

© ЧУЧАЛИН А.Г., 1998

УДК 616.233-002.2

А.Г. Чучалин

ЭМФИЗЕМА

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Эмфизема является хроническим прогрессирующим заболеванием, которое относительно часто приводит к инвалидности. Считается, что в общей популяции больные с симптомами эмфиземы встречаются более чем в 4%, а по данным аутопсий она регистрируется у умерших мужчин в 60% и женщин в 30%. Данная форма легочной патологии нарастает с возрастом и после 60 лет является одной из ведущих клинических проблем.

Эмфизема относится к группе болезней человека, которые определены как хронические обструктивные легочные заболевания. В эту группу легочной патологии, помимо эмфиземы, включены бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь. В клинической практике часто возникают трудности в дифференциальной диагностике хронического обструктивного бронхита и эмфиземы, поэтому хроническая обструктивная болезнь легких трактуется или как вариант эмфизематозный, или как бронхитический. В противоположность клинико-функциональному определению бронхита эмфизема, по рекомендации Европейского респираторного общества, рассматривается с патологоанатомических позиций как деструктивный процесс эластического остова легочной ткани. Однако следует подчеркнуть, что подобный подход в определении эмфиземы не подменяет этиологических, клинических и рентгенологических особенностей этой легочной патологии.

Многие авторы подчеркивают несовершенство в подобном определении эмфиземы и всегда его сопровождают пояснениями, уточняющими смысл патологической деструкции эластических волокон легочной ткани. Известно, что воздухопроводящие пути принципиально делятся на две категории: бронхи и бронхиолы. Дистальный отдел дыхательных путей представлен терминальными бронхиолами, входящими в состав ацинуса, на поверхности альвеол которых происходит газообмен. Эмфизема определяется как абнормальное увеличение или всех составляющих частей ацинуса, или же определенной его анатомической части. Абнормальное увеличение ацинуса наступает вследствие деструкции респираторной ткани. Гипервоздушность дыхательных путей может появляться у

человека при энергичном разговоре, интенсивной физической нагрузке, холодом воздействием на дыхательные пути, однако увеличение воздушного пространства не рассматривается как эмфизема. Обратимый характер гипервоздушности носит и при приступе бронхиальной астмы, но она регрессирует вместе с исчезновением признаков обострения астмы. Клиницисты, описывая клиническую картину гипервоздушных легких, иногда пользуются термином викарная эмфизема.

Таким образом, для эмфиземы характерен деструктивный процесс эластических волокон легочной ткани и необратимость этих анатомических изменений.

В литературе обсуждается вопрос о роли возраста и пола в развитии эмфиземы. Действительно, в старших возрастных группах, особенно после 60 лет, эмфизема встречается значительно чаще, чем в более молодые годы. Однако следует указать, что наиболее агрессивными факторами риска в развитии эмфиземы являются стаж курения, профессиональные вредности и перенесенные человеком инфекционные заболевания дыхательных путей, длительный прием определенных лекарственных средств (стероидные гормональные препараты и другие). Если сопоставить и сравнить силу каждого из факторов риска в развитии эмфиземы у человека, то окажется, что возраст и пол занимают последние места. Выделяют определенную форму синильной эмфиземы и связывают ее с очень преклонным возрастом и целым рядом сопутствующих заболеваний.

На протяжении последних трех десятилетий активно обсуждается проблема генетической предрасположенности к эмфиземе. В 1965 г. *Eriksson* описал дефицит α_1 -антитрипсина и этот генетический феномен стал предметом интенсивных исследований по установлению его роли в возникновении и течении эмфиземы легких. Современная молекулярно-биологическая концепция исходит из дисбаланса в системе протеолиз—антипротеолиз. α_1 -антитрипсин является основным ингибитором сериновых протеаз, к которым относятся трипсин, химотрипсин, нейтрофильная эластаза, тканевой калликреин, фактор Ха и плазминоген. Ген PI (*proteinase inhibitor*) расположен на длинном плече хромосомы 14 (14q31—32), продуктом данного

гена и является гликопротеин α_1 -антитрипсин. В двух типах клеток экспрессируется ген PI (макрофаги и гепатоциты), с функцией последних связывают тканевую специфичность ингибитора. Природной биологической моделью ингибитора служит эластаза, что важно учитывать в патогенезе эмфиземы. Центральное место принадлежит миграции нейтрофилов в альвеолярное пространство, инфильтрации ими стенки бронха и высокой концентрации в жидкости бронхоальвеолярного лаважа нейтрофильной эластазы. *L.W. Heck et al.* (1985) установили, что 10^6 нейтрофилов содержат около 1—2 мкг эластазы и 2—4 мкг катепсина. Эти данные свидетельствуют о том, что протеолитическая активность бронхиального секрета значительно возрастает при воспалительных реакциях и для ее регуляции требуется возрастающая активность ингибиторов протеаз.

Наибольшую концентрацию α_1 -антитрипсина обнаруживают в сыворотке крови и около 10% от ее сывороточного уровня определяют на поверхности эпителиальных клеток дыхательных путей. Дефицит ингибитора связан или с напряженностью воспалительного процесса в дыхательных путях, или же имеет генетическую природу.

В настоящее время известно 75 аллелей гена PI; они подразделены на четыре группы: нормальные — для них характерны физиологические уровни концентрации в сыворотке крови α_1 -антитрипсина; дефицитные — уровень концентрации ингибитора снижается минимум до 65% от нормы; “нулевые” — в сыворотке ингибитор не определяется и, наконец, в сыворотке регистрируется нормальный уровень ингибитора, но его активность по отношению к эластазе снижена. Номенклатура PI аллелей основана на электрофоретической подвижности гликопротеида α_1 -антитрипсина: вариант “A” ближе расположен к аноду, наиболее часто встречаемый вариант “M” и катодный — обозначен “Z”. Основную долю генофонда (свыше 95%) составляют три подтипа нормального аллеля “M” — M1, M2, M3. Патология человека, ассоциированная с геном PI, приходится на дефицитные и “нулевые” аллели. Основными клиническими проявлениями дефицита α_1 -антитрипсина является эмфизема и ювенильный цирроз печени. Очерченные генетические случаи эмфиземы, иногда ее обозначают как эссенциальная, приходится на молодой возраст; эта форма часто сочетается с циррозом печени.

Однако описаны случаи, когда в пожилом возрасте выявляется тип ZZ при умеренных проявлениях эмфиземы. Уточненные данные по эпидемиологическому исследованию генетической предрасположенности к эмфиземе свидетельствуют, что в группе больных хроническими обструктивными заболеваниями легких она составляет от 2 до 5%. Основной патогенетический механизм, который лежит в основе возникновения патологического процесса, — низкая ингибирующая активность в легочных структурах нейтрофильной эластазы, что и приводит к протеолитической деструкции респираторной ткани и, в первую очередь, эластических волокон.

В литературе приводятся отдельные описания случаев сочетанной патологии: эмфиземы, цирроза печени и аневризм аорты, сосудов головного мозга. В постановочном плане обсуждается тема: может ли диффузное генерализованное поражение эластических волокон при генетических дефектах приводить к столь разнообразным клиническим проявлениям?

В 90-е годы внимание привлечен ген, кодирующий α_1 -антитрипсин (*Самильчук Е.И.*, 1977). Этот ингибитор также входит в группу серпинов, его ген расположен в 14-й хромосоме, в том же участке, как и родственный ему ген PI. Описано небольшое количество наблюдений с мутацией гена у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, но следует признать, что исследования только начались. Внимание заслуживает тот факт, что генетические изменения обнаружены у лиц пожилого возраста. В литературе стали появляться описания мультигенетических легочных заболеваний. Так, *Е.И. Самильчук и А.Г. Чучалин* описали наблюдение за молодым человеком, носителем гена муковисцидоза и эссенциальной эмфиземы (1993). Генетические аспекты хронических обструктивных легочных заболеваний вновь стали предметом активных научных исследований; в фокусе находятся гены, кодирующие синтез белка, связывающего витамин D, экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы, α_2 -макроглобулина, катепсина G, цитохромом P 450 A1. Наибольшее внимание, в связи с эмфиземой, привлекает ген экстрацеллюлярной супероксид дисмутазы, его продуктом является гликопротеид, сосредоточенный преимущественно в интерстициальной ткани; мутация гена установлена при генерализованной эмфиземе (*Sandford A.J. et al.*, 1997). С мутацией гена происходит нарушение связывающей способности гепарина, что оказывает влияние на репаративные процессы.

К началу 90-х годов сложилась патогенетическая схема эмфиземы легких. Деструкция эластических волокон легочной ткани наступала вследствие дисбаланса в системах протеолиз—антипротеолиз и оксиданты—антиоксиданты, что в конечном счете приводит к клиническим симптомам эмфиземы. Табачный дым курящего человека обладает выраженными оксидантными свойствами, поэтому и относится к одному из наиболее агрессивных факторов развития эмфиземы. Однако необходимо ответить на вопрос, почему только 10—15% курящих людей имеют признаки эмфиземы. *W. Timens et al.* (1997) выдвинули гипотезу о роли фибробластов и их дисфункции в развитии эмфиземы. Речь идет о взаимоотношении процесса повреждения и деструкции, с одной стороны, и с другой — процесса репарации. Таким образом, внимание сосредотачивается на функции фибробластов, играющих важную биологическую роль в процессе репарации легочной ткани. Для эмфиземы значение приобретает активность определенных молекул, входящих в состав матрикса; они синтезируются фибробластами и известны как протеогликаны.

Структуризация и реструктуризация легочной ткани осуществляются за счет интерстиция и его двух

главных компонентов: фибробластов и экстрацеллюлярного матрикса (ЭМ). ЭМ продуцируется фибробластами. Его биологическая роль состоит в связывании бронхов, сосудов, нервов, альвеол. Таким образом структурируется легочная ткань. Фибробласты подразделяются на субпопуляции и обладают уникальным фенотипированием; их функциональная специализация имеет органную и тканевую принадлежность. Эти клетки вступают во взаимодействие с клетками иммунной системы и ЭМ, что достигается посредством синтеза цитокинов.

Основными компонентами ЭМ являются коллаген и эластин. Первый и третий тип коллагена выполняют функцию стабилизатора интерстициальной ткани, четвертый тип входит в состав базальной мембраны. Эластин играет определяющую роль в формировании эластических свойств легочной ткани. Уникальными свойствами обладают протеогликаны, обеспечивая связь между различными молекулами ЭМ. Так, структурная связь между коллагеном и эластином обеспечивается протеогликаном декорином и сульфатом дерматана (*decorin and dermatan sulphate*); в базальной мембране связь между 4-м типом коллагена и ламинином обеспечивается протеогликаном — *heparansulphate*. Роль протеогликанов состоит в их влиянии на функциональную активность рецепторов на поверхности клеток и участии в регулировании процессов репарации. Ранняя фаза репарации при повреждении легочных структур связана с активацией пролиферации фибробластов; следующим этапом является миграция лейкоцитов в участок повреждения легочной ткани и деполаризация молекул ЭМ. В литературе продолжается дискуссия по вопросу миграции нейтрофилов и их активации в участке воспаления, биологические механизмы этих двух процессов различаются спектром цитокинов. Они синтезируются в легких различными клетками: альвеолярными макрофагами, нейтрофилами, лимфоцитами, эпителиальными клетками и фибробластами. Основными цитокинами, вовлеченными в репаративный процесс, являются факторы роста тромбоцитов, фибробластов, колониестимулирующий фактор гранулоцитов — макрофагов. Депо цитокинов формируется в ЭМ и их высвобождение и участие в формировании биологического сигнала пролиферативной активности фибробластов происходит при повреждении легочных структур. Таким образом, структурные и функциональные особенности фибробластов и ЭМ обеспечивают тканевую гомеостаз (адекватный репаративный процесс). Деструкции эластических волокон еще недостаточно, чтобы сформировалась эмфизема, по всей видимости, абнормальные репаративные процессы играют важную роль в ее развитии.

Выше указывалось, что наиболее агрессивными факторами риска являются поллютанты окружающей среды, профессиональные вредности, курение и повторяющиеся респираторные инфекционные заболевания. Эмфизема в определенной степени является болезнью экологически обусловленной. Накоплен большой как экспериментальный, так и клинико-эпидемиологический материал, свидетельствующий о значительной

роли поллютантов в повреждении легочных структур, в формировании хронического воспалительного процесса дыхательных путей и появлении дисбаланса в системе протеолиз—антипротеолиз. Среди поллютантов наибольшая роль отводится диоксидам серы и азота (SO_2 и NO_2), основными продуцентами которых являются тепловые станции и транспорт. Ингаляционный путь проникновения диоксидов серы и азота приводит к повреждению мембран апикальной части эпителиальных клеток. Биологические сигналы этого повреждения приводят к выходу воспалительных медиаторов, лейкотриенов, происходит нарушение в системе оксиданты—антиоксиданты. Истощение антиоксидантной системы играет также важную патогенетическую роль в продолжающемся воспалении слизистой оболочки дыхательных путей. Другими факторами окружающей среды, которые приводят к развитию эмфиземы, является черный дым и озон. Повышенные концентрации озона связывают с использованием в быту фреона (холодильники, бытовые аэрозоли, дозирующие аэрозольные лекарственные средства, парфюмерия). В период жаркой погоды в атмосфере происходит фотохимическая реакция диоксида азота (продукт сгорания транспортного топлива) с ультрафиолетовым потоком, образующийся озон провоцирует воспалительные реакции слизистых дыхательных путей. С повышением озона в городах с интенсивным транспортом связывают обострение легочных и сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимо отметить, что пожилые люди более чувствительны к поллютантному воздействию и более тяжело переносят обострившиеся хронические заболевания. В литературе описаны эпидемии смертей, которые происходили вследствие высоких концентраций диоксидов в воздушном бассейне города. Такие эпидемии происходили в Англии (Лондон, 1948 и 1952 гг.), когда в течение двух недель умерли свыше 4000 человек; в Бельгии (1928 г.). В 50-е годы во многих странах Западной Европы наблюдались вспышки легочных заболеваний, наступавшие вследствие высоких концентраций поллютантов в окружающей среде. При всех описанных экологических легочных эпидемиях наиболее чувствительными оказались пожилые люди и маленькие дети.

Среди пожилых людей регистрировался высокий уровень смертельных исходов. Причины, которые могли бы объяснить такую высокую чувствительность пожилых людей и их органов дыхания к экологическим факторам, следует искать в длительном их воздействии на протяжении жизни человека, истощении систем защиты от повреждающего действия поллютантов и фона приобретенных хронических легочных заболеваний.

Курение является, пожалуй, одним из наиболее агрессивных факторов в развитии хронического obstructивного заболевания легких. Развитие эмфиземы связано с тем, что табачный дым вызывает миграцию нейтрофилов, включая терминальный отдел дыхательных путей. Проведены прямые исследования и с помощью бронхоальвеолярного лаважа был проведен подсчет количества нейтрофилов до и после курения.

Количество нейтрофилов возрастает на несколько порядков и вместе с ними повышается концентрация нейтрофильной эластазы. Другой повреждающий механизм при хроническом курении связан с накоплением в альвеолярных макрофагах элементов смолы табачного дыма. Альвеолярные макрофаги приобретают песочный цвет, что позволяет цитологам из большого многообразия патологических процессов у человека выделить макрофаги курящего человека. Элиминация смолы из макрофагов затруднена, так как она не переваривается, и только персистирует от старого и гибнущего макрофага к молодой фагоцитирующей клетке.

Проведено большое количество эпидемиологических исследований, которые свидетельствуют, что через 15—20 лет курения наступают легочные изменения как бронхитического, так и эмфизематозного характера. Введено понятие индекса курящего человека. Он выводится арифметическим подсчетом количества сигарет, которые выкуривает человек в день, умноженного на число двенадцать (число месяцев в году). Если индекс превышает число 200, т.е. число сигарет более 18 в сутки, то у человека непременно появляются легочные симптомы. Считается, что продолжительность жизни курящего человека в среднем на 10—15 лет меньше, чем у некурящего.

Курение в России является очень распространенным явлением. Проведены эпидемиологические исследования, которые выявили, что мужчины в возрасте 20—50 лет курят более чем в 70%, женщины в пределах 5—8%. Нужно отметить, что в сельских местностях курение еще больше распространено, особенно среди мужчин. Наибольший неблагоприятный эффект достигается при сочетании холодового и производственного факторов с курением. В одном из исследований Института пульмонологии, проведенном среди сталеваров Московского автомобильного завода, были выявлены признаки эмфиземы и бронхита более чем у 30% работающих. Возраст мужчин не превышал 45 лет. Однако на момент обследования практически ни один из них не предъявлял жалоб на органы дыхания. В этом кроется одна из сложностей при ранней диагностике эмфиземы. Человек длительное время субъективно не ощущает своей эмфизематозной болезни. В поле зрения врачей эти больные начинают попадать, когда болезнь приобретает инвалидизирующее течение и эмфизема сочетается с признаками хронической дыхательной недостаточности.

Среди других факторов риска указывается на роль алкоголя, большое значение имеют повторяющиеся эпизоды вирусной респираторной инфекции дыхательных путей.

У пожилых людей, у которых так часто выявляется эмфизема, сказывается кумулятивный эффект нескольких факторов риска на протяжении их жизни. Болезнь может приобретать стремительное развитие и проявиться прогрессирующей одышкой, особенно при такой форме легочной патологии, как облитерирующий бронхолит.

Thurlbeck and Churg (1995) достаточно подробно анализируют старые и новые данные патоморфологи-

ческой картины, характерной для эмфиземы. Морфометрические исследования по размерам входа в альвеолы свидетельствуют, что в 94% у здоровых их размер не превышал 10 мкм, в то время как при эмфиземе альвеолярные поры превышали размеры 20 мкм. Стенка альвеолы представлена гладкими мышцами сосудов, капилляры утончаются и заустевают. Эластические волокна находятся в стадии дегенерации.

Описываемые морфологические изменения нарастают с возрастом человека и, как считает *Thurlbeck*, являются визитной карточкой возраста человека. Дегенерация эластических волокон, заустевание капилляров, широкий вход в альвеолы приводят к потере поверхности активно функционирующих альвеол. Морфологически измененные альвеолы могут сдавливаться эмфизематозно измененными, что в конечном счете играет важную роль в нарушении вентилиционной функции легких. В современной литературе введено понятие деструктивного индекса. Он определяется по трем параметрам: количество альвеол с разрушенной стенкой, кубоидальный эпителий, выстилающий альвеолы, и классические эмфизематозные деструктивные процессы, затрагивающие эластические волокна. У некурящих людей деструктивный индекс колеблется от 7 до 26%, в то время как у курящих он превышает 90%. Деструктивный индекс имеет большие величины при тяжелых формах эмфиземы и снижается при средней степени и легких проявлениях эмфизематозного процесса. В развитии эмфиземы также большая роль отводится потере соприкосновения альвеол с бронхиолами.

Анатомическая классификация эмфиземы основана на вовлечении ацинуса в патологический процесс; выделяют проксимальную ацинарную эмфизему, панацинарную, дистальную и иррегулярную (неправильную).

При проксимальной ацинарной эмфиземе респираторная бронхиола, представляющая собой проксимальную часть ацинуса, абnormally увеличена и деструктурирована. Описано две формы проксимальной ацинарной эмфиземы: центрилобулярная и эмфизема при пневмокониозе шахтеров. Для центрилобулярной формы проксимальной ацинарной эмфиземы характерны изменения в респираторной бронхиоле проксимальней ацинуса, что и создает эффект центрального расположения в дольке легкого. Необходимо подчеркнуть, что дистально расположенная легочная ткань интактна, если дегенеративный процесс не зашел далеко. Центрилобулярные эмфизематозные участки типично расположены больше в верхней доле, чем в нижней; передние и задние сегменты поражаются сильнее.

Для пневмокониоза шахтеров характерно сочетание как интерстициального фиброза легких, так и развития фокальных эмфизематозных участков. Выделение этой формы эмфиземы основано на нетипичном для эмфиземы фиброзном процессе и ее связью с поступлением в дыхательные пути минеральной пыли.

Панацинарная эмфизема описывалась под разными названиями: диффузная эмфизема, генерализованная

эмфизема, альвеолярная или везикулярная эмфизема; для нее характерно вовлечение в процесс ацинуса. При этом патологический процесс носит относительно единообразный характер.

Полагают, что первично в процесс вовлекаются альвеолярные ходы и мешочки, в последующем они увеличиваются в размерах и становятся плоскими, стирается грань между альвеолярным ходом и альвеолярным мешочком. Анатомическая локализация панацинарной эмфиземы большей частью приходится на нижние доли легких, особенно это характерно для тяжелого течения эмфиземы.

Дистальная ацинарная эмфизема характеризуется вовлечением в патологический процесс преимущественно альвеолярных ходов. Последняя анатомическая разновидность эмфиземы обозначается как иррегулярная (неправильная) и для нее характерно многообразие в увеличении ацинусов и их деструкции. Она часто сочетается с выраженным рубцовым процессом в легочной ткани, с чем и связывают иррегуляторный характер эмфиземы. Подобного рода патологический процесс наблюдается при гранулематозных легочных заболеваниях (туберкулез, саркоидоз, пневмокониоз, гистоплазмоз и эозинофильная гранулема).

Следует выделить особую форму эмфиземы, которая известна как буллезная форма. Под буллой понимается эмфизематозный участок легкого, превышающий в диаметре 1 см. Reid выделяет три типа булл. Первый тип булл возникает вне зависимости от распространенности эмфиземы. Она располагается субплеврально в верхних долях легких, имеет фиброзно измененную ткань входа в буллу. Второй и третий тип булл встречаются при распространенной эмфиземе и отличаются друг от друга тем, что второй тип характеризуется субплевральной локализацией, в то время как для третьего типа характерна произвольная локализация.

Laennec блестяще описал определенную форму эмфиземы, которая известна в настоящее время как пульмоногенная инстерстициальная эмфизема; исторически использовались другие термины: подкожная эмфизема, пневмомедиастинум, пневмоторакс и другие. Эта форма эмфиземы может встречаться у больных бронхиальной астмой и осложнять течение астматического состояния, при проведении искусственной и вспомогательной вентиляции легких, бронхоскопии, баротравме, постановке подключичного катетера.

Клиническая картина эмфиземы не имеет ярких патогномоничных признаков и это одна из причин, почему существует понятие хронических обструктивных заболеваний легких, объединяющее такие близкие заболевания, как обструктивный бронхит, бронхиальную астму и эмфизему.

Особенно схожа клиническая картина при обструктивном бронхите и эмфиземе. Однако существуют определенные различия, на которых можно строить дифференциальную диагностику; она в определенной степени оказывает влияние на программы лечения и прогноз болезни.

Основными критериями дифференциально-диагностического процесса являются клинические признаки

и данные, получаемые при проведении функциональных проб. В клинической картине доминируют одышка, кашель, отделяемая мокрота, изменение веса.

Одышка у больных с эмфиземой развивается исподволь и, как правило, начинает беспокоить человека на шестой-седьмой декаде жизни.

Пациенты редко сообщают о длительном кашле и мокроте, чаще эта информация приходит от членов семьи. Эмфизематозный характер одышки относится к определенному типу и в период обострения болезни при присоединяющемся кашле лицо приобретает розовый оттенок. В англоязычной литературе используется термин "*pink puffers*", тем самым подчеркивая особенности дыхательной недостаточности больных эмфиземой и противопоставляя их больным с хроническим бронхитом — "*blue bloaters*", имеется в виду диффузный синий цианоз или буквально — "синий цвет копченой сельди". Все авторы, которые касаются темы одышки у больных с эмфиземой, подчеркивают ее коварство: многие годы не проявляя заметных эпизодов, исподволь прогрессируя, она становится состоянием, угрожающим жизни больного человека.

Одышка, которая формируется при обструктивном бронхите, большей частью связана с переносимой инфекцией дыхательных путей. Известно, что бронхит функционально определяется как кашель, который беспокоит на протяжении трех месяцев в году в последние два года жизни больного человека; тем самым подчеркивается тесная связь при бронхите таких симптомов, как кашель и одышка.

У больных с эмфиземой мокрота всегда отделяется в скудном количестве и носит мукоидный характер. Необходимо учитывать, что при эмфиземе патологический процесс затрагивает терминальный отдел дыхательных путей, поэтому всегда количество отделяемой мокроты скудно. Второе, что касается мукоидного типа мокроты, при эмфиземе не доминирует бактериальный воспалительный процесс. Обострение бронхита всегда сопровождается усилением кашля, обильным отхождением мокроты и она носит гнойный характер. Конечно, большую роль в возникновении кашля и формировании характера мокроты играют возбудитель и степень его колонизации в слизистых дыхательных путей. В практических целях необходимо обращать внимание на появление непродуктивного кашля и прекращение отхождения мокроты. Эти симптомы свидетельствуют о тяжелом обострении обструктивной болезни легких: с одной стороны, респираторный инфекционный процесс, с другой — формирование синдрома утомления дыхательных мышц. В современных руководствах постоянно подчеркивается рекомендация избегать назначения седативных и, без надобности, противокашлевых препаратов, которые также могут способствовать стазу мокроты в просвете дыхательных путей, тем самым способствуя распространению инфекционного процесса дыхательных путей.

У больных с эмфиземой происходит значительная потеря массы тела. Они, как правило, субтильны, обращая на себя внимание большим дефицитом массы тела. Больные знают об этой стороне своей болезни

и часто избегают раздеваться в присутствии посторонних и даже врачей. Порой больные напоминают кахексичных людей и возникает небольшая техническая трудность при проведении перкуссии и аускультации. Изменения массы у больных с эмфиземой связаны с напряженной работой респираторных мышц, которая направлена на преодоление высокого сопротивления терминального отдела дыхательных путей. В прогнозе болезни большое значение придается функциональному состоянию респираторных мышц, и с появлением синдрома их утомления болезнь всегда прогрессирует, что мгновенно сказывается на усугублении признаков дыхательной недостаточности. В современных рекомендациях по ведению легочных больных обращается внимание на оценку группы мышц, участвующих в акте дыхания, появление признаков парадоксального дыхания, синхронное участие в респираторном цикле диафрагмы, мышц брюшного пресса, межкостальных верхнего плечевого пояса и шеи; желателен оценку производить в сидячем положении и в положении лежа. У больных с эмфиземой и выраженными изменениями грудной клетки и утомлением респираторных мышц горизонтальное положение вызывает напряженную работу диафрагмы и они порой вынуждены спать в сидячем положении.

У больных обструктивным бронхитом возникают приблизительно те же проблемы, особенно в период прогрессирующей дыхательной недостаточности. Однако для них не характерен высокий дефицит массы, как это уже выше описано, происходит у больных с эмфиземой легких.

Внешний осмотр, перкуссия и аускультация дают врачу возможность также получить целый ряд дифференциально-диагностических признаков. Грудная клетка у больных с эмфиземой цилиндрической формы, легочный звук над всей поверхностью носит коробочный оттенок. Нижние границы легких опущены на одно-два ребра, верхушки легких выступают над ключицами; при аускультации дыхание резко ослаблено, появление хрипов не характерно для эмфиземы и их скудное количество может появиться при проведении кашлевой пробы или же как трахеальный звук на высоте форсированного выдоха. У больных хроническим обструктивным бронхитом клиническая картина в целом напоминает вышеописанную.

Однако появление хрипов, их увеличение в горизонтальном положении, разнотональность при форсированном выдохе и при проведении кашлевой пробы различают эти две формы обструктивной легочной патологии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы также отмечаются различительные признаки. Так, формирование *cor pulmonale* более характерно для больных хроническим обструктивным бронхитом, в то время как у больных с эмфиземой эти изменения если развиваются, то они характерны уже для терминальной стадии болезни. Следует подчеркнуть сложность аускультации сердца у больных обструктивными заболеваниями легких; сердечные тоны из-за эмфиземы выслушиваются с трудом, настолько они приглушены, аускультацию рекомендуют проводить в эпигастраль-

ном углу, где визуально определяется возбужденная работа гипертрофированных правых отделов сердца.

Рентгенологические исследования органов грудной клетки имеют большое значение в диагностике эмфиземы легких, так как выявляют характерные для нее признаки. Всегда обращается внимание на низкое расположение купола диафрагмы и ее уплощение. Если проводить функциональные пробы, то можно обнаружить, что экскурсия диафрагмы заметно снижена. Эти изменения коррелируют с повышенной воздушностью легочных полей и увеличением ретростерального пространства (признак Соколова); сердечная тень сужена и вытянута, иногда используют образное выражение — «капельное сердце»; легочные поля обеднены сосудистыми тенями, они от корня легких приобретают нитеобразный характер и их тени исчезают к периферии легочных полей. Усиление легочного рисунка более характерно для участков буллезной эмфиземы. Компьютерная томография обеспечивает важной диагностической информацией, подтверждая гипервоздушность, обеднение легочных полей сосудистым рисунком, и более четко выявляет буллы, их локализацию и размеры. Эмфизематозные легкие выявляют большие нарушения в соотношении вентиляции и перфузии, что исследуется с помощью радиоизотопной техники. У больных хроническим обструктивным бронхитом при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки выявляются вышеописанные изменения. Однако обращает на себя внимание высокая плотность стенки бронхов, инфильтрация по ходу их протяженности, то есть выявляется целый ряд признаков, характеризующих воспалительный процесс в бронхиальном дереве.

В постановке диагноза хронической обструктивной болезни легких большая роль отводится исследованию функции дыхания. Для эмфиземы наиболее характерными функциональными признаками являются: снижение эластических свойств легких, коллапс дистального отдела дыхательных путей, увеличение резистентности дыхательных путей, выявляемые с помощью общей плетизмографии, увеличение мертвого пространства. Скоростные показатели кривой поток-объем изменены, но они более характерны для обструктивного бронхита. В современной пульмонологии распространены ингаляционные тесты с бронходилататорами. Они позволяют оценить обратимый и необратимый характер обструктивных нарушений. У больных с эмфиземой обструкция носит стойкий необратимый характер, в то время как у больных обструктивным бронхитом отмечается частичный бронходилатирующий ответ. В этих двух группах выявляется разница в диффузионной способности легких, которая нарушена в большей степени у больных с эмфиземой. Этими изменениями можно объяснить тот факт, почему у больных с эмфиземой раньше наступают гипоксемические расстройства. У больных обструктивным бронхитом отмечается раннее стойкое повышение давления в системе легочной артерии, что оказывает влияние на появление характерного синего цианоза у этой группы больных, в то время как у больных с эмфизе-

мой давление в легочной артерии длительное время сохраняется на нормальном уровне или повышается при физической нагрузке.

С развитием гипоксемии у больных обструктивными легочными заболеваниями формируется полицитемический синдром, для которого характерны повышение числа эритроцитов, высокий гемоглобин, низкая скорость оседания эритроцитов и повышенная вязкость крови. Эритроцитоз и гипервязкость крови усугубляют гипоксемические расстройства, и с их появлением нарастают признаки дыхательной недостаточности. В этот период цианоз приобретает характерный фиолетовый оттенок слизистых, кончика носа, конечностей. Описанные изменения более свойственны больным, страдающим хроническим обструктивным бронхитом.

Необходимым обследованием этих групп больных являются измерение напряжения кислорода в артериальной крови. Следует выделять особую группу тех больных, у которых напряжение кислорода в артерии ниже 60 мм рт.ст., то есть это признак терминальной дыхательной недостаточности. Им показана длительная, более 12—15 часов в сутки, терапия кислородом. Следует также выделить больных, у которых повышенное напряжение CO_2 в артериальной крови, — гиперкапническая группа больных, они не требуют срочных лечебных мероприятий. С гиперкапнией связывают обострение дыхательной недостаточности и появление синдрома утомления респираторных мышц. Необходимо мониторировать газы крови с тем, чтобы правильно строить программу лечения и определять прогноз.

В современной медицинской практике широкое распространение получает концепция биомаркеров болезней. Биомаркерами эмфиземы является высокая эпидемиологическая распространенность, особенно в старших возрастных группах (пожилые люди); факторами риска являются курение, поллютанты внешней и внутренней среды обитания человека, профессиональные вредности (шахтеры, сталевары, текстильное производство, строительные работы — для пожилых в анамнезе), генетическая предрасположенность, связанная с появлением генов, нарушающих синтез ингибиторов протеаз (теория эмфиземы протеолиз—антипротеолиз), рентгенологические признаки гипервоздушных легочных полей, их обеднение сосудистым рисунком, плоский купол диафрагмы низко расположен, вентиляционные расстройства обусловлены снижением эластических свойств легочной ткани, повышением общего сопротивления дыхательных путей, высокими показателями остаточного объема, мертвого пространства и минимальной эффективностью бронхорасширяющих средств. Конечно, появление определенных симптомов заставляет выделить больных в разные группы: буллезная эмфизема, интерстициальная эмфизема, генетическая эссенциальная эмфизема, наконец, болезни легких курящего человека, профессиональные легочные заболевания. В клинической практике сохраняется значительная группа больных, которые трактуются как больные хронической обструктивной болезнью легких. У этой категории больных трудно провести

разграничение ведущих патологических процессов или связанных с обструктивным бронхитом, или же с развитием эмфиземы. В этом плане особую трудность составляют больные с облитерирующим бронхиолитом.

Специфических лечебных программ при эмфиземе легких не проводится и они существенно не отличаются от тех, которые рекомендуются в группе больных хроническими обструктивными болезнями органов дыхания. Однако следует указать на то, что более 10 лет назад были сделаны попытки внедрить заместительную терапию человеческим α_1 -антитрипсином, но это осталось на уровне преклинических лечебных программ и в настоящее время широко в клинической практике не применяется. Манипуляции в системе протеолиз—антипротеолиз сводятся к назначению секретолитических, антиоксидантных средств и витаминов. Ни одно из этих назначений не имеет прямого влияния на систему протеолиза. Большое внимание уделяется длительному назначению ацетилцистеина, так как он обладает свойствами снижать продукцию свободных радикалов, регулирует образование секрета и обладает свойствами комплексанта.

В лечебной программе больных эмфиземой легких на первое место должны выходить общие мероприятия, повышающие качество жизни больных. Большое значение придается отказу от курения. Современные исследования по болезням курящего человека обнаруживают крайне низкую активность врачей в помощи курящим больным; формальный вопрос о курении врачи ставят перед больным менее чем в 50%, а предлагают программы лечения и того реже — в 5—8%. Для успешного лечения больных эмфиземой позиция врача играет центральную роль. Однако и обращение больных, и их активное выявление ставит перед фактом, что профилактические программы не играют уже столь эффективной роли, которую они могли сыграть несколько лет тому назад.

Медикаментозная программа включает назначение бронхорасширяющих средств, антихолинергических препаратов, теофиллинов и кортикостероидов. Назначение первых двух групп (β_2 -агонистов и антихолинергических препаратов) больше показано для лечения больных обструктивным бронхитом, чем для больных с эмфиземой легких. В клинической практике эти препараты, особенно β_2 -агонисты, часто назначаются из-за сопутствующего характера легочного заболевания. В последние годы стали делать акцент на пролонгированные β_2 -агонисты (сальметерол, формотерол) и комбинированные β_2 -агонисты в сочетании с антихолинергическим препаратом (фенетерол+ипратропиум бромид). Для пожилых пациентов это следует учитывать, так как у них более выражен кардиотоксический, естественно, нежелательный эффект.

Предпочтение следует отдавать теофиллинам. Однако у пожилых людей могут рано проявиться аритмические свойства теофиллина. Низкий эффект теофиллинов наблюдается при снижении FEV за одну сек. ниже 1,5 л. Предпочтение отдают пролонгированным теофиллинам, которые позволяют создавать концентрацию в крови не выше 15 г/л. Показанием

к назначению теофиллинов служит нарушение вентиляции и перфузии, что так характерно для больных с эмфиземой.

Противоречивы показания к назначению кортикостероидов; более чем 20% больных с обструктивными заболеваниями легких не отвечают положительно на терапию. Необходимо учитывать миопатическое действие кортикостероидов, которое крайне нежелательно у больных с эмфиземой. Показанием служит острое прогрессирование болезни, которое не удается приостановить с помощью других медикаментозных программ. Обычно рекомендуют назначать преднизолон в дозе 15—20 мг с оценкой эффективности в ближайшие три-четыре дня. При эмфиземе у человека развивается остеопороз, который может усугубляться назначением кортикостероидов. Для лечения остеопороза рекомендуются витаминные препараты и особенно витамин D₃, в более тяжелых случаях показана курсовая терапия кальцитонином. У всех больных с эмфиземой показаны физические программы, особенно массаж грудной клетки, дыхательная гимнастика и обучение больного кинезитерапии.

В течении эмфиземы могут развиваться осложнения, которые потребуют проведения специальных лечебных мероприятий. Пневмоторакс — одно из наиболее тяжелых осложнений, угрожающее жизни больного

человека. При развитии пневмоторакса показаны противокашлевые наркотические препараты и установка дренажной трубки, подсоединение ее к цилиндру с водой, в котором создано отрицательное давление 30 см вод. ст. Развитие современной торакоскопической техники позволяет чаще прибегать к лечению эндохиргическими методами буллезной эмфиземы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Самельчук Е.И.* Роль наследственных факторов в возникновении хронических легочных заболеваний: Дис. ... д-ра.— М., 1997.
2. *Bennet C., Plum F.* Textbook of Medicine.— Washington, 1996.
3. *Heck L.W., Darby W.L., Hunter F.A., Bhowan A., Miller E.J., Bennet J.C.* Isolation, characterization, amino — terminal amino acid sequence analysis of human neutrophil elastase from normal donors // *Anal. Biochem.*— 1985.— Vol.149.— P.153—162.
4. *Samilchuk E.I., Chuchalin A.G.* Mis-sense mutation of α_1 -antichymotrypsin and COPD // *Lancet.*— 1993.— Vol.342.— P.624.
5. *Sandford A.J., Weir T.D., Pare P.Dp.* Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.*— 1997.— Vol.10.— P.1380—1391.
6. *Thurlbeck W., Chung A.* Pathology of the Lung.— Washington, 1995.
7. *Timens W., Coers W., van Straaten J.F.M., Postma D.M.* Extracellular matrix and inflammation: a role for fibroblast-mediated defective tissue repair in the pathogenesis of emphysema? // *Eur. Respir. Rev.*— 1997.— Vol.43.— P.119—123.

Поступила 25.02.98.