

••• ФІЗИОЛОГІЯ ЛЮДИНИ ТА ТВАРИН ••• ••• PHYSIOLOGY OF HUMAN AND ANIMALS •••

УДК: 616.2-022

Лікарсько-індуковані інтерстиціальні ураження легень О.С.Більченко, К.О.Красовська, О.В.Веремєнко, Т.Ю.Хіміч

Лікарсько-індуковані інтерстиціальні ураження легень (ЛІУЛ) є однією з найбільш частих форм лікарських пневмопатій, становлять близько 3% в структурі всієї інтерстиціальної патології легень. Лікарські засоби індукують різні варіанти ураження паренхіми легень, які нерідко поєднують кілька патогістологічних патернів. Діагностика ЛІУЛ представляє великі проблеми, оскільки відсутні специфічні клінічні, клініко-морфологічні зміни і специфічні маркери. Діагноз залежить від хронологічної залежності між прийомом препарату і розвитком симптомів та підтверджується поліпшенням загального стану пацієнтів після відміни лікування. Метою даної роботи було вивчення впливу різних препаратів на розвиток ЛІУЛ, клінічних діагностичних критеріїв, характерних рентгенологічних і КТ ознак, а також прогнозу подальшого перебігу захворювань. Ми спостерігали 12 хворих з ЛІУЛ, які були розділені на 2 групи: 1 групу склали 4 хворих з аміодароновою легенею, 2 групу – 8 хворих, у яких при комп'ютерній томографії органів грудної клітки (КТ ОГК) було виявлено інтерстиціальне ураження легеневої тканини у вигляді «матового скла», це дало нам підстави діагностувати ЛІУЛ у хворих, яким КТ ОГК було зроблено в зв'язку з передбачуваною у 3-х хворих бронхокарциномою, у 3-х хворих – затяжною пневмонією і у 2-х хворих – хронічним обструктивним захворюванням легень з лихоманкою. Усі хворі приймали тривалий час антибіотики різних груп, інгібітори АПФ, бета-блокатори. Діагноз ЛІУЛ поставлений на підставі анамнезу хворих, даних КТ дослідження, а також позитивної динаміки загального стану пацієнтів після скасування вищезазначених препаратів. Труднощі діагностики нерідко обумовлені пізньою клініко-рентгенологічною маніфестацією або відсутністю поліпшення стану після припинення прийому потенційно «винного» препарату. Однак діагностика ЛІУЛ є надзвичайно важливою, оскільки в багатьох випадках скасування препарату сприяє припиненню патологічного процесу.

Ключові слова: лікарсько-індуковані інтерстиціальні ураження легень, аміодаронова легеня, інгібітори АПФ, діагностичні помилки.

Drug-induced interstitial lung lesions O.S.Bilchenko, K.O.Krasovska, O.V.Veremeenko, T.U.Khimich

Drug-induced interstitial lung lesions (DIILL) are one of the most common forms of drug pneumopathy. DIILL account is about 3% in the structure of the entire interstitial lung pathology. Drugs induce various types of lesions of the lung parenchyma, often combining several histopathological patterns. Diagnostics of DIILL deals with many problems, since there are no specific clinical, morphological changes and specific markers. The diagnosis depends on the chronological dependence between taking the drug and the development of symptoms, and is confirmed by an improvement in the general condition of the patients after discontinuation of treatment. The aim of the work was to study the effect of various drugs on the development of DIILL, clinical diagnostic criteria, characteristic CT (computed tomography) and X-ray features, as well as the prognosis of the future course of the disease. We observed 12 patients with DIILL, which were divided into 2 groups: 1st group consisted of 4 patients with amiodarone lung, 2nd group of 8 patients, in which CT of the chest organs revealed an interstitial lesion of the lung tissue in the form of "frosted glass". This gave us a reason to diagnose DIILL in patients who had CT scan in connection with suspected bronchocarcinoma in 3 patients, prolonged pneumonia in 3 patients and chronic obstructive pulmonary disease in 3 patients with fever. All patients took antibiotics of different groups a long time, ACE inhibitors, beta-blockers. The diagnosis of DIILL was made on the basis of the anamnesis of the patients, the CT data, as well as the positive dynamics of the general condition of the patients after the cancellation of the above medication. Diagnostic difficulties are often caused by late clinical and radiological manifestations or the lack of improvement after stopping the potentially "guilty" drug. However, timely diagnosis of DIILL is extremely important, since in many cases, the cancellation of the medication contributes to the resolution of the pathological process.

Key words: drug-induced interstitial lung lesions, amiodarone lung, ACE inhibitors, diagnostic errors.

Лекарственно-индуцированные интерстициальные поражения легких
О.С.Бильченко, Е.А.Красовская, О.В.Веремеенко, Т.Ю.Химич

Лекарственно-индуцированные интерстициальные поражения легких (ЛИИПЛ) – одна из наиболее частых форм лекарственных пневмопатий, составляют около 3% в структуре всей интерстициальной патологии легких. Лекарственные средства индуцируют разные варианты поражения паренхимы легких, нередко сочетающие несколько патогистологических паттернов. Диагностика ЛИИПЛ представляет большие проблемы, так как отсутствуют специфические клинические, клинико-морфологические изменения и специфические маркеры. Диагноз зависит от хронологической зависимости между приемом препарата и развитием симптомов, и подтверждается улучшением общего состояния пациентов после отмены лечения. Целью работы было изучение влияния различных препаратов на развитие ЛИИПЛ, клинических диагностических критериев, характерных рентгенологических и КТ признаков, а также прогноза дальнейшего течения заболеваний. Мы наблюдали 12 больных с ЛИИПЛ, которые были разделены на 2 группы: 1 группу составили 4 больных с амиодароновым легким, 2 группу – 8 больных, у которых при компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) было обнаружено интерстициальное поражение легочной ткани в виде «матового стекла», это дало нам основания диагностировать ЛИИПЛ у больных, которым КТ ОГК было сделано в связи с предполагаемой у 3-х больных бронхокарциномой, у 3-х больных – затяжной пневмонией и у 2-х больных – хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) с лихорадкой. Все больные принимали длительное время антибиотики разных групп, ингибиторы АПФ, бета-блокаторы. Диагноз ЛИИПЛ поставлен на основании анамнеза больных, данных КТ исследования, а также положительной динамики общего состояния пациентов после отмены вышеперечисленных препаратов. Трудности диагностики нередко обусловлены поздней клинико-рентгенологической манифестацией или отсутствием улучшения состояния после прекращения приема потенциально «виновного» препарата. Однако диагностика ЛИИПЛ является чрезвычайно важной, т.к. во многих случаях отмена препарата способствует прекращению патологического процесса.

Ключевые слова: *лекарственно-индуцированные интерстициальные поражения легких, амиодароновое легкое, ингибиторы АПФ, диагностические ошибки.*

Вступ

Лікарська хвороба, яку виділив Є.М.Тарєєв в 1955 році (Тарєєв, 1955), як самостійна нозологічна одиниця, отримує в наш час все більшого поширення. При цьому досить велика кількість побічних реакцій лікарської терапії припадає на ураження легень. Вперше лікарське ураження легень описано W.Osler 1882 р. у хворого на некардіогенний набряк легень, в якого він розвинувся внаслідок прийому опіатів. Без сумніву, проблема вивчення ускладнень, викликаних лікарськими засобами, з'явилася з моменту початку масового промислового виробництва і використання лікарських препаратів. Так, наприклад, у 1937 р. в США в результаті застосування сульфаніламідів, розчиненого в токсичній речовині діетиленгліколі, загинули 107 хворих. Схожа ситуація повторилася через 60 років в Гаїті, де 109 дітей отримали отруєння різного ступеня тяжкості при прийомі сиропу ацетамінофену, що містить домішки діетиленгліколю. При цьому 88 дітей загинули через розвиток гострої ниркової недостатності. У Франції в 1954 р. отруєння препаратом сталінол призвело до загибелі 100 осіб, в результаті талідомідової трагедії постраждали тисячі новонароджених (Астахова, Лепяхин, 2008; Бабанов і др., 2011).

Точні статистичні дані про захворюваність ЛІІПЛ у всьому світі відсутні. Кілька досліджень показують, що токсичні впливи препаратів на легені недооцінюються в усьому світі.

Справжня частота лікарського ураження легень (ЛУЛ) значно вище за наступних причин: недоповідомлення («знаю, але мовчу»), ЛУЛ нагадують традиційні ураження легень, відсутні специфічні маркери ЛУЛ. Так, понад 2 млн випадків побічних реакцій на препарати відбуваються щорічно в Сполучених Штатах Америки, включаючи 100 000 смертей (Spear et al., 2002; Lazarou et al., 1998; Weijer, de Blaey, 2002). За даними епідеміологічних досліджень, побічні ефекти лікарської терапії в США і Канаді займають 5–6-е місце в структурі смертності. Частота розвитку їх досягає 17% у госпіталізованих хворих і 4–6% у амбулаторних пацієнтів. У роботі (Hitchen, 2006) вказано, що несприятливі лікарські реакції є причиною 250 000 госпіталізацій на рік у Великобританії. Шведське дослідження показало, що несприятливі лікарські реакції є 7-мою найбільш поширеною причиною смерті (Wester et al., 2008). До 10% пацієнтів, які отримують хіміотерапевтичні препарати, мають несприятливі лікарські реакції (Limper, Rosenow, 1996). Показники статистичних розрахунків в Нідерландах свідчать, що близько 430 млн євро можна було б заощадити щороку при зменшенні

побічних ефектів лікарських препаратів (Beijer, de Blaeu, 2002). Глобальна захворюваність на інтерстиціальні легеневі хвороби незрозуміла, але 2,5–3 % випадків індукуються лікарськими засобами (ЛЗ) (Coultas et al., 1994; Thomer et al., 2001).

За останні 10 років з фармацевтичного ринку Європейського союзу з причин, пов'язаних із недостатньою безпекою, було відкликано 120 препаратів, причому 33% з них – в перші 2 роки продажу. До теперішнього часу цей перелік ЛЗ, здатних викликати лікарську хворобу, надзвичайно широкий і включає близько 700 препаратів (Samus, Bonniaud, 2013). Легені є однією з найбільш частих мішеней лікарських уражень, поступаючись за частотою лише шкірі і травній системі (Samus, Rosenow, 2010). Важливо відзначити, що поняття лікарсько-індукованих уражень виключає патологічні процеси, пов'язані з передозуванням ЛЗ та їх неправильним застосуванням (Ben-Noun, 2000). З одного боку, інтерстиціальний легеневий процес є найбільш частим проявом ЛІУЛ, досягаючи 70% від усіх форм лікарської пневмопатії (Samus et al., 2004), з іншого боку, на частку ЛІУЛ припадає близько 3% в структурі всієї інтерстиціальної патології легень, і це вимагає такого ж діагностичного підходу, як і при інтерстиціальних захворюваннях легень іншого ґенезу або ідіопатичних інтерстиціальних пневмоніях (Schwaiblmair et al., 2012).

Метою даної роботи було вивчення впливу різних препаратів на розвиток ЛІУЛ, клінічних діагностичних критеріїв, характерних рентгенологічних і КТ ознак, а також прогнозу подальшого перебігу захворювань.

Об'єкти і методи дослідження

Ми спостерігали 12 хворих, які були розподілені на 2 групи: 4 хворих з аміодароною легенею і 8 хворих з ЛІУЛ, що діагностоване при КТ ОГК. У пацієнтів 1 групи двоє хворих приймали аміодарон 2 роки по 200 мг з приводу персистуючої форми фібриляції передсердь, двоє хворих по 400 мг більше 6 місяців. Клініка відповідала прогресуючій дихальній недостатності, скарги: на прогресуючу задишку, малопродуктивний кашель, загальну слабкість. Об'єктивно: акроціаноз, у 1-го хворого блакитний колір шкіри обличчя і шиї, ЧДР становила 26–28 у хв, над легенями ослаблене везикулярне дихання, сухі хрипи нижче кутів лопатки, акцент II тону над аортою, ЧСС – від 96 до 102 уд. в хв (в середньому – 99 уд. за хв), УЗД серця: серцевий викид достатній 60%, ознаки підвищення тиску в а. *pulmonalis* – більше 30 мм рт. ст. ФЗД: порушення функції легеневої вентиляції по рестриктивному типу на рівні середніх і дрібних бронхів (ЖЄЛ: 38%, ОФВ1: 42%), на рентгенограмі: двобічний дисемінований процес у нижніх відділах легень, легеневий малюнок посилений. При КТ дослідженні у всіх хворих відзначалася багатофокусна інфільтрація легеневої тканини, посилення, деформація дрібнокоміркова перебудова легеневого малюнка з поліморфними вогнищеподібними тінями по обидва боки зі зниженням пневматизації легеневої тканини у вигляді «матового скла». Серед пацієнтів 2 групи у 8 хворих ЛІУЛ діагностовано при КТ ОГК, яка проводилася у зв'язку з передбачуваною у 3-х хворих бронхокарциномою, у 3-х хворих – затяжною пневмонією, у 2-х – хронічним обструктивним захворюванням легень з лихоманкою. Всі хворі приймали тривалий час (не менше 3-х тижнів) антибіотики різних груп. 4 хворих приймали інгібітори АПФ протягом тривалого часу. На КТ: багатофокусна інфільтрація легеневої тканини, посилення, деформація, дрібнокоміркова перебудова легеневого малюнка з поліморфними вогнищеподібними тінями по обидва боки. Об'єктивно: задишка, акроціаноз, над легенями хрипи, ЧДР: 26 у хв, ЧСС: 100 у хв, ФЗД: рестриктивний тип (ЖЄЛ: 41%, ОФВ1: 45%), на рентгенограмі: інфільтрація легеневої тканини в нижніх відділах. У 3-х хворих бронхокарцинома виключена після проведення КТ з контрастуванням.

Результати та обговорення

Лікарські засоби, що викликають ЛІУЛ

Фактори, що зумовлюють високий відсоток розвитку ускладнень медикаментозного лікування: підвищений прийом лікувальних препаратів населенням, широке поширення самолікування внаслідок доступності ліків (можливість придбання їх без рецептів), недостатність або запізнювання медичної інформації про побічну дію лікарських засобів, поліпрагмація.

Лікарські засоби, що викликають ЛІУЛ:

* алкілюючі цитостатики та імуносупресори – хлорбутин, циклофосфан, метотрексат, міелосан, меркаптопурин, азатиоприн, 5-фторурацил;

* протипухлинні антибіотики – блеоміцин, мітоміцин;

- * протипухлинні препарати інших класів – прокарбазин, нітрозометилсечовина, урацил-мастард;
- * нітрофурани – фурадонін, фуразолідон і сульфаніламід;
- * вазоактивні препарати, що діють на серцеву систему, – аміодарон, пропранолол, новокаїнамід;
- * протидіабетичні засоби – хлорпропамід;
- * аноректичні препарати – меноцил.

Найбільш часто серед них реєструються аміодарон, нітрофурани, антибактеріальні засоби, цитостатики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), b-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) і ін. У розвитку лікарських уражень легень певну роль відіграють такі фактори, як: спадковість, особливості конституції, супутні захворювання, шкідливі звички, поєднання різних методів діагностики і лікування. До можливих причин розвитку ЛІУЛ слід віднести особливості хвороби, з приводу якої приймався ЛЗ, навколишні фактори, які можуть підвищувати шкідливий респіраторний ефект ЛЗ, або професія медичного працівника, інактивація та детоксикація метаболізму ЛЗ, системні реакції на прийом лікарських засобів з боку печінки, порушення функції печінки і/або нирок, алергічні реакції в анамнезі, особливо гормональних реакцій, поліпрагмазія і безладне призначення ЛЗ, небезпечні поєднання ЛЗ або комбінація хіміо- і рентгенотерапії, нераціональна комбінація пневмотоксичних ЛЗ, що призводить до несподіваного токсичного впливу на легені, неоднакові рівні ризику розвитку лікарських уражень у різних індивідуумів. Патоморфологічні причини, що сприяють виникненню ЛІУЛ: порушення балансу в системі оксиданти-антиоксиданти з подальшим зростанням накопичення продуктів перекисного окислення і пошкодженням ліпідних мембран клітин і базальної мембрани судин, порушення балансу в протеазноінгібіторній системі з ростом рівня протеаз, імунні механізми, порушення в системі утворення колагену, його гіперпродукція (блеоміцин і Д-пеніциламін), порушення в системі сурфактанту – знижується його синтез, що сприяє розвитку легеневого фіброзу (аміодарон). Якщо узагальнити, то відбуваються суттєві порушення гомеостазу, що призводять до розвитку фіброзу і легеневої недостатності.

Важливим і поки далеким від вирішення залишається питання, чому не у всіх пацієнтів, які приймають препарати з відомою легеневою токсичністю, розвивається ЛІУЛ. Для більшості ЛЗ, що обумовлюють легеневі ураження, не мають значення доза і тривалість їх застосування. Лише для деяких препаратів (аміодарон, блеоміцин) відзначений дозозалежний ефект, коли низькі дози розглядаються як безпечні. Серед інших факторів ризику ЛІУЛ обговорюються попередні реакції дихальної системи на прийом ЛЗ і деякі захворювання, з приводу яких призначається препарат. Наприклад, ревматоїдний артрит або неспецифічний виразковий коліт збільшують ризик ЛІУЛ. Зокрема, у хворих на ревматоїдний артрит зростає число випадків «метотрексатової» легені і туберкульозу легень внаслідок використання анти-TNF-препаратів. Розглядаються як фактори ризику і деякі професійні дії. Так, наприклад, контакт з азбестом збільшує частоту ЛІУЛ. Разом з тим, незважаючи на деякі перераховані і ряд інших чинників ризику, що стосуються особливостей активації, метаболізму і фармакокінетики ЛЗ, індивідуальний прогноз ЛІУЛ в більшості випадків залишається непередбачуваним, що ускладнює профілактику та ранню діагностику. Висока сприйнятливості легень до лікарського впливу визначається їх морфологічними особливостями і високим рівнем метаболізму, в процесі якого відбувається активне утворення і вивільнення вільних радикалів. Серед механізмів лікарського пошкодження легень важливе значення надається оксидантному стресу, безпосередній токсичній дії ЛЗ на альвеолокапілярний бар'єр, відкладенню ліпідних сполук в клітинах – фосфоліпідоз, утворенню легневих антитіл і імунних комплексів. ЛІУЛ частіше протікають ізольовано, однак лікарські пневмопатії можуть бути і частиною системних патологічних процесів, індукованих ЛЗ. Серед останніх в літературі виділяється кілька варіантів: 1) вовчаковий синдром, що зустрічається, наприклад, при прийомі гідралазину, b-блокаторів, НПЗП; 2) синдром гіперчутливості із залученням серцево-судинної і травної систем, головного мозку, лімфатичних вузлів, кісткового мозку, що зустрічається при використанні протисудомних препаратів; 3) альвеолярно-геморагічний синдром з нирковою недостатністю, що розвивається у пацієнтів, що приймають пеніциламін; 4) поліангії із залученням легневих капілярів і утворенням нейтрофільних цитоплазматичних антитіл (ANCA) при застосуванні антитіреоїдних ЛЗ; 5) синдром Churg–Strauss при використанні аспірину, макролідів. Слід зазначити, що характерних клінічних, гістологічних та

рентгенологічних особливостей ЛІУЛ не існує. Основний діагностичний критерій ЛІУЛ – хронологічна залежність між прийомом ЛЗ і виникненням клінічних проявів.

Біологічна терапія як причина ЛІУЛ

Терапевтичний потенціал при лікуванні важких ревматологічних та інших аутоімунних захворювань в останні десятиліття підвищився з впровадженням препаратів, що блокують ФНО- α (етанерцепт, інфліксімаб, адалімумаб), блокатора інтерлейкіну-1 (анакінри), анти В-клітинних моноклональних антитіл (ритуксімабу) та інших біологічних препаратів. Разом з тим, біологічна терапія демонструє не тільки значний клінічний ефект, а й випадки ураження легень, асоційовані із застосуванням зазначених препаратів. Так, за даними британського реєстру пацієнтів, які отримують біологічні препарати (більше 8000 пацієнтів), ймовірність летального результату в цій категорії пацієнтів значно вище (ВШ – 4,4: 95% ДІ 1,8–10,7) при наявності попереднього інтерстиціального захворювання легень (Oua et al., 2006).

Діагностика ЛІУЛ

Своєчасна діагностика ЛІУЛ є надзвичайно важливою, оскільки в багатьох випадках скасування препарату сприяє купіруванню патологічного процесу. Основним діагностичним критерієм ЛІУЛ є часова залежність між прийомом ЛЗ і виникненням клінічних проявів. Хронологічний зв'язок може бути встановлений також на підставі аналізу рентгенографії легень до початку прийому препарату або поліпшення клініко-рентгенологічних симптомів після його відміни. Діагностичні труднощі нерідко обумовлені, з одного боку, пізньою клініко-рентгенологічною маніфестацією (тривалий період часу від початку прийому ЛЗ або після його відміни), з іншого – відсутністю поліпшення стану після припинення прийому ЛЗ. Інший діагностичною складністю є відсутність досить специфічних ознак ЛІУЛ для більшості ЛС. Клінічні ознаки лікарських пневмопатій представлені широким спектром: від малосимптомних «летючих» інфільтратів до життєзагрозливих станів – важкого респіраторного дистрес-синдрому (РДС). ЛІУЛ може протікати по типу гострих, підгострих або хронічних патологічних процесів. Клінічна картина гострого ЛІУЛ характеризується лихоманкою, кашлем, задишкою, можливий розвиток гіпоксемічної гострої дихальної недостатності (ГДН). На комп'ютерній томограмі легень при ранніх стадіях захворювання виявляються лінійні тіні, потовщення міждолькового і внутрішньодолькового інтерстицію, симптом «матового скла» або міліарний патерн тіней. Гострі форми ЛІУЛ необхідно диференціювати від інфекційних уражень легень, що мають близьку імідж-картину. В діагностиці гіперчутливого пневмоніту й еозинофільної пневмонії допомагає аналіз рідини бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ), в якій зазначається збільшення рівня лімфоцитів, еозинофілів і альвеолоцитів 2-го типу. Крім того, БАЛ дозволяє виключити інфекційний процес в легенях у пацієнтів, що приймають імуносупресивну терапію. Для більшості випадків ЛІУЛ характерний підгострий або хронічний перебіг, що супроводжується субфебрилітетом, непродуктивним кашлем, помірною задишкою, різко вираженою гіпоксемією, неоднорідною легеневою інфільтрацією. Інфільтрати мають дифузний або локалізований характер з переважним залученням середньнижніх відділів і вкрай рідко – апікальних зон легень. Плевральний випіт, медіастинальна лімфаденопатія не характерні і зустрічаються дуже рідко. Рестриктивні порушення дихання і вираженість гіпоксемії корелюють з широтою залучення легеневої паренхіми. БАЛ дозволяє виключити інфекційний процес і характеризується переважанням лімфоцитів (CD4+ або CD8+), тоді як переважання нейтрофілів і/або еозинофілів зустрічається значно рідше. При дослідженні функції зовнішнього дихання (ФЗД) відзначається рестриктивний тип порушення вентиляції і зниження дифузійної здатності легень, збільшення числа нейтрофілів (до 10–15 %) і поява еозинофілів у бронхоальвеолярному лаважі, гістологічно виявляється некроз ендотелію капілярів і пневмоцитів 1-го типу, гіперплазія і метаплазія пневмоцитів 2-го типу, набряк і транссудація плазми в альвеоли, мікроателектази. На КТ легень: зміни за типом «матового скла» – незначне підвищення щільності легеневої тканини при збереженні видимості судин і стінок бронхів в зоні патологічного процесу (лінійні тіні потовщення міждолькового і внутрішньодолькового інтерстицію). Зазвичай скасування «винного» препарату і призначення системних кортикостероїдів (СКС) супроводжуються зворотним розвитком патологічного процесу, в зв'язку з чим необхідність легеневої біопсії для верифікації ЛІУЛ виникає рідко (Muller et al., 2004).

Клінічні варіанти ЛІУЛ

Загальноприйнятою класифікації ЛІУЛ не існує. Залежно від рівня ураження респіраторної системи виділяють різні варіанти лікарських пневмопатій. ЛІУЛ можуть протікати із залученням до патологічного процесу бронхів (астмоподібний синдром і кашель), дрібних дихальних шляхів

(бронхіоліт), інтерстицію (інтерстиціальні пневмонії), плеври (плеврит, пневмоторакс), судин (васкуліт).

Ураження повітряних шляхів

Лікарський кашель і бронхоспазм можуть виникати на тлі прийому β -блокаторів, що найбільш часто спостерігається у пацієнтів з бронхообструктивними захворюваннями. Розвиток бронхіальної обструкції, в тому числі і дуже важкої, можливий при прийомі аспірину або нестероїдних протизапальних засобів у осіб з непереносимістю ацетилсаліцилової кислоти. У структурі ятрогенного кашлю на частку інгаляційних препаратів, ІАПФ і β -блокаторів припадає 75%. Серед хворих, які приймають ІАПФ, непродуктивний кашель розвивається в 5–20 % випадків. Передбачається, що в патогенезі кашльового синдрому на тлі прийому ІАПФ провідну роль відіграють такі прозапальні медіатори, як брадикінін, субстанція P, простагландини, що накопичуються в легеневій тканині і різко підвищують кашльовий рефлекс. У хворих на астму брадикінін може викликати не тільки кашель, а й епізоди бронхіальної обструкції, чим пояснюється можливе зниження контролю над перебігом захворювання. Крім того, ІАПФ здатні збільшувати продукцію NO в дихальних шляхах, що також може стимулювати кашльовий рефлекс і бронхоспазм. У частини пацієнтів кашель виникає вже через кілька годин після прийому першої дози ІАПФ, у інших – через тижні і місяці. Оскільки не існує клінічних або лабораторних предикторів кашлю у зв'язку з прийомом даних ЛЗ, діагноз лікарського кашлю має розглядатися в якості ймовірного у кожного пацієнта, який має скарги на кашель в період прийому ІАПФ. Важким варіантом лікарського ураження малих дихальних шляхів є розвиток облітеруючого бронхіоліту (ОБ). Лікарсько-індукований ОБ описаний в зв'язку з прийомом нітрофуранів, сульфаніламідів, пеніцилінів, наркотичних препаратів, цитостатиків, солей золота, аспірацією мінеральних олій. Близько 25% всіх випадків лікарського ОБ доводиться на аміодарон. ОБ властива незворотня перебудова дихальних шляхів з формуванням важкої бронхіальної обструкції, емфіземи і пневмосклерозу. Необхідно відзначити, що навіть своєчасне скасування причинно-значимих ЛЗ при облітеруючому бронхіоліті, як правило, не супроводжується відновленням морфофункціональних порушень органів дихання. У більшості випадків при лікарському ОБ має місце погана відповідь на терапію СКС, цитостатиками і, відповідно, несприятливий прогноз (Cottin, Cordier, 1996).

Інтерстиціальні захворювання легень

Інтерстиціальний легеневий процес є найбільш частим проявом ЛІУЛ і вимагає такого ж діагностичного підходу, як і при інтерстиціальних легневих захворюваннях іншого ґенезу. ЛІУЛ зустрічаються приблизно в 3% випадків від усієї інтерстиціальної легеневої патології. Під впливом ЛЗ формуються різні варіанти ураження легеневого інтерстицію: звичайна інтерстиціальна пневмонія, неспецифічна інтерстиціальна пневмонія, десквамативна інтерстиціальна пневмонія, лімфоцитарна інтерстиціальна пневмонія, еозинофільна пневмонія. Як правило, інтерстиціальний процес при ЛІУЛ відповідає кільком патогістологічним патернам, включаючи інтерстиціальні пневмонії, ураження альвеол і легеневий васкуліт, що супроводжуються легневими інфільтратами, які складно диференціювати методами імідж-діагностики. БАЛ також не завжди дозволяє відрізнити ЛІУЛ від інших інтерстиціальних пневмоній нелікарського ґенезу. Деякі лікарські засоби (нітрофурані, НПЗП) викликають, як правило, досить стереотипні легеневі реакції у вигляді неспецифічної інтерстиціальної або еозинофільної пневмонії. Крім уже зазначених ЛЗ, еозинофільна пневмонія може розвиватися на тлі багатьох інших медикаментозних препаратів: антибіотиків, сульфаніламідів, туберкулостатиків, ІАПФ, амітриптиліну, інтерлейкіну-2, триптофану. У цих випадках при комп'ютерній томографії легень виявляються щільні двобічні лінійні або альвеолярні затемнення, які можуть поєднуватися з двобічним плевральним випотом, може мати місце лімфаденопатія.

Діагноз «еозинофільна пневмонія» підтверджується еозинофілією в крові, рідині БАЛ і легеневій тканині. Легенева біопсія при еозинофільній пневмонії виконується рідко, оскільки аналіз рідини БАЛ є при цій формі ЛІУЛ основним методом діагностики. Еозинофільна пневмонія, як правило, швидко усувається на тлі скасування «винного» препарату і призначення СКС, але при повторному призначенні препарату можливий рецидив. Більшість же медикаментозних препаратів викликає розвиток різних патогістологічних патернів. Так, наприклад, опис гістологічних препаратів «аміодаронової» легені може включати скупчення пінистих макрофагів в альвеолах, ознаки організуючої і неспецифічної інтерстиціальної пневмонії, інтерстиціальний легеневий фіброз, дифузне альвеолярне пошкодження як ізольовані патоморфологічні варіанти або їх поєднання.

Іншими прикладами різних сполучень морфологічних ознак ЛІУЛ можуть бути організована і еозинофільна пневмонія, дифузне альвеолярне пошкодження, набряк легень і/або альвеолярні геморагії. Зазначені особливості ЛІУЛ в значній мірі ускладнюють визначення домінуючого типу ураження, коли доступний лише маленький зразок легеневої паренхіми, що отримується при трансbronхіальній біопсії. У зв'язку з цим при необхідності перевага віддається відеоторакоскопічній біопсії. Характеризуючи інтерстиціальні форми ЛІУЛ, необхідно відзначити і групу лікарських пневмопатій, обумовлених хіміотерапевтичними препаратами (блеоміцин, циклофосфамід, метотрексат, 6-меркаптопурин, азатіоприн та ін.). Ці ЛЗ здатні викликати важкі ураження легень, що розвиваються під час їх застосування або незабаром після припинення хіміотерапії.

Слід зазначити, що ризик ЛІУЛ зростає на тлі високих доз цитостатичних препаратів і поліхіміотерапії. Додатковими факторами ризику ЛІУЛ у даної категорії хворих є супутня променева і оксигенотерапія, а також повторні курси хіміотерапії. Для уражень легень, викликаних хіміотерапевтичними ЛЗ, характерні такі патогістологічні патерни, як дифузне альвеолярне пошкодження, набряк легень, ранній фіброз, облітеруючий бронхіоліт. Основною клінічною ознакою є задишка, що швидко досягає ступеня важкої дихальної недостатності. При рентгенологічному дослідженні та комп'ютерній томографії визначаються дифузні легеневі інфільтрати, відзначається синдром «матового скла». В цілому ураження легень при хіміотерапії мають погану відповідь на терапію СКС і несприятливий прогноз (Интерстициальные болезни легких..., 2007).

Аміодаронова легеня

Аміодарон – антиаритмічний препарат з доведеною легеневою токсичністю. Остання обумовлена порушенням нормального метаболізму ендогенних фосфоліпідів, які на тлі тривалого прийому аміодарону накопичуються в легеневій тканині. Особливості фармакокінетики аміодарону обумовлюють характерний для нього профіль легеневої токсичності, що багато в чому пов'язано з дуже тривалим періодом напіввиведення – протягом 6–12 міс. Тому для «аміодаронової» легені в переважній більшості випадків типовий повільний початок, уповільнене поліпшення після скасування препарату, можливий розвиток або рецидив симптомів після припинення прийому. Хоча гостре пошкодження легень при прийомі аміодарону в цілому не характерно, воно може розвинутиися через кілька днів після внутрішньовенного введення високих доз препарату. Випадки гострої «аміодаронової» легені описані після оперативних втручань на серці або легенях. Наркоз, оксигенотерапія і механічна вентиляція є додатковими факторами ризику гострої «аміодаронової» легені. Для даного патологічного стану характерні задишка, важка гіпоксемія, картина гострого РДС, дифузні альвеолярні та інтерстиціальні затемнення. Смертність при гострій «аміодаронової» легені досягає 40–50 %, незважаючи на скасування препарату і кортикостероїдну терапію. Хронічна форма «аміодаронової» легені розвивається приблизно у 0,1% пацієнтів, які отримують низькі дози, і близько 50% хворих, що використовують високі дози препарату. Ураження легень, викликане аміодароном, розвивається в часовому інтервалі від декількох тижнів до декількох років терапії цими ЛЗ (в середньому через 18–24 міс.). Зазвичай «аміодаронова» легеня маніфестує задишкою, сухим кашлем, втратою маси тіла, нездужанням, помірною лихоманкою і іноді – плевральним больовим синдромом. При аускультатії часто виявляються крепітація і вологі хрипи в легенях. Серед лабораторних показників можуть мати місце лейкоцитоз і збільшення рівня лактатдегідрогенази, що може навіть попереджати клінічні симптоми. У якості диференціального діагностичного критерію «аміодаронової» легені і кардіогенного набряку легень, що часто зустрічається у даної категорії хворих, може використовуватися рівень мозкового натрійуретичного пептиду. Імідж-діагностика характеризується білатеральними, часто асиметричними інтерстиціальними або альвеолярними інфільтратами, які можуть залучати всі легеневі поля, включаючи апікальні зони.

Комп'ютерна томографія дозволяє візуалізувати виражену щільність і зменшення обсягу частіше верхньої частки правої легені, а також контралатеральне зниження прозорості. Іноді можуть зустрічатися поодинокі або множинні субплевральні ділянки ураження легеневої тканини і відповідне їм потовщення плеври. Рідше зустрічаються двосторонні апікальні утворення за типом формування неоднорідних вузлів. Імовірність діагнозу значно зростає при наявності задокументованої нормальної рентгенографії легень до призначення препарату і розвитку легеневого фіброзу на тлі терапії аміодароном або після її припинення. Безумовно, при цьому повинні бути виключені й інші потенційні причини легневих змін. Цитологічний склад рідини БАЛ при «аміодаронової» легені широко варіює від нормальних показників до високого вмісту нейтрофілів і/або лімфоцитів. Однак виявлення в цитограмі БАЛ пінистих макрофагів з високим ступенем ймовірності вказує на діагноз

«аміодаронової» легені. Більшість авторів вважають за необхідне призначення СКС, які позитивно впливають на припинення патологічного процесу, оскільки тільки відміна препарату в більшості випадків не супроводжується позитивною динамікою легеневиких змін.

Тривалі легеневі порушення, обумовлені аміодароном, як правило, трансформуються в незворотній пневмофіброз. З урахуванням фармакокінетичних особливостей аміодарону тривалість терапії СКС повинна становити кілька місяців з подальшим поступовим зниженням їх дози. Рецидив «аміодаронової» легені при швидкій відміні СКС може мати більш тяжкий перебіг і погану відповідь на повторну терапію СКС. В цілому летальність при «аміодаронової» легені становить менше 10% у амбулаторних пацієнтів і буває значно вище (20–23 %) у госпіталізованих хворих з пізнім діагнозом. З метою профілактики та ранньої діагностики у хворих, які отримують аміодарон, рентгенографія органів грудної клітки має бути виконана до призначення препарату і регулярно проводиться кожні 4–12 міс. в залежності від дози препарату. Крім того, необхідно проводити моніторинг функції зовнішнього дихання, включаючи оцінку дифузійної здатності легень, особливо в перші місяці прийому препарату. Зниження дифузійної здатності легень з наростанням за короткий період є найбільш ранньою функціональною ознакою «аміодаронової» легені (Ernawati et al., 2008).

Таким чином, діагностичні помилки у хворих з ЛІУЛ становлять 75–80 %, що обумовлено: малою обізнаністю лікарів, недостатньою технічною оснащеністю медичних центрів (КТ і ПЕТ), труднощами диференціальної діагностики у зв'язку з відсутністю патогномічних ознак хвороби. Для діагностики ЛІУЛ важливо виключити всі можливі причини інтерстиціального ураження легень. Діагноз залежить від хронологічної залежності між прийомом препарату і розвитком симптомів. Характерних клінічних симптомів немає. Своєчасна і точна верифікація ЛІУЛ надзвичайно важлива для запобігання можливого несприятливого результату. Золотим фондом діагностики є біопсія. Зазвичай скасування «винного» препарату і призначення системних кортикостероїдів (СКС) супроводжуються зворотним розвитком патологічного процесу.

Список літератури / References

- Астахова А.В., Лепакхин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. – М.: Эксмо, 2008. – 256с. /Astakhova A.V., Lepakhin V.K. Drugs. Adverse reactions and safety control. – Moscow: Eksmo, 2008. – 256p./
- Бабанов С.А., Косарева О.В., Осокин Д.О. Осложнения фармакотерапии. Гериатрическая фармакотерапия. – Самара: Волга-Бизнес, 2011. – 216с. /Babanov S.A., Kosareva O.V., Osokin D.O. Complications of pharmacotherapy. Geriatric pharmacotherapy. – Samara: Volga-Business, 2011. – 216p./
- Интерстициальные болезни легких: практическое руководство / Под ред. Н.А.Мухина. – М.: Литтерра, 2007. – 432с. /Interstitial lung diseases: a practical guide / Ed. N.A.Mukhin. – Moscow: Litterra, 2007. – 432p./
- Тареев Е.М. Лекарственная болезнь – аналог сывороточной болезни // Советская медицина. – 1955. – №3. – С. 3–10. /Tareyev Ye.M. Drug disease – an analogue of serum sickness // Soviet Medicine. – 1955. – No. 3. – P. 3–10./
- Beijer H., de Blaey C. Hospitalizations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies // Pharm World Sci. – 2002. – Vol.24. – P. 46–54.
- Ben-Noun L. Drug-induced respiratory disorders: incidence, prevention and management // Drug Saf. – 2000. – Vol.23 (2). – P. 143–164.
- Camus P., Bonniaud P. Drug-induced respiratory disease // Ed. P.Palange, A.K.Simonds. ERS handbook Respiratory Medicine, 2nd edition. – European Respiratory Society: Charlesworth Press, 2013. – P. 399–410.
- Camus P., Kudoh S., Ebina M. Interstitial lung disease associated with drug therapy // Brit. J. Cancer. – 2004. – Vol.91. – P. 18–23.
- Camus P., Rosenow E.C.III. Drug-induced and iatrogenic respiratory disease. – London MPG Books, 2010. – 364p.
- Cottin V., Cordier J.F. Iatrogenic drug-induced bronchospasm, cough, and bronchiolitis. Etiologic and physiopathologic aspects // Rev. Mal. Respir. – 1996. – Vol.13 (4). – P. 339–360.
- Coultas D., Zumwalt R., Black W. et al. The epidemiology of interstitial lung diseases // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994. – Vol.150. – P. 967–972.
- Ernawati D.K., Stafford L., Hughes J.D. Amiodarone-induced pulmonary toxicity // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2008. – Vol.56. – P. 37–45.
- Hitchen L. Adverse drug reactions result in 250 000 UK admissions a year // BMJ. – 2006. – Vol.332. – P.1109.

- Lazarou J., Pomeranz B., Corey P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies // JAMA. – 1998. – Vol.279. – P. 1200–1205.
- Limper A., Rosenow E. Drug-induced interstitial lung disease // Curr. Opin. Pulm. Med. – 1996. – Vol.2. – P. 396–404.
- Muller N.L., White D.A., Jiang H. et al. Diagnosis and management of drug-associated interstitial lung disease // Brit. J. Cancer. – 2004. – Vol.91 (suppl.2). – P. 24–30.
- Oya N., Sasai K., Tachiiri S. et al. Influence of radiation dose rate and lung dose on interstitial pneumonitis after fractionated total body irradiation: acute parotitis may predict interstitial pneumonitis // Int. J. Hematol. – 2006. – Vol.83. – P. 86–91.
- Schwaiblmair M., Behr W., Haeckel T. et al. Drug induced interstitial lung disease // Open Respir. Med. J. – 2012. – Vol.6. – P. 63–74.
- Spear B., Heath-Chiozzi M., Huff J. Clinical application of pharmacogenetics // Trends Mol. Med. – 2002. – Vol.7. – P. 201–204.
- Thomeer M., Costabel U., Rizzato G. et al. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries // Eur. Respir. J. – 2001. – Vol.18. – P. 114s–118s.
- Wester K., Jonnson A., Sigset O. et al. Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2008. – Vol.65. – P. 573–579.

Представлено: О.П.Білозоров / Presented by: A.P.Belozorov

Рецензент: Є.Е.Перський / Reviewer: Ye.E.Persky

Подано до редакції / Received: 12.10.2018

About the authors: O.S.Bilchenko – Kharkiv National Medical University, Nauky Avenue, 4, Kharkiv, Ukraine, 61022, vbilchenko38@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3649-7827>
K.O.Krasovska – Kharkiv National Medical University, Nauky Avenue, 4, Kharkiv, Ukraine, 61022, ekrasovskaya8@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1053-0801>
O.V.Veremeenko – Kharkiv National Medical University, Nauky Avenue, 4, Kharkiv, Ukraine, 61022, oksveremeenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8778-6805>
T.U.Khimich – Kharkiv National Medical University, Nauky Avenue, 4, Kharkiv, Ukraine, 61022, tatkhimich1666@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3076-8697>

Про авторів: О.С.Більченко – Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, Харків, Україна, 61022, vbilchenko38@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3649-7827>
К.О.Красовська – Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, Харків, Україна, 61022, ekrasovskaya8@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1053-0801>
О.В.Веремеєнко – Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, Харків, Україна, 61022, oksveremeenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8778-6805>
Т.Ю.Хімич – Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, Харків, Україна, 61022, tatkhimich1666@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3076-8697>

Об авторах: О.С.Бильченко – Харьковский национальный медицинский университет, пр. Науки, 4, Харьков, Украина, 61022, vbilchenko38@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3649-7827>
Е.А.Красовская – Харьковский национальный медицинский университет, пр. Науки, 4, Харьков, Украина, 61022, ekrasovskaya8@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1053-0801>
О.В.Веремеенко – Харьковский национальный медицинский университет, пр. Науки, 4, Харьков, Украина, 61022, oksveremeenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8778-6805>
Т.Ю.Химич – Харьковский национальный медицинский университет, пр. Науки, 4, Харьков, Украина, 61022, tatkhimich1666@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3076-8697>