2. Клінічна медицина

**БИЛЬЧЕНКО О.С.**

кандидат медицинских наук, профессор кафедры ПВМ№2

**КРАСОВСКАЯ Е.А**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры ПВМ№2

**ВЕРЕМЕЕНКО О.В.**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры ПВМ№2

**МАНЧЕНКО Е.А.**

клинический ординатор кафедры ПВМ№2

Харьковский национальный медицинский университет

г. Харьков, Украина

**О СЛУЧАЯХ ЛЕКАРСТВЕННО ИНДУЦИРОВАННЫХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ**

С внедрением в медицинскую практику множества высокоактивных лекарственных средств (ЛС) резко возросла и частота побочных реакций, причем наиболее уязвимыми оказались органы дыхания. Более 75 ЛС поражают легкие различными путями.

Согласно современной терминологии, которая принята в странах Евросоюза, под побочной реакцией понимают реакцию на лечебное средство резкую и нежелательную для организма, которая возникает при назначении его в обычных дозах для лечения.

Летальность в связи с осложнениями медикаментозной терапии занимает 5 место в мире после летальности от сердечно – сосудистых заболеваний, болезней легких, онкологических заболеваний, травм.

Лекарственно индуцированные интерстициальные поражения легких (ЛИИПЛ) встречается до 40% у пациентов, страдающих онкологическими и гематологическими заболеваниями. Реально оценить частоту ЛИИПЛ трудно по многим причинам. Этот показатель, как правило, недооценивается врачами.

К факторам, обусловливающим высокий процент развития осложнений медикаментозного лечения, относят: повышенный прием лечебных препаратов населением, широкое распространение самолечения вследствие доступности лекарств (возможность приобретения их без рецептов), недостаточность или запаздывание медицинской информации о побочных действиях лечебных средств, полипрагмазия и политерапия. В развитии лекарственных поражений легких большую роль играют предрасполагающие факторы: Наследственность, особенности конституции, сопутствующие заболевания, вредные привычки, сочетание разных методов диагностики и лечения.

ЛИИПЛ вызывает целый ряд средств, среди них: алкилирующие цитостатики ииммуносупрессоры-хлорбутин, циклофосфан, метотрексат, миелосан, меркаптопурин, азатиоприн, 5-фторурацил, противоопухолевые антибиотики - блеомицин, митомицин, противоопухолевые препараты других классов - прокарбазин, нитрозометилмочевина, урацил-мастардитрофураны -фурадонин, фуразолидон и сульфаниламиды, вазоактивные препараты, действующие на сердечную систему- амиодарон, пропранолол, новокаинамид, противодиабетические средства- хлорпропамид, аноректические препараты – меноцил и другие.

Обращает на себя внимание появление ЛИИПЛ, которое возникает вследствие токсического или токсикологического действия лекарственных препаратов на паренхиму. ЛИИПЛ формируется, как тканевая реакция интерстиция на ЛС, приводящая к повреждению легочных сосудов – агрегация/секвестрация активных клеток крови в легочной циркуляции.

Процессы, способствующие ЛИИПЛ: нарушения баланса в системе оксиданты-антиоксиданты с последующим ростом накопления продуктов перекисного окисления и повреждением липидных мембран клеток и базальной мембраны сосудов, нарушение баланса в протеазноингибиторной системе с ростом уровня протеаз, иммунные механизмы, нарушения в системе образования коллагена, его гиперпродукция (блеомицин и Д-пеницилламин), нарушения в системе сурфактанта (снижается его синтез), нарушения, благоприятствующие развитию легочного фиброза (амиодарон).

Медикаменты вызывают повреждения посредством одного или нескольких механизмов (оксидантные, иммунологически опосредованные или прямое цитотоксическое повреждение капилляров), накопление фосфолипидов внутри клеток.

Далеко не все причины развития ЛИИПЛ известны. К возможным причинам относят: особенности болезни, по поводу которой принималось ЛС, окружающие факторы, которые могут повышать вредный респираторный эффект ЛС или профессия мед. работника, инактивация и детоксикация метаболизма ЛС, системные реакции на прием ЛС со стороны печени, нарушение функции печени и /или почек, аллергические реакции в анамнезе, особенности гормональных реакций, полипрагмазия и беспорядочное назначение ЛС, опасные сочетания ЛС или комбинация химио- и рентгенотерапии, нерациональная комбинация пневмотоксических ЛС, приводящая к неожиданному токсическому влиянию на легкие, неодинаковые уровни риска развития лекарственных поражений у разных индивидуумов.

Неясно, почему из многих больных, принимающих ЛС, только у отдельных пациентов появляется ЛИИПЛ. Для большинства нет четкой зависимости дозы и длительности лечения. ЛИИПЛ чаще возникают неожиданно.

К диагностическим критериям ЛИИПЛ относят: связь болезни с приемом ЛС и быстрая положительная динамика после отмены, R-картина зависит от стадии болезни и варьирует от признаков отека интерстициальной ткани легких до выраженных двухсторонних фиброзных изменений, рестриктивный тип нарушений вентиляции и снижение диффузной способности, увеличение числа нейтрофильных гранулоцитов (до 10-15%) и появление эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже , некроз эндотелия капилляров и пневмоцитов 1-го типа, гиперплазия и метаплазия пневмоцитов 2-го типа, отек и транссудация плазмы в альвеолы, микроателектазы .

Диагностировать поражения легких, вызванные приемов ЛС, представляет большие сложности из-за отсутствия специфических и морфологических проявлений. Как правило, ЛИИПЛ - диагноз, устанавливаемый методом исключения. Гистологические, рентгенологические и физические изменения являются проявлением большого числа различных заболеваний, поэтому, прежде всего, следует исключить другие вероятные причины интерстициальных болезней легких.

Мы наблюдали 4 больных с «амиодаронным легким». Возраст больных колебался от 60 до 72 лет, после приема амиодарона (200 мг) на протяжении от 6 месяцев до 2 лет у больных появились признаки токсического поражения легких. Метаболиты амиодарона вызывают нарушение катаболизма фосфолипидов, приводя к замедлению диффузии газов через ангиокапиллярную мембрану. У больных появилась прогрессирующая одышка, разлитой цианоз.

У 1 из больных кожа лица и шеи приобрела голубой оттенок. Над легкими выслушивалось ослабленное везикулярное дыхание. ЧДД в среднем до 26 в минуту, тахикардия до 90 ударов в минуту. При исследовании функции внешнего дыхания появляются рестриктивные нарушения функции легких. При рентгенологическом исследовании выявлена многофокусная инфильтрация легочной ткани. При СКТ ОГК, сделанной 3 больным, выявлено усиление, деформация и мелкоячеистая перестройка легочного рисунка с полиморфными очаговоподобными тенями в нижних долях с обеих сторон со снижении пневмотизации легочной ткани в виде «матового стекла».

У больных было констатировано «амиодароновое легкое», в связи с тем, что они принимают данный препарат и имелась четкая связь между приемом амиодарона и перечисленными клиническими симптомами. А также диагноз подтверждается данными СКТ ОГК. Больным был отменен амиодарон. У 2 больных после отмены препарата, спустя 6 месяцев состояние улучшилось, уменьшились признаки гипоксемии, на СКТ ОГК – выраженная положительная динамика. Голубой цвет лица и шеи остались.

У 2 больных, принимавших амиодарон, клинических симптомов ЛИИПЛ не наблюдалось. Диагноз поставлен на основании характерных изменений при СКТ ОГК.

Таким образом, как правило, ЛИИПЛ недооценивается врачами, зачастую в связи с отсутствием клинических проявлений, а также в связи с тем, что нередко не выявляются субклинические рентгенологические формы ЛИИПЛ.

Диагноз ЛИИПЛ легко обнаружить при помощи СКТ ОГК, который не всегда доступен практическим врачам.