

УДК 616.24:615.2-06:616.1-07

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-66-76

Н. С. ЯКОВЛЕВА, А. А. СПЕРАНСКАЯ,
В. П. ЗОЛОТНИЦКАЯ, Г. П. ОРЛОВА

Диагностика и динамический контроль сосудистых нарушений у пациентов с амиодарон-индуцированной легочной токсичностью (АИЛТ)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
e-mail: nataljayakovleva@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 29.01.19; принята к печати 15.02.19

Резюме

Введение. В структуре интерстициальных заболеваний легких лекарственно-индуцированные поражения легких встречаются приблизительно в 3 % случаев. Одним из наиболее пневмотоксичных препаратов, применяемых в кардиологии, является Амиодарон. Его токсическое действие многокомпонентно и влияет на все структуры бронхо-легочной системы.

Цель – рентгенорадиологическая диагностика и динамическое наблюдение сосудистых нарушений в легких у пациентов с амиодарон-индуцированной легочной токсичностью (АИЛТ).

Материал и методы. Проанализированы результаты комплексного клиничко-рентгенорадиологического исследования 110 пациентов, имевших прием Амиодарона в анамнезе. По данным комплексного исследования – диагноз АИЛТ был подтвержден у 90 пациентов. Средний возраст больных составил 71 год (ж/м – 21/69). Период наблюдения – от 1 месяца до 10 лет. МСКТ выполнена всем пациентам, в 81 % случаев – в динамике, от 2 (34 %) до 5 и более раз (20 %). ОФЭКТ – у 52,2 % пациентов, из них в 38,8 % случаев в динамике (от 2 до 4 раз).

Результаты. Были выделены три клиничко-рентгенологические формы заболевания: острые, подострые и хронические. Острая форма наблюдалась в 3 % случаев, подострая – в 68 %, хроническая форма наблюдалась как при первичном обращении (23 %), так и при переходе из подострой формы АИЛТ (38 %). По данным ОФЭКТ, 70 % пациентов имели выраженные диффузные нарушения микроциркуляции, 30 % перфузионные нарушения умеренной выраженности, с сохранением или нарастанием степени выраженности выявленных изменений при динамическом наблюдении – в 71,4 % случаях и присоединением тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии – в 20 % случаев.

Выводы. При приеме Амиодарона происходит поражение всех структур бронхолегочной системы. При динамическом рентгенорадиологическом исследовании выявленные изменения носят стойкий и необратимый характер, имеется склонность к фиброзированию и рецидивированию, перфузионные нарушения в легких на фоне лечения полностью не восстанавливаются. При подозрении на ТЭЛА наиболее информативным методом диагностики является ОФЭКТ.

Ключевые слова: амиодарон-индуцированная легочная токсичность, нарушения перфузии, тромбоэмболия легочной артерии

Для цитирования: Яковлева Н. С., Сперанская А. А., Золотницкая В. П., Орлова Г. П. Диагностика и динамический контроль сосудистых нарушений у пациентов с амиодарон-индуцированной легочной токсичностью (АИЛТ). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;18(1):66–76. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-66-76

UDC 616.24:615.2-06:616.1-07

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-66-76

N. S. YAKOVLEVA, A. A. SPERANSKAIA,
V. P. ZOLOTNITSKAIA, G. P. ORLOVA

Diagnosis and dynamic control of vascular disorders in patients with amiodarone-induced pulmonary toxicity (AIPT)

Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia, Saint-Petersburg
197022, Russia, Saint-Petersburg, L'va Tolstogo street, 6-8
e-mail: nataljayakovleva@yandex.ru

Received 29.01.19; accepted 15.02.19

Summary

Introduction. In the structure of interstitial lung diseases, drug-induced lung lesions occur in approximately 3 % of cases. One of the most pneumotoxic drugs used in cardiology is amiodarone. Its toxic effect is multicomponent and affects all structures of the bronchopulmonary system.

Objective of the study was to estimate radiologic features and to follow up vascular disorders in the lungs in patients with amiodarone-induced pulmonary toxicity (AILT)

Material and methods. We included 214 CT exams of 110 patients with history of amiodaron use. AILT was confirmed in 90 cases. In 81 % of patients we repeated CT exams 2–5 times, with observation period from 1 month up to 10 years. The mean age of patients was 71 years (21 females, 69 – males). In 52 % of patients lung scintigraphy was performed, in 34 % with follow up (from 2 to 4 times). We included functional lung test and cardiac ultrasound in diagnostic plan.

Results. Three clinical and radiological forms of the disease were identified: acute, subacute, and chronic. The acute form was observed in 3 % of cases, the subacute (in 68 %), the chronic form was determined during the first examination (23 %) and during the transformation from the subacute form (38 %). According to SPECT-CT data 70 % of patients had pronounced diffuse microcirculation disorders, 30 % of patients developed perfusion disorders of moderate severity.

Conclusion. There are persistent and irreversible changes in the lungs with AILT in dynamic radiological examination, there is a tendency to fibrosis and recurrence and perfusion disorders in the lungs during treatment are not fully recovered. For suspected pulmonary embolism most informative diagnostic method is SPECT.

Keywords: amiodarone-induced pulmonary toxicity (AILT), perfusion disorders, PE

For citation: Yakovleva N. S., Speranskaia A. A., Zolotitskaia V. P., Orlova G. P. Diagnosis and dynamic control of vascular disorders in patients with amiodarone-induced pulmonary toxicity (AILT). Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(1):66–76. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-1-66-76

Введение

Лекарственно-индуцированное поражение легких встречается приблизительно в 3 % случаев в структуре интерстициальных заболеваний легких, и, по мнению многих авторов, будет только увеличиваться в связи с развитием фармпромышленности и появлением новых препаратов, способных вызвать поражение легких [1]. В настоящее время количество таких лекарственных средств уже более 500, для сравнения – в 1972 г. их было всего 19. Одним из наиболее пневмотоксичных препаратов, применяемых в кардиологии, является Амиодарон. Пневмотоксичность Амиодарона и его другие нежелательные побочные реакции доказаны и изучаются уже достаточно длительное время. Первые сообщения о пневмотоксичном эффекте Амиодарона появляются с 1980 г. и в настоящий момент описаны различными авторами [2–5]. По оценкам опубликованных в руководстве по использованию Амиодарона Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии (NASPE) в 2000 г., распространенность побочных эффектов в первый год применения препарата достигала 15 %, а в случае длительной терапии – 50 % [6]. По данным других авторов [7–9], пневмотоксический эффект Амиодарона из всех возможных токсических эффектов занимает от 11,4 до 17 %. Для сравнения, токсическое действие на щитовидную железу в виде гипотиреоза и гипертиреоза составляет 6 и 2 % соответственно, поражение печени – около 1 %. Механизм пневмотоксического эффекта амиодарона широко изучается долгое время, однако и на данный момент не существует единственной теории, объясняющей весь полиморфизм возможных изменений в легких. Токсическое действие многокомпонентно и включает следующие механизмы: поражение капиллярного русла вследствие некроза эндотелия капилляров; нарушение диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану вследствие интерстициального отека, а также уплотнения и утолщения межальвеолярных перегородок за счет гиперпродукции ретикулиновых и коллагеновых волокон; нарушение

аэрогематического барьера вследствие массивного некроза альвеолоцитов I типа; спадение альвеол вследствие метаплазии альвеолоцитов II типа и потери ими способности вырабатывать сурфактант.

В работе G. M. Akoun, J. L. Cadranet et al. [10] при исследовании БАЛ пациентов с установленной Амиодарон-индуцированной легочной токсичности (АИЛТ) полученные результаты очень напоминали результаты, выявленные у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом в результате вдыхания органической пыли и косвенно свидетельствуют о том, что иммунологический клеточно-опосредованный механизм может играть определенную роль у пациентов с лекарственной легочной токсичностью. Таким образом, обобщенно можно выделить следующие амиодарон-индуцированные изменения: с вовлечением в патологический процесс бронхов (астмоподобный синдром и кашель), мелких дыхательных путей (бронхиальная обструкция), интерстиция (интерстициальные пневмонии), сосудов (перфузионные нарушения).

Диагностика поражения легких лекарственными средствами затруднительна, так как симптоматика сходна с заболеваниями вирусно-бактериальной природы, и зачастую врачи недооценивают токсическое влияние лекарственных средств на все структуры бронхолегочной системы (паренхиму, интерстициальное пространство, сосуды, плевру, дыхательную мускулатуру и бронхи). Вопрос лабораторной диагностики и такого метода, как бронхоскопия с выполнением бронхоальвеолярных смывов и исследования лаважной жидкости, достаточно хорошо освещен в мировой литературе. Проанализировав многие данные, можно сделать вывод о том, что интраальвеолярное накопление макрофагов, наблюдаемое при цитологическом исследовании бронхоальвеолярной лаважной жидкости или при гистологическом исследовании образцов биоптата легких, не является специфичным для Амиодарона и также характерно для реакций, например, на Метотрексат, Митомицин, Циклофосфамид, Нитрофуран и Блеомицин. Присутствие «пенистых» макрофагов может соответствовать

диагнозу, однако эти клетки можно также увидеть при исследовании половины пациентов, получающих Амиодарон, но без каких-либо признаков АИЛТ [11, 12]. Поэтому большинство авторов приходят к мнению, что выполнение бронхоскопии с исследованием бронхоальвеолярной жидкости целесообразно у данной группы пациентов с целью исключения дифференциальной диагностики и выявления других причин изменений в легких [13], таких как воспалительные и неопластические изменения.

Морфологическая верификация у пациентов данной группы, имеющих низкий функциональный ресурс ввиду тяжелого соматического статуса, крайне опасна из-за высокой летальности в послеоперационном периоде, в том числе при проведении ВТС-биопсии. Кроме того, это обусловлено применением наркоза как дополнительного фактора повреждения в виде окислительного стресса, снижением послеоперационных параметров ДСЛ, ФЖЕЛ [14].

Работы, посвященные лучевой оценке сосудистых нарушений у пациентов с ИЗЛ, немногочисленны [15–17]. Изменения микроциркуляции связаны с поражением сосудистого русла (токсическое воздействие на эндотелий сосудов, развитие *thrombosis in situ*), и с развитием интерстициального отека с некрозом альвеолярных клеток, последующим формированием интерстициального фиброза легких, также приводящих к нарушению микроциркуляции. Остается не до конца изученным вопрос о степени поражения капиллярного русла легких, нет сопоставления изменений, выявляемых при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и компьютерной томографии (КТ), а также не проведена оценка изменений микроциркуляции в динамике и на фоне терапии.

Основное кардиологическое заболевание пациентов данной группы в виде нарушений ритма и сердечной недостаточности ведет к развитию легочной гипертензии; в то же время любое токсическое воздействие сопровождается повреждением эндотелия сосудов и приводит к развитию вторичной легочной гипертензии [18, 24]. Необходимо упомянуть о антикоагулянтной терапии, которая широко используется у пациентов с легочной гипертензией для снижения риска развития тромбоэмболических осложнений, которая зачастую может являться неадекватной. В свою очередь, известно, что Амиодарон влияет на фармакодинамику применяемых в терапии тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) антикоагулянтов (варфарин) и существенно усиливает их действие, а гормональная терапия, применяющаяся у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (в том числе при АИЛТ), по данным различных авторов, повышает риск развития ТЭЛА. Таким образом, все вышеперечисленные факторы, взаимодействуя и усиливая друг друга, создают «порочный круг» для формирования выраженной легочной гипертензии, жизнеугрожающей ТЭЛА и ее ветвей, диагностика которой на фоне полиморфизма рентгенологических изменений в легких и стертой клинической симптоматики затруднена.

На данный момент ни в зарубежной, ни в отечественной кардиологической практике официально не

урегулированы рекомендации по мониторингу пациентов, принимающих Амиодарон, а также динамическому наблюдению пациентов с установленным диагнозом АИЛТ.

Цель исследования – рентгенорадиологическая диагностика и динамическое наблюдение сосудистых нарушений в легких у пациентов с амиодарон-индуцированной легочной токсичностью.

Материал и методы исследования

Нами были обследованы и проанализированы ретро и проспективно клинико-рентгенологические данные 110 пациентов, наблюдавшихся в НИИ орфанных и интерстициальных заболеваний ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с 2006 по 2018 г. с подозрением на диагноз «АИЛТ». В исследование были включены пациенты с известным эпизодом приема Амиодарона в анамнезе и наличием двусторонних интерстициальных изменений в легких по данным компьютерной томографии. Диагноз «АИЛТ» был установлен в 90 случаях.

При статистической обработке данных использовали программу/статистический пакет «Statistica 6.0».

Средний возраст пациентов на момент обращения составил 71 (55–82) год; 69 мужчин, 21 женщина.

Период наблюдения данных пациентов, в который выполнялись контрольные лучевые и инструментальные исследования, составил 0,1–10 лет.

67,8 % пациентов обратились в стационар после использования низкодозовых (так называемых, поддерживающих) схем применения Амиодарона, которые применяются с целью предупреждения тахикардий (200 мг/день 5 дней в неделю).

24,4 % пациентов в начальный период лечения Амиодароном получали более высокие дозы препарата (400 мг/день), с последующим (через 3–6 месяцев) снижением дозы.

7,8 % пациентов имели данные в анамнезе о внутривенном введении высоких доз (900 мг) Амиодарона.

В исследование включены результаты компьютерной томографии, выполнявшейся на базе ПСПбГМУ им. И. П. Павлова (Asteion Multi 4, Toshiba, Япония, «Optima 660» «General Electric», с выполнением ВРКТ, при необходимости функционального КТ-исследования «на выдохе» и проведения КТ-ангиографии), а также результаты компьютерной томографии, выполнявшейся в других медицинских учреждениях.

21,3 % пациентам было выполнена компьютерно-томографическая ангиография с внутривенным болюсным введением йодсодержащего контрастного вещества при подозрении на присоединение сосудистых осложнений (ТЭЛА) по данным клинико-лабораторных исследований и нативного КТ-исследования.

Наряду с КТ, ВРКТ, при подозрении на бронхообструктивные изменения в легких (по данным ФВД или сомнительных результатах ФВД) проводилась функциональная КТ (респираторная КТ) для выявления компьютерно-томографических признаков бронхиальной обструкции.

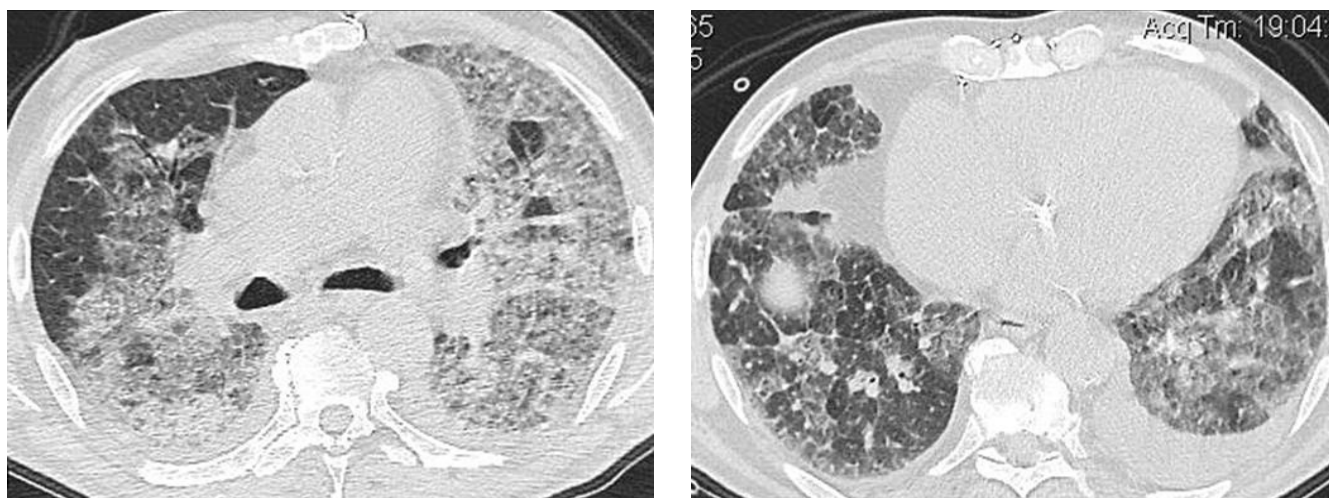


Рис. 1. Данные КТ органов грудной клетки пациента З., 79 лет, с диагнозом «Острая форма АИЛТ».

Поступил в клинику с нарастающей одышкой и кровохарканием, в анамнезе – длительный прием Амиодарона в насыщающей (высокодозной) схеме. КТ-паттерн двусторонних интерстициальных изменений с мозаичным характером распределения по типу «булыжной мостовой», двусторонний плевральный выпот, кардиомегалия, признаки легочной гипертензии в сочетании с клинической картиной ОРДС

Fig. 1. Acute form of AILT. Patient Z., 79 years old.

He was admitted to the clinic with increasing dyspnea and hemoptysis, with a history of long-term administration of amiodarone in a saturating (high-dose) regimen. CT pattern of bilateral interstitial changes with a mosaic pattern of distribution according to the «cobblestone» type, bilateral pleural effusion, cardiomegaly, signs of pulmonary hypertension in combination with the clinical picture of ARDS

52,2 % пациентам с диагнозом АИЛТ было выполнено радиоизотопное исследование (ОФЭКТ, перфузионная сцинтиграфия с Тс-99-МАА), которое у 38,8 % пациентов выполнялось в динамике на фоне проводимой терапии. Целью данных исследований было выявить динамику перфузионных изменений в легких на фоне проводимой терапии и исключить тромбоэмболические осложнения.

Всем пациентам проводили ЭХО-кардиографию и исследование функции внешнего дыхания (ФВД, КиФВД). При статистической обработке данных использовали программу/статистический пакет «Statistica 6.0».

Результаты исследования и их обсуждение

При комплексном клиничко-лучевом обследовании 110 пациентов, имевших прием Амиодарона в анамнезе и изменения в легких по данным первичного КТ-исследования, диагноз АИЛТ был подтвержден у 90 пациентов. Были выделены три клиничко-рентгенологические формы заболевания: острые, подострые и хронические. Пациенты с острой формой (3 %) АИЛТ клинически имели проявления респираторного дистресс-синдрома с рентгенологической

картиной диффузных изменений в легких по типу ДАК, ДАП, ОсИП и наблюдались в условиях реанимационных отделений. Данной группе пациентов радиоизотопное исследование не проводилось (рис. 1).

В остальных случаях наблюдалось подострое (68 %) или хроническое течение процесса. Хроническая форма наблюдалась как при первичном обращении (23 %), так и при переходе из подострой формы АИЛТ (38 %).

Подострые и хронические формы характеризовались стертой клинической картиной и неспецифическими жалобами (одышка – 79 % и слабость – 67 %), что существенно затрудняло клиническую диагностику эпизода манифестации заболевания. Все пациенты имели в анамнезе низкодозовые (поддерживающие) схемы приема Амиодарона, продолжительность приема значительно варьировала, корреляции между формой интерстициальных изменений в легких и длительностью приема Амиодарона не выявлено.

Подострые формы АИЛТ в период манифестации характеризовались различными видами текущего альвеолита: двусторонними инфильтративными из-

Таблица 1

Сосудистые нарушения в легких по данным динамического ОФЭКТ-наблюдения

Table 1

Vascular disorders in the lungs according to the dynamic SPECT observation

Результаты ОФЭКТ	Абс.	%
Умеренные диффузные нарушения микроциркуляции с наличием локальных дефектов перфузии	33	70
Выраженные диффузные нарушения микроциркуляции	14	30
Положительная динамика	3	8,6
Без существенной динамики	20	62,8
Отрицательная динамика в виде ухудшения нарушений микроциркуляции	3	8,6
Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии	12	25,5

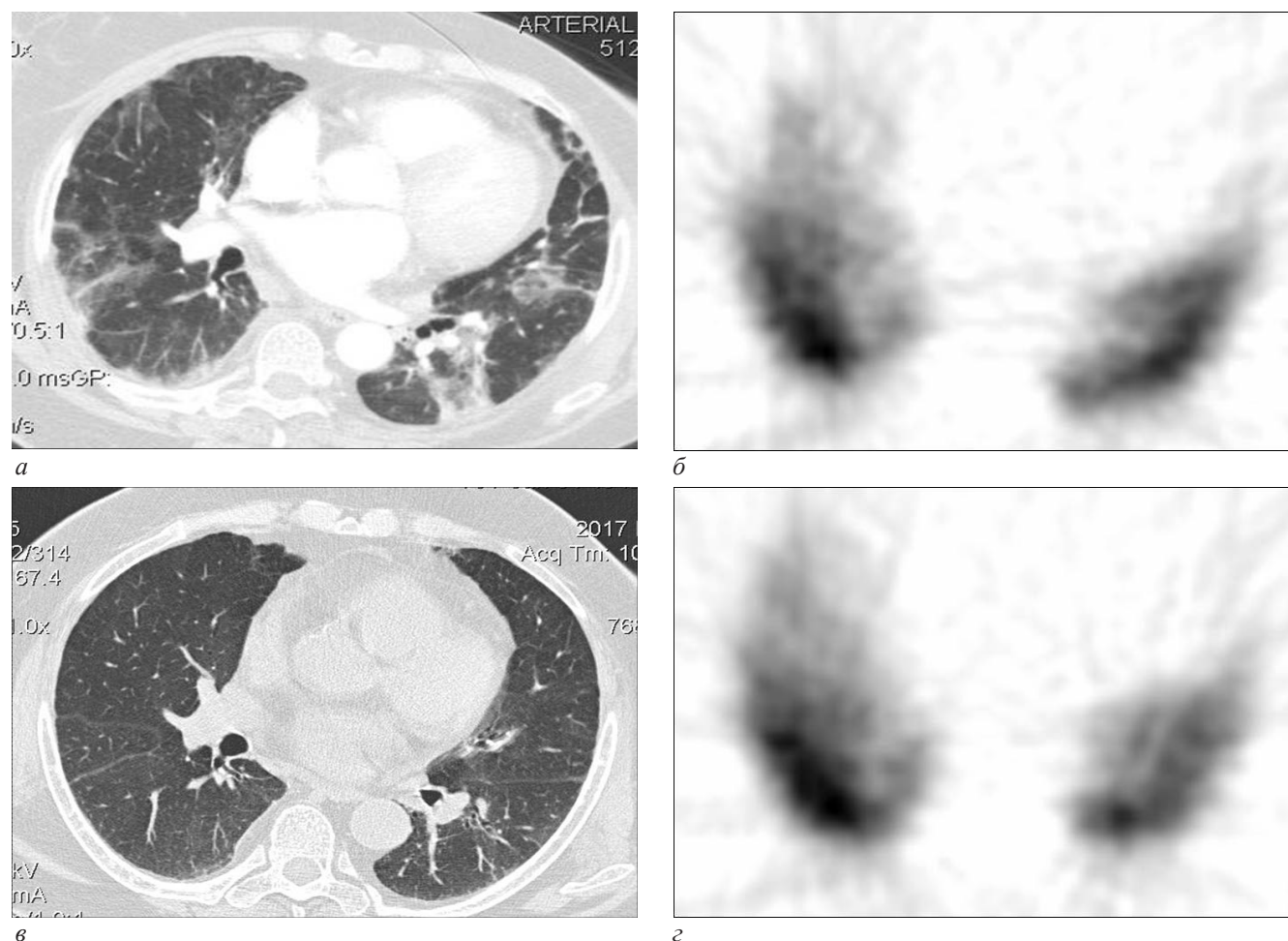


Рис. 2. Данные КТ и ОФЭКТ органов грудной клетки пациентки Л., 74 лет, с диагнозом «Подострая форма АИЛТ»; на фоне лечения положительная динамика по данным КТ без выраженной динамики по данным ОФЭКТ:

а, в – по данным КТ выявлен регресс двусторонних инфильтративных изменений в легких; б, г – сохраняются нарушения перфузии в легочной ткани, без выраженного изменения их степени в динамике

Fig. 2. Subacute form AILT. Patient L., 74 years, against the background of treatment, positive dynamics according to CT data without pronounced dynamics according to SPECT:

а, в – according to CT data, regression of bilateral infiltrative changes in the lungs; б, г – violations of perfusion in the lung tissue persist, without a pronounced change in their degree over time

менениями в легких, альвеолярного (52,4 %) или смешанного альвеолярно-интерстициального (42,6 %) характера, преимущественным перибронховаскулярным распределением инфильтративных изменений (47,5 %) (рис. 2, а; рис. 3, а, б; рис. 5, а–в, рис. 7, а, б). Наряду с инфильтративными изменениями, в 21,3 % наблюдались участки изменения легочного рисунка по типу организующейся пневмонии и субплевральные участки консолидации легочной ткани (31,1 %), подозрительные на присоединение тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии. Медиастинальная лимфаденопатия (40,9 %) и плевральный выпот (27,8 %) являлись частыми лучевыми симптомами подострых форм АИЛТ.

При хронической форме АИЛТ основным и обязательным лучевым симптомом являлись фиброзные изменения локального (59,3 %) и выраженного диффузного характера (40,6 %) (рис. 4).

52 % пациентам было выполнена ОФЭКТ, данные которой, наряду с выявлением сосудистых осложнений в виде ТЭЛА, тромбоза *in situ*, позволили оценить наличие и степень диффузных перфузионных нарушений в легких, а также их динамику на фоне

проводимого лечения в 38,8 % случаев (табл. 1). По данным нашего исследования, 70 % пациентов имели выраженные диффузные нарушения микроциркуляции, 30 % – перфузионные нарушения умеренной выраженности. Необходимо отметить, что большая часть (80,8 %) ОФЭКТ-исследований выполнялась пациентам не в активную фазу текущего альвеолита, а на стадии частичного регресса рентгенологических изменений в легких или в период формирования фиброзных изменений.

При динамическом ОФЭКТ исследовании положительная динамика наблюдалась в 8,6 % случаев и включала в себя полный клинико-рентгенологический регресс выявляемых изменений на фоне терапии, а также улучшение диффузных нарушений микроциркуляции в легких по данным ОФЭКТ.

Самую значительную группу (62,8 %) составили пациенты со стойкими нарушениями перфузионных изменений в легких без изменения их степени выраженности (умеренные, диффузные) в динамике (рис. 2).

Отрицательная динамика в виде ухудшения микроциркуляторных нарушений в легких наблюдалась в

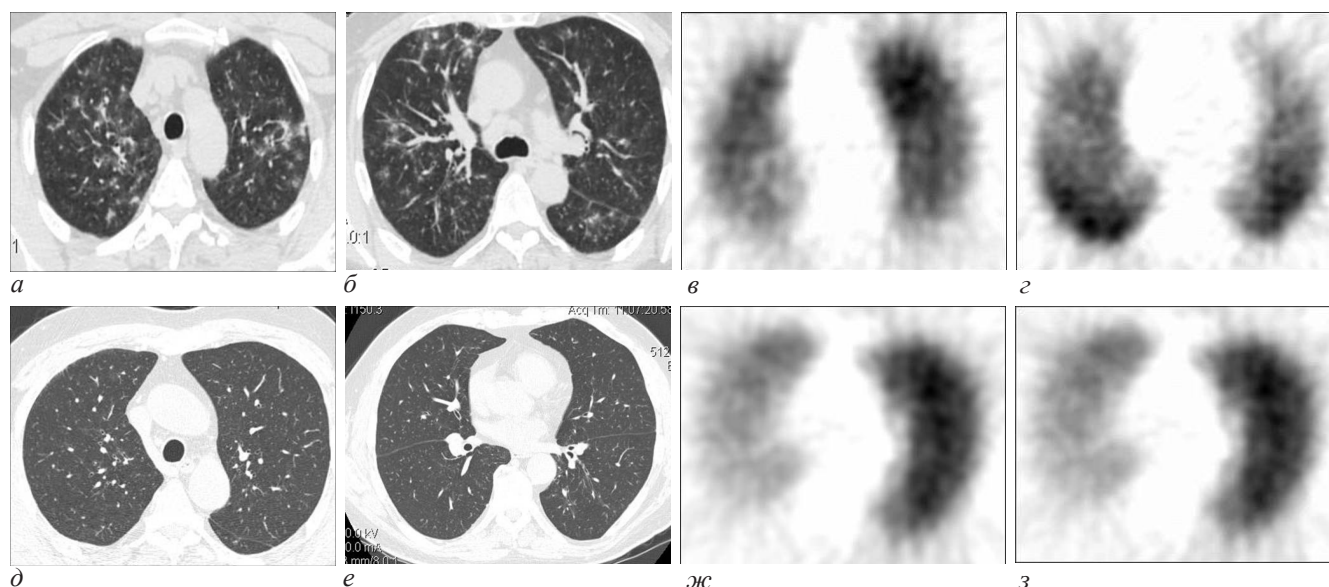


Рис. 3. Данные КТ и ОФЭКТ органов грудной клетки пациента Б., 63 лет, с диагнозом «Подострая форма АИЛТ»; положительная динамика по данным КТ с нарастанием перфузионных нарушений в легочной ткани при динамическом ОФЭКТ-наблюдении:

а, б, д, е – по данным КТ в динамике полный регресс рентгенологических проявлений текущего альвеолита, без формирования фиброзных изменений в легочной ткани; в, г, ж, з – по данным ОФЭКТ отрицательная динамика, увеличение диффузных и локальных изменений в верхней доле правого легкого, появление дефекта перфузии, близкого к треугольной форме в проекции S8

Fig. 3. Subacute form of AILT. Patient B., 63 years old, Positive dynamics according to CT data with an increase in perfusion disorders in the lung tissue with dynamic SPECT observation:

а, б, д, е – according to CT data in the dynamics of a complete regression of radiological manifestations of the current alveolitis, without the formation of fibrous changes in the lung tissue; в, г, ж, з – according to SPECT negative dynamics, an increase in diffuse and local changes in the upper lobe of the right lung, the appearance of a perfusion defect of a close triangular shape in the projection S8

8,6 % случаев. По данным нашего исследования, отсутствовала корреляция степени выраженности нарушений перфузии с выраженностью фиброзных изменений в легочной ткани по данным КТ. Это, более вероятно, связано с прямым токсическим воздействием Амиодарона на эндотелий сосудов, а не опосредованной облитерацией сосудов при прогрессировании фиброза в легочной ткани (рис. 3; 4).

Пациенты с осложненным течением АИЛТ за счет сосудистой коморбидной патологии, по данным нашего исследования, составили 16,7 %. Тромбоэмболия крупных ветвей легочной артерии была выявлена в 3,3 % случаев, компьютерно-томографическим признаком которой являлись распространенные дефекты контрастирования ветвей легочной артерии, что не представляло диагностической сложности (табл. 2; рис. 6).

В большинстве же случаев (13,4 %) мы наблюдали тромбоэмболию мелких ветвей ЛА, диагностика которой по данным компьютерной томографии была затруднена на фоне текущего альвеолита или распространенных фиброзных изменений, и диагноз мог быть предположен с учетом клинической картины и косвенных КТ-признаков (табл. 2; рис. 7). Таким пациентам выполнялась ОФЭКТ, которая имеет ведущее значение в диагностике мелких ветвей легочной артерии.

У 31,1 % пациентов при проведении КТ-исследования в нативном режиме выявляли различной степени участки консолидации легочной ткани близкой к треугольной форме и субплевральной локализацией. Однако ТЭЛА мелких ветвей легочной артерии по данным ОФЭКТ была подтверждена у $\frac{1}{3}$ из этой группы пациентов (рис. 5–7).

В 100 % случаев по данным КТ выявлялось расширение легочной артерии различной степени: от 30–35 мм – в 72 % случаев, свыше 35 мм – в 28 % случаев. Необходимо отметить, что у пациентов с сочетанием АИЛТ и сопутствующей патологией легких, такой как ХОБЛ, ИЗЛ, определялись более высокие цифры СДЛА по данным Эхо-КТ (до 50–70 мм рт. ст.), что обусловлено многофакторным воздействием на механизмы формирования вторичной легочной гипертензии.

В 3 случаях мы наблюдали рецидивирование тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии (рис. 7).

При клинико-лучевом анализе наиболее многочисленной группы пациентов с подострыми/хроническими формами АИЛТ были выявлены различные рентгенологические изменения в легких, широкий диапазон времени манифестации симптомов от начала терапии, возникновение симптомов после применения различных доз препарата, а также различные варианты течения АИЛТ от полного клинико-лучевого благополучия до формирования распространенных фиброзных изменений, склонности к рецидивированию и клинико-лучевой прогрессии, несмотря на проводимую терапию. Эта вариабельность выявленных форм и изменений косвенно доказывает многофакторный механизм воздействия Амиодарона на легочную ткань и наличие не только прямого повреждающего пневмотоксического действия на альвеолоциты, но и возможный механизм иммуноопосредованной гиперсенситивности, а также поражение бронхиального дерева различной степени выраженности и нарушения микроциркуляции легочной ткани [19–23].

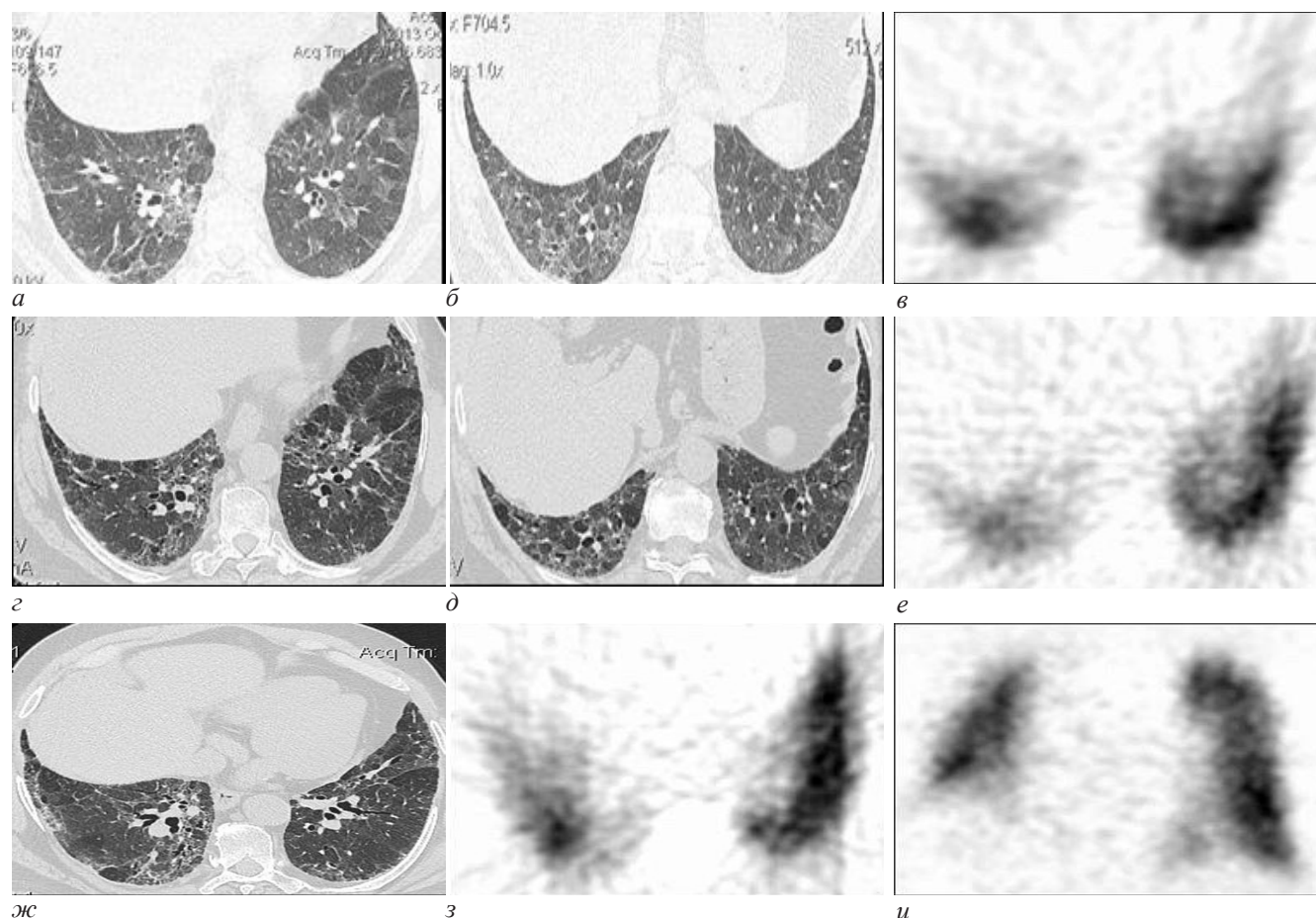


Рис. 4. Данные КТ и ОФЭКТ органов грудной клетки пациента Г., 75 лет, с диагнозом «Хроническая форма АИЛТ»; на фоне проводимой терапии – прогрессирование фиброзных изменений в легочной ткани по данным КТ в сочетании с ухудшением перфузионных нарушений в процессе динамического наблюдения:

а, б – 2015 г., двусторонние интерстициальные изменения в легких с признаками фиброзирования процесса и формированием тракционной деформации просветов бронхов в зонах фиброза; в – по данным ОФЭКТ в наддиафрагмальном отделе легких микроциркуляция диффузно неравномерно снижена; г, д – 2017 г., нарастание степени фиброзной деформации легочной ткани в динамике на фоне проводимой терапии; е – по данным ОФЭКТ, отрицательная динамика, в нижних отделах легких на фоне выраженных диффузных изменений появляются локальные дефекты перфузии; ж – 2018 г., данные контрольной КТ без выраженной динамики; з, и – прогрессирующее снижение микроциркуляции по данным ОФЭКТ в нижних долях легких за счет фиброза, спаек, осложнение – тромбозы на месте (*thrombosis in situ*)

Fig. 4. Chronic form of AILT. Patient G., 75 years old, AILT, against the background of therapy, the progression of fibrotic changes in the lung tissue according to CT in combination with the deterioration of perfusion disorders in the process of dynamic observation:

а, б – 2015, bilateral interstitial changes in the lungs with signs of fibrosis of the process and the formation of traction deformity of the bronchial gaps in the areas of fibrosis; в – according to SPECT data in the supraphrenic part of the lungs, microcirculation is diffusely unevenly reduced; г, д – 2017, the increase in the degree of fibrous deformity of the lung tissue in the dynamics against the background of the therapy; е – according to the SPECT negative dynamics, in the lower parts of the lungs, local perfusion defects appear on the background of pronounced diffuse changes; ж – 2018, data of the control CT scan without pronounced dynamics; з, и – progressive reduction of microcirculation according to SPECT in the lower lobes of the lungs due to fibrosis, adhesions, complication – *in situ* thrombosis (*thrombosis in situ*)

Таблица 2

КТ-признаки вероятной или возможной тромбоэмболии легочной артерии (крупных и мелких ветвей)

Table 2

CT signs of probable or possible pulmonary thromboembolism (large and small branches)

КТ-признак	Абс.	%
Расширение ствола легочной артерии	15	100
Участки уплотнения, близкие к треугольной форме, широким основанием прилегающие к плевре	10	66,7
Дисковидные ателектазы	8	53,3
Локальные интерстициально-альвеолярные изменения небольшой протяженности, неправильной формы (последствия легочного кровотечения и кровохарканья)	2	13,3
Мозаичность легочного рисунка за счет нарушения перфузии	5	33,3
Плевральный выпот	11	73,3
Дефекты контрастирования (тромбы) при КТ-АГ	3	3,3

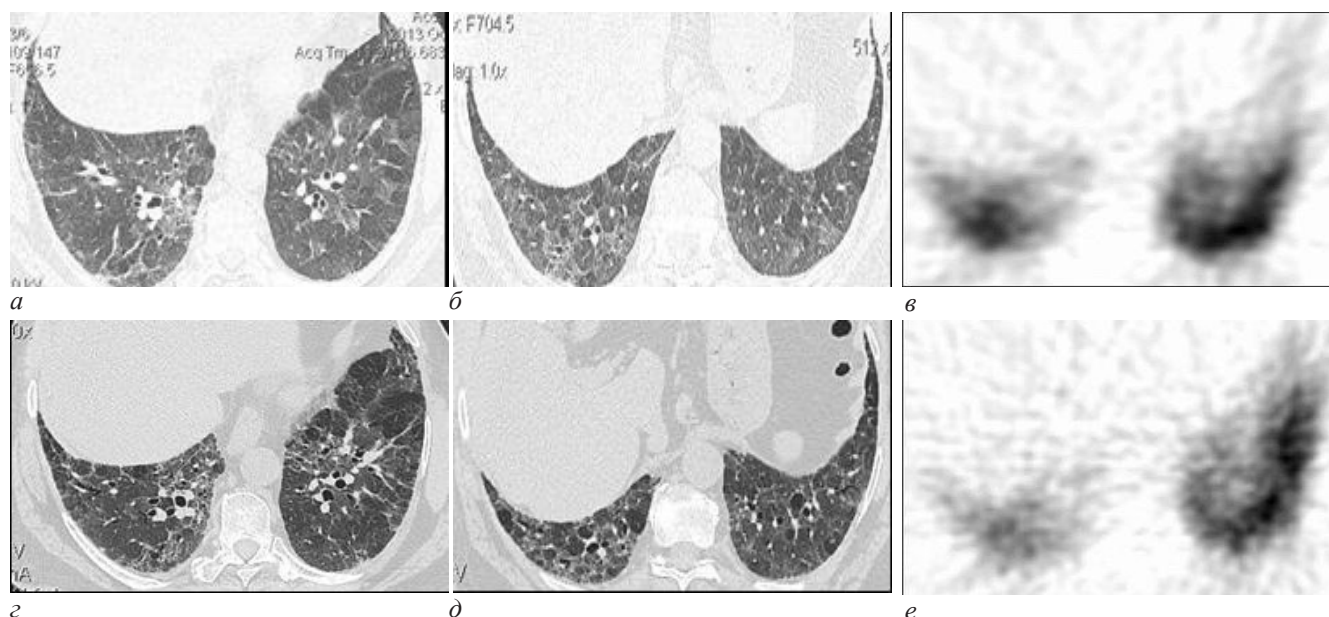


Рис. 5. Данные КТ органов грудной клетки пациента Я., 59 лет, с диагнозом «Подострая форма АИЛТ»; прогрессирующее клиническое ухудшение с возникновением резко усилившейся одышки на фоне приема поддерживающей схемы Амиодарона: а–в – в легочном электронном окне визуализируются двусторонние участки преимущественно интерстициальной инфильтрации, с небольшими двусторонними фокусами альвеолярного характера. Классические участки субплевральных участков уплотнения легочной ткани не выявлены; г–е – в мягкотканном электронном окне при проведении КТ-ангиографии отчетливо выявляются тромбы на уровне проксимального отдела главной ветви, долевого и сегментарных ветвей справа

Fig. 5. Subacute form of AILT. Patient I., 59 years old, progressive clinical deterioration with the occurrence of sharply increased shortness of breath in patients receiving amiodarone maintenance regimen:

а–в – bilateral sections of interstitial infiltration are visualized in the pulmonary electronic window, with small bilateral foci of alveolar character. Classical areas of subpleural of lung tissue consolidation were not detected; г–е – in a soft-tissue electronic window during CT angiography, thrombi are clearly detected at the level of the proximal part of the main branch, lobar and segmental branches on the right

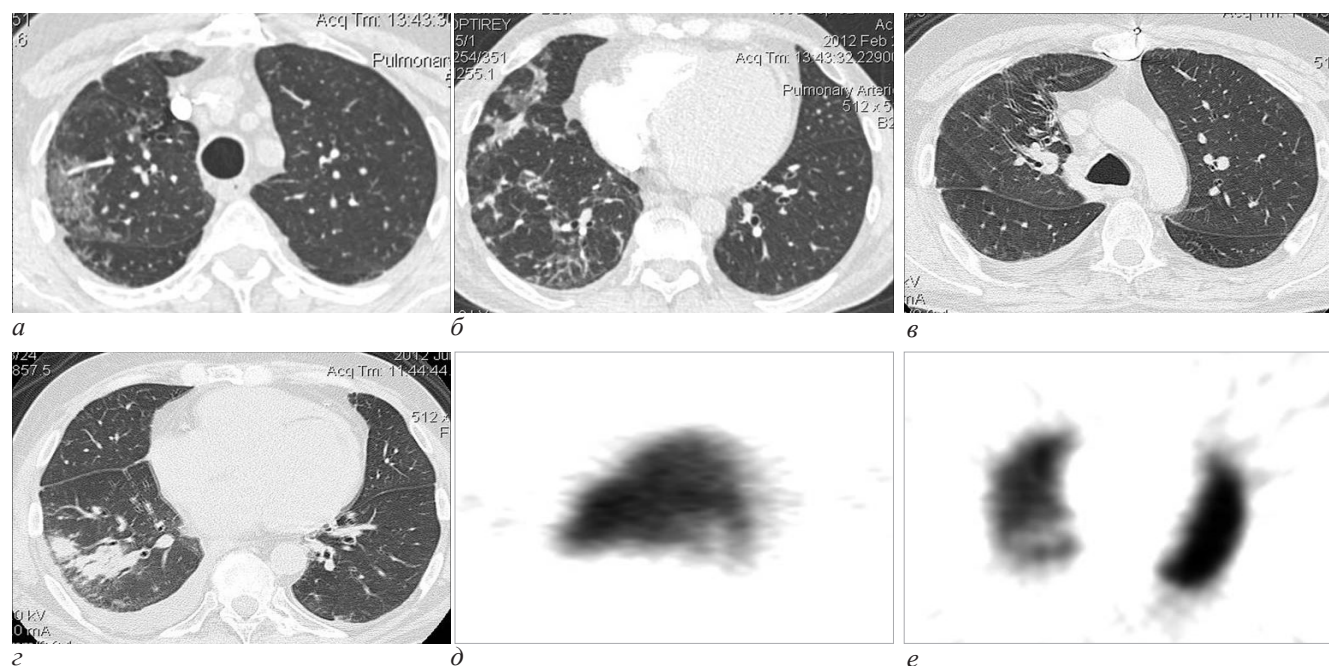


Рис. 6. Данные КТ и ОФЭКТ органов грудной клетки пациента Б., 62 лет, с диагнозом «Подострая форма АИЛТ»; регресс явлений альвеолита на фоне лечения, в динамике на фоне снижения дозы гормонов развитие тромбоза ветвей легочной артерии, подтвержденной данными ОФЭКТ:

а, б – на КТ двусторонние участки смешанной альвеолярно-интерстициальной инфильтрации, с преобладанием в правом легком, с субплевральным и перибронховаскулярным распределением изменений; в, г – при контрольной КТ на фоне терапии определяется регресс выявляемых ранее проявлений альвеолита и появление в нижней доле правого легкого зоны консолидации легочной ткани, выпот в правой плевральной полости; д, е – по данным ОФЭКТ, дефект перфузии сегментарного уровня треугольной формы в S9 правого легкого

Fig. 6. Patient B., 62 years old, regression of the phenomena of alveolitis during treatment, in the dynamics against the reduction of the dose of hormones, development of thromboembolism of the branches of the pulmonary artery, confirmed by SPECT data:

а, б – on CT, bilateral areas of mixed alveolar-interstitial infiltration, with a predominance in the right lung, subpleural and peribronchovascular distribution of changes; в, г – in the control CT scan during therapy, the regression of previously detected manifestations of alveolitis and the appearance of lung tissue consolidation in the lower lobe of the right lung, effusion in the right pleural cavity are determined; д, е – according to SPECT, the perfusion defect of the segmental level is triangular in S9 of the right lung

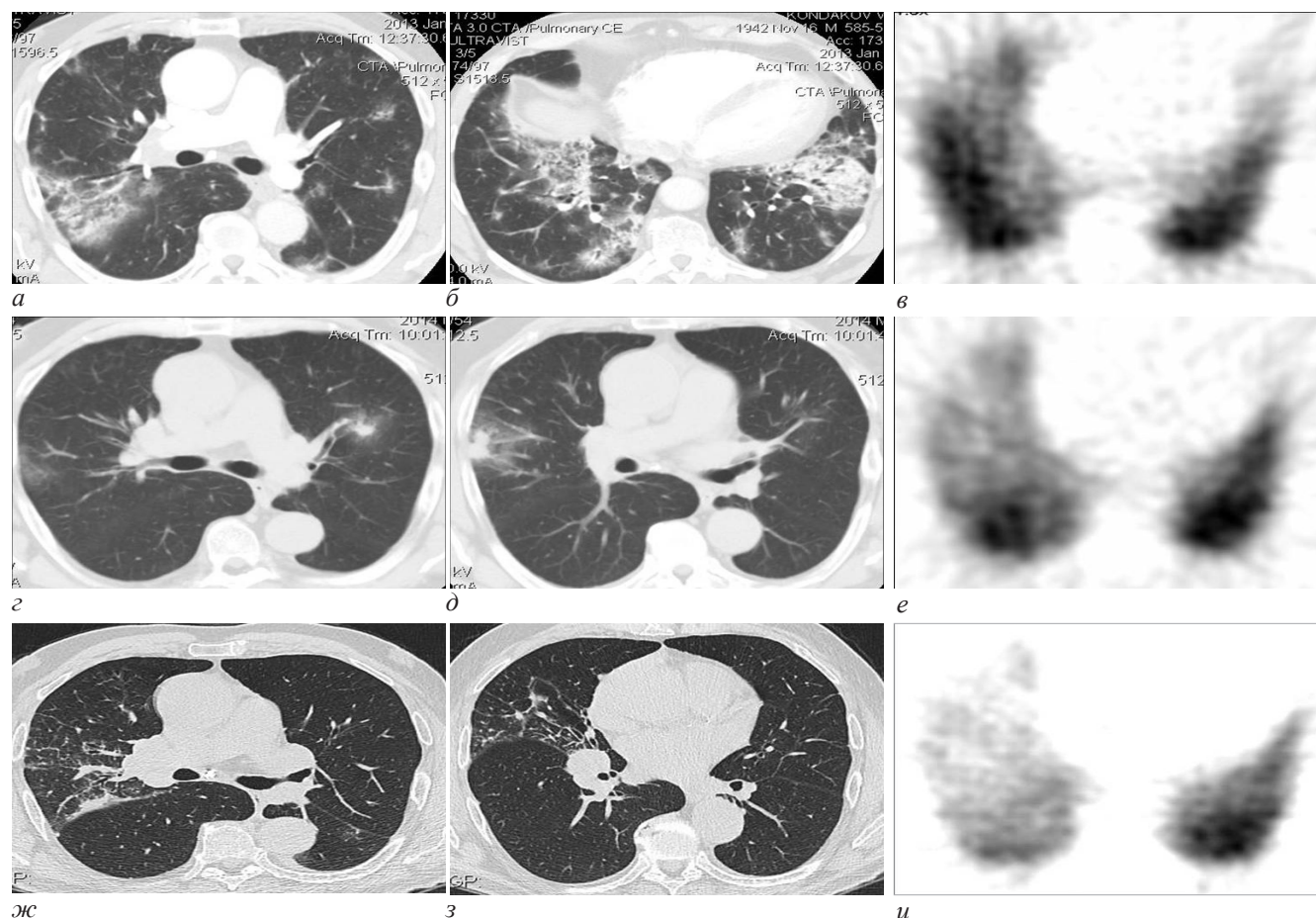


Рис. 7. Данные КТ и ОФЭКТ органов грудной клетки пациента К., 71 года, с диагнозом «Подострая форма АИЛТ»; с 2011 г. принимал таблетированную форму Амиодарона в поддерживающей дозировке (400 мг – 2 недели, 300 мг – 1 месяц, 200 мг – около 1,5 лет, с 2013 г. – по 100 мг):

а–в – 2013 г., по данным КТ, двусторонние инфильтративные изменения в легких смешанного альвеолярно-интерстициального характера; по данным ОФЭКТ, диффузные изменения в нижних отделах легких, дефект перфузии треугольной формы субсегментарного уровня в S8 слева; д–е – 2014 г. (через 6 месяцев), по данным КТ, регресс двусторонних проявлений альвеолита в легких с появлением единичных участков неоднородного уплотнения легочной ткани (консолидация в центральных отделах с перифокальной зоной по типу «матового стекла» – тромбоза *in situ*?); по данным ОФЭКТ, положительная динамика слева; дефект перфузии справа в S8; ж–и – 2018 г., по данным КТ, отрицательная динамика в виде появления стойких ретикулярных изменений в верхней и средней долях справа, с участками субплевральной консолидации легочной ткани небольшой протяженности; по данным ОФЭКТ – множественные субсегментарного уровня дефекты перфузии справа, близкие к треугольной форме, в нижней и средней долях

Fig. 7. Subacute form of AILD. Patient K., 71 years old, from 2011 took a tablet form of amiodarone in a maintenance dosage (400 mg – 2 weeks, 300 mg – 1 month, 200 mg – about 1.5 years, from 2013 to 100 mg):

а–в – 2013, according to CT, bilateral infiltrative changes in the lungs of mixed alveolar-interstitial character; according to SPECT diffuse changes in the lower parts of the lungs, the perfusion defect is a triangular sub-segment level in S8 left; д–е – 2014 (after 6 months), according to CT, the regression of bilateral alveolitis manifestations in the lungs with the emergence of single areas of inhomogeneous compaction of the lung tissue (consolidation in the central regions with a perifocal area of «matte glass» – thrombosis *in situ*?); according to SPECT positive dynamics on the left, in the perfusion defect on the right in S8; ж–и – 2018, according to CT, negative dynamics in the upper and middle lobes on the right, with areas of subpleural consolidation of lung tissue of small extent; according to SPECT – multiple subsegmentary level perfusion defects on the right close to the triangular shape in the lower lobe

Высокий процент выявленных перфузионных изменений в легких значительной степени выраженности без регресса изменений при динамическом наблюдении, несмотря на проводимую терапию, свидетельствует о необратимом или частично обратимом характере поражения микрососудистого русла в результате токсического воздействия Амиодарона. Это подтверждает теорию раннего вовлечения сосудистого звена в патологический процесс, непосредственного токсического действия на эндотелий легочных капилляров и влияния иммунных комплексов на проницаемость сосудистой стенки [25].

Диагностика и лечение сосудистых изменений у пациентов с АИЛТ затруднена, в том числе за счет

полиморфизма рентгенологических изменений в легких. КТ-ангиография является «золотым стандартом» в диагностике тромбоэмболии крупных ветвей легочной артерии, обладающим доступностью, удобством выполнения методики исследования, безопасностью. Однако оценка таких изменений, как тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии и тромбозов *in situ* на фоне АИЛТ, протекающей в виде различных групп альвеолитов, затруднена, и поэтому диагностика сосудистых осложнений должна проводиться с помощью перфузионной скintiграфии.

Выводы

Морфофункциональные изменения в легких, обусловленные приемом Амиодарона, характеризу-

ются поражением паренхимы легкого (вследствие прямого токсического действия на альвеолоциты), бронхиального дерева (вследствие опосредованного продуктивного воспаления, фиброзного ремоделирования бронхиол и более крупных бронхов), а также повреждением капиллярного русла в виде диффузных и локальных нарушений микроциркуляции. По данным динамического рентгено-радиологического исследования, выявленные изменения носят преимущественно стойкий и необратимый характер, склонность к фиброзированию и рецидивированию, перфузионные нарушения в легких на фоне лечения полностью не восстанавливаются.

При подозрении на ТЭЛА при АИЛТ наиболее информативным методом диагностики является ОФЭКТ. Применение ОФЭКТ также показано при динамическом наблюдении пациентов для оценки изменений микроциркуляции при прогрессировании заболевания, оценке эффективности проводимого лечения и диагностики жизнеугрожающих сосудистых осложнений в виде тромбоэмболии ветвей легочной артерии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The author declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Интерстициальные и орфанные заболевания легких / М. М. Илькович. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 560 с. [Ilkovich MM. Interstitial and orthopedic lung diseases. Library specialist doctor. Geotar. 2016;560. (In Russ.)].
2. Ward DE, Camm AJ & Spurrell RA. Clinical antiarrhythmic effects of amiodarone in patients with resistant paroxysmal tachycardias. *J. Br Heart J.* 1980;44:91–95. Doi: 10.1136/hrt.44.1.91.
3. Berghaus T, Haackel T. et al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: an under-recognized and severe adverse effect? *Schwaiblmair Clin Res Cardiol.* 2010;99:693–700. Doi: /10.1007/s00392-010-0181-3.
4. Raymond E Dushman, Marshall S Stanton, William M Miles, Lawrence S. Klein, Douglas P Zipes, Naomi S Fineberg, and James J Heger. Clinical Features of Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity. *Circulation.* 1990;82:51–59. Doi:10.1161/01.cir.82.1.51.
5. Van Mieghem W, Coolen L, Malysse I et al. Amiodarone and the development of ARDS after lung surgery. *Chest.* 1994;105:1642–1645. Doi: 10.1378/chest.105.6.1642.
6. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G, Olshansky B. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. *Practice Guidelines Subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology. Singh Arch Intern Med.* 2000;160(12):1741. Doi: 10.1001/archinte.160.12.1741.
7. Lyle A, Siddoway MD. Amiodarone: Guidelines for Use and Monitoring. *Am Fam Physician* 2003;68:2189–2196. Doi: 10.1016/0002-8703 (83) 90021-2.
8. Jessurun GA, Crijns HJ. Amiodarone pulmonary toxicity. Physicians' desk reference. 56th ed. Montvale, N. J. Medical Economics, BMJ. 1997;314:1831. Doi:10.1136/bmj.314.7081.619.
9. Desak Ketut Ernawati, Leanne Stafford and Jeffery David Hughes. Br. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *J Clin Pharmacol.* 2008;66(1):82–87. Doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03177.x.
10. Akoun GM, Cadrane JL, Blanchette G, Milleron BJ, Mayaud CM., Blanchette G, Milleron BJ, Mayaud CM. Bronchoalveolar lavage cell data in amiodarone-associated pneumonitis. Evaluation in 22 patients. *Chest.* 1991;99(5):1177–1182. Doi: 10.1378/chest.99.5.1177.
11. Mankikian J, Favelle O, Guillon A, Guillemineault L, Cormier B. Initial characteristics and outcome of hospitalized patients with amiodarone pulmonary toxicity. *Respiratory Medicine.* 2014;108(4):638–646. Doi: 10.1016/j.rmed.2014.01.014.
12. Kennedy JJ, Myers JL, Plumb VJ, Fulmer JD. Amiodarone Pulmonary Toxicity: Clinical, Radiologic, and Pathologic Correlations. *Archives of Internal Medicine.* 1987;147(1):50–55. Doi: 10.1001/archinte.147.1.50.
13. Vasić RN et al. Drug induced lung disease – amiodarone in focus. *Drug induced lung disease – 334.* Doi: 10.2298/mpns1410334v.
14. Kreider ME, Hansen-Flaschen J, Ahmad NN et al. Complication of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2007;83:1140–1144. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.10.002.
15. Elikowski W, Cofta S, Nowicki A et al. Recurrent hemoptysis following thienopyridines and amiodarone administration. Therapeutic dilemma. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2005;114(2):773–778.
16. Makinodan K, Itoh T, Tomoda K, Tamaki S, Koyama N, Yoshikawa M, Hamada K, Kimura H. Acute pulmonary thromboembolism associated with interstitial pneumonia. *Intern Med.* 2008;47:647–650. Doi: 10.2169/internalmedicine.47.0588.
17. McLaughlin V. Pulmonary arterial hypertension: the most devastating vascular complication of systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2009;48:25–31. Doi: 10.1093/rheumatology/kep107.
18. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension from 4th World symposium (Dana Point, 2008). Doi: 10.1093/med/9780199572564.003.003.
19. A Mechanistic Study on the Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity. Hindawi Publishing Corporation Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2016;6265853:10. Doi: 10.1155/2016/6265853.
20. Vereckei A, Blazovics A, Gyorgy I et al. The role of free radicals in the pathogenesis of amiodarone toxicity. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* 1993;4(2):161–177. Doi: 10.1111/j.1540-8167.1993.tb01220.x.
21. Nicolescu AC, Comeau JL, Hill BC et al. Aryl radical involvement in amiodarone-induced pulmonary toxicity: investigation of protection by spin-trapping nitrones. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2007;220(1):60–71. Doi: 10.1016/j.taap.2006.12.031.
22. Chung WH, Bennett BM, Racz WJ, Brien JF, Massey TE. Induction of c-jun and TGF-β1 in Fischer 344 rats during amiodarone-induced pulmonary fibrosis. *American Journal of Physiology–Lung Cellular and Molecular Physiology.* 2001;281(5):1180–1188. Doi: 10.1152/ajplung.2001.281.5.1180.
23. Mahavadi P, Knudsen L, Venkatesan S, Henneke I. Regulation of macroautophagy in amiodarone-induced pulmonary fibrosis. *J Pathol. Clin Res.* 2015;1(4):252–263. Doi: 10.1002/cjp2.20.
24. Kachel DL, Moyer TP, Martin WJ. Amiodarone-induced injury of human pulmonary artery endothelial cells: protection by alpha-tocopherol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 1990;254(3):1107–1112. Doi: 10.1016/0041-008x(90)90271-u.

Информация об авторах

Яковлева Наталья Сергеевна – врач отделения РКТ ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, e-mail: nataljayakovleva@yandex.ru.

Сперанская Александра Анатольевна – д-р мед. наук, профессор ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, член ESR, e-mail: a.spera@mail.ru.

Золотницкая Валентина Петровна – д-р биол. наук, старший научный сотрудник ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, e-mail: zolotnitskaia68@yandex.ru.

Орлова Галина Павловна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, e-mail: galorlova@mail.ru.

Authors information

Yakovleva Nataliya S. – doctor radiologist of the department CT, Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, e-mail: nataljayakovleva@yandex.ru.

Speranskaia Aleksandra A. – Dr. Sc. Med, prof., Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University member ERS, e-mail: a.spera@mail.ru.

Zolotnitskaia Valentina P. – Dr. Sc. Biol., Senior Researcher, academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, e-mail: zolotnitskaia68@yandex.ru.

Orlova Galina P. – Dr. Sc. Med., Senior Researcher, Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, e-mail: galorlova@mail.ru.