междолевая щель становится видна на поперечных срезах. В этом случае бессосудистая зона в центре правого легкого окружена низкоплотной полосой кольцевидной формы без четких контуров. Такое изображение обусловлено влиянием частичного объемного эффекта. Аналогичная картина возникает и при утолщении междолевой плевры при патологических процессах. Однако при этом плотность плеврального листка значительно выше.

Основные закономерности изображения добавочных междолевых щелей зависят от их расположения по отношению к плоскости сканирования и совпадают с особенностями изображения обычных междолевых листков.

Расположение отдельных бронхолегочных сегментов можно определить по направлению сосудов и бронхов в каждой доле. Каждый из сегментов основанием обращен к грудной стенке или диафрагме, а вершиной – к корню легкого. В области корня отчетливо видны сегментарные бронхи и артериальные сосуды в продольном или поперечном сечении. По направлению к основанию сегмента калибр сосудов уменьшается, а их расположение строго соответствует пространственному местоположению каждого сегмента.

Легочный интерстиций можно условно разделить на центральный (аксиальный), периферический и внутридольковый.

Центральный интерстиций образован соединительнотканными волокнами, окружающими сосуды и бронхи. Он непосредственно связан с корнем легкого и средостением. Наиболее плотные эластические волокна окружают крупные ветви легочной артерии, долевые и сегментарные бронхи. Эти волокна образуют своего рода футляр, в который заключены артерии, бронхи, бронхиальные артерии, лимфатические сосуды и внутрилегочные лимфатические узлы, а также нервные волокна. С уменьшением калибра артерий и бронхов эластические волокна постепенно замещаются на коллагеновые, толщина соединительнотканного каркаса уменьшается вплоть до полного его исчезновения при формировании легочных капилляров. Принципиально важно, что центральный интерстиций представляет собой единую функциональную структуру, которая начинается от корня легкого и продолжается до мельчайших генераций артерий и бронхов в ацинусах.

Периферический интерстиций является непосредственным продолжением соединительнотканных волокон висцеральной плевры. Они распространяются вглубь легочной ткани, образуя междольковые перегородки, хорошо различимые при макроскопическом исследовании. В них заложены вены и лимфатические сосуды, отводящие лимфу к висцеральной плевре. В норме перегородки видны иногда и только в области кардиодиафрагмальных синусов. Изображение их в других частях легких является признаком патологии.

Внутридольковый интерстиций образует границы между ацинусами и мелкими вторичными легочными дольками в глубине легочной ткани. Между коллагеновыми и эластическими волокнами располагаются вены и лимфатические сосуды. Посредством этих сосудов внутридольковый интерстиций связывает все интерстициальные структуры легкого в одну общую систему на уровне вторичной легочной дольки, образуя единый соединительнотканный каркас легкого.

Вторичная легочная долька представляет собой наименьшую часть легкого, ограниченную соединительнотканной перегородкой. Анатомические элементы вторичной легочной дольки и их изменения при патологических процессах необходимо оценивать только по данным КТВР.

Для упрощения анализа КТ-картины в структуре вторичной легочной дольки можно условно выделить 3 основных компонента: междольковую перегородку, корень дольки и ее паренхиму.

Междольковые перегородки имеют наибольшую толщину в субплевральных отделах вдоль передней, боковой и диафрагмальной поверхности легкого. В этих зонах толщина перегородок достигает 0,1 мм. Несмотря на столь незначительный диаметр, часть перегородок может быть выявлена при высокоразрешающей КТ, поскольку они окружены воздушной легочной тканью. Однако это возможно лишь в том случае, если анатомические структуры располагаются перпендикулярно плоскости томографического слоя.

На томограммах неизмененные междольковые перегородки могут быть видны в виде очень тонких линейных структур длиной 1–2,5 см. Обычно они располагаются в субплевральных отделах легких, перпендикулярно грудной стенке. Такие перегородки разделяют наиболее крупные дольки диаметром 1,5–2 см, которые имеют треугольную или полигональную форму и основанием обращены к плевре. Междольковые перегородки в глубине легкого имеют значительно меньшую толщину. Размеры долек здесь меньше, обычно 1–1,5 см, а их форма приближается к округлой. Поэтому в данной зоне междольковые перегородки отображаются в виде тонких кольцевидных или полигональных структур. Если они становятся видимыми на поперечных томограммах, это свидетельствует об их утолщении в результате патологических изменений.

В центральной части вторичной легочной дольки располагается т. н. корень дольки. Здесь находятся внутридольковая артерия, бронхиола и окружающие их соединительнотканные волокна. Не существует строгой взаимосвязи между формированием легочной дольки и определенной генерацией сосудов или бронхов. Артерии внутри дольки могут быть выявлены только посредством КТВР, в то время как неизмененные бронхи не видны.

Рентгенологические синдромы патологии органов дыхания

Основными задачами визуализации при первичном исследовании пациента или скрининге являются выявление или исключение патологических изменений. В случае их наличия конечной и наиболее важной целью рентгенологического заключения является определение нозологической формы патологического процесса. Это может быть сделано несколькими способами.

Относительно редко бывает достаточно выявить характерный – как правило, очень редкий или необычный – рентгенологический признак. Например, это скорлуповидные обызвествления лимфатических узлов при силикозе, серповидная полость в округлом

образовании при инвазивном аспергиллезе, контрастное инородное тело типичной конфигурации (кость, зуб, пуговица) в просвете бронха и т. д.

Значительно чаще такая возможность появляется при наличии не одного, а нескольких признаков, сочетание которых делает рентгенологическую картину исключительно характерной. Подобная картина, или паттерн (*pattern*), в виде устойчивого сочетания нескольких признаков обычно характеризует конкретный патологический процесс. Примером может служить типичный паттерн обычной интерстициальной пневмонии в виде сочетания ретикулярных изменений с «сотовым легким» или тракционными бронхоэктазами в кортикальных базальных отделах легких. Еще один характерный пример – картина 2-стороннего увеличения лимфатических узлов корней легких и центрального средостения в сочетании с очаговой диссеминацией перилимфатического типа, обычно наблюдающаяся при саркоидозе.

Существует также такой способ определения нозологии, как простой перебор наиболее частых заболеваний или патологических состояний в данной клинической ситуации. Так, если при проверочной флюорографии выявлено расширение корня легкого, то логично предположить наличие опухоли легкого или метастазов, неопухолевое увеличение лимфатических узлов (саркоидоз, туберкулез) или расширение легочной артерии при легочной гипертензии. В этом случае врач-рентгенолог вряд ли начнет дифференциальную диагностику с поиска саркомы легочной артерии или эхинококковой кисты. Другим примером может служить очаговая диссеминация, которая в большинстве случаев связана с метастазами, туберкулезом или саркоидозом. Безусловно, есть еще и силикоз или гистиоцитоз, но это уже гораздо более редкие ситуации.

Проблема интерпретации рентгеновских изображений заключается в том, что уникальные рентгенологические признаки или их устойчивые сочетания наблюдаются не так часто. В большинстве случаев врач видит неспецифическую рентгенологическую картину в виде одного или нескольких рентгенологических синдромов. В клинике синдром (др.-греч. συνδρομή – стечение, скопление, от συν (с-, со-) и δρόμος – бег, движение) представляет собой совокупность симптомов с общей этиологией и единым патогенезом. В рентгенологии он также рассматривается как совокупность симптомов или признаков, но еще и имеющих общие физические закономерности возникновения. В самом общем виде это может быть затенение или просветление на рентгенограмме. Затенение возникает в результате уменьшения количества воздуха в легочной ткани любой природы или наличия преграды для пучка рентгеновского излучения перед легкими или позади их. Следует обратить внимание, что скиалогический признак обозначается как «затенение» от слова «тень», но никак не «затемнение» как производное от «темноты».

Просветление легочного поля возникает в случае повышения воздушности легочной ткани или вокруг нее (например, при пневмотораксе). В зависимости от протяженности они могут быть диффузными (тотальными/субтотальными), или локальными (долевыми/сегментарными, очаговыми, иметь округлую, треугольную или другую форму). Другие синдромы представлены патологией легочного рисунка, патологией корня легкого и изменением срединной тени.

Рентгенологические синдромы имеют некоторые отличия в случае рентгенографии, КТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ), а в последние годы – и ультразвукового исследования (УЗИ). Это объясняется разными принципами получения изображений и различной разрешающей способностью технологий. Однотипное затенение при рентгенографии может быть сразу же разграничено при КТ/МРТ на синдром консолидации, синдром «матового стекла», синдром ателектаза, синдром плеврального выпота. Патология легочного рисунка обозначается как ретикулярные изменения при КТ или как интерстициальный тип изменений – при УЗИ.

Основные рентгенологические синдромы при заболеваниях органов дыхания известны давно, но в наиболее подробном и систематизированном виде они были представлены в известной монографии *Л.Д. Линденбратена* и *Л.Б. Наумова*[1]. Авторы выделили такие рентгенологические синдромы, как:

- тотальное или субтотальное затенение легочного поля;
- ограниченное затенение легочного поля;
- круглая тень в легочном поле;
- кольцевидная тень в легочном поле;
- очаги и ограниченные диссеминации;
- диффузные диссеминации;
- патология легочного рисунка;
- патология корня легкого и бронхиальных лимфатических узлов;
- обширное просветление легочного поля.

Для характеристики каждого синдрома на рентгенограмме предлагалась следующая схема его анализа:

- положение тени;
- число теней;
- форма тени;
- размеры тени;
- интенсивность тени;
- рисунок или структура тени;
- контуры тени;
- смещаемость тени (по данным рентгеноскопии).

Авторы предложили пневмоническое правило анализа рентгенологических синдромов, которые обозначаются следующим наименованием: «ПоЧиФоРа ИнРиКоС».

С появлением и внедрением КТ, МРТ, а особенно методики КТВР изменился и расширился перечень

[1] Линденбратен Л.Д., Наумов Л.Б. Рентгенологические синдромы и диагностика болезней легких. М.: Медицина, 1972.

Таблица. Рентгенологические синдромы при патологии органов дыхания

Рентгенодиагностика	Компьютерная и магнитно-резонансная томография
Тотальное или субтотальное затенение легочного поля	Одностороннее уплотнение легочной ткани (консолидация, «матовое стекло»)
	Диффузное (двухстороннее) повышение плотности легочной ткани (консолидация, «матовое стекло»)
	Ателектаз
Ограниченное затенение легочного поля	Локальное повышение плотности легочной ткани (консолидация, «матовое стекло»)
Круглая тень в легочном поле	Одиночное образование в легком
	Очаги в легких, случайно выявленные при компьютерной томографии
Кольцевидная тень в легочном поле	Одиночная полость/киста в легком
	Диффузные кистозные изменения в легких
Очаги и ограниченные диссеминации	Очаги и ограниченные очаговые диссеминации
Диффузные диссеминации	Диффузные очаговые диссеминации
Патология легочного рисунка	Ретикулярные изменения
Обширное просветление легочного поля	Диффузное повышение воздушности легочной ткани
	Локальное повышение воздушности легочной ткани
Патология корня легкого и бронхиальных лимфатических узлов	Патология корня легкого
	Жидкость в плевральной полости

рентгенологических синдромов, характерных для патологии органов дыхания. В него добавились новые синдромы, представленные в таблице.

Одностороннее тотальное или субтотальное затенение легочного поля

Под этим синдромом понимают затенение всего легочного поля или не менее двух его третей (рис. 1). Основные заболевания, при которых наблюдается такая картина, – агенезия и аплазия легкого, внебольничные пневмонии (как правило, бактериальной этиологии), ателектаз легкого при обтурации бронха инородным телом или опухолевым процессом, сдавлением извне, массивный плевральный выпот любой природы, крупное новообразование средостения или плевры, фиброторакс после удаления легкого, плащевидный плевропневмофиброз, диафрагмальные грыжи или врожденные дефекты и разрывы диафрагмы с выпадением органов брюшной полости в грудную. Дифференциальная диагностика относительно проста и основана на расположении срединной тени: смещении в сторону патологии – уменьшении объема (ателектаз, фиброз, фиброторакс); смещении в здоровую сторону (новообразование средостения/плевры, плевральный выпот, нарушение целостности диафрагмы) или отсутствии смещения (внебольничная пневмония). При КТ/МРТ удается сразу же разграничить патологию легкого, нарушение бронхиальной проходимости, внелегочные причины изменений.

Двухстороннее тотальное или субтотальное затенение легочного поля

В этом случае речь идет о распространенных интерстициальных заболеваниях легких, которые проявляются патологией по типу консолидации и/или «матового стекла». Это, например, организующаяся пневмония, острая интерстициальная пневмония или альвеолярный протеиноз (рис. 2). Важной причиной такой картины могут стать отек легких при патологии сердца или гипергидратации, а также любые виды диффузного альвеолярного повреждения при тяжелых легочных инфекциях, сепсисе, тяжелой сочетанной травме, экзогенных токсических поражениях, массивной кровопотере, часто с клинической картиной респираторного дистресс-синдрома. Еще одна большая группа заболеваний связана с диффузными геморрагиями, в том числе при системных васкулитах или синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. В этом случае большое значение имеет МРТ, которую проводят для выявления геморрагического компонента патологии легких.

Локальное или ограниченное затенение / повышение плотности легочной ткани

Под этим синдромом подразумевают затенение не более двух третей легочного поля любой формы, кроме округлой (рис. 3). Основные заболевания, создающие картину этого синдрома, включают в себя долевые и сегментарные нарушения развития (гипоплазия, секвестрация), внебольничную пневмонию различного генеза, микобактериальную инфекцию, локальные фиброзы/циррозы легкой ткани, ателектазы долей и сегментов и фиброателектазы, инфаркт легкого, лучевые повреждения. К внелегочным причинам относят плевральные выпоты и диафрагмальные грыжи с выпадением органов брюшной полости в наддиафрагмальное пространство. При КТ/МРТ удается быстро разграничить ателектаз и собственно

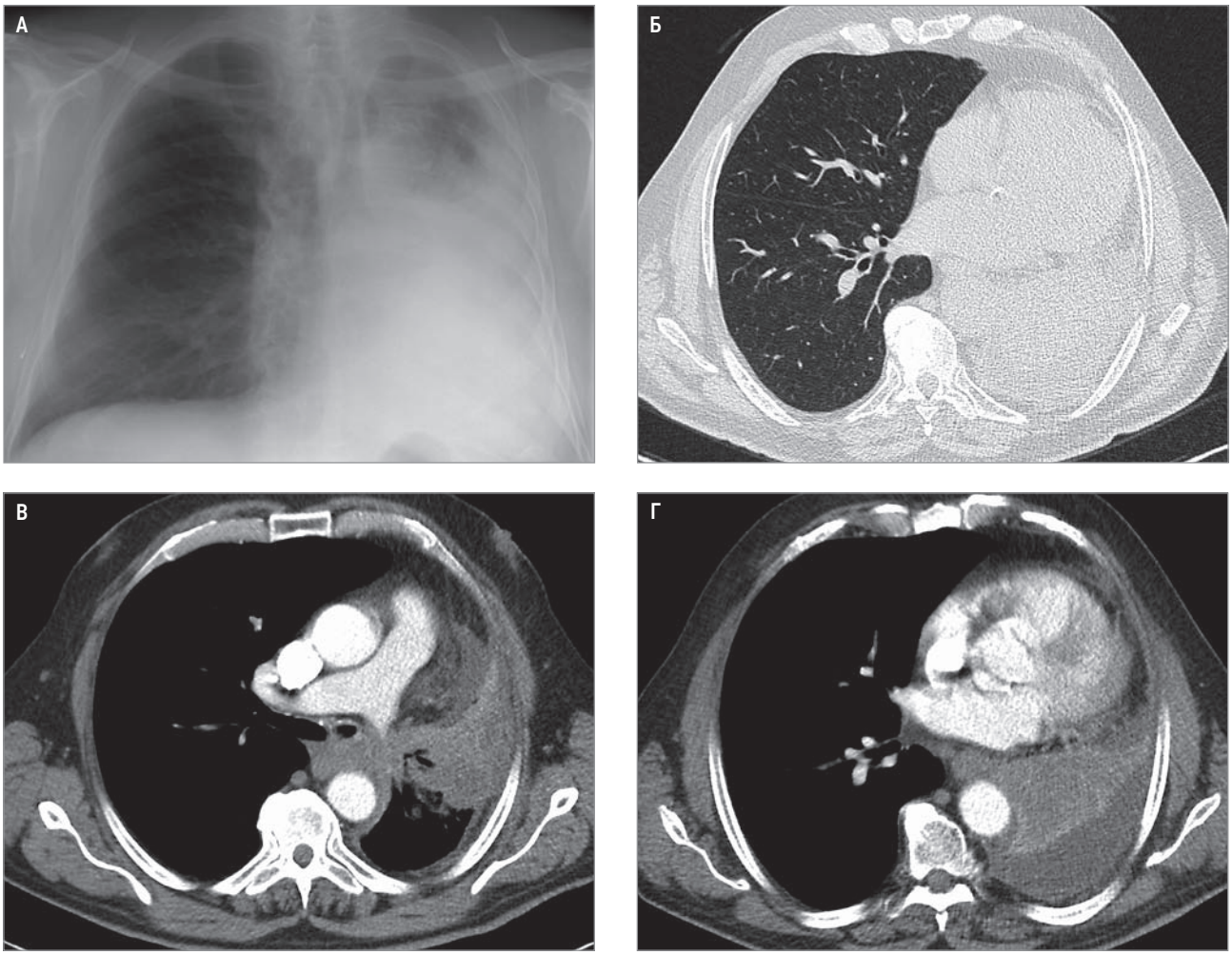


Рис. 1. Одностороннее субтотальное затенение: А – ателектаз левого легкого при рентгенографии, признаки уменьшения объема левой половины гемиторакса; Б – ателектаз левого легкого при компьютерной томографии, отсутствие просветов бронхов, уменьшение объема; В – ателектаз левого легкого и опухоль, сдавливающая левую легочную артерию и врастающая в бифуркационную область средостения; Г – ателектаз левого легкого и жидкость в левой плевральной полости

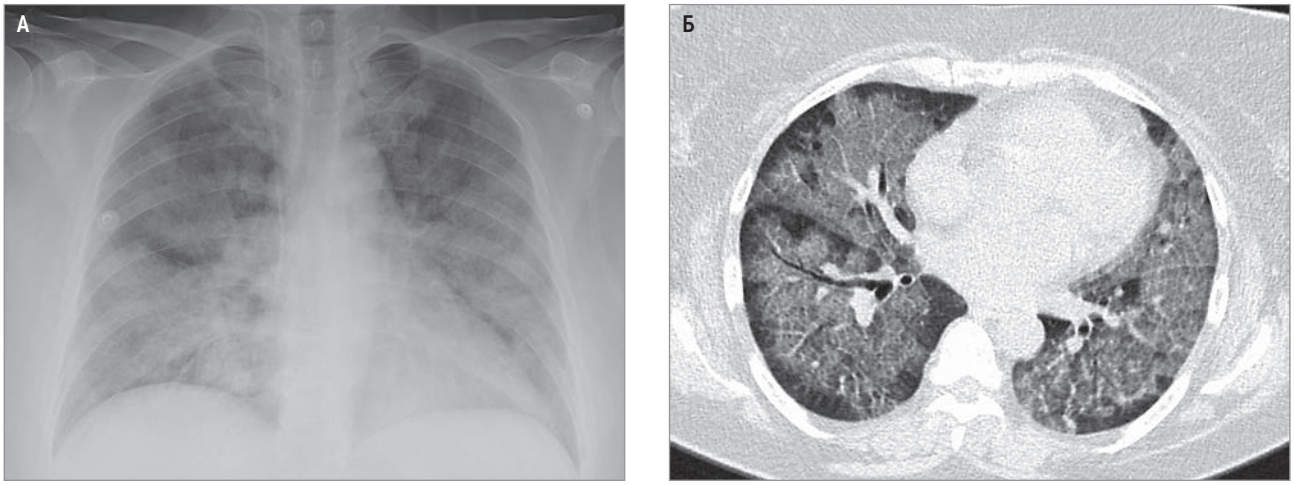


Рис. 2. Тотальное двухстороннее затенение: А – отек легких при рентгенографии грудной клетки; Б – тотальное двухстороннее уплотнение по типу «матового стекла» при отеке легких по данным компьютерной томографии

уплотнения легочной ткани от внелегочных причин, а также выявить особенности участков консолидации или «матового стекла» (полости распада, очаги в окружающей ткани).

Двухсторонние (множественное) ограниченные затенения / повышения плотности легочной ткани. Это относительно редкое состояние, связанное с появлением участков консолидации или «матового стекла»

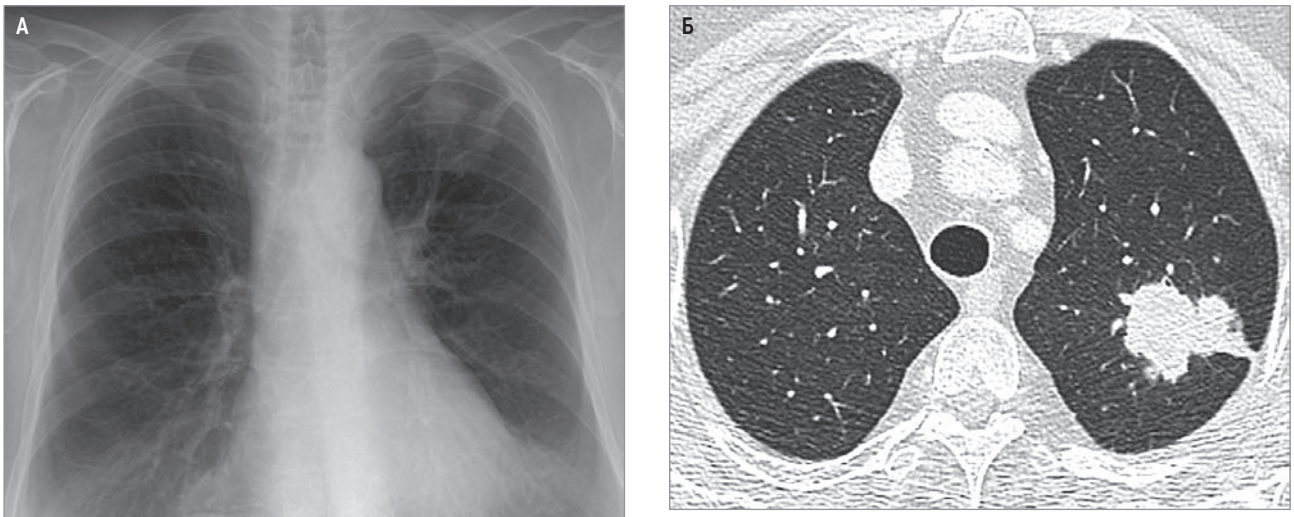


Рис. 3. Периферическое новообразование в верхней доле левого легкого (аденокарцинома): А — рентгенограмма в прямой проекции; Б — компьютерная томограмма

в различных долях обоих легких. Такие изменения могут быть связаны с респираторной инфекцией по типу внебольничной пневмонии, но чаще обусловлены интерстициальной пневмонией, прежде всего организующейся, – как идиопатической, так и имеющей конкретную причину (лекарственная токсичность, вирусная инфекция, ингаляция или аспирация экзогенных органических веществ, лучевые повреждения). Другая группа возможных причин связана с легочными эозинофилами, системными васкулитами и заболеваниями соединительной ткани. Значение КТ в этих случаях состоит в точном разграничении консолидации и «матового стекла», выявления дополнительных признаков патологии и определение места для биопсии.

Одиночное округлое образование / одиночный очаг в легких

В прошлом этот синдром обозначался как «круглая тень» в легком. Под этим синдромом подразумевают тень или несколько (до 6) затенений округлой формы или близкой к ней (рис. 4). Очаги имеют размеры до 1,5 см, патологические образования ⩾ 1,5 см. Основные заболевания, создающие картину данного синдрома, включают в себя периферическое новообразование легкого (злокачественное или крайне редко доброкачественное), артериовенозную аневризму, округлый туберкулезный инфильтрат и туберкулому, эозинофильные инфильтраты, абсцесс легкого в фазе инфильтрации и некроза или блокированный абсцесс, заполненные жидкостью кисты (эхинококковые, травматические, врожденные), одиночные метастазы, осумкованные и междолевые плевриты, опухоли плевры и др.

Кисты, содержащие жидкость, чаще имеют овальную форму и четкие ровные контуры. Аналогичная форма характерна для одиночных метастазов и карциноидов. Тени в виде части круга или части овала присущи паракостальным и парамедиастинальным осумкованным плевритам и новообразованиям плев-

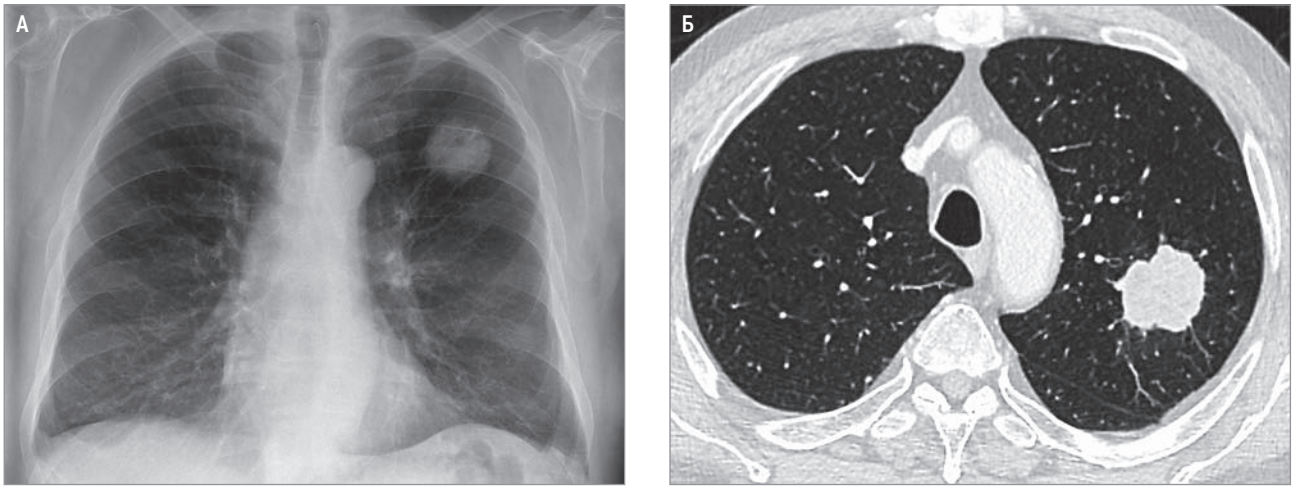


Рис. 4. Синдром округлого образования в легком: А – картина при рентгенографии; Б – картина при компьютерной томографии, периферическая опухоль – аденокарцинома в верхней доле левого легкого

ры, выступающим в легочное поле. Междолевые плевриты обычно имеют форму двояковыпуклой или двояковогнутой линзы.

Основные задачи КТ – уточнить расположение (в легком или вне его), диагностировать гамартому (включения жира), гранулему (типичные кальцинаты), кисту (плотность жидкости), аномалии развития (аномальные сосуды), ретенционную кисту (форма). Во всех этих случаях не требуется биопсия патологического образования или пробного лечения. В остальных случаях КТ позволяет выявить ряд важных дополнительных признаков. Прежде всего это структура очагов. В настоящее время принято разделять их на солидные (тканевой плотности), субсолидные и очаги «матового стекла». Наибольшая частота злокачественных опухолей наблюдается среди субсолидных очагов, поэтому обычно они подлежат хирургической резекции. Солидные очаги могут быть как доброкачественными, так и злокачественными. Очаги «матового стекла» обычно представлены атипичной аденоматозной гиперплазией, аденокарциномой *in-situ*, эозинофильными инфильтратами и участками локального фиброза. Внутривенное контрастирование и динамическая КТ позволяют выявить группу очагов, не накапливающих контрастное вещество. С высокой вероятностью это доброкачественные образования. Все остальные требуют уточнения (верификации и наблюдения).

Применение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в сочетании с КТ позволяет выявить очаги с избыточным накоплением 18-фтордезоксиглюкозы (18-ФДГ), которые могут быть подвергнуты биопсии. Однако следует учитывать низкую специфичность ПЭТ при одиночных образованиях в легких. Высокое накопление 18-ФДГ наблюдается при всех активно протекающих воспалительных процессах (микобактериальной инфекции, ревматоидном артрите, саркоидозе, бактериальном абсцессе, фокусе организующейся пневмонии). Ложноотрицательный результат возможен при исследовании очагов «матового стекла» и части карциноидных опухолей.

Одиночные очаги при компьютерной томографии

Новый синдром, возникший с появлением КТ и широким применением низкодозной НДКТ в скрининге рака легкого. Одиночные очаги размером до 10 мм относительно редко можно увидеть на обзорных рентгенограммах. Однако они являются частой находкой при КТ легких и обнаруживаются у 20–50% взрослых. Среди них могут быть очаги злокачественной опухоли, которые встречаются не более чем у 1–2% обследованных. Остальные очаги имеют доброкачественный характер (рис. 5). Это участки фиброза после перенесенного воспаления, или т. н. перифиссуральные очаги. Морфологически они чаще всего представляют собой мелкие внутрилегочные лимфатические узлы. Их отличительные черты – некруглая форма, обычно треугольная или трапециевидная, тканевая плотность и типичное расположение вдоль висцеральной плевры. Перифиссуральные очаги расцениваются как анатомическая норма и не являются злокачественными. Для оценки очагов, выявленных при КТ, используют критерии Общества Флейшнера. Если такие участки обнаружены при скрининге рака легкого, т. е. у лица из группы риска по данной патологии, оценка проводится по LungRADS (классификационной системе Американского общества радиологов).

Одиночная полость/киста в легком

К этому синдрому относят теневые образования, имеющие вид круглого или овального кольца (рис. 6). К наиболее частым видам патологии, дающим картину данного синдрома, относятся полости

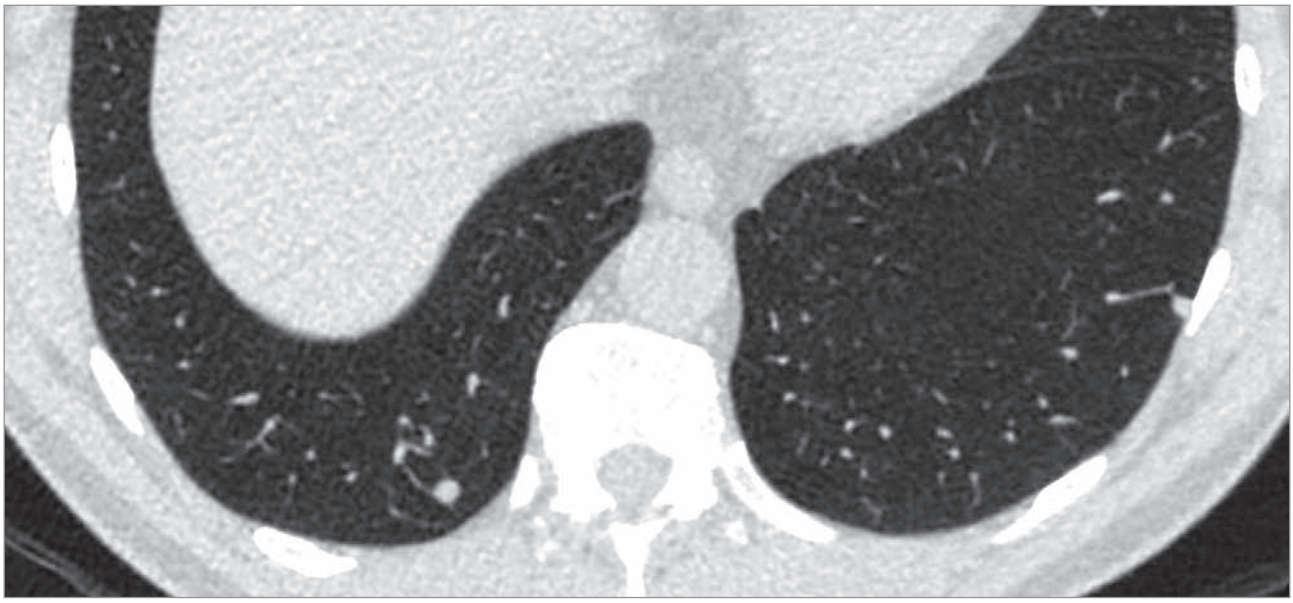


Рис. 5. Очаги в легких, случайно выявленные при компьютерной томографии, доброкачественные, вероятно внутрилегочные лимфоузлы, без динамики на протяжении 3 лет наблюдения

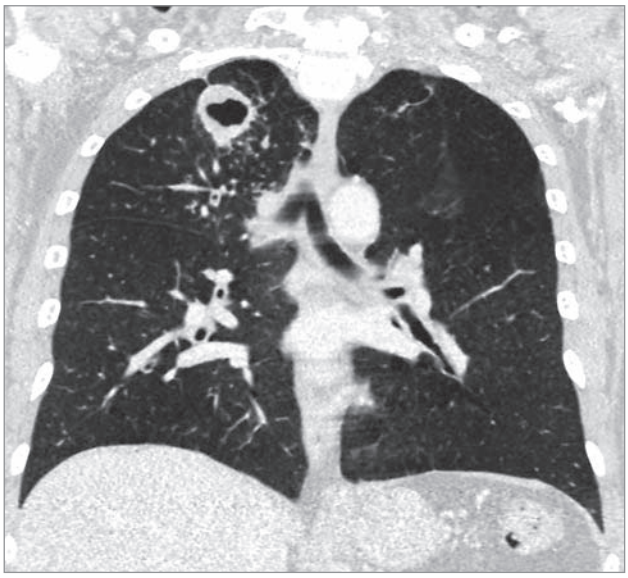


Рис. 6. Синдром полости в легком, инфильтративный туберкулез в верхней доле правого легкого в фазе распада, множественные очаги отсева в прилежащей легочной ткани

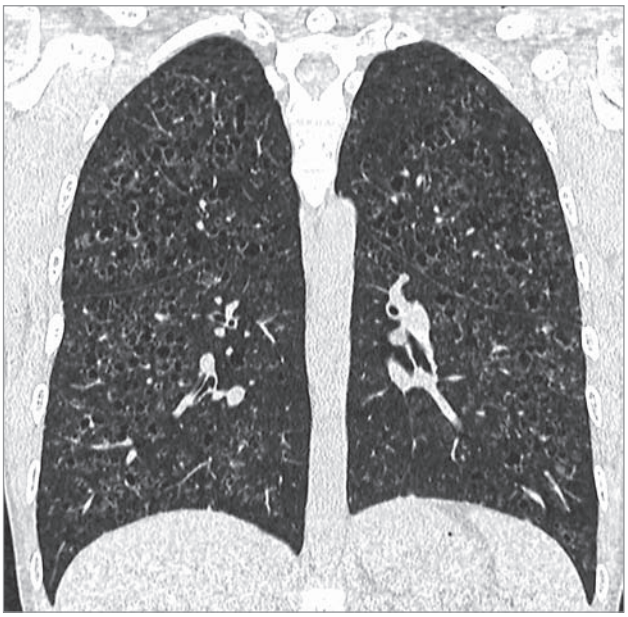


Рис. 7. Множественные тонкостенные кисты в легких при компьютерной томографии высокого разрешения, лангерганскоклеточный гистиоцитоз с типичным распределением изменений в верхних и средних легочных зонах

распада при инфекционных заболеваниях (абсцесс, микобактериальная инфекция, инвазивный или бронхогенный микоз, паразитарные инфекции), полостная форма рака легкого, кистозная форма аденокарциномы, воздушная киста легкого (пневматоцеле), эмфизематозная булла. Полости в легком могут имитировать внелегочные процессы, такие как эмпиема плевры, осумкованный пневмоторакс, диафрагмальная грыжа с выпадением полых органов брюшной полости. Дифференциальная диагностика осуществляется по особенностям стенок самой полости, состоянию дренирующих бронхов и дополнительным признакам патологии в окружающей легочной ткани.

Диффузные кистозные изменения в легких

В большей степени этот синдром патологии легких обнаруживается при КТВР. Множественные кисты в легких обычно выявляют при КТ, поскольку на рентгенограммах такие изменения видны плохо или не видны вообще (рис. 7). Выделяют 3 основные группы заболеваний, приводящие к появлению многочисленных воздушных кист в легких (рис. 7). Наиболее частая причина – буллезная эмфизема и некоторые виды парасептальной эмфиземы. Вторая группа представлена интерстициальными заболеваниями легких, в т. ч. лангерганскоклеточным гистиоцитозом, лимфоцитарной интерстициальной пневмонией и совсем редкими болезнями. Третья группа включает опухолевые заболевания, такие как лимфангиолейомиоматоз и кистозная форма диссеминированной аденокарциномы.

Ограниченные очаговые диссеминации

Под этим синдромом понимают очаги в легких, распространяющиеся на 1–2 сегмента в каждом легком. Наиболее частыми причинами являются: внебольничная пневмония (бронхопневмония) любой этиологии, как бактериальная, так и вирусная; микобактериальные инфекции, как туберкулезные, так и нетуберкулезные; аспирация, в т. ч. желудочного содержимого. Другие заболевания встречаются крайне редко.

Диффузные очаговые диссеминации

Синдром диссеминации возникает при наличии множества очагов, размеры которых не превышают 1,5 см. По размерам выделяют следующие виды очагов: милиарные (> 2 мм), мелкие (3–5 мм), средние (5–8 мм) и крупные (8–15 мм). Основные болезни, дающие картину диссеминации, включают в себя внебольничную пневмонию любой этиологии, туберкулезные и нетуберкулезные микобактериальные инфекции, массивную аспирацию, в т. ч. желудочного содержимого, пневмокониозы (силикоз, антракоз и т. д.), метастазы злокачественных опухолей и большой спектр интерстициальных заболеваний легких.

Применение КТВР радикально изменило подход к дифференциальной диагностике легочных диссеминаций (рис. 8). Благодаря этой технологии стало возможным выделить 3 группы очагов в зависимости от их взаимоотношения с анатомическими структурами вторичной легочной дольки: 1) хаотичные, не связанные с элементами легочной дольки; 2) перилимфатические, расположенные по ходу легочного интерстиция; 3) центрилобулярные, расположенные вокруг внутридольковых артерий и бронхов/бронхиол или представляющие собой расширенные бронхиолы (значительно реже – артериолы). Такая дифференциация позволяет относительно быстро установить или предположить причину большинства диссеминаций.

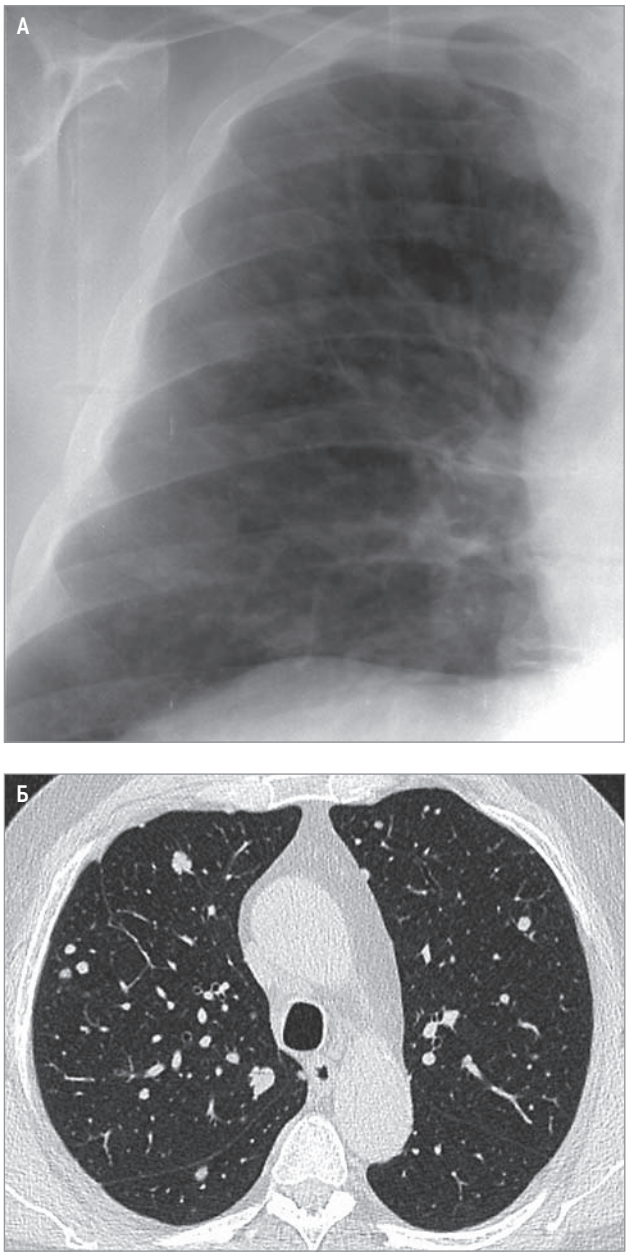


Рис. 8. Синдром очаговой диссеминации: А – картина при рентгенографии, множественные крупные очаги; Б – картина при компьютерной томографии, множественные крупные очаги в легких – метастазы рака почки

Патология легочного рисунка, ретикулярные изменения

Патология легочного рисунка, как и сам он, является скиалогическим понятием, которое применяется только по отношению к суммационному рентгенографическому изображению. Принято выделять несколько типов/вариантов данной патологии.

При **усилении легочного рисунка** (антоним – ослабление легочного рисунка) на рентгенограмме в наружной зоне легочных полей обнаруживаются сосудистые тени, которых в норме там быть не должно.

Ослабление легочного рисунка (антоним – усиление легочного рисунка) – это скиалогический феномен, при котором на снимках исчезает нормально ветвящаяся сеть сосудов. Сосудистые ветви, отходящие от корня легкого, становятся расплывчатыми, имеют нечеткие контуры или пропадают совсем, как бы растворяясь на общем фоне. Обычно при КТ в этом случае выявляют участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», на фоне которых ухудшается отображение сосудистого рисунка.

Обогащение легочного рисунка (антоним – обеднение легочного рисунка) представляет собой увеличение числа элементов рисунка на единице площади легочного поля.

Обеднение легочного рисунка (антоним – обогащение легочного рисунка) заключается в сокращении количества элементов на единице площади легочного поля или в уменьшении диаметра теней легочных сосудов, что приводит к увеличению расстояния между ними.

Деформация легочного рисунка представляет собой нарушение стройной дихотомической сосудистой картины, когда тени сосудов деформированы, извиты, обрываются, а также обнаруживаются дополнительные линейные (линии Керли) и/или кольцевидные (ретикулярные изменения) тени.

В повседневной рентгенологической практике чаще используется более краткая рубрикация: усиление, обеднение и деформация (за счет интерстициального компонента) легочного рисунка.

При КТ (КТВР) деформация легочного рисунка рассматривается в контексте ретикулярных изменений, которые представляют собой сетчатые ячеистые структуры 2 типов. Крупные ячейки размером 10–20 мм образованы утолщенными междольковыми перегородками или септальными линиями. Обычно они возникают при гидростатическом отеке легкого и лимфогенном карциноматозе. Мелкие ячейки размером до 10 мм образованы утолщенными внутридольковыми перегородками. Такие изменения неспецифичны, чаще их наблюдают при интерстициальной пневмонии и гиперчувствительном пневмоните. Также мелкие ячейки в качестве дополнительного признака сопровождают всевозможные ВРКТ-синдромы патологии легких.

Патология корня легкого

Этот синдром предполагает 1- или 2-стороннее изменение положения, размеров, формы, структуры, интенсивности и контуров корня (рис. 9). Основные заболевания, создающие картину данного синдрома, включают увеличение лимфатических узлов при воспалительных заболеваниях и новообразованиях, патологическое образование в корне легкого при новообразованиях, пневмокониозы, легочный саркоидоз, лимфогранулематоз, лимфосаркома, метастатическое поражение бронхопульмональных лимфоузлов, венозный застой в легких, легочная артериальная гипертензия, отеки легких.

При уменьшении корня легкого 1-стороннее поражение характерно для аплазии и агенезии отдельных долей, при увеличении – для центрального рака легкого, лимфосаркомы и туберкулезного бронхоаденита

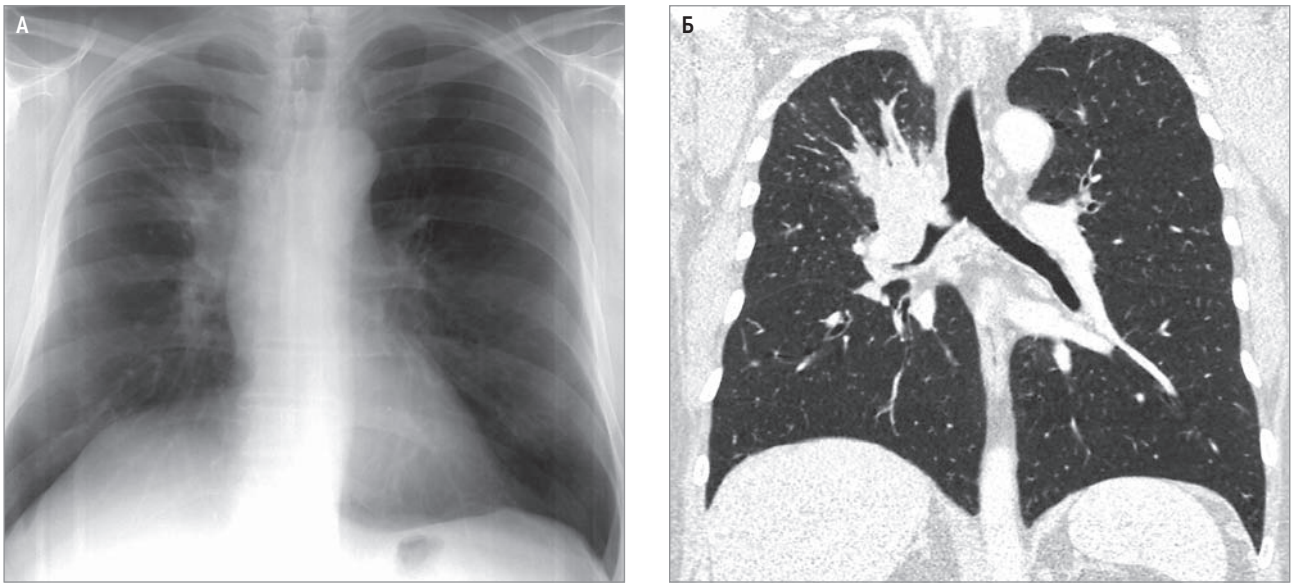


Рис. 9. Синдром патологии корня легкого: А – опухоль в корне правого легкого, аденокарцинома; Б – полная обтурация бронха верхней доли правого легкого патологическим образованием с уменьшением ее объема

(хотя при последней патологии поражение может быть и 2-сторонним). Для всех остальных заболеваний, приведенных выше, типично 2-стороннее поражение.

Диффузное повышение воздушности легочной ткани

Под этим синдромом подразумевают наличие повышенной прозрачности легочного поля в размере ⩾ 1 доли (рис. 10). Патологическое просветление наблюдается при врожденной лобарной эмфиземе, гипоплазии ветви легочной артерии, гигантской воздушной кисте, вентильном бронхостенозе, хроническом бронхите, эмфиземе легких, бронхиальной астме (БА), компенсаторном вздутии легкого, пневмотораксе, подкожной и межмышечной эмфиземе.

Локальное повышение воздушности легочной ткани

При врожденной лобарной эмфиземе, гигантской воздушной кисте, гипоплазии легочной артерии, вентильной закупорке бронха, пневмотораксе и компенсаторном гиперпневматозе наблюдается 1-стороннее просветление (рис. 11, 12). В случае хронического бронхита, эмфиземы легких и БА чаще выявляют 2-стороннее повышение воздушности.

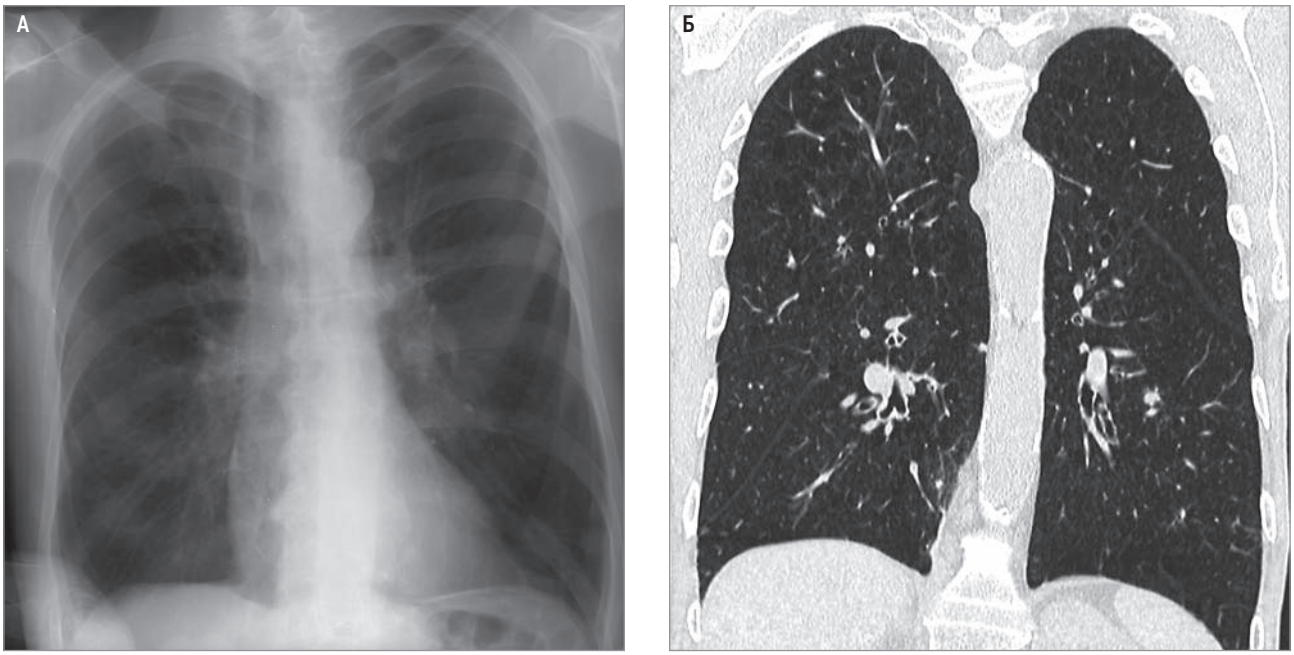


Рис. 10. Синдром диффузного повышения воздушности легких при хронической обструктивной болезни легких: А – по данным рентгенографии; Б – по данным компьютерной томографии высокого разрешения

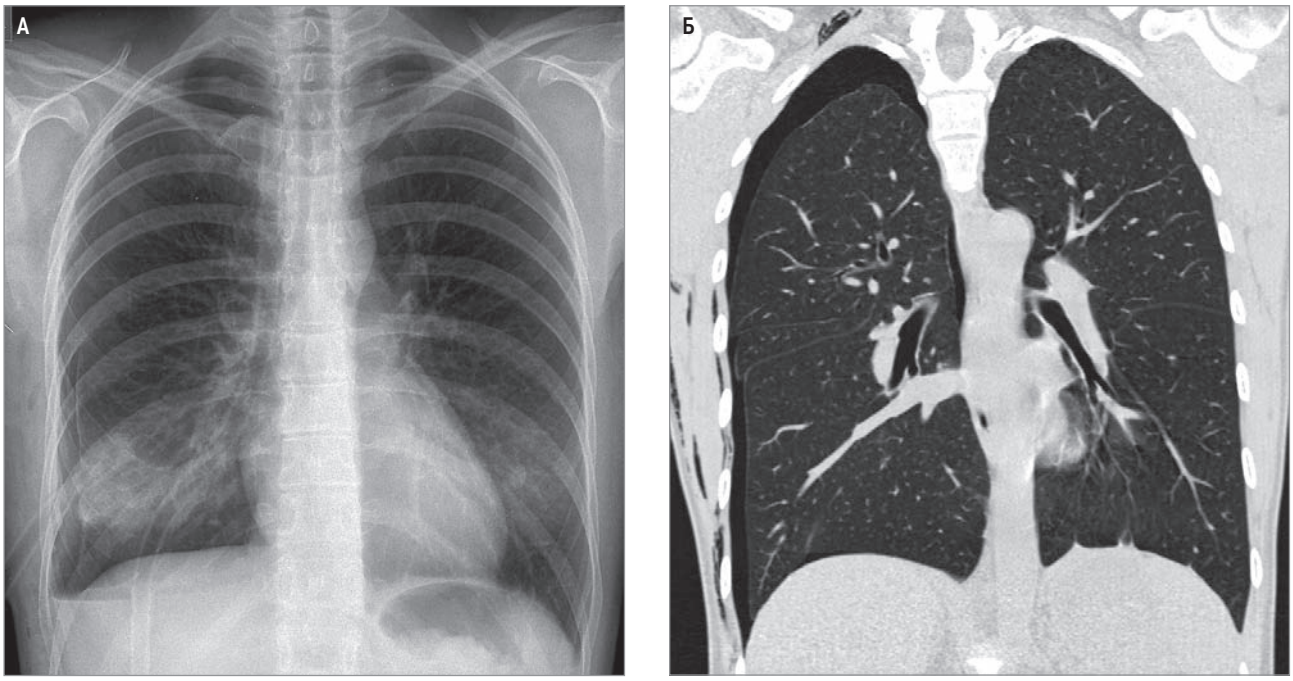


Рис. 11. Синдром локального просветления: А – спонтанный пневмоторакс при рентгенографии, состояние после дренирования правой плевральной полости; Б – спонтанный пневмоторакс при компьютерной томографии высокого разрешения

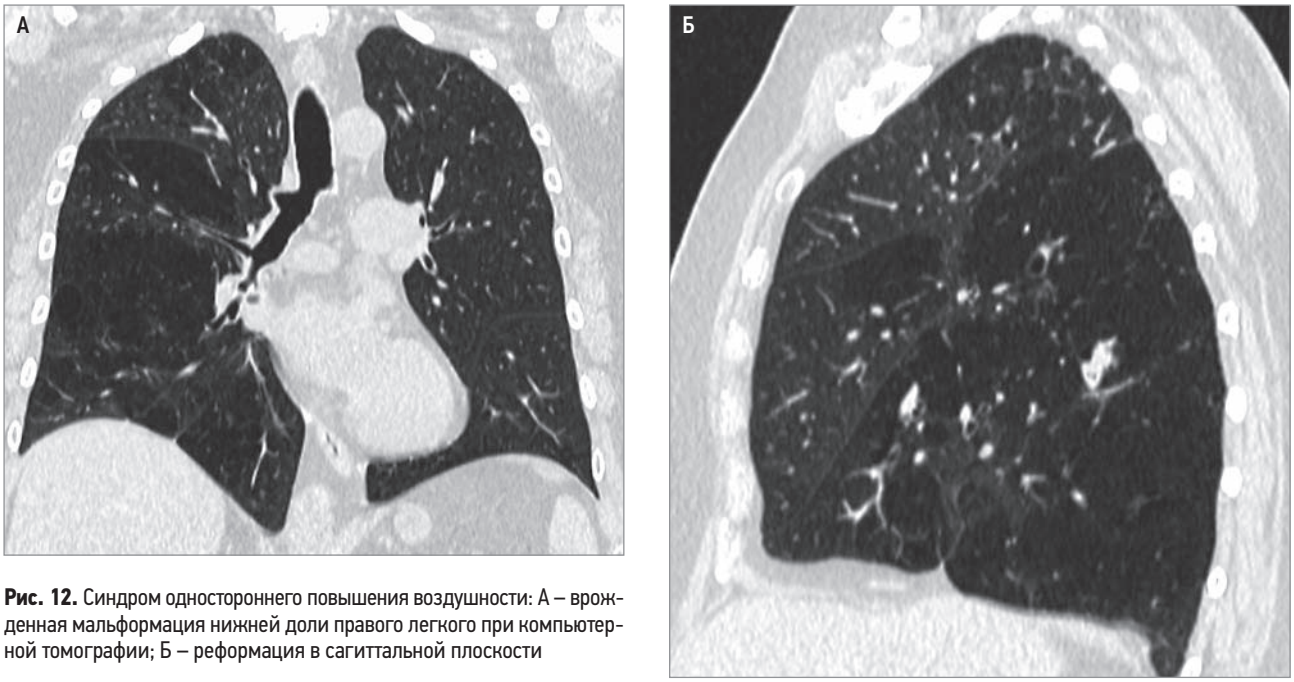


Рис. 12. Синдром одностороннего повышения воздушности: А – врожденная мальформация нижней доли правого легкого при компьютерной томографии; Б – реформация в сагиттальной плоскости

Заключение

В целом выделение рентгенографических и КТ синдромов патологии легких способствует более точному и быстрому определению характера патологии, возможности перейти от угадывания вероятного заболевания к алгоритмической диагностике. Навыки применения алгоритмов дифференциальной диагностики отдельных рентгенологических синдромов помогают выявить небольшое количество наиболее вероятных в данной клинической ситуации заболеваний и патологических состояний и на этом основании правильно определить дальнейшую диагностическую тактику.

Информация об авторе

Тюрин Игорь Евгеньевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 324-71-44; e-mail: igortyurin@gmail.com (SPIN-code: 6499-2398, ORCID: *https://orcid.org/0000-0003-3931-1431*).

Научное издание

РЕСПИРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА
Руководство

Под редакцией академика РАН *А.Г. Чучалина*

Издание третье, дополненное и переработанное

Том 1

Главный редактор – *А.Г. Чучалин*
Руководитель проекта – *Д.Г. Солдатов*
Дизайн и верстка – *А.С. Резниченко*
Корректор – *О.В. Дергачева*
Перевод – *Е.П. Чашникова*
Выпускающий редактор – *О.В. Дергачева*

ООО «ПульмоМедиа»
121087, Россия, Москва, ул. Барклая, д. 6, стр. 5, помещ. 8н
russianpulmonology.ru

Подписано в печать 30.04.2024. Формат 60×90 $^{1}/_{8}$.
Гарнитура Newton. Усл. печ. л. 83,5.

ISBN 978-5-6048754-9-0

