**ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ**

**План лекции:**

* Дыхательная недостаточность
* Недостаточность внешнего дыхания

- нарушение легочной вентиляции

- нарушение альвеолярной диффузии

 - нарушение легочного кровообращения

* Показатель вентиляции-перфузии
* Нарушение регуляции дыхания
* Дыхательная недостаточность
* Острые повреждения легких
* ОРДС
* Асфиксия
* Обструктивные заболевания легких
* Рестриктивные заболевания легких

При дыхательной недостаточности (ДН) система дыхания не в состоянии обеспечить нормальный уровень содержания кислорода и углекислого газа в артериальной крови. ДН может быть первичной (при патологии дыхательной системы) и вторичной (при патологии сердечно-сосудистой системы, крови и т.д.).

По патогенезу выделяют *гипоксемический* и *гиперкапнический типы* ДН.

При повреждении паренхимы легких, нарушении их перфузии, затруднении альвеолярной диффузии развивается гипоксемический тип ДН. При обстукции дыхательных путей, ослаблении вентиляции – гиперкапнический тип ДН. Клини ческими проявлениями гипоксии и гиперкапнии являются одышка и ционоз.

Согласно клиническому течению различают острую и хроническую формы ДН.

Например, острая ДН возникает при астматическом статусе, пневмотораксе, асфиксии и т.д. При хронической ДН газовый состав крови изменяется постепенно (месяцы, годы).

По степени тяжести различают три степени ДН. При I степени ДН парциальное давление кислорода в артериальной крови составляет >70 мм рт.ст. При IIстепени парциальное давление кислорода в артериальной крови составляет 50-70 мм рт.ст. При III степени парциальное давление кислорода в артериальной крови составляет <50 мм рт.ст. Даже в состоянии полного покоя у больных наблюдается одышка и цианоз кожных покровов.

**Нарушения вентиляции легких.**

Для оценки легочной вентиляции используют определенные показатели спирометрии (*см.слайд 3).*

* Дыхательный объем (ДО) – это объем воздуха, поступающий в легкие при обычных дыхательных движениях в состоянии покоя (в норме – 500-600 мл)
* Резервный объем вдоха (РОвд) – это объем воздуха, поступающий в дыхательные пути при глубоком вдохе (в норме 1500-2000 мл)
* Резервный объем выдоха (РОвыд) – это объем воздуха, выводимый при глубоком выдохе (в норме 1500-2000 мл)
* Остаточный объем легких (ООЛ) – это объем воздуха, остающийся в дыхательных путях после максимального выдоха (в норме 1000-15000 мл)
* Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – это объем воздуха, поступающий в легкие при максимальном вдохе после максимального выдоха (в норме 3000-4500 мл)
* Общая емкость легких (ОЕЛ) – сумма показателей всех объемов легких
* Дыхательная емкость легких (ДЕЛ) – этот показатель равен сумме дыхательного и резрвного объемов вдоха
* Функциональная остаточная емкость легких (ФОЕЛ) – это объем воздуха, остающийся в дыхательных путях после спокойного выдоха. Он равен сумме резервного объема выдоха и остаточного объема.
* Минутный объем дыхания (МОД) – МОД = ДО х ЧД (в норме 6-8 л/мин).
* Минутная альвеолярная вентиляция (МАВ) определяется по формуле

МАВ = ЧД х (ДО - ОМП), где ОМП – объем мертвого пространства.

В норме МАВ - 4 л/мин

* Максимальная вентиляция легких (МВЛ) – это объем воздуха, который в течение 1 минуты поступает и выводится из легких при максимальном напряжении. В норме – 80-200 л/мин.
* Объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ-1с) – это объем воздуха, выводимый на 1 секунде выдоха с максимальным напряжением.
* Максимальная жизненная емкость легких (МЖЕЛ) показывает объем воздуха, выводимый при максимально глубоком и продолжительном выдохе после максимально глубокого вдоха.
* Индекс Тиффно – это процентное выражение отношения объема первой секунды форсированного выдоха к МЖЕЛ. Он определяется по следующей формуле:

Индекс Тиффно = (ОФВ-1с/МЖЕЛ) х100%

В норме этот индекс составляет ≥70%. При обструктивных заболеваниях показатель снижается до 40%. При рестриктивных заболеваниях теряет свое значение.

Нарушения вентиляции легких проявляется в виде гипо-, гипер- и неравномерной вентиляции.

При *альвеолярной* *гипервентиляции* дыхание учащается и повышаются следующие показатели спирометрии МОД, ЖЕЛ, МВЛ.

Причины гипервентиляции:

* Гипоксемия
* Повышение возбудимости дыхательного центра
* Лихорадка
* Гипертермия и т.д.

Изменения газового состава крови при гипервентиляции – возникает гипокапния и респираторный алкалоз, гипокальциемия. Кривая диссоциации оксигемоглобина смещается влево (*см.слайд 5*).

При *альвеолярной гиповентиляции* уменьшается газообмен между легкими и атмосферным воздухом.

Причины гиповентиляции:

* Уменьшение возбудимости дыхательного центра
* Повреждение дыхательных мышц и иннервирующих их нервов
* Торако-диафрагмальная патология
* Заболевания легких и бронхов.

*См. слайд 6.*

Изменения крови при гиповентиляции отображены на *слайде 7.*

 При *неравномерной вентиляции* в части легких с патологическим процессом вентиляция уменьшается, а в здоровой части – относительно увеличивается.

По механизму развития различают обструктивный и рестриктивный типы гиповентиляции.

**Обструктивные болезни легких**

Заболевания данной группы — эмфизема, хронический бронхит, астма и бронхоэктатическая болезнь — имеют типичные общие проявления, но различные анатомические и клинические характеристики.

Эмфизему и хронический бронхит часто рассматривают вместе под общим термином «хроническая обструктивная болезнь легких» (ХОБЛ), т.к. многие пациенты имеют одновременно нарушения функций на уровне и ацинуса (эмфизему), и бронхиального дерева (бронхит). Это неудивительно: нарушения вызывает один внешний фактор, например курение. Кроме того, известно, что обструктивный бронхиолит (одно из заболеваний мелких дыхательных путей) способствует обструкции как при эмфиземе, так и при хроническом бронхите. Астма отличается от хронического бронхита и эмфиземы наличием обратимого бронхоспазма, однако у некоторых пациентов с типичной астмой также есть необратимый компонент заболевания в виде ХОБЛ. И наоборот, некоторые пациенты с типичной ХОБЛ имеют обратимый компонент в виде астмы. Таких пациентов принято относить по клиническим проявлениям в группу больных с сочетанным поражением (ХОБЛ и астма). Недавнее исследование выявило, что эмфизема, ХОБЛ и астма сочетаются довольно часто.

У большинства больных ХОБЛ заболевание является результатом длительного курения, но ~ 10% пациентов не курят.

Учитывая схожесть различных форм ХОБЛ, необходимо обсудить каждый из компонентов заболевания отдельно, что позволит понять патофизиологическую основу различных причин обструкции дыхательных путей. Поскольку в настоящее время терапия носит симптоматический характер, то понимание патогенеза может способствовать разработке таргетной терапии.

**Эмфизема** — это патологическое состояние, которое характеризуется необратимым увеличением объема легочной паренхимы, расположенной дистальнее терминальных бронхиол, и деструкцией их стенок без явного фиброза.

В одном исследовании при анализе аутопсий панацинарную и центроацинарную эмфиземы выявили в 50% случаев. Кроме того, было установлено, что причиной смерти в 6,5% наблюдений стала болезнь легких. Существует четкая взаимосвязь между курением и эмфиземой, причем больше подвержены эмфиземе женщины с темным цветом кожи.

Эмфизему классифицируют в соответствии с ее локализацией внутри дольки, состоящей из скоплений ацинусов. Иногда термин «эмфизема» применяют достаточно условно и широко.

Различают 4 основных типа эмфиземы: (1) центроацинарная (центролобулярная); (2) панацинарная (панлобулярная); (3) дистальная ацинарная (пара- септальная); (4) эмфизема вокруг очагов фиброза (иррегулярная). Из них только первые два типа вызваны клинически значимой обструкцией воздушного потока. Центроацинарная эмфизема — гораздо более распространенное заболевание (95% общего числа эмфизем), чем панацинарная эмфизема.

Эмфизема вокруг очагов фиброза. Эту эмфизему называют также иррегулярной эмфиземой, поскольку не все ацинусы поражены одинаково. Данный тип эмфиземы может быть более распространенным, чем считают, т.к. при тщательном исследовании легких во время аутопсии у большинства умерших от разных заболеваний обнаруживают один или несколько очагов фиброза после перенесенного воспалительного процесса. В большинстве случаев эти очаги бессимптомны и клинически незначимы.

Патогенез. ХОБЛ характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, легочной паренхимы и сосудистого русла. Макрофаги, нейтрофилы и Т-лимфоциты CD8+ и CD4+ концентрируются в больших количествах в различных участках легких, образуя воспалительные инфильтраты. Активированные клетки воспалительных инфильтратов высвобождают различные медиаторы, в т.ч. лейкотриен В4, IL-8, TNF и другие, способные повреждать структуры легких или поддерживать воспаление с образованием нейтрофильных инфильтратов. Хотя детали патогенеза двух распространенных типов эмфиземы (центроацинарной и панацинарной) остаются невыясненными, наиболее правдоподобна гипотеза о разрушении альвеолярных стенок с участием протеазо-антипротеазного механизма, при котором возникает дисбаланс оксидантов и антиоксидантов.

Гипотеза о дисбалансе протеаз и антипротеаз основана на наблюдении пациентов с генетическим дефицитом антипротеазы α1-антитрипсина и заметной предрасположенностью к развитию эмфиземы легких, связанной с курением. Около 1% всех пациентов с эмфиземой имеют дисбаланс протеаз и антипротеаз. α1-антитрипсин, как правило, присутствует в сыворотке, тканевых жидкостях и макрофагах и является основным ингибитором протеаз (в частности, эластазы), секретируемых нейтрофилами при воспалении.

Установлена следующая патогенетическая последовательность событий при эмфиземе легких:

1. Нейтрофилы (основной источник клеточных протеаз), как правило, застаиваются в периферических капиллярах, в т.ч. в альвеолярных капиллярах легких, а некоторые нейтрофилы могут мигрировать в альвеолярные пространства.

2. Любой стимул, который повышает количество лейкоцитов (нейтрофилов и макрофагов) в легких либо усиливает секрецию протеаз, приводит к увеличению протеолитической активности.

3. При низком уровне α1антитрипсина в сыворотке происходит деструкция эластических структур альвеолярных стенок, в результате развивается эмфизема.

Таким образом, эмфизема — результат разрушительного действия протеаз у пациентов с низкой активностью антипротеаз.

Гипотеза дисбаланса протеаз и антипротеаз также помогает объяснить значение курения в развитии эмфиземы, особенно центроацинарной эмфиземы, у пациентов с нормальным уровнем α1антитрипсина:

* у курящих лиц нейтрофилы и макрофаги накапливаются в просвете альвеол. Механизм воспалительного ответа на уровне альвеол не совсем ясен, но, возможно, включает прямые хемоаттрактантные эффекты никотина, а также воздействие АФК, содержащихся в дыме. АФК способны активировать фактор транскрипции NF-кВ, который регулирует гены, кодирующие TNF и хемокины, включая IL-8. IL-8, в свою очередь, привлекает и активирует нейтрофилы;
* накопление активированных нейтрофилов сопровождается высвобождением из них гранул, богатых различными клеточными протеазами (эластазой нейтрофилов, протеиназой 3 и катеп- сином G), в результате происходит повреждение тканей;
* курение также повышает в макрофагах активность эластазы, которая не подавляется аганти- трипсином и может путем протеолиза разрушать антипротеазы. Существует все больше доказательств того, что матриксные металлопротеиназы макрофагов и нейтрофилов, как и эластазы, играют важную роль в деструкции легочной ткани.

Курение также влияет на баланс оксидантов и антиоксидантов. Как правило, в легких находятся антиоксиданты (супероксиддисмутаза, глутатион), которые сводят окислительное повреждение тканей к минимуму. Табачный дым содержит большое количество АФК, истощающих антиоксидантные защитные механизмы, и тем самым способствует повреждению тканей.

Активированные нейтрофилы также секретируют АФК, и концентрация их в альвеолах еще больше увеличивается. В результате окислительного повреждения тканей легкого происходит инактивация нативных антипротеаз и развивается функциональный дефицит α1-нтитрипсина даже у пациентов без количественного дефицита этого фермента.

Эластичность бронхиального дерева, как правило, обеспечивает эластический каркас легочной паренхимы, поэтому утрата эластических волокон в стенках альвеол, которые окружают бронхиолы, уменьшает их радиальное сцепление и приводит к тому, что во время выдоха респираторные бронхиолы спадаются. Это вызывает функциональную обструкцию дыхательных путей, несмотря на отсутствие механической обструкции.

До недавнего времени утрату эластических волокон считали единственным механизмом обструкции при эмфиземе. Однако изучение летальных исходов в результате несчастных случаев, произошедших с молодыми людьми, имевшими вредную привычку курения, показало, что воспаление мелких дыхательных путей (бронхиол менее 2 мм в диаметре) наблюдается уже на ранней стадии ХОБЛ. При микроскопическом исследовании можно обнаружить следующие изменения:

* бокаловидно-клеточную метаплазию со слизистыми пробками, окклюзирующими просвет бронхиол;
* инфильтрацию стенок альвеол нейтрофилами, макрофагами, В-клетками (иногда с образованием лимфоидных фолликулов), Т-клетками CD4+ и CD8+;
* утолщение стенки бронхиол вследствие гипертрофии гладкомышечных клеток и перибронхи- ального фиброза.

Эти изменения в совокупности приводят к сужению просвета бронхиол и способствуют обструкции дыхательных путей.

По непонятным причинам вялотекущее воспаление и медленно прогрессирующее разрушение легочной паренхимы при ХОБЛ часто продолжаются в течение десятилетий даже после прекращения курения. Предположительно первоначальное повреждение легких табачным дымом или другими раздражителями вызывает неадекватные самоподдерживающиеся иммунные реакции с участием как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Все данные указывают на патогенную роль Тн17-клеток CD4+, аналогичных тем, которые участвуют в других иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях, например болезни Крона.

***Клинические признаки эмфиземы.*** Клинически эмфизема не проявляется, пока не будет повреждена по крайней мере одна треть функционирующей легочной паренхимы. Первый симптом, как правило, одышка, которая постепенно, но неуклонно прогрессирует. У некоторых пациентов кашель и одышка — основные жалобы, которые легко спутать с жалобами при астме. Выраженность кашля и продукция мокроты зависят от степени сопутствующего бронхита. Потеря массы тела может оказаться настолько существенной, что могут предположить скрытую злокачественную опухоль. При классическом течении эмфиземы у пациента наблюдаются бочкообразная грудь и одышка с явным удлинением времени выдоха (пациент обычно сидит согнувшись и дышит через сжатые губы). Ограничение воздушного потока при выдохе измеряют с помощью спирометрии, ключевого метода диагностики болезней легких.

У лиц с тяжелой эмфиземой часто отмечаются небольшой кашель и сниженная диффузионная способность легких при относительно нормальных значениях газового состава крови в состоянии покоя. У таких пациентов выявляют гипервентиляцию и достаточный уровень оксигенации крови, поэтому таких пациентов образно называют розовыми пыхтельщиками. Развитие легочного сердца и в конечном итоге правожелудочковой недостаточности, связанных с вторичной легочной гипертензией (ЛГ), является предиктором неблагоприятного прогноза. Смерть большинства больных эмфиземой обусловлена: (1) дыхательным ацидозом и комой; (2) правожелудочковой недостаточностью; (3) массивным коллапсом легких в результате вторичного пневмоторакса. Терапия заключается в назначении бронходилататоров и стероидов, выполнении буллэктомии, а у некоторых пациентов — операции по уменьшению объема легких или трансплантации легких. Заместительная терапия α1-антитрипсином находится на стадии оценки результатов.

**Хронический бронхит** определяется клинически как кашель с продукцией мокроты не менее 3 мес в году в течение 2 и более лет при отсутствии какой-либо другой установленной причины. Хронический бронхит распространен среди курящих лиц и жителей больших городов и является заболеванием не столь тривиальным, как считалось когда-то. При многолетнем течении хронический бронхит может: (1) прогрессировать в ХОБЛ; (2) приводить к легочной и сердечной недостаточности; (3) вызывать атипическую плоскоклеточную метаплазию и дисплазию эпителия дыхательных путей, обеспечивая благоприятную почву для трансформации в рак.

Первичным фактором развития хронического бронхита, вероятно, является длительное раздражение слизистой оболочки бронхов вдыхаемыми веществами, такими как табачный дым (90% больных курят), пыль от зерна, хлопка и диоксида кремния.

Ранним проявлением хронического бронхита является гиперсекреция слизи в крупных бронхах и трахее, связанная с гипертрофией подслизистых желез. Гиперсекрецию слизи стимулируют протеазы, секретируемые нейтрофилами, а также эластазы нейтрофилов, катепсин и матриксные металлопротеиназы. При персистенции хронического бронхита значительно увеличиваются бокаловидные клетки в мелких бронхах и бронхиолах, что приводит к чрезмерному накоплению слизи и способствует обструкции дыхательных путей. Считается, что гипертрофия подслизистых желез и увеличение количества бокаловидных клеток являются защитными реакциями организма на действие табачного дыма или других загрязняющих веществ.

Гиперсекреция слизи в крупных бронхах и трахее является причиной гиперпродукции мокроты. Ранними важными признаками хронической обструкции являются изменения в мелких брошах и бронхиолах (менее чем 2-3 мм в диаметре). Эти изменения аналогичны таковым при эмфиземе и, видимо, являются общими для ХОБЛ.

Роль инфекции вторична, т.е. она не служит причиной хронического бронхита, но, скорее всего, имеет важное значение в его поддержании и может играть решающую роль в развитии обострений. Табачный дым предрасполагает к инфекции вследствие нескольких механизмов: влияет на функционирование мерцательного эпителия дыхательных путей, что может приводить к его прямому повреждению, и подавляет антибактериальную активность бронхиальных и альвеолярных лейкоцитов. Вирусные инфекции также могут вызывать обострение хронического бронхита.

Кардинальный симптом хронического бронхита — персистирующий кашель с выделением мокроты. В течение многих лет других нарушений дыхательной функции не происходит, но в конце концов развивается одышка при физическом напряжении. С течением времени и, как правило, на фоне продолжения курения могут появиться и другие

проявления ХОБЛ, в т.ч. гиперкапния, гипоксемия и легкий цианоз (образное название таких больных — *синие отечники).* Дифференциальную диагностику между обычным хроническим бронхитом и ХОБЛ, которая сопровождается эмфиземой, можно провести по классической схеме, хотя пациенты с ХОБЛ, как правило, одновременно имеют и хронический бронхит, и эмфизему. Существующий в течение многих лет хронический бронхит обычно приводит к развитию легочного сердца и сердечной недостаточности. Смерть может наступить от дальнейшего ухудшения дыхательной функции в связи с присоединением острых инфекций.

**Астма** — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся повторяющимися эпизодами хрипов, одышки, тяжести в груди и кашля, особенно по ночам и/или ранним утром. Симптомы, как правило, обусловлены распространенным, но выраженным в разной степени бронхоспазмом и ограничением воздушного потока. Симптомы частично обратимы (спонтанно или после лечения). Отличительными признаками этого заболевания являются повышенная чувствительность дыхательных путей к различным стимулам, приводящим к эпизодически повторяющемуся бронхоспазму, воспаление стенок бронхов, увеличение секреции слизи. Некоторые стимулы, вызывающие у больных астмой приступы, оказывают незначительное воздействие или вообще не влияют на пациентов без патологии дыхательных путей. В воспалительном ответе принимает участие множество клеток, в частности лимфоциты, эозинофи- лы, тучные клетки, макрофаги, нейтрофилы, эпителиальные клетки.

У лиц, длительно страдающих астмой, приступы одышки, кашля и свистящего дыхания, вызванные внезапным бронхоспазмом, могут иметь различную степень выраженности. Редко развивается состояние не- прекращающегося бронхоспазма, называемое *астматическим статусом,* которое может стать фатальным. Между приступами симптомов может практически не быть. В течение последних 40 лет в западных странах зарегистрирован значительный рост заболеваемости астмой.

Астма может быть *атопической* (при наличии у пациентов повышенной чувствительности к аллергенам, часто с аллергическим ринитом, экземой) и *неато- пической* (без доказанной повышенной чувствительности к аллергенам). При любом типе астмы эпизоды бронхоспазма могут быть вызваны различными триггерами, например респираторной инфекцией (особенно вирусной), раздражающими агентами окружающей среды (например, дымом, специфическими запахами), холодным воздухом, стрессом и физическими нагрузками. Исследования последних лет показали важность понимания различных вариантов воспаления дыхательных путей — *эозинофильного, нейтрофильного* и *смешанного.* Определяемые в соответствии с этими вариантами типы астмы могут отличаться этиологией, иммунопатологией и ответом на терапию. Астму также классифицируют в соответствии с агентами или событиями, которые вызывают бронхоспазм. Так, выделяют *сезонную астму, лекарственную астму, профессиональную астму* и *астматический бронхит курильщика.*

*Атопическая астма.* Этот наиболее распространенный тип астмы является классическим примером IgE-опосредованной аллергической реакции. Заболевание обычно манифестирует в детстве после воздействия экзогенного аллергена, например домашней пыли, пыльцы растений, продуктов жизнедеятельности насекомых, перхоти животных или пищевых продуктов. Типично наличие астмы в семейном анамнезе и положительного кожного теста на раздражающий антиген (реакции гиперчувствительности немедленного типа) с покраснением колеи и образованием волдыря. Атопическую астму также диагностируют по наличию сенсибилизации к аллергену, установленной с помощью сывороточного радиоаллергосорбентного теста, которым идентифицируют присутствие в организме человека специфических IgE.

*Неатопическая астма.* У больных неатопической астмой нет повышенной чувствительности к аллергенам, и результаты кожных тестов, как правило, отрицательные. В семейном анамнезе астма присутствует редко. Как правило, триггерами неатопической астмы являются респираторные инфекции, вызванные вирусами (например, риновирусом, вирусом парагриппа). У этих пациентов в основе заболевания лежит повышенная реактивность бронхиального дерева. Считается, что вирус-индуцированное воспаление слизистой оболочки дыхательных путей снижает порог чувствительности субэпителиальных вагусных рецепторов на раздражители. Вдыхаемые с воздухом поллютанты, например диоксид серы, озон и диоксид азота, в некоторых случаях могут внести свой вклад в хроническое воспаление дыхательных путей и повышение реактивности бронхов.

*Патогенез* бронхиальной астмы *см.слайд 11*. Разъяснение к слайду:

Сравнение строения дыхательных путей в норме **(А)** и при астме **(Б).** Обратите внимание на скопление слизи в просвете бронха в результате увеличения ее секреции бокаловидными клетками слизистой оболочки и гипертрофированными подслизистыми железами и выраженное хроническое воспаление с инфильтрацией эозинофилами, макрофагами и другими клетками. Эпителиальная базальная мембрана утолщена, гладкомышечные клетки гипертрофированы и гиперплазированы. **(В)** Ингаляционные аллергены (антиген) вызывают реакцию Тн2-клеток, способствуя продукции иммуноглобулина Е (IgE), миграции эозинофилов в очаг воспаления и их сенсибилизации. **(Г)** При повторном воздействии антигена реакция гиперчувствительности немедленного типа вызвана IgE, связанными с IgE-рецепторами на тучных клетках. Эти клетки выделяют находящиеся в них медиаторы, которые, действуя напрямую либо с помощью нейронных рефлексов, индуцируют бронхоспазм, повышение сосудистой проницаемости, выработку слизи и экстравазацию других клеток. **(Д)** Миграция в очаг воспаления лейкоцитов (нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, лимфоцитов и моноцитов) свидетельствует о начале поздней фазы и выбросе новых медиаторов из лейкоцитов, эндотелиальных и эпителиальных клеток. Выброс факторов, особенно из эозинофилов (например, главного основного белка, катионного белка), также приводит к повреждению эпителия. IL — интерлейкин.

При наиболее тяжелой форме проявления астмы — *астматическом статусе —* острый приступ длится несколько дней и даже недель. В этих условиях обструкция может быть столь выражена, что способна вызвать тяжелые застойные явления и даже смерть.

Клинический диагноз ставят на основании прогрессирования обструкции (от исходного уровня), затрудненности выдоха (удлинение времени выдоха, хрипы), эозинофилии, а также появления в мокроте эозинофилов, спиралей Куршмана и кристаллов Шарко-Лейдена (особенно у пациентов с атопической астмой).

Обычно астма протекает с приступами и ремиссиями, т.е. временными промежутками без респираторных симптомов, и больше изматывает больного, чем несет опасность летального исхода. При терапии, уменьшающей количество и тяжесть приступов, большинство людей с астмой могут вести активную жизнь. До 50% приступов астмы у детей смягчаются в подростковом возрасте, но довольно часто возвращаются в зрелом возрасте. В отсутствие терапии происходит постепенное снижение функции легких.

**Бронхоэктатическая болезнь** — это заболевание, характеризующееся необратимым расширением бронхов и бронхиол (*бронхоэктазы*) вследствие разрушения их гладкомышечной ткани и эластического каркаса на фоне хронической некротизирующей инфекции. Бронхоэктазами считают только постоянно существующие расширения бронхов. Обратимые бронхоэктазы часто возникают при вирусных и бактериальных пневмониях. В настоящее время в связи с улучшением скрининга легочных инфекций бронхоэктазы являются редкой патологией.

**Рестриктивный тип гиповентиляции *(см.слайд 12)*.**

**Пневмония** развивается, когда ослаблены местные защитные механизмы или снижена резистентность всего макроорганизма. Факторы, влияющие на устойчивость макроорганизма в целом: наличие хронических заболеваний, иммунодефицит, лечение иммунодепрессантами и лейкопения. Нарушение местных защитных механизмов легких может быть обусловлено различными факторами:

* потерей или подавлением кашлевого рефлекса в результате комы, наркоза, нервно-мышечных расстройств, после приема лекарственных препаратов или из-за боли в груди. Может привести к аспирации желудочного содержимого;
* повреждением мукоцилиарного аппарата в целом или нарушением функции ресничных эпителиоцитов при генетических дефектах (например, первичной цилиарной дискинезии) либо за счет десквамации и замещения мерцательного эпителия в результате метаплазии под действием табачного дыма, вдыхания горячих или агрессивных газов, при вирусных заболеваниях;
* накоплением секрета при кистозном фиброзе или бронхиальной обструкции;
* снижением фагоцитарной или бактерицидной активности альвеолярных макрофагов под действием алкоголя, табачного дыма, при аноксии или кислородной интоксикации;
* застоем и отеком легких.

Дефекты врожденного иммунитета (в т.ч. нейтрофилов, а также дефекты системы комплемента) и гуморальный иммунодефицит, как правило, приводят к увеличению заболеваемости инфекциями, вызванными пиогенными бактериями. С другой стороны, клеточно-опосредованные иммунные дефекты (врожденные и приобретенные) приводят к увеличению внутриклеточных инфекций, вызванных такими микроорганизмами, как микобактерии и вирусы герпеса, а также микроорганизмами с очень низкой вирулентностью, например пневмоцистами (в частности, P.jiroveci).

Следует также указать на другие аспекты пневмоний. Во-первых, один вид пневмонии иногда предрасполагает к развитию другого, особенно у ослабленных больных. Например, наиболее распространенной причиной смерти во время эпидемий гриппа является присоединение бактериальной пневмонии к пневмонии, вызванной вирусом гриппа. Во-вторых, несмотря на то, что воротами инфекции для большинства пневмоний являются дыхательные пути, возможно также гематогенное распространение возбудителя из одного органа в другие органы, при этом вторичное инфицирование легких иногда сложно отличить от первичной пневмонии. Наконец, многие пациенты с хроническими заболеваниями заболевают пневмонией во время госпитализации (внутрибольничная инфекция). Бактерии, обычные для больничной среды, часто приобретают антибиотикорезистентность. Распространению бактерий способствуют инвазивные процедуры, например интубации и инъекции. Бактерии могут загрязнять оборудование, используемое в отделениях интенсивной терапии.

Пневмонии классифицируют по конкретному этиологическому агенту или, если возбудителя не удается выделить, по обстоятельствам, в которых происходит заражение. Последнее значительно сужает «список подозреваемых» для назначения эмпирической антимикробной терапии. Пневмония может возникать в различных клинических условиях, но вовлеченные в процесс патогены достаточно специфичны для каждой категории.

Различают бактериальные (или типичные), вызванные пневмо-, стрепто-, стафилококками.ю клебсиелами, и небактериальные (или атипичные) пневмонии, вызванные микоплазмами, хламидиями, рядом вирусов. При бактериальной пнемонии в альвеолах развивается выраженная экссудация и альвеолярная инфильтрация. В отличие от нее при небактериальных пневмониях альвеолярной инфильтрации не наблюдается.

По течению различают острые и хронические, по источнику инфицирования внебольничные и нозокомиальные (внутрибольничные) формы пневмоний.

**Пневмониты** (аллергические альвеолиты)также относятся к рестриктивным заболеваниям легких. Основу патогенеза пневмонитов составляет реакция гиперчувствительности альвеол, интерстициальной ткани к экзогенному антигену различного вида.

**Ателектаз** — это полное или частичное спадение легкого. Ателектаз возникает при неполном расправлении легких новорожденных *(ателектаз новорожденных)* или при коллапсе ранее воздушной ткани легкого, что приводит к формированию относительно безвоздушной области легочной паренхимы. Приобретенные ателектазы наблюдаются в основном у взрослых.

Ателектазы подразделяют на *резорбционные* (или *обструктивные), компрессионные* и *констриктивные.*

*Резорбциоиные ателектазы* являются следствием полной обструкции дыхательных путей, в которых со временем происходит рассасывание воздуха, содержащегося в пораженных альвеолах, при сохранении в ателектазах кровотока. Объем легких уменьшается, поэтому средостение смещается в сторону ателектазированного легкого. Причиной резорбционного ателектаза служит обтурация бронхов при чрезмерном выделении секрета (например, слизи) или экссудата в мелких бронхах. Наиболее часто резорбционный ателектаз развивается при бронхиальной астме, хроническом бронхите, бронхоэктазах, в послеоперационном периоде, при попадании инородных тел и, реже, при бронхогенных новообразованиях.

*Компрессионные ателектазы* развиваются вследствие частичного или полного заполнения плевральной полости жидким экссудатом, опухолью, кровью или воздухом (в последнем случае речь идет о *нарастающем пневмотораксе),* а также могут возникнуть при *напряженном пневмотораксе,* когда давление воздуха в альвеолах падает, что угрожает функционированию легких и органов средостения, особенно крупных сосудов. При компрессионном ателектазе средостение смещается в противоположную от пораженного легкого сторону.

*Констриктивный ателектаз* возникает при наличии локальных или распространенных фиброзных изменений в легких или плевре, которые препятствуют полному расправлению легкого.

Любой вид ателектаза отражается на оксигенации крови и предрасполагает к инфекции. Ателектаз (за исключением констриктивного) является обратимым состоянием, т.е. спавшаяся легочная паренхима может расправиться.

**Пневмоторакс** характеризуется накоплением воздуха или газа в плевральной полости. Пневмоторакс может быть спонтанным, травматическим или ятрогенным (*см.слайд 15,16,17*).

*Спонтанный пневмоторакс —* осложнение любого заболевания легких, при котором происходят разрывы альвеол. Полость абсцесса в легких может соединяться с плевральной полостью напрямую или через интерстициальную ткань легких, что приводит к утечке воздуха. В последнем случае воздух просачивается в плевральную полость через ткань легкого или ткань средостения (интерстициальная эмфизема). Пневмоторакс часто ассоциируется с эмфиземой, бронхиальной астмой, туберкулезом легких.

*Травматический пневмоторакс* обычно обусловлен травмой грудной клетки с перфорацией легкого. При травме легкого возможны два пути накопления воздуха в плевральном пространстве: изнутри легкого и снаружи грудной клетки. Резорбция воздуха из плевральной полости при спонтанном и травматическом пневмотораксе происходит медленно (источник поступления воздуха должен быть устранен).

Наибольшее внимание клиницистов привлекает *идиопатический спонтанный пневмоторакс,* который наблюдается у относительно молодых людей, вероятно, из-за разрывов мелких периферических субплевральных пузырьков, расположенных обычно в области верхушек легких. Такой пневмоторакс, как правило, купируется спонтанно по мере рассасывания воздуха. Повторные эпизоды наблюдаются достаточно часто и могут быть весьма тяжелыми.

Как и плевральный выпот, пневмоторакс может иметь серьезные последствия — вызвать компрессию легких, коллапс, ателектаз или дыхательную недостаточность. В отдельных случаях коллапс легкого может быть значительным. Если дефект легкого работает как клапан (позволяет воздуху входить во время вдоха, но блокирует его выход во время выдоха), он создает условия для повышения давления в плевральной полости и развития *напряженного пневмоторакса,* опасного компрессией жизненно важных органов средостения и контралатерального легкого.

**Альвеолярная диффузия** (*см.слайд 18*)

Факторы, от которых зависит объем и скорость альвеолярной диффузии приведены на *слайде 19.*

Основные причины нарушения легочной перфузии:

* Снижение давления в правом желудочке (правожелудочковая недостаточность, ослабление притока венозной крови в правую половину сердца – шок, коллапс ит.д.)
* повышение давления в правом предсердии (левожелудочковая недостаточность, митральный стеноз и т.д.);
* Повышение сопротивления в легочных сосудах (рефлекторный спазм легочных артериол, тромбоэмболия и т.д.)

Результаты нарушения легочной перфузии:

- легочная гипертензия (прекапиллярная, посткапиллярная и смешанная формы)

- отек легких

- легочное сердце (при правожелудочковой недостаточности)

Вентиляционно-перфузионный показатель (ВП) отражает эффективность дыхания, зависит от вентиляции, альвеолярной диффузии и перфузии легких.

ВП= Альвеолярная вентиляция/мин/ Объем крови, проходящей через легкие/мин = 4л/мин/ 5л/ мин = 0,8

В норме ВП составляет 0,8-1. При повышении альвеолярной вентиляции и снижении перфузии ВП становится >1. Такое состояние возникает при увеличении объема альвеолярного мертвого пространства. Например, при тромбоэмболии легочных артериол.

**Отек легких** может быть следствием нарушения гемодинамики (гемодинамический, иликардиогенный, отек легких) либо увеличения проницаемости капилляров в результате повреждения микрососудов. Терапия и исход зависят от основной причины заболевания.

*Гемодинамический отек легких*

Наиболее частой причиной гемодинамического отека легких является увеличение гидростатического давления (т.е. увеличение легочного венозного давления), как это происходит при левожелудочковой недостаточности. Какими бы ни были клинические проявления основного заболевания, венозный застой и отек легких всегда характеризуются наличием выраженных влажных хрипов в легких. Жидкость накапливается первоначально в базальных отделах нижних долей, поскольку гидростатическое давление в этих местах более высокое (отек легких с зависимой локализацией). При микроскопическом исследовании альвеолярные капилляры полнокровны, просветы альвеол заполнены гранулированными массами розового цвета. Могут также присутствовать альвеолярные микрогеморрагии и макрофаги, нагруженные гемосидерином {«клетки сердечных пороков»). При хроническом легочном венозном застое, например при митральном стенозе, обнаруживаются большое количество макрофагов, нагруженных гемосидерином, склероз и утолщение альвеолярных стенок, что приводит к уплотнению легочной ткани, которая приобретает бурый оттенок {бурая индурация легких). Эти изменения не только снижают дыхательную функцию, но также предрасполагают к инфекции.

*Отек, вызванный повреждением капилляров в альвеолярных стенках*

Второй причиной отека легких является повреждение капилляров в альвеолярных стенках. В легочных капиллярах гидростатическое давление, как правило, не повышено, и гемодинамические факторы играют второстепенную роль, т.е. отек является результатом первичной травмы эндотелия сосудов или повреждения альвеолярного эпителия с вторичным повреждением микрососудов. Это приводит к выходу жидкости и белков сначала в интерстициальное пространство, а в более тяжелых случаях — в просвет альвеол. При большинстве форм пневмоний отек остается локализованным и уходит на второй план на фоне инфекционного процесса. В то же время диффузный альвеолярный отек — важный компонент серьезного и часто фатального состояния, называемого острым респираторным дистресс-синдромом.

Дыхательная недостаточность, связанная с **нарушением регуляции дыхания** может быть вызвана:

* Нарушением центрального механизма регуляции дыхания (повреждение дыхательного центра различными факторами);
* Нарушением афферентного механизмли (уменьшение или повышение поступления афферентных импульсов в дыхательный центр);
* Нарушением эфферентного механизм (замедление поступления импульсов по эфферентным путям от дыхательного центра к дыхательным мышцам. В результате уменьшения поступающих к диафрагме эфферентных импульсов нарушается непроизвольная регуляция дыхания и дыхание становится произвольным. Поэтому во сне происходит остановка дыхания. Это называтся синдромом «проклятия Ундины»).

Нарушения регуляции дыхания проявляются изменением ритма, частоты, глубины дыхания и одышкой. В покое у здорового человека частота дыхательных движений в минуту составляет 16-20. Это состояние называется эупноэ. Возможные нарушения ритма дыхания представлены на *слайдах 23,24, 25, 26*.

*Виды периодического дыхания.*

Сюда относятся дыхание Чейна-Стокса и Биота.

При дыхании Чейна-Стокса вдох постепенно углубляется и ускоряется. После достижения определенного максимального уровня амплитуда дыхания начинает постепенно уменьшаться и дыхание, наконец, останавливается. После апноэ продолжительностью 30-40 секунд дыхание вновь восстанавливается. Дыхание Чейна-Стокса встречается при гипоксии мозга.

При дыхании Биота равномерно учащенные и глубокие дыхательные акты периодически сменяются периодами апноэ. Дыхание Биота наблюдается при менингите, энцефалите, тепловом ударе и других патологических состояниях.

**Острое повреждение легких и острый респираторный дистресс-синдром**

Острое повреждение легких (ОПЛ) (также называемое некардиогенным отеком легких) проявляется внезапной значительной гипоксемией и диффузной легочной инфильтрацией при отсутствии сердечной недостаточности. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) является тяжелым ОПЛ. ОПЛ и ОРДС характеризуются увеличенной сосудистой проницаемостью и гибелью эпителиальных и эндотелиальных клеток, ассоциированными с воспалительным процессом. Гистологически эти состояния проявляются диффузным альвеолярным повреждением. В большинстве случаев ОПЛ связаны с сепсисом. ОПЛ неустановленной этиологии обозначают термином «острая интерстициальная пневмония».

ОРДС — хорошо распознаваемое осложнение различных заболеваний, возникающее вследствие прямого повреждения легких и при системных нарушениях. Во многих случаях ОРДС развивается вследствие сочетания различных предрасполагающих факторов (например, шока, кислородотерапии и сепсиса). В тяжелых случаях может возникнуть дисфункция не только легких, но и других органов.

Патогенез ОРДС отображен на *слайде 27*.

Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-8 (IL-8), интерлейкин-1 (IL-1) и фактор некроза опухоли (TNF), продуцируемые макрофагами, вызывают краевое стояние нейтрофилов в легочных капиллярах и экстравазацию этих клеток в просвет альвеол, где клетки активируются. Активированные нейтрофилы секретируют множество факторов, таких как лейкотриены, оксиданты, протеазы и фактор активации тромбоцитов (PAF), которые способствуют местному повреждению тканей, накоплению отечной жидкости в воздушном пространстве, инактивации сурфактанта и формированию гиалиновых мембран. Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF), секретируемый местно, поддерживает продолжающийся провоспалительный ответ. Впоследствии продукция макрофагами фиброгенных цитокинов, таких как TGF-p и PDGF, стимулирует рост фибробластов и отложение коллагена на стадии репарации повреждения.

**Асфиксия** - тяжелая форма дыхательной недостаточности, которая создает опасность для жизни. При асфиксии дыхательная недостаточность достигает такого уровня, что процессы перехода кислорода в кровь и выведения углекислого газа из организма становится невозможным. Основные причины асфиксии:

* Сдавление дыхательных путей извне
* Закупорка просвета дыхательных путей инородным телом или опухолью
* Утопление в воде
* Попадание околоплодных вод в дыхательные пути плода
* Отек гортани
* Ларингоспазм, бронхоспазм.

Патогенетические стадии асфиксии отображены на *слайде 28*.