

УДК: 616.24-007.63-08

Эмфизема лёгких и аспекты её лечения

В.В. Килесса, Н.В. Жукова, М.Г. Шкадова

Emphysema and aspects of its treatment

V. Kilessa, M. Shkadova, N. Zhukova

*ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», Симферополь***Ключевые слова:** эмфизема легких, фибробласты, ингаляционные глюкокортикоиды

«... старение организма начинается с соединительной ткани.

Организм имеет возраст своей соединительной ткани».

А.А. Богомолец А.А. (1939 г).

Термин эмфизема легких (от др.-греч. ἐμφυσάω — надуваю, раздуваю, разбухаю) впервые использован в 1661 году Rober Lovel для обозначения «опухли ран». По-видимому, речь шла об анаэробной инфекции. Применительно к лёгким термин «эмфизема легких» использовал R.Laenes в 1819 году, а в последующем (1826, 1834 гг.) представлял описание заболевания как диффузное постоянное и везикулярное раздувание легких, приводящее к необратимым изменениям. По R.Laenes. заболевание связано с обструкцией мелких бронхов. В 1861 г.С.von Rokitansky выделил старческую эмфизему лёгких как отдельную нозологическую форму. В 1887 г. С.П. Боткин описал острое обратимое вздутие легких.

В 1962 г. на конгрессе Американского торакального общества было принято следующее определение: «Эмфизема легких – анатомическая альтерация легких, характеризующаяся патологическим расширением воздушных пространств, расположенных дистальнее терминальных бронхиол и сопровождающаяся деструктивными изменениями альвеолярных стенок (7).

Диагноз «эмфизема легких» – это прежде всего морфологический диагноз. Так, если в популяции

клинические симптомы встречаются у 4% больных, то по данным аутопсии – порядка 60% мужчин и 30% женщин, при этом эмфизема может носить ограниченный характер (2, 8).

Воззрения на этиопатогенез эмфиземы лёгких достаточно многообразны, но максимально близко приближено к морфогенезу эмфиземы мнение Timens W.et al (1997 г.) согласно которому, дисфункция фибробластов предопределяет развитие болезни. Трудно оспаривать это мнение, потому что именно на фибробластах и «продуктах» их деятельности, коллагеновых, эластических, ретикулярных волокнах, основном веществе соединительной ткани как в количественном, так и в качественном отношении фокусируются факторы развития эмфиземы легких.

В конечном итоге «эмфизема легких» это несоответствие между необходимостью в «должной» соединительной ткани и возможностью соединительной ткани в «должном самообновлении».

Рассматривая как бы «бесфакторную» сенильную

¹95006, Украина, Симферополь, Крым, бульв. Ленина 5/7, e-mail office@csmu.strace.net

эмфизему лёгких, тем не менее наталкиваемся на комплекс проблем. Во-первых – «предел» (9) 50-ти делений фибробластов, что при самых благоприятных условиях у человека займет порядка 100 лет. Но ещё и до достижения «предела» в постнатальном периоде синтез коллагена и основного вещества соединительной ткани снижается по мере увеличения возраста (3). Достаточно трудно предположить, что «качество» фибробластов будет идентично как при первом их митозе, так и при предпоследнем. В первую очередь – «внутренние мутации», связанные с эволюционным движением генома, во-вторую очередь, внешние воздействия, фенотипические, что в совокупности будет отражаться на «количественных» и «качественных» параметрах функционирующих фибробластов. Большое число вирусов оказывают цитопатогенетическое действие на фибробласты. Это респираторный синцитиальный вирус, аденовирусы типов 2, 12; Коксаки А13, А9; ЕСНО 9, 21; 11, 20, 22, 28; парагрипп 3 типа и др. (9). Как известно, вирусоносительство с одной стороны обеспечивает некий уровень активности противовирусного иммунитета, а ослабление его, по различным причинам будет знаменовать всплеск вирусной активности с развитием островоспалительных изменений. Это положение вытекает из следующих данных. У больных хроническим обструктивным заболеванием лёгких в фазу ремиссии респираторный синцитиальный вирус выделен у 57,75% больных и у 79,4% больных в фазу обострения. В целом же, различные «респираторные» вирусы обнаруживаются у 83,35% больных в фазу ремиссии и у 94,1% больных в стадию обострения (7). Более того, у авторов данной статьи сложилось мнение, что дебют хронического обструктивного заболевания обусловлен острой респираторной вирусной инфекцией.

В настоящее время совершенно недооценена роль *Pneumocystis carinii* в генезе хронической лёгочной патологии. Известно, что *P. carinii* может вызывать острый обструктивный бронхит, а в дальнейшем рецидивирующий бронхит. Антипневмоцистные антитела обнаруживаются у 70-80% взрослого населения. Непосредственно фиброгенные и всевозможные пылевые частицы, в том числе и органические, размерами 1-3 мкм вызывают закономерную реакцию соединительной ткани (5).

Соединительная ткань – это комплекс структур, включающий в себя клеточные элементы – фибробласты, фиброкласты, гладкие мышцы, макрофаги, лимфоциты, тучные клетки; межклеточное вещество соединительной ткани – основное вещество и располагающиеся в нем коллагеновые, эластические и ретикулярные волокна. Но, собственно соединительная ткань существует в условиях постоянного микроциркуляции, нервнотрофических воздействий (6). Заслуживает пристального внимания системная прогрессирующая редукция капиллярной сети при старении человека. Естественно, что на фоне данной системности есть ткани, или их участки, которые подвержены более быстрой

редукции капиллярной сети, в чем существенную роль играют локальные заболевания. Таким образом, развитие сенильной эмфиземы лёгких предопределено генетически детерминированными факторами старения, ускоряемых воздействием извне.

Как уже отмечалось выше, диагноз эмфизема лёгких – диагноз морфологический. Для сенильной эмфиземы характерно: «лёгкие немного уменьшены по весу за счет исчезновения волокнистых структур в альвеолярных перегородках и части капилляров малого круга. Этот процесс (старческая эмфизема) часто осложняется развитием эмфизематозных вздутий, особенно по краям лёгких... описываются связи сетей бронхиальных артерий с разветвлениями лёгочной артерии, развитием артерио-венозных соединений... уменьшается циркуляция крови в малом круге, снижается минутный объём сердца. Достаточно часто при сенильной эмфиземе развивается катар бронхиального дерева, в свою очередь ускоряющий развитие эмфиземы» (Давыдовский, 1966).

Эмфизема лёгких, в зависимости от отношения изменений к основной морфофункциональной единице лёгочной ткани – ацинусу, подразделяется на панацинарную, центриацинарную, периацинарную, иррегуляторную, буллезную.

При панацинарной эмфиземе более или менее весь ацинус «вздут». Этот тип характерен для гомозиготного дефицита α 1-ингибитора протеиназы. Эмфизема поражает все лёгкое.

При центриацинарной эмфиземе «вздут» центральный участок ацинуса, непосредственно прилежащий к бронхиоле. Центриацинарная эмфизема развивается у больных хроническим обструктивным заболеванием лёгких. Типичная же локализация эмфиземы – верхние отделы лёгких, иногда верхушечные сегменты нижних долей.

При периацинарной эмфиземе изменения происходят в периферических отделах ацинуса, прилежащих к межацинарным перегородкам. Иррегулярная (околорубцовая) эмфизема – такой вид, при котором трудно установить отношения к ацинусу; поражаются альвеолы, респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы и мешочки.

Буллезная эмфизема характеризуется образованием тонкостенных булл. Буллезная эмфизема с субплеврально расположенными буллами – яркое проявление хронического обструктивного заболевания лёгких, встречается буллезная эмфизема с множеством булл у больных эозинофильной гранулемой лёгких. Буллы могут быть признаком буллезной гипоплазии лёгкого.

Отдельно выделяют эмфизему лёгких при пневмокониозе, где фокальная эмфизема лёгких сочетается с пневмосклерозом (7). По Путову Н.В., Хлопотову Г.П. (1984) при значительно выраженном процессе морфологическая идентификация проблематична. Впрочем, разграничение эмфиземы по морфологическим признакам носит познавательный характер. Значение имеет механизм развития

болезни, который может подлежать коррекции.

Естественно, что органы дыхания достаточно открыты для многочисленных факторов, способных инициировать и поддерживать воспаление на минимальном уровне, которое способно в большей или меньшей степени ускорять «природную деграцию» соединительно-тканного каркаса легких.

Проблема заключается в поиске путей, если не реставрации соединительно-тканного каркаса, структур паренхимы легких, то по меньшей мере в максимально возможном замедлении этого процесса. С этой целью необходима реализация 5 аспектов:

1. Ликвидация бронхиальной обструкции
2. Максимально возможное устранение факторов альтерации собственно легочной ткани.
3. Улучшение капиллярного кровотока.
4. Метаболическое воздействие на ткань легкого
5. Улучшение нейротрофической функции (коррекция аспектов полинейропатии – сенильной, алкогольной, диабетической).

В монографии Соколова Е.И. и соавт. (2000) приведен перечень подходов и средств лечения эмфиземы легких, начиная от генной терапии и заканчивая хирургическим лечением диффузной вторичной обструктивной эмфиземы посредством уменьшения легочного объема. Не забыты контрикал, гордокс, аминокaproновая кислота, поливитамины и антиоксиданты. Но дело заключается в том, что необходимо пожизненное лечение.

В своё время Morrison H.M. et al (1984) показали, что пероральный прием преднизолона до 40 мг в сутки увеличивает ингибирующую способность α 1-ингибитора протеиназ в бронхиальном секрете. Ингаляции же будесонида у больных тяжелой эмфиземой, обусловленной дефицитом α 1-ингибитора протеиназ вызывает значительное клиническое улучшение и увеличение показателей функции внешнего дыхания (12).

Существующее мнение о том, что ингаляционные глюкокортикоиды не могут привести к кардинальным изменениям в бронхиальном дереве у больных хроническим обструктивным заболеванием легких нуждается в самом тщательном анализе. Морфологической основой заболевания является лимфоцитарная инфильтрация бронхиол и мелких бронхов, гиперплазия мышечных волокон, отек слизистой и подслизистой оболочек, а также гипертрофия слизеобразующих желез подслизистого слоя, гиперплазия слизеобразующих клеток Goblet в дистальных воздухоносных путях.

По мере течения заболевания гиперплазия бронхиальных желез сменяется их атрофией, а атрофические изменения слизистой оболочки мелких бронхов будут приводить к утрате морфологического субстрата болезни – клеток Goblet, с параллельным, а может быть более ранним развитием перибронхиального склероза, деформирующего бронхита и бронхиолита. Морфологические этапы болезни лишней раз убеждают нас в том, что ин-

галяционные глюкокортикоиды являются важнейшими средствами лечения ХОЗЛ, и естественно, их применение лишь на стадии выраженных и необратимых изменений бронхиального дерева не приведет к регрессу изменений. Применений ингаляционных глюкокортикоидов у больных бронхиальной астмой с одной стороны не вызывает проблемы, т.к. показанием к их назначению является не контролируемая бронхиальная астма (3 и более симптома в неделю). Но с другой стороны – какие симптомы следует принимать во внимание? Приступы удушья? Число ингаляций β 2-агониста?

Приступ удушья – это яркий симптом. Необходима диагностика «легкого» бронхоспазма и подбор дозы ингаляционного глюкокортикоида достаточной для устранения латентной бронхообструкции, ведь эмфизема лёгких у больных бронхиальной астмой это облигатный компонент патологии, лишь усиливающийся, что было в своё время охарактеризовано как «острое вздутие легких».

Наш многолетний опыт применения ингаляционного глюкокортикоида – флютиказона пропионата (500 мкг) в комбинации с сальметеролом (50 мкг) (препарата «Серетид»), позволил прийти к следующему заключению:

1. Эмфизема легких – необратимое морфологическое изменение паренхимы легких, задача же заключается в замедлении её прогрессии.
2. Раннее применение препарата при ХОЗЛ – способ замедления прогрессии болезни.
3. Применение препарата ингибирует прогрессию буллезной эмфиземы легких.
4. После буллэктомии, постоянное использование ингаляционного ГКС обязательно.
5. Улучшение функциональных параметров (ОФВ1, МОС 25-76%, ЖЕЛ) возникает в ответ на длительное применение препарата.
6. Фиброзные изменения в лёгких ингаляционным ГКС не индуцируются.
7. Сенильная эмфизема лёгких с явлениями бронхита – показание к применению иГКС.
8. Врожденная эмфизема легких, сопровождающаяся явлениями вторичного обструктивного бронхита – показание для назначения препарата.

То, ингаляционный ГКС, применяемый в постоянном режиме, на сегодняшний день выступает основным средством ингибции прогрессии эмфиземы легких.

Литература

1. Богомолец А.А. Задачи экспериментальной медицины в борьбе с преждевременным старением организма. В.кн. Старость.К., – 1939.- С.7-13.
- Инграм Р.Г. Хронический бронхит, эмфизема легких и бронхообструктивный синдром // Внутренние болезни: пер. С английского / Под ред. Е.Браунвальда и др. - Книга В.- М., 1995.- С.93-111.
- Никитин В.Н., Перский Е.Э., Утевская А.А. Возрастная и эволюционная биохимия коллагеновых структур. «Наукова думка».Киев. 1977.- 279 с.

Путев Н.В., Хлопотова Г.П. Эмфизема легких // Руководство по пульмонологии. А.1984.- С.200-215.

Сахарчук П.П., Ильницкий Р.Н. Воспалительные заболевания лёгких и плевры: дифференциальная диагностика и лечения.- К. Книга плюс, 2006.- 296 с.

Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. Москва. «Медицина».- 1981.- 312 с.

Соколов Е.И. Маев И.В., Бусарова Г.А. Эмфизема легких. ГОУ-ВУНМЦ МЗ РФ.- М.- 2000.- 428 с.

1. Чучалин А.Г. Эмфизема // Пульмонология.- 1998.- №1.- С.6-13.

2. Hayflick L., Moorhead P.S. The serial cultivation of human diploid cell strains// *Experimental cell Research* 25, 585-621 (1961).

Morrison H.M., Kramps J.A., Di J., Kman J.H., Stockley R.A. Comparison

of concentration of the proteinase inhibitors porcine pancreatic inhibitory capacity and cell profiles in sequential bronchoalveolar lavage samples// *Thorax*.-1986.-Vol.41.-№6.- P.435-441.

Timens W., Coers W., Van Strauten 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.

Wilcke J.T., Dirksen A. The effect of inhaled glucocorticosteroids in emphysema due to α 1-antitrypsin deficiency// *Respir.Med.* – 1997.- Vol.91.- NS.- P.275-279.

Эмфизема легких и аспекты ее лечения

В.В. Килесса, М.Г. Шкадова, Н.В. Жукова

Формирование эмфиземы легких - повышенной растяжимости легких, деструкции межальвеолярных перегородок и их капиллярной сети, обусловлено инволюцией соединительной ткани, усиленной бронхообструктивной патологией. Значительная распространенность этого заболевания, прогрессирующее течение, временная нетрудоспособность и ранняя инвалидизация больных из-за развития дыхательной недостаточности и легочного сердца наносят значительный экономический ущерб.

В настоящее время основным средством ингибирования прогрессирования эмфиземы легких является длительное применение ингаляционного глюкокортикостероида

Емфізама легенів і аспекти її лікування

В.В. Кілесса, М.Г. Шкадова, Н.В. Жукова

Формування емфіземи легенів – підвищеної розтяжності легень, деструкції міжальвеолярних перегородок та їх капілярної мережі, зумовлене інволюцією сполучної тканини, поглибленою бронхообструктивною патологією. Значна поширеність цього захворювання, прогресуючий перебіг, тимчасова непрацездатність і рання інвалідизація хворих через розвиток дихальної недостатності та легеневого серця завдають значних економічних збитків.

В даний час основним засобом інгибіції прогресування емфіземи легенів є тривале застосування інгаляційного глюкокортикостероїду.

Emphysema and aspects of its treatment

V. Kilessa, M. Shkadova, N. Zhukova

Development of emphysema is associated with irreversible changes in the wall of the bronchi and lungs under the influence of long-term inflammation, long-term narrowing of the airways. Violated the elastic properties of the lungs: they begin to remain after exhaling more air than it should be normal that causes hyperextension (swelling) of the lungs. This excess air is not involved in respiration and overstretched lung tissue does not work fully. That, in turn, accompanied by the loss of ability to reduce and difficult sufficient exhaling, resulting in disrupted blood flow of oxygen and excretion of carbon dioxide therefrom. Compensatory, to improve the removal of carbon dioxide, there is shortness of breath.

Also in the bronchi and lungs starts to increase progressively the amount of connective tissue, which, as it "replaces" aerial portions of the lung tissue, and promotes long-term

narrowing of the bronchial tubes is regardless of existing inflammation.

Due to these changes in the lung air sacs formed numerous different sizes, which can be scattered throughout the lung (emphysema diffuse form). Sometimes swollen parts of the lungs combined with normal lung tissue (local form of emphysema). Also separately isolated bullous emphysema (emphysematous bulla it (bloated) plot size of more than 1 cm).

Patients with emphysema in the early stages of the disease take a forced position on his stomach with his head bowed down and shoulder belt that brings them relief. However, in severe emphysema with pronounced changes of the chest and respiratory muscle fatigue horizontal position of the diaphragm causes the hard work, so patients have to even sleep in a sitting position. Patients with emphysema often occupy a position of sitting with several trunk bent forward, resting his hands on his knees or the edge of the bed, which allows you to record and shoulder girdle muscles to include an additional act of breathing.

Treatment should begin at the stage of bronchitis, before the development of emphysema. Since most commonly due to late presentation of the patient to the doctor at the time of first contact with the lung is usually irreversible changes, which greatly complicates the subsequent treatment.

Currently, the primary means of inhibition of the progression of emphysema is the long-term use of inhaled glucocorticosteroid.