

© А.Ш. Румянцев, 2005
УДК 616.61-06:616.24-005.98

А.Ш. Румянцев

НЕФРОГЕННЫЙ ОТЕК ЛЕГКИХ

A.Sh.Rumyantsev

NEPHROGENIC EDEMA OF THE LUNGS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: отек легких, хроническая болезнь почек, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение.

Key words: pulmonary edema, chronic renal disease, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment.

Отек легких – состояние, возникающее при избытке жидкости во внесосудистом пространстве легких. Термин «нефрогенный отек легких» не включен в МКБ 10 пересмотра, однако в деятельности практических врачей он используется. Не претендуя на дискуссионность, в данной статье будут рассмотрены особенности его развития, а также диагностической и лечебной тактики при нарушении баланса между количеством жидкости, поступающей в легкие и покидающей ее при хронической болезни почек.

Патогенез. Силы, обеспечивающие транкапиллярный обмен жидкости, впервые были описаны Эрнстом Старлингом [1] более 100 лет назад. Ниже приведено его уравнение в сокращенной форме. Физические величины, которые невозможно измерить в клинических условиях, опущены:

$$Q = K \times [(P_{mv} - P_i) - \sigma \times (P_{mv} - P_i)],$$

где

Q – поток жидкости через капилляры

K – коэффициент фильтрации

P_{mv} – гидростатическое давление крови в капиллярах

P_i – гидростатическое давление в интерстиции

σ – коэффициент осмотического отражения

P_{mv} – онкотическое давление в капиллярах

P_i – онкотическое давление в интерстиции.

Эндотелий является полупроницаемой мембраной. Гидростатическая движущая сила ($P_{mv} - P_i$) превосходит силу онкотической абсорбции [$\sigma \times (P_{mv} - P_i)$], поэтому жидкость непрерывно переходит из плазмы в интерстиций. Приблизительно треть фильтруемой жидкости проникает в него через поверхность артериол и венул, остальные две трети – через поверхность альвеолярных капилляров.

Говоря об онкотическом давлении, стоит напомнить, что:

1. Онкотическое давление создают в основном сывороточные альбумины.

2. Онкотическое давление в положении лежа снижается на 20% в течение 4-х часов в связи с мобилизацией безбелковой жидкости из тканей.

Долго не удавалось понять, почему у здорового человека обмен жидкости через стенки альвеолярных капилляров не создает помех для обмена газов.

На рис. 1 показано, что практически вся альвеолярная соединительная ткань лежит на так называемой «толстой» стороне капилляра. С противоположной, «тонкой» стороны эндотелиальная базальная мембрана расположена вплотную к эпителиальной базальной мембране. «Толстая» сторона капилляра содержит коллагеновые и эластиновые волокна, создающие каркас альвеолярных стенок, она приспособлена для обмена жидкости. «Тонкая» сторона обеспечива-

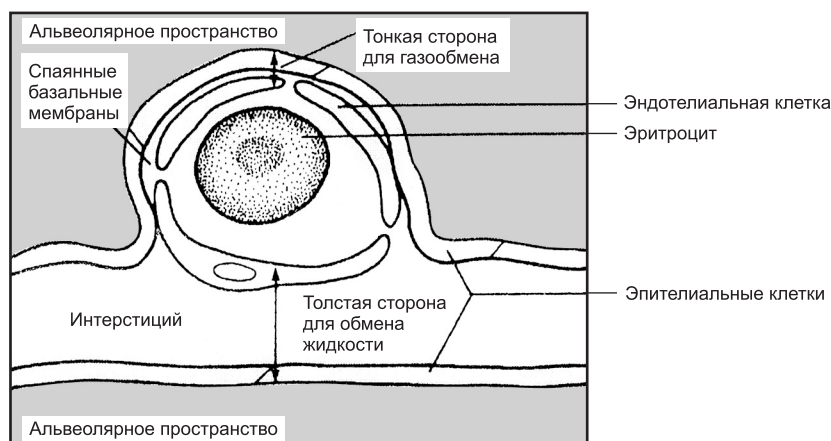


Рис. 1. Функциональная анатомия альвеолярно-капиллярной мембраны (цит. по [2]).

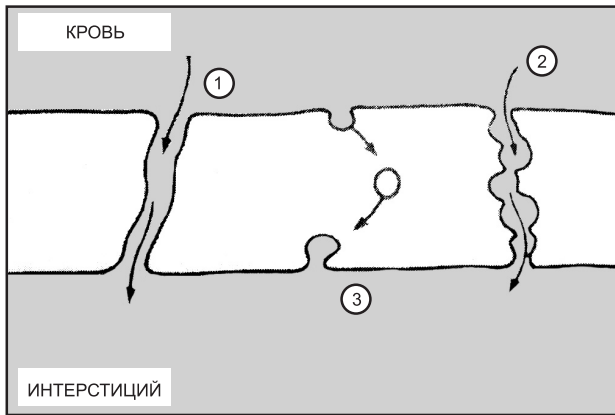


Рис. 2. Возможные пути проникновения воды и растворов через эндотелий: 1-межклеточные соединения, 2-везикулярные каналы, 3-везикулярный транцитоз (цит. по [2]).

ет обмен дыхательных газов через альвеоларно-капиллярную мембрану.

Имеются 3 возможных пути проникновения воды и веществ из сосуда в интерстиций: межклеточные соединения, везикулярные каналы и везикулярный транцитоз (рис. 2).

Вода и вещества с молекулярной массой не более 100 КДа пассивно продвигаются через межклеточные соединения посредством конвекции и диффузии. Стыки между альвеолоцитами более плотные, чем между эндотелиоцитами, поэтому жидкость и растворенные в ней вещества не могут пассивно проникнуть из интерстиция в альвеолы и направляются к висцеральному листку плевры и бронхососудистым пучкам. В этих зонах расположены терминальные мешки легочной лимфатической системы. Жидкость попадает в лимфатические сосуды, затем в грудной проток, а из него в верхнюю полую вену. Часть жидкости из субплеврального пространства через щели в висцеральном листке плевры попадает в плевральную полость. Оттуда через терминалы лимфатических сосудов на париетальном листке плевры жидкость поступает в грудной лимфатический проток.

При отеке легких жидкость сначала накапливается в интерстиции (интерстициальная фаза отека). «Толстая» сторона альвеоларных стенок слегка набухает, однако большая часть отекающей жидкости перемещается в субплевральное пространство, а также в зону бронховаскулярных пучков. Данные пространства более растяжимы, чем пространства вокруг альвеоларных стенок. В частности этим объясняется появление сухих хрипов при интерстициальном отеке легких. Таким образом, субплевральная и перибронхиальная соединительные ткани служат «стоком», который уносит избыток жидкости от зоны альвеол, тем самым сохраняя газообменную функцию легких. Плевральная полость действует как второй «сток». Если в

интерстиций попадает большое количество жидкости или поврежден альвеоларный эпителий, то жидкость начинает поступать в альвеолы (альвеоларная фаза отека). На этой стадии значительно нарушается газообмен как за счет шунтирования крови через альвеолы, заполненные жидкостью, так и за счет существенного снижения растяжимости легких.

Исходя из уравнения Старлинга можно предположить, что отек легких разовьется в тех случаях, когда любой из четырех показателей: гидростатическое давление крови в капиллярах, гидростатическое давление в интерстиции, онкотическое давление крови в капиллярах, онкотическое давление в интерстиции — изменится в направлении, повышающем скорость фильтрации жидкости. В действительности большинство изменений так называемых старлинговских сил быстро уравнивается физиологическими компенсаторными механизмами, уменьшающими или предотвращающими накопление отекающей жидкости. Они перечислены ниже:

1. Уменьшение интерстициального онкотического давления. Увеличение гидростатического давления в капиллярах увеличивает ток жидкости в интерстиций. Благодаря просеивающему эффекту концентрация белков в этой жидкости очень мала. Онкотическое давление в интерстиции снижается, что увеличивает градиент онкотического давления, препятствующий действию гидростатического градиента.

2. Увеличение интерстициального гидростатического давления. По мере растяжения интерстициального пространства интерстициальное гидростатическое давление нарастает, вызывая снижение градиента транкапиллярного гидростатического давления.

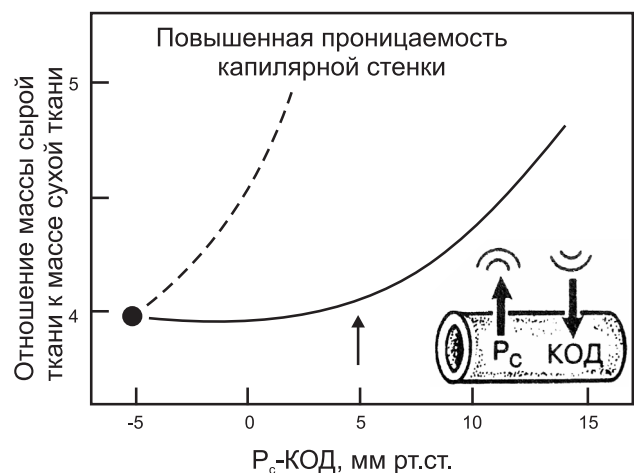


Рис. 3. Зависимость содержания жидкости в легочной ткани от разницы между гидростатическим давлением крови в легочных капиллярах (P_c) и онкотическим давлением плазмы (КОД). Цит. по [3].

Таблица 1

Причины развития отека легких**ПОВЫШЕНИЕ ГИДРОСТАТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ В ЛЕГОЧНЫХ КАПИЛЛЯРАХ**

Повышение давления в левом предсердии	Пороки митрального клапана Пороки аортального клапана Пароксизм мерцательной аритмии Миксома левого предсердия
Повышение конечного диастолического давления в левом желудочке	Кардиомиопатия Гипертонический криз Острый инфаркт миокарда Перикардит Состояния с высоким сердечным выбросом (анемия, тиреотоксикоз, артериовенозная фистула), избыточное введение жидкости
Повышение давления в легочных венах	Дефект межжелудочковой перегородки Тромбоз легочных вен
Нейрогенные причины	ОНМК Судорожный синдром

УВЕЛИЧЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ ЛЕГОЧНЫХ КАПИЛЛЯРОВ

Респираторный дистресс синдром	Отек головного мозга Сепсис Острый панкреатит Посттрасфузионные реакции Аспирация желудочного содержимого Лекарственные воздействия Экзогенные интоксикации
--------------------------------	---

СНИЖЕНИЕ ОНКОТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Потеря белков	Нефротический синдром Печеночная недостаточность Синдром мальабсорбции
Снижение синтеза белков	Сепсис Печеночная недостаточность Почечная недостаточность Белково-энергетическая недостаточность
Гемодиализация	Избыточное введение кристаллоидов

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КЛИРЕНСА ЛИМФЫ

	Медиастинальная обструкция (опухоли средостения) Карциноматозная лимфатическая инфильтрация Системные заболевания соединительной ткани Диссеминированные процессы в легочной ткани Длительная неадекватная вентиляция легких с положительным дыханием на выдохе
--	--

3. Увеличение онкотического давления плазмы. Перемещение большого количества жидкости с низким содержанием белка в интерстиций приводит к увеличению онкотического давления плазмы.

4. Резервные возможности лимфатической системы. Поток жидкости через лимфатическую систему может увеличиться в 15 раз, компенсируя скорость трансвакулярной фильтрации.

Теоретически можно выделить следующие причины развития отека легких (табл. 1).

В настоящее время считается, что снижение онкотического давления самостоятельного значения в развитии отека легких иметь не может. Однако при повышении сосудистой проницаемости этот фактор становится весьма важным (рис. 3).

Недостаточность клиренса лимфы как самостоятельный фактор развития отека легких также сомнительна. Скорость легочного лимфооттока составляет в покое около 20 мл/час и может увеличиваться в 10–15 раз. К тому же практически все причины нарушения легочного лимфооттока,

Таблица 2

Причины отека легких при хронической болезни почек

	↑ гидростатического давления	↓ онкотического давления	↑ сосудистой проницаемости
Нефротический синдром	+++	+++	+++
Системные васкулиты	-	+/-	+++
Коллагенозы	-	+/-	+++
Почечная недостаточность	++	+	++
Лечение гемодиализом	+	+	++
Гнойные заболевания мочевыделительной системы	-	+	+++
Опухолевые заболевания мочевыделительной системы	-	+	++

Лекарственные препараты, вызывающие поражение органов дыхания (цит. по [4])

Антибиотики Амфотерицин В Изониазид Нитрофураны Стрептомицин Сульфасалазин Тетрациклин Этамбутол	Бета-блокаторы Гидралазин Гидрохлортиазид Дипиридамол Протаминсульфат Токаинамид Флекаинид Химиотерапевтические и иммуносупрессивные
Антикоагулянты, антиаритмики, антидепрессанты Карбамазепин Фенотиазид Хлордиазпероксид	Блеомицин Бусульфан Мельфалан Тамоксифен
Противовоспалительные Аспирин Метатрексат Пеницилламин Соли золота	Хлорамбуцил Циклоспорин А Этопозид Прокарбазин Наркотические
Цитостатики Азатиоприн 6-меркаптопурин Гемцитабин Метотрексат Флюдарабин	Анксиолитики Героин Кокаин Метадон Метилфенидат Наркотические анальгетики
Препараты, модифицирующие иммунный ответ Гранулоцит-макрофагколониестимулирующий фактор Интерферон Интерлейкин-2 Фактор некроза опухолей Кардиотропные Амиодарон Ингибиторы АПФ Антикоагулянты Бета-блокаторы	Седативные Различные группы β_2 -Агонисты (тербуталин, ритордин) Бромкриптин Дантролен Ингибиторы аппетита Метизергин Минеральные масла Токолитики Триптофан

приведенные в табл. 1, сочетаются с повышением проницаемости легочных капилляров.

Суммируя все вышеперечисленное, в практике нефролога встретиться с отеком легких можно в ситуациях, представленных в табл. 2.

Как правило, причиной развития нефрогенного отека легких является сочетание повышенного гидростатического давления в капиллярах легких и повреждения легочных капилляров. Дополнительными факторами являются гипопротеинемия и применение ряда лекарственных препаратов (табл. 3)

Клинические проявления. В отличие от истинного кардиогенного отека легких нефрогенный отек легких развивается постепенно. В течение нескольких часов после действия повреждающего фактора нарастает одышка. Далее присоединяется сухой кашель, который сменяется кашлем с выделением пенистой мокроты, возможно с примесью крови. Физикально на фоне жесткого дыхания появляются рассеянные сухие, а затем разнокалиберные влажные хрипы, цианоз, отмечается тенденция к снижению АД. В отличие от нефрогенного отека легких даже тяжелый гемодинамический

Таблица 3 отек легких может разрешиться в течение 3-4-х суток.

Наиболее простыми инструментальными методами диагностики являются пульсоксиметрия, рентгенография и определение кислотно-основного состояния. При нефрогенном отеке легких сатурация крови даже при дыхании кислородом через маску не превышает 90%. Отношение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе к содержанию кислорода в артериальной крови меньше 300.

Важную информацию можно получить при рентгенографии. Рентгенограмму грудной клетки принято разделять на 3 зоны: верхнюю, среднюю и нижнюю. Условные границы между зонами проходят соответственно по нижнему краю переднего конца II и IV ребер.

Гравитационнозависимое распределение отека легких обусловлено большим воздействием силы тяжести на кровоток в различных зонах легких по сравнению с ее влиянием на воздушные потоки и давление в дыхательных путях. Перфузионное давление в легочных капиллярах увеличивается примерно на 1 см вод. ст. на каждый сантиметр расстояния от вершины до основания

легкого. Таким образом, более высокое давление в легочных капиллярах нижней зоны – главная причина развития отека сначала в нижних отделах легких. Кровоток в сосудах нижней зоны нарушен из-за сдавления отечной жидкостью и гипоксической вазоконстрикции. В связи с этим наблюдается перераспределение легочного кровотока в пользу верхней зоны.

Традиционное представление о том, что рентгенологически можно отличить нефрогенный отек легких от кардиогенного в настоящее время опровергнуто. В обоих случаях может отмечаться расширение тени сердца и расширение легочных артерий в верхних зонах. Бронхиальный и сосудистый рисунок также расширен и нечеток, особенно вблизи корня из-за накопления отечной жидкости в перибронховаскулярных интерстициальных пространствах. Жидкость в субплевральной соединительной ткани вызывает видимое утолщение междолевых щелей. При длительности отека более 48 часов выявляют плевральный выпот, который, как правило, бывает двусторонним, хотя может быть и односторонним (чаще справа). По мере

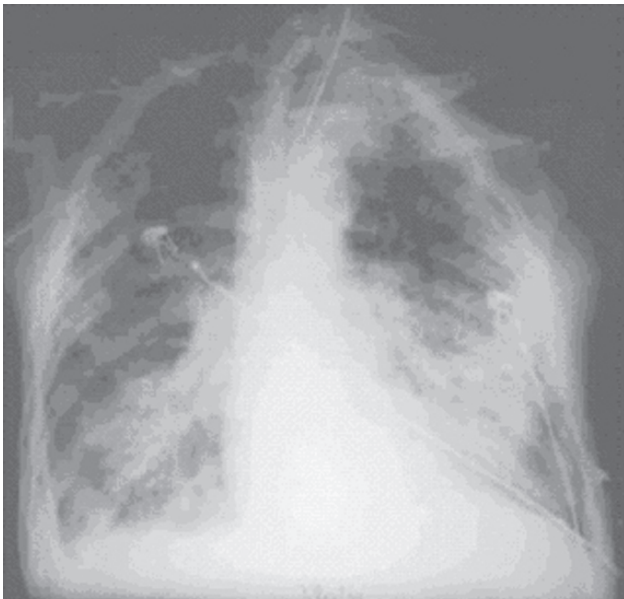


Рис. 4. Больной П., 34 лет, болезнь Гудпасчера, нефротический синдром, отек легких.

прогрессирования отека, при переходе его в альвеолярную фазу большинство этих изменений скрыто плотными расплывчатыми инфильтратами, которые «затуманивают» оба легких.

На рис. 4–6 представлены рентгенограммы больных с отеком легких.

Для уточнения ведущего патогенетического механизма в развитии отека легких рекомендуют определять давление заклинивания в легочной артерии с помощью флотационного катетера Свана-Ганца. Если его величина менее 15 мм рт. ст., отек вызван повышенной сосудистой проницаемостью, если выше 20 мм рт. ст. – гемодинамическими причинами [5]. При невозможности подобного исследования приходится ориентироваться на результаты ЭХОКГ: увеличение давления в легочной артерии, увеличение давления в левом предсердии.

Лечение. Главная проблема, которую создает отек легких, – гипоксия. Поэтому должны быть приняты все меры для нормализации газового состава крови. Проведение оксигенации через носовые катетеры при потоке кислорода от 1 до 6 л/мин создает во вдыхаемом воздухе концентрацию кислорода, равную 24–44%. При отсутствии повышения напряжения кислорода в крови до 90% необходимо решить вопрос об искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Показания для ИВЛ [6]:

1. Напряжение кислорода в крови менее 50 мм рт. ст.
2. Напряжение углекислого газа в крови более 60 мм рт. ст.
3. Критическое снижение резервного дыхания



Рис. 5. Больная В., 40 лет, СКВ, нефротический синдром, отек легких.

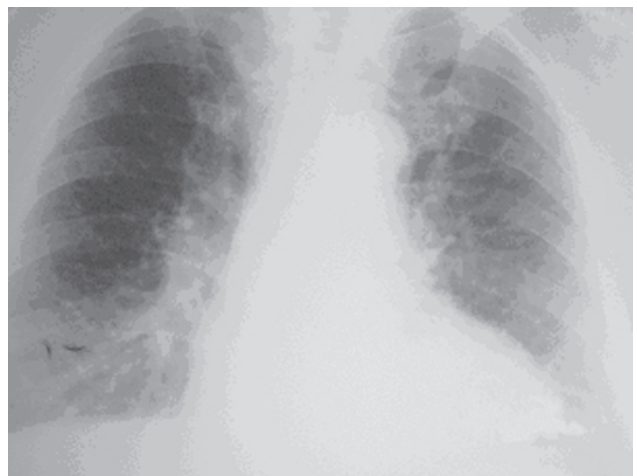


Рис. 6. Больная Ч., 59 лет, хр. пиелонефрит, ХПН III ст, отек легких до начала лечения гемодиализом.

(соотношение дыхательный объем в мл/масса больного в кг менее 5 мл/кг.

4. Неэффективность дыхания, когда при минутном объеме дыхания более 15 л/мин и нормальном напряжении углекислого газа в крови не более 50 мм рт. ст. не достигается адекватное насыщение артериальной крови кислородом.

Для синхронизации больного с аппаратом ИВЛ или для угнетения дыхательного центра используются наркотические анальгетики и седативные препараты.

Однако ИВЛ при нефрогенном отеке легких, как правило, недостаточно эффективна. Не менее важной задачей является адекватная дегидратация пациента. Начинать необходимо с точного учета баланса жидкости, ограничивая ее введение (перорально и парентерально) не более 500 мл/сут. Это очень важное, но часто не выполняемое требование. Поэтому необходимо проводить разъяснительную беседу не только с пациентом и его родственниками, но и с медицинским персоналом. Действительно, психологически трудно отказать в

настойчивых просьбах больного дать ему немного воды. Выраженная жажда может заставить пациента пойти на различные уловки. Например, просить пить у разных людей. В таком случае неучтенной может оказаться до 1 л жидкости. Мы предпочитаем иметь на прикроватной тумбочке табличку, в которую каждый, кто дает больному пить, отмечает, сколько жидкости дал. Выведение жидкости даже при помощи петлевых диуретиков не всегда эффективно. Все же целесообразно использовать дозы в пересчете на лазикс около 500 мг/сут, вводимые с помощью инфузomата (для ограничения объема вводимой жидкости). В ряде случаев приходится прибегать к так называемой изолированной ультрафильтрации. С этой целью катетеризируют одну из центральных вен (при возможности – под УЗИ-контролем), устанавливают двухходовой катетер и проводят ежедневные сеансы ультрафильтрации, начиная с объема 1,0-1,5 л. Объем удаляемой жидкости увеличивают на 0,5 л ежедневно, постепенно доводя его до 3,0-3,5 л.

Показания для ультрафильтрации:

1. Неэффективность ИВЛ.
2. Диурез менее 1 л/сут при введении жидкости не более 0,5 л/сут на фоне применения диуретиков (лазикс не менее 500 мг/сут).
3. Скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин.
4. Гидроперикард с тенденцией нарастания центрального венозного давления.

Отдельно хочется сказать о гипопроteinемии, которая часто наблюдается у больных с нефрогенным отеком легких. Считается, что гидростатический отек легких развивается при давлении в левом предсердии более 18 мм рт. ст. При концентрации альбумина крови менее 30 г/л критическая величина давления в левом предсердии (X) определяется по формуле [7]:

$$X=0,57 \times \text{альбумин плазмы, г/л}$$

Нередко гипоальбуминемия носит относительный характер и связана с гипергидратацией. Поэтому важной мерой борьбы с ней является адекватная дегидратация. Необходимость введения растворов альбумина должна быть хорошо продумана. Введение пациенту с васкулитом, гломерулонефритом, коллагенозом чужеродного белка может поддерживать существующий иммунный конфликт. Кроме того, популярный 10% раствор альбумина довольно быстро покидает сосудистое русло и оседает в легочной ткани. Это способствует увеличению онкотического давления в интерстиции и соответственно усилению его отека. Более эффективным методом можно считать переход на энтеральное питание специальными сбалансирован-

ными смесями. Кстати, это решает важную проблему достаточной калорийности питания и к тому же является менее дорогостоящим.

С целью нормализации легочного кровотока и профилактики тромбоэмболии легочной артерии обязательно назначение нефракционированного гепарина или низкомолекулярных гепаринов:

1. Нефракционированный гепарин (гепарин натрия) 60-80 ЕД/кг (не более 5000 ЕД) в/в струйно болюсно, затем инфузия 12-18 ЕД/кг/час.
2. Эноксипарин (клексан, ловенокс) 30 мг в/в струйно болюсно, затем 100-150 МЕ/кг подкожно 2 раза в сутки.
3. Надропарин (фраксипарин) 86 МЕ/кг в/в струйно болюсно, затем 86 МЕ/кг подкожно 2 раза в сутки.
4. Дальтепарин (фрагмин) 100-200 МЕ/кг подкожно 2 раза в сутки.

Гепаринотерапия предполагает регулярный контроль показателей коагулограммы, в первую очередь активированного частичного тромбопластинового времени.

Среди относительно новых средств, эффективность которых показана при отеке легких – препараты сурфактанта. В России зарегистрированы 2 зарубежных препарата: синтетический препарат Экзосурф (Glaxo Smith Kline, Великобритания) и препарат из легкого свиньи Куросурф (CSC, Италия). Существенным недостатком всех зарубежных препаратов является их высокая стоимость, значительно ограничивающая возможность их применения в России. В настоящее время возможно применение отечественного препарата из легкого крупного рогатого скота Сурфактант-BL («Биосурф», РФ).

Методика применения на примере Сурфактанта-BL следующая. Наиболее эффективно его использование в первые часы-сутки развития дыхательной недостаточности при повышенной проницаемости легочных капилляров. Возможны 2 способа введения: болюсное эндобронхиальное в дозе 6 – 9 мг/кг и повторное введение в той же дозе через 6 – 12 часов либо ингаляционное в дозе 60–75 мг/час. Ингаляционное введение менее эффективно в связи с существенными потерями препарата в верхних дыхательных путях и трубках аппарата ИВЛ. Лечение продолжают в течение 3–4-х суток.

При систолическом АД более 110 мм рт. ст. целесообразна постоянная инфузия нитроглицерина в дозе 10-20 мкг/мин для уменьшения преднагрузки. Также в подобной ситуации эффективно с целью снижения постнагрузки и увеличения сердечного выброса применение ингибиторов ангиотензинпрев-

рашающего фермента, например эналаприла в/в в дозе 1,25 мг 4 раза в сутки. При систолическом АД менее 100 мм рт. ст. необходимо постоянное введение дофамина в дозе 3-10 мкг/кг/мин.

Применение глюкокортикостероидов длительное время позиционировалось как средство уменьшения проницаемости легочных капилляров. Однако это не подтверждено с позиций доказательной медицины. Целесообразно их использование в соответствующих дозах, как меры лечения основного заболевания или для купирования цитокинового каскада при синдроме системной воспалительной реакции [8].

Исход лечения нефрогенного отека легких зависит от возраста больного, характера основного заболевания и сопутствующей патологии, ведущего патогенетического механизма его развития. Так наилучших результатов удастся добиться при гидростатическом отеке легких, наиболее тяжело протекает отек легких при повышении проницаемости легочных капилляров. В любом случае следует признать, что в диагностике и лечении этого гроз-

ного состояния за последние годы достигнуты весьма ощутимые успехи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Starling E. On the absorption of fluid from the connective tissue spaces. *J Physiol (London)* 1896; 19:112-136
2. Хансен-Флашен Дж. Кардиогенный и некардиогенный отек легких. В: Гриппи МА, ред. *Патофизиология легких*. Восточная книжная компания, М., 1997; 210
3. Марино ПЛ. *Интенсивная терапия*. ГЭОТАР МЕДИЦИНА, М., 1999; 280
4. Корнев БМ, Попова ЕН, Козловская ЛВ, Фомин ВВ. Ятрогенные поражения легких. *Consilium Medicum* 2004; 6 (10): 15-15
5. Дон Х. *Принятие решения в интенсивной терапии*. Медицина, М., 1995; 50
6. Страншнов ВИ, Воинов ВА. Респираторный дистресс-синдром. В: Корячкин ВА, Страшнов ВИ, ред. *Интенсивная терапия угрожающих состояний*. Санкт-Петербургское медицинское издательство, СПб., 2002; 135
7. Жидков КП. *Критические состояния*. Морсар АВ, СПб., 2000; 13
8. Итон С, Мосс М. Острый респираторный дистресс-синдром. В: Парсонз ПЭ, Хеффнер ДжЭ, ред. *Секреты пульмонологии*. Медпресс-информ, М., 2004; 491

Поступила в редакцию 08.06.2005 г.