

УДК 616.24+613.95

О.Л. Цимбаліста, З.В. Вовк

Ятрогенна патологія легень (лекція)

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.1(73):133-139; doi 10.15574/PP.2018.73.133

У лекції наведено визначення поняття «ятрогенна патологія легень», проаналізовано фактори ризику її розвитку, описано реакцію легеневої тканини та вплив токсичних речовин. Остання є стереотипною і полягає насамперед у розвитку шунто-дифузійної дихальної недостатності. Мішенню для медикаментозної токсичності є усі структури бронхолегеневої системи. Дано характеристику ятрогенного ураження легень залежно від лікування окремими медикаментами. Висвітлено найбільш часті клінічні форми ятрогенної патології легень (легеневі медикаментозні еозінофілії, інтерстиційний пневмоніт, медикаментозні васкуліти, бронхіальна астма, облітеруючий бронхіт, набряк легень, вовчаковоподібний синдром).

Ключові слова: ятрогенна патологія легень, клініка, діагностика, терапія.

Iatrogenic lung disease (lecture)

O.L. Tsymbalista, Z.V. Vovk

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

The lecture presents the definition of the concept of iatrogenic lung disease, the analysis of risk factors for its development, the response of pulmonary tissue and the effect of toxic substances. The response is stereotyped and consists primarily in the development of parenchymal respiratory failure. All structures of the bronchopulmonary system serve as the targets for drug toxicity. The characteristics of iatrogenic lung injury depending on treatment with certain drugs is presented. The most common clinical forms of iatrogenic lung disease (drug-induced eosinophilic lung disease, interstitial pneumonitis, drug-induced vasculitis, bronchial asthma, obliterating bronchitis, pulmonary edema, lupus-like syndrome) are characterized.

Key words: iatrogenic lung disease, clinic, diagnosis, therapy.

Ятрогенная патология легких (лекция)

O.L. Tsymbalista, Z.V. Vovk

ГВУУ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

В лекції представлено визначення терміна «ятрогенна патологія легень», проаналізовані фактори ризику її розвитку, описана реакція легочної тканини на вплив токсичних речовин. Остання є стереотипною і заключається, перше за все, в розвитку шунто-дифузійної дихальної недостатності. Мішенню для медикаментозної токсичності є всі структури бронхолегеневої системи. Дана характеристика ятрогенного ураження легень в залежності від лікування окремими медикаментами. Освітлено найбільш часті клінічні форми ятрогенної патології легень (легеневі медикаментозні еозінофілії, інтерстиційний пневмоніт, медикаментозні васкулопатії, бронхіальна астма, облітеруючий бронхіоліт, набряк легень, вовчаковоподібний синдром).

Ключевые слова: ятрогенная патология легких, клиника, диагностика, терапия.

Вперше ризик розвитку і прогресування різних захворювань унаслідок використання лікарських препаратів (ЛП) науково обґрунтований Е.М. Тарєєвим. У розробленій ним концепції медикаментозної хвороби акцентується увага на участі механізмів, пов'язаних із небажаними наслідками медикаментозної терапії, в прогресуванні основного захворювання [4, 5].

Ятрогенна патологія легень (ЯПЛ) — різноманітна група клініко-морфологічних варіантів пошкодження бронхолегеневої системи (паренхіми, інтерстицію) унаслідок впливу ЛП у терапевтичних дозах. Ятрогенний вплив ЛП проявляється різноманітними патологічними станами, які різняться за патогенезом і є неспецифічними. У поняття медикаментозної хвороби не входять патологічні процеси, які розвиваються внаслідок передозування ЛП або помилкового прийому іншого препарату [2, 3, 8, 12]. На даний час понад 500 ЛП можуть зумовити розвиток ЯПЛ [1, 9].

Важливість проблеми ятрогенних захворювань підтверджується тим, що 25% госпіталіза-

цій у країнах Європи зумовлені прийомом медикаментів. При цьому частка уражень легень на тлі медикаментозного лікування становить 10% усіх ятрогеній. Патологія легень, зумовлена ЛП, у загальній структурі негоспітальних захворювань складає майже 5%, а серед госпіталізованих — 15% [12, 15].

Фактори ризику ятрогенної патології легень

— Спадкова схильність.

— Генетичні фактори пневмотоксичності: коливання експресії легеневої ензимів цитохрому Р 450 (2С, 19, 2Дв) зі зниженням їх активності зумовлюють пневмотоксичність ЛП. Має значення генетичний поліморфізм інозит-трифосфат гідрофосфатази (ІТРА) у розвитку ЯПЛ на тлі лікування цитостатиками.

— Великий об'єм мікроциркуляторного русла легень, активна їх участь у метаболізмі азотовмісних сполук.

— Здатність до накопичення потенційно пневмотоксичних ЛП у легеневій тканині.

— Вік (діти перших трьох років життя, особливо новонароджені), стать (жінки), особливо гормональний дисбаланс у різні вікові періоди,

і структура захворювань, які визначають необхідність лікування пневмотоксичними препаратами.

— Куріння (пасивне і активне): під впливом сполук, що входять до складу тютюнового диму, посилюється продукція вільних радикалів і активація макрофагів. Останні є джерелом факторів пошкодження.

— Зміна структури α 1-антитринсину, який втрачає здатність нейтралізувати нейтрофільну еластазу.

— Променева терапія, оксигенотерапія (утворення реактивних форм кисню, які руйнують антиоксидантний захист) або через прозапальні цитокіни беруть участь у пошкодженні легень і прогресуванні пневмосклерозу.

— Зловживання алкоголем (особливо при лікуванні імуносупресивними препаратами): пригнічуються місцеві захисні механізми бронхолегеневої системи, що підвищує ризик опортуністичних інфекцій.

— Тривалість лікування.

— Дози введених препаратів.

— Фонові захворювання легень [1, 2, 8, 15, 16].

Токсичний ефект медикаментів зростає при їх поєднанні, при створенні пікових концентрацій у крові. Ризик ятрогенії на тлі медикаментозного лікування зростає в носіїв гену швидкого ацетилювання в системі HLA, що пояснює швидке накопичення в крові токсичних речовин медикаментозного походження [15, 16].

Тяжкість медикаментозного ураження легень, як правило, не залежить від тривалості лікування. Терміни зворотного розвитку змін у легенях після відміни пневмотоксичних препаратів не відомі [2, 8, 12].

Реакція легеневої тканини у відповідь на токсичний вплив різних факторів є стереотипною: ураження капілярного русла легень (некроз ендотелію капілярів веде до мікротромбозу, появи аневризм, розвитку капіляритів); порушення дифузії газів через альвеолокапілярну мембрану (інтерстиційний набряк, гіперпродукція ретикулінових і колагенових волокон зумовлюють ущільнення і потовщення міжальвеолярних перегородок); порушення функції аерогематичного бар'єру внаслідок некрозу альвеолоцитів I типу; альвеолярний колапс унаслідок метаплазії альвеолоцитів II типу і втрати здатності виробляти сурфактант [11, 12, 17].

Більшість легневих ятрогеній мають дозозалежний характер і розвиваються за механізмами гіперчутливості з активацією запальних та імунних клітин: ексудативний плеврит,

гіперчутливий пневмоніт, інтерстиційний пневмоніт, ураження судин легень. Паралельно спостерігаються системні прояви — ураження шкіри, суглобів, нирок, гарячка, еозинофілія. Другий механізм пневмотоксичності — пряме дозозалежне пошкодження клітин епітелію і альвеолокапілярної мембрани цитостатичними препаратами з розвитком інтерстиційного пневмоніту, фіброзу легень, синдрому Гудпачера. При цьому м.б. пошкодження легень за IV типом алергічних реакцій [5, 6, 17]. У розвитку легеневої ятрогенії особливе місце посідає вільнорадикальне ураження в результаті високого кисневого потенціалу легень.

Під впливом деяких ЛП та їх метаболітів у легенях порушується секреторна функція епітелію і альвеолярних макрофагів, інгібується лізосомальна фосфоліпаза з розвитком морфологічних змін за типом фосфоліпозу (запалення і фіброз легень) [15, 16].

Мішенню для медикаментозної токсичності є усі структури бронхолегеневої системи: дихальні шляхи — набряк голосових зв'язок, кашель, бронхоспазм; паренхіма легень — ураження інтерстицію; судинне русло легень — легенева гіпертензія, набряк, васкуліти; плевра — потовщення, випіт; вовчаковоподібний синдром, при якому в клініці домінує ураження усіх структур бронхолегеневої системи; лімфатичні вузли — зміни, подібні до саркоїдозу; нейром'язова система — дихальна недостатність (ДН) [4, 11, 17].

Найчастіше пневмотоксичний ефект чинять такі групи ЛП (за даними групи дослідників із вивчення ЯПЛ, 2003): антибіотики (насамперед стрептоміцин, амфотерици В, похідні нітрофуранів, тетрацикліни); протитуберкульозні хіміопрепарати; психотропні (передусім наркотичні анальгетики, седативні, антидепресанти); проти-запальні нестероїдні препарати (ПЗНП), пеніцилінамін, солі золота; цитостатики, хіміотерапевтичні та імуносупресивні препарати для лікування онкогематологічних захворювань; антикоагулянти; кардіотропні (антагоністи кальцію, інгібітори АПФ, β -блокатори, протиаритмічні); імуномодулятори (гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор, IFN- α , IL-2) [2, 3, 6, 7, 14, 15].

В окремих випадках немає чіткого взаємозв'язку між лікуванням окремими медикаментами і проявами ЯПЛ: один і той самий препарат може викликати різні форми пневмотоксичності. Прикладом цього є НПЗП, які викликають набряк легень, бронхоспазм,

Таблиця 1

Характер ятрогенного ураження легень залежно від медикаментозного лікування

Варіанти ЯПЛ	Медикаменти
Бронхоспазм і бронхіальна астма	β-адреноблокатори, НПЗП
Облітеруючий бронхіоліт	Нітрофурани, пеніциліни, наркотики, аміодарон, цитостатики, інфліксимаб
Алергічний і фіброзуючий альвеоліт	Алкілюючі цитостатики (метотрексат, азатиоприн, циклофосфан, меркаптопурин, хлорбутин) сіролімус, препарати нітросечовини, протипухлинні антибіотики, L-аспарагіназа, цитостатики рослинного походження
Пульмоніт: – самостійний (гіперсенситивний, десквамативний, еозинофільний, інтерстиційний) і у складі вовчаково-подібного синдрому	Статини, цитостатики, препарати інтерферону, нітрофурану, НПЗП, інфліксимаб, аміодарон, окремі макроліди і інгібітори АПФ, тривала оксигенотерапія, гідралазин, ізоніазид
Фосфоліпідоз	Аміодарон
Порушення іннервації легень: – центральна блокада – периферійна блокада нейром'язових синусів	Наркотичні анальгетики, седативні препарати, транквілізатори Аміноглікозиди, окремі поліміксини, міорелаксанти
Пошкодження судин легень: – вено-оклюзивна хвороба (тромбоемболія легеневої артерії) – легенева васкуліт – легенева гіпертензія – Капілярит — легенева кровотеча – Некардіогенний набряк легень	Цитостатики Нітрофурани, гідралазин Анорексигенні, антимигранозні препарати Наркотичні препарати, антикоагулянти, нітрофурани Морфій, інтерлейкін-2, ацетилсаліцилова кислота та інші НПЗП
Ураження плеври: – Фіброз – Ексудативний плеврит – Гемоторакс, медіастинальна гематома – Пневмоторакс	Пропранолол, діуретики, наркотики, β-агоністи Аміодарон, інтерлейкін-2 Інтерлейкін-2, метотрексат, антикоагулянти Цитостатики, антиметаболіти
Стероїдна респіраторна міопатія	Глюкокортикостероїди

бронхіальну астму, гіперчутливий пневмоніт. Водночас певний варіант пневмотоксичності спричиняють препарати різних груп. На даний час відомі такі варіанти ЯПЛ [1, 15, 17] (табл. 1).

Загальна характеристика медикаментозно-індукованих інтерстиційних захворювань легень

Діагностика ЯПЛ. Встановлення факту медикаментозного пошкодження легень є доволі складним у зв'язку з відсутністю патогномічних, клінічних і морфологічних критеріїв. Широке використання поліпрагмазії також приводить до пошкодження паренхіми легень та ускладнює діагностику ЯПЛ.

Важливе значення має вивчення анамнезу, що дає змогу встановити зв'язок появи окремих симптомів із лікуванням певними ЛП, дозою і тривалістю прийому медикаментів.

– Найбільша вірогідність розвитку ЯПЛ можлива у хворих гематологічного, онкологічного профілю.

– Результати лабораторних досліджень не є інформативними, оскільки гемограма, біохімічні показники сироватки крові зумовлені

основним захворюванням. Показники імунного статусу не змінені.

– Діагностика фонових захворювань легень, нирок, печінки.

– Інтерпретація результатів обстежень: комп'ютерної томографії (КТ), функції системи зовнішнього дихання (ФЗД), біопсії легень.

– Відсутність ефекту від антибактеріальної та противірусної терапії.

– Від'ємні запальні тести (прокальцитонін, СРР, ін.).

Поліпшення стану пацієнта після відміни ЛП та рецидив клінічних симптомів після повторного призначення препарату [3, 5, 11, 15].

Маніфестація медикаментозного пошкодження легень є дуже різноманітною як за клінічною симптоматикою, так і за тяжкістю: від мігруючих інфільтратів у легенях (за даними рентгенологічного дослідження) до загрозливого для життя RDS-синдрому. Лікування метотрексатом (>6 місяців) викликає грануломатозні зміни в легенях, які клінічно імітують звичайну пневмонію. На тлі лікування аміодароном у легенях виявляються двобічні інфільт-

рати, морфологічною основою яких є фосфоліпідоз, пневмонія в стадії фіброзування. Симптоми бронхіальної обструкції зникають після відміни препарату, але можуть зберігатися при фонівій гіперактивності бронхів. Під час огляду дитини: алергічні висипання, симптоми токсикодермії, ДН. Аускультативна картина є досить різноманітною: крепітація, шум тертя плеври, сухі і вологі хрипи різного калібру. За усіх варіантів пошкодження легень паралельно з прогресуванням патологічного процесу наростає гіпоксемія, ДН, знижується дифузійна здатність легень, наростає легенева гіпертензія [6, 17]. Прояви ЯПЛ в окремих випадках відтворюють клінічну картину основного захворювання. До наслідків медикаментозної терапії відносяться також опортуністичні інфекції (пневмомікози, туберкульоз), контамінація верхніх дихальних шляхів грибовою флорою на тлі лікування глюкокортикостероїдами (ГКС) [12, 13, 14].

Рентгенологічні зміни в легенях при ятрогенній залежать від стадії захворювання: від ознак набряку інтерстиційної тканини до поширених дрібновогнищевих тіней і мігруючих інфільтратів у початковій фазі захворювання, до виражених фіброзних змін із дрібно- і крупнопетлистою деформацією легеневого малюнка при прогресуванні процесу. Паралельно виявляються перибронхіальні, периваскулярні ущільнення, нечіткість коренів, зменшення об'єму легневих полів, високе стояння куполів діафрагми. Також виявляються «летючі» еозинофільні інфільтрати, симптом «матового скла», емфізема, при прогресуванні процесу в легенях з'являються ділянки кістозно-фіброзних змін [4, 10, 17]. Система зовнішнього дихання: наростають рестриктивні порушення [11, 18]. Кінцевим моментом у діагностиці є біопсія легень [11, 12, 17].

Форми медикаментозного пошкодження інтерстицію легень: гострий алергічний альвеоліт і ДН (найчастіше зустрічається в дітей); підгострий інтерстиційний пневмоніт; легеневі інфільтрати та еозинофілія; облітеруючий бронхіоліт; інтерстиційна пневмонія; фіброз легень; субклінічні зміни в аспіраті нижніх дихальних шляхів; дифузні кальцинати в легенях; грануломатозна хвороба легень (саркоїдоподібні реакції); некардіогенний набряк легень і гострий RDS-синдром; легеневі васкулопатії і внутрішньоальвеолярні геморагії (у тому числі синдром Гудпасчера); бронхіт, бронхоспазм, бронхіальна астма, бронхіоліт; пневмомікози;

медикаментозний вовчак; ексудативний плеврит [5, 11, 13, 15, 17].

Легеневі медикаментозні еозинофілії

Медикаментозні еозинофілії легень можуть виникати на тлі лікування багатьма ЛП, насамперед після прийому нітрофуранів, пеніцилінів, інгібіторів АПФ, тiazидних діуретиків, трициклічних антидепресантів, ізоніазиду, аміносаліцилової кислоти, препаратів L-триптофану, сульфазалазину, метотрексату. Легеневі еозинофілії частіше виникають у пацієнтів з обтяженим алергологічним анамнезом. Еозинофільні реакції з'являються не тільки при системному використанні медикаментів, але при інгаляційному їх введенні, у формі мазей.

Через певний час (від 2 год. до 10 днів, інколи — через 2–3 тижні) після прийому медикаментів з'являються гарячка, озноб, сухий кашель, задишка, біль у грудній клітці, кропив'янка, артралгії, артеріальна гіпертензія. При рентгенологічному дослідженні виявляються вогнищеві тіні, інфільтрати, випіт у плевральні порожнини, в якому є великий вміст еозинофілів. Гемограма: еозинофільна лейкоцитозна реакція (20–50%), яка може утримуватися тривалий час після клініко-рентгенологічного одужання. Інколи в сироватці крові спостерігається підвищення загального IgE. Високий рівень еозинофілії може бути і в трахеобронхіальному секреті, а її відсутність пояснюється вираженою еозинофільною інфільтрацією легеневої тканини. Клінічно серед еозинофільних реакцій виділяється гостра еозинофільна пневмонія, хронічна еозинофілія та легеневий еозинофільний васкуліт за типом Чарга—Стросса. Легеневі еозинофільні інфільтрати помилково інколи трактуються як гострі алергічні реакції, а при затяжному перебігу — як гіперчутливий пневмоніт. Останніми роками системні прояви, які виникають при легневих гіпереозинофільних медикаментозних реакціях, трактуються як синдром медикаментозно-індукованої гіперчутливості або синдром медикаментозно-індукованої еозинофільної висипки [5, 11, 17].

Інтерстиційний пневмоніт і фіброз легень

Інтерстиційний пневмоніт із трансформацією в інтерстиційний фіброз легень частіше розвивається на тлі лікування аміодароном, цитостатиками, солями золота, нітрофуранами [6, 7, 19]. За перебігом виділяють гострий, підгострий і хронічний перебіг інтерстиційного пневмоніту. Медикаменти або їх метаболіти пошкоджують ендотелій, епітелій, інтерстицій

легень. Цитотоксичні реакції викликають запалення, яке супроводжується міграцією різних клітин, у тому числі з фіброгенною активністю в ділянку альвеолокапілярної мембрани. У результаті в легенях нагромаджуються патологічні типи колагену, і при прогресуванні запальних змін в інтерстиції розвивається фіброз.

При гострому перебігу спостерігається клініка некардіогенного набряку легень. При цьому стан хворих є тяжким, спостерігаються виражена задишка, кашель, кровохаркання, гарячка, плевральний біль. Рентгенологічно констатується синдром «матової легені», множинні інфільтративні зміни в легенях за типом пневмонії. Хворі переважно помирають [4, 11, 16].

При токсичному впливі нітрофуранів на легені спостерігаються тяжка бронхіальна обструкція, набряк легень, гарячка з ознобом, кашель, задишка, міальгія, плевральний біль та шкірні висипання [13, 16].

При підгострому перебігу початок захворювання є малопомітним, однак досить швидко наростає ДН. При рентгенологічному дослідженні виявляються значні інфільтративні зміни в легенях, ділянки фіброзу.

Хронічна форма медикаментозного захворювання легень з інтерстиційним пневмонітом і фіброзом легень зустрічається найчастіше. При цьому у хворих наростає задишка, непродуктивний кашель, інколи є субфебрильна температура тіла, артеріальна гіпертензія, може бути гіперемія шкіри. При рентгенологічному дослідженні визначаються двобічні вогнищеві тіні, інфільтрати, лімфаденопатія середостіння, інколи плевральний випіт. КТ легень: симптом «матового скла» в межах однієї або двох легень, вузлики, ретикулярні тіні, в окремих випадках визначається фіброзна деформація легеневого малюнка, «сотова легеня». ФЗД: паралельно прогресуванню пневмофіброзу наростають рестриктивні порушення. Цитологічні, біохімічні, імунологічні та молекулярні методи дослідження трахеобронхіального секрету не інформативні. Бронхоскопія проводиться насамперед для виключення опортуністичних інфекцій. В окремих випадках проводиться біопсія легень [11, 17, 18].

Ураження легень при протипухлинній терапії

Хіміопрепарати, цитостатики, антиметаболіти, протипухлинні антибіотики, які використовуються в терапії онкогематологічних хворих, мають високу пневмотоксичність. Клінічна маніфестація останньої є доволі різноманітною і різного ступеня тяжкості: інтерстиційні, еозино-

фільні пневмонії, набряк легень. Факторами ризику розвитку ятрогенних пневмопатій і тяжкого їх перебігу є високі дози препаратів та їх поєднання з променевою терапією, швидка відміна ГКС, оксигенотерапія, реакції відторгнення трансплантату, використання колонієстимулюючого фактора, стовбурових клітин, а також куріння в анамнезі. Ятрогенні пневмопатії на тлі протипухлинної терапії частіше розвиваються в разі спадкової схильності, полівалентної алергії.

Клінічні прояви ятрогенної пневмопатії з'являються з третього тижня лікування. Найбільш об'єктивним критерієм її розвитку є зниження дифузійної здатності легень. Паралельно прогресуванню ДН знижується дифузійна здатність легень (DLCO), наростає гіпоксемія. Рентгенологічно (у тому числі при КТ): двобічні інфільтрати в легенях (пневмоніти), симптом «матового скла», потовщення міжальвеолярних перегородок. У лаважній рідині відмічається високий вміст нейтрофілів і лімфоцитів. Тяжкість пневмопатії значною мірою визначається також токсичними метаболітами внаслідок лізису пухлинних клітин. Останні посилюють пошкодження ендотелію легеневих капілярів, підвищують їх проникливість, ризик RDS-синдрому і альвеолярних геморагій. Тяжкість пневмопатії наростає при порушенні функції печінки і нирок. При констатації факту ятрогенії — відміна препаратів [4, 5, 7, 9].

Легеневі медикаментозні васкулопатії

Виділяють три типи судинних пошкоджень легень: легеневу гіпертензію, тромбоемболії, легеневі геморагії.

За клініко-морфологічними характеристиками легенева гіпертензія подібна до первинної. Вагомою причиною легеневої гіпертензії є зловживання ін'єкційними наркотиками [4, 17, 18].

Легеневі кровотечі в дітей спостерігаються рідко (5–6%) і можуть бути ускладненням системної антикоагулянтної терапії, як правило, при передозуванні всіх типів антикоагулянтів, у тому числі низькомолекулярних гепаринів.

Легеневі кровотечі, зумовлені d-пеніциламіном, поєднуються з пошкодженням нирок, що відтворює клініку синдрому Гудпасчера. У диференціальній діагностиці мають значення визначення в крові антиядерних та антитіл до цитоплазми нейтрофілів, антитіл до базальних мембран гломерул. При хіміотерапії онкогематологічних захворювань легеневі геморагії поєднуються з тромбоцитопенією [11, 17, 18].

Таблиця 2

Характеристика ятрогенних реакцій з боку бронхолегеневої системи залежно від використаних медикаментів

Медикаменти	Прояви ятрогенної реакції
НПЗП	Загострення бронхіальної астми різного ступеня тяжкості (до 10%) з еозинофілією, риносинуситом
Хіміотерапевтичні препарати	Бронхіальна обструкція поєднується з інтерстиційною хворобою легень, васкулопатіями
Неселективні і селективні b-блокатори	Тяжкість бронхообструкції залежить від дози, шляхів введення і тривалості їх використання
Препарати антихолінергетичні	Тяжкість бронхообструкції залежить від дози, шляхів введення і тривалості їх використання
Простагландини	Бронхоспазм, геморагічний синдром, тромбоемболії
Д-пеніциламін	Тяжкість ураження залежить від дози і тривалості лікування; можливий розвиток облітеруючого бронхіоліту
Пеніциліни	Бронхоспазм, часто з підвищеним вмістом IgE у сироватці крові
Нервово-м'язові блокатори	Тяжкість токсичних реакцій залежить від дози препарату

Серед ятрогенних пневмопатій важливе місце посідає синдром бронхіальної обструкції, який характеризується певними особливостями при лікуванні різними медикаментами [11, 15, 17] (табл. 2).

Ятрогенна бронхіальна астма або бронхоспазм можуть розвиватися різними механізмами: пряме подразнення дихальних шляхів (муколітики, кромони, тобрамідин); JgE-опосередкована реакція при анафілаксії; преципітація IgG-антитіл; дегрануляція опасистих клітин при анафілактоїдних реакціях; як результат фармакологічного ефекту (неселективні β -адреноблокатори, НПЗП). Останні викликають також набряк легень, гіперчутливий пневмоніт.

Облітеруючий бронхіоліт: у розвитку основне значення має ураження дистальних відділів нижніх дихальних шляхів унаслідок звільнення вільних радикалів нейтрофілами; зміни реологічних властивостей бронхіального секрету, які передусім призводять до дефіциту α 1-антитрипсину; активації фібробластів, які призводять до незворотного ремоделювання дихальних шляхів і паренхіми легень із розвитком пневмофіброзу, емфіземи. У випадку своєчасної відміни медикаментів, повне відновлення показників системи зовнішнього дихання не настає [3, 4, 9].

Некардіогенний набряк легень і RDS-синдром розвиваються через кілька годин після

введення препарату. Серед останніх високий ризик некардіогенного набряку легень зумовлений прийомом наркотиків усередину та в інгаляціях, введенням наркотичних анальгетиків парентерально, місцевим використанням анестетиків (аплікації лідокаїну на слизову ротової порожнини), при лікуванні НПЗП, рідше діуретиками.

Доволі часто (до 20%) при лікуванні цитостатиками понад один місяць також може розвинути некардіогенний набряк легень із серйозним прогнозом. До цього призводять неадекватна інфузійна терапія, анемія, лікування ГКС [3, 6, 17, 18].

Майже в половини хворих, які приймають антиаритмічні препарати понад два місяці, розвивається пневмоніт (рентгенологічно — симптом «матового скла», фіброз інтерстицію), плевральні випоти.

Зворотний розвиток патологічних змін у легенях і функціональних порушень після відміни препаратів відбувається повільно і тривалий час.

Медикаментозно-індукований вовчаковоподібний синдром

Розвиток вовчаковоподібного синдрому можуть індукувати багато медикаментів. Патогенетичні механізми його розвитку вивчені недостатньо. Клінічні прояви вовчаковоподібного синдрому подібні до системного червоного вовчака (СЧВ): артралгії, міальгії, полісерозит, шкірні

зміни, анемія, висока ШОЕ. Провідне місце серед клінічних симптомів вовчаковоподібного синдрому посідає легеневий синдром. Ураження органів дихання спостерігається в більшості (50–75%) хворих, що й визначає тяжкість захворювання. Медикаментозне ураження легень характеризується плевральним випотом, множинними інфільтративними змінами та інтерстиціальним пневмонітом. Рідко спостерігається неврологічна симптоматика, інші вісцерити, ураження шкіри.

Відсутні при вовчаковоподібному синдромі типові імунологічні маркери СЧВ [9, 17, 19].

В усіх випадках ятрогенних уражень легень лікувальна тактика передбачає: повну відміну препарату; ГКС парентерально; ГКС в інгаляціях (за показаннями); бронхолітичні засоби (за показаннями); проведення посиндромної, симптоматичної терапії; у разі використання нервово-м'язових блокаторів хворі переводяться на штучну вентиляцію легень [4, 5, 17].

ЛІТЕРАТУРА

1. Баранов АА, Володин НН, Самсыгина ГА и др. (2007). Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Руководство для практикующих врачей. В 2 т. Москва: Литтерра. 1: 1163.
2. Белоусов ЮБ. (2010). Клиническая фармакология и фармакотерапия. Москва: Медицинское информационное агентство: 872.
3. Бережний ВВ. (2016). Медикаментозна хвороба у дітей: клінічна лекція. Современная педиатрия. 4: 14–17.
4. Болезни органов дыхания. (2000). Под ред. Палеева НР. Москва: Медицина: 728.
5. Борисова АМ, Борисова НК, Гембицкая ТЕ и др. (1990). Болезни органов дыхания. Руководство для врачей. Под ред. Палеева НР. В 4 т. Частная пульмонология. Москва: Медицина. 4: 624.
6. Ватутин НТ, Торадин ГГ, Гриценко ЮП. (2016). Поражение лёгких как осложнение терапии амиодароном. Пульмонология. 26; 2: 246–253.
7. Гематология и иммунология детского возраста. (2009). Руководство для врачей. Под ред. Алексеева НА. Санкт-Петербург: Гиппократ: 1027.
8. Клінічна фармакологія. (2010). За ред. Бабака ОЯ, Біловола ОМ, Чекмана ІС. Київ: Медицина: 774.
9. Князькова ИИ. (2016). К вопросу о безопасности медикаментозной терапии в педиатрии. Здоров'я України. 4: 56–58.
10. Коваль ГЮ, Сиваченко ТП, Загородська ММ та ін. (1998). Променева діагностика. За ред. Коваль ГЮ. В 2 т. Київ: Орбіс, 1: 177–179.
11. Коган ЕА, Корнев БМ, Попова ЕН и др. (2007). Интерстициальные болезни легких. Практическое руководство. Под ред. Мухина НА. Москва: Литтера: 432.
12. Лекарственная болезнь (1973). Под ред. Мождракова Г, Попхристова П. София: Медицина и физкультура: 605.
13. Паршин ВД, Богомолова НС, Вишневская ГА и др. (2010). Противомикробная и противогрибковая терапия в хирургии ятрогенных заболеваний трахеи и пищевода. Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 1: 4–10.
14. Паршин ВД, Богомолова НС, Вишневская ГА и др. (2010). Инфекционные осложнения у больных с ятрогенными заболеваниями трахеи и пищевода. Анестезиология и реаниматология. 5: 69–72.
15. Постников СС, Грацианская АН, Костылева МН (2013). Лекарственная патология легких. Педиатрия. 92; 3: 130–135.
16. Постников СС, Костылева МН, Грацианская АН. (2011). Лекарственная лихорадка. Педиатрия. 90; 6: 125–129.
17. Пульмонологія (2009). Национальное руководство. Под ред. Чучалина АГ. Москва: ГЭОТАР-Медиа: 960.
18. Розинова НН, Мизерницкий ЮЛ. (2011). Хронические заболевания легких у детей. Москва: Практика: 224.
19. Фещенко ЮИ, Рекалова ЕМ, Бегоулева ЖБ и др. (2004). Два случая амиодарон-индуцированной лёгочной токсичности. Український пульмонологічний журнал. 4: 55–58.

Сведения об авторах:

Цимбаліста Ольга Леонтьєвна — д.мед.н., проф. каф. детских болезней ПО НИИ ПО ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет». Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2.

Вовк Зоряна Васильєвна — к.мед.н., доц. каф. детских болезней ПО НИИ ПО ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет». Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2

Статья поступила в редакцию 26.05.2017 г.