

Алкоголь и легкие

О.Д.Остроумова^{✉1,2}, А.М.Попкова¹, И.В.Голобородова¹, Н.С.Сметнева¹, А.С.Попкова³

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

✉ostroumova.olga@mail.ru

В обзорной статье изложены имеющиеся сведения о влиянии алкоголя на органы дыхания. Особое внимание уделено механизмам повреждающего воздействия алкоголя, морфологическим изменениям в легких, описаны особенности течения ряда заболеваний органов дыхания у лиц, избыточно потребляющих алкоголь. Даны рекомендации по формированию адекватной лечебно-диагностической тактики.

Ключевые слова: хроническое злоупотребление алкоголем, легкие, пневмония, бронхиальная астма, острый респираторный дистресс-синдром, хроническая обструктивная болезнь легких.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Попкова А.М., Голобородова И.В. и др. Алкоголь и легкие. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 21–29.

DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.21-29

Review

Alcohol and lungs

O.D.Ostroumova^{✉1,2}, A.M.Popkova¹, I.V.Goloborodova¹, N.S.Smetneva¹, A.S.Popkova³

¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;

³National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitriia Ulianova, d. 11

✉ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

The review article presents the available information about the influence of alcohol on the respiratory system. Particular attention is paid to the mechanisms of damaging effects of alcohol, morphological changes in the lungs, describes the features of a number of respiratory diseases in persons who overuse alcohol. Recommendations on the formation of adequate diagnostic and treatment tactics are given.

Key words: chronic alcohol abuse, lungs, pneumonia, bronchial asthma, acute respiratory distress syndrome, chronic obstructive pulmonary disease.

For citation: Ostroumova O.D., Popkova A.M., Goloborodova I.V. et al. Alcohol and lungs. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 21–29. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.21-29

Ежегодно в Российской Федерации умирают около 2 млн человек [1]. Среди главных причин высокой смертности многие эксперты называют в том числе высокое потребление крепкого алкоголя, приводящее к преждевременной смерти около 500 тыс. человек ежегодно [2]. Поэтому не вызывает удивления тот факт, что алкогольный фактор был назван «локомотивом» кризиса смертности в РФ [3]. Официальная статистика свидетельствует о том, что на начало 2016 г. в России на учете с диагнозом «алкоголизм» состояли 1577 тыс. человек, т.е. 1076 на каждые 100 тыс. человек постоянного населения [1]. И это только те, чей диагноз установлен официально.

Алкогольная смертность не ограничивается только алкогольными отравлениями и смертью от насильственных причин (убийства, самоубийства), она включает значительный процент смертей от соматической патологии, связанной с употреблением алкоголя [4]. Причем в последние несколько лет в структуре алкогольной смертности отмечается рост именно этого показателя [5].

Все многообразие воздействия хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) на организм и множественные его последствия, включая кардиомиопатию, цирроз печени, периферическую невропатию и деменцию, хорошо изучены и известны как широкой общественности, так и медицинскому сообществу. При этом алкоголь широко не рассматривали в качестве вещества, способного повредить легким. Например, по аналогии с указанными заболеваниями никогда не описывались ни «алкогольная пневмопатия», ни «алкогольный пневмонит».

Справедливости ради следует указать на то, что периодически представления о взаимосвязи злоупотребления алкоголем с поражением органов дыхания у клиницистов возникали. Так, еще более двух веков назад американский хирург В.Раш отметил, что чрезмерное потребление алкоголя связано с пневмонией [6].

Было отмечено, что пневмония и туберкулез являются инфекционными осложнениями, чаще встречающимися у людей, употребляющих алкоголь. Однако в отсутствие доказательств, подтверждающих влияние злоупотребления алкоголем на паренхиму легких, этот риск в значительной степени объяснялся изменениями иммунной функции или структурно-функциональными дефектами верхних дыхательных путей (ВДП), такими как колонизация ротоглотки грамотрицательными бактериями и очевидный риск аспирации во время опьянения [6, 7].

Понимание влияния злоупотребления алкоголем на само легкое изменилось, когда в 1996 г. был опубликован эпидемиологический отчет, впервые указавший на то, что злоупотребление алкоголем самостоятельно увеличивало риск развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [8]. И несмотря на то, что в то время этим данным уделили незаслуженно мало внимания, именно они стимулировали дальнейшие экспериментальные и клинические исследования, которые дали мощный толчок к пониманию связи между хроническим злоупотреблением алкоголем и легочными заболеваниями.

В настоящем обзоре мы предприняли попытку обобщить имеющиеся в настоящее время результаты исследований,

посвященных изучению взаимосвязи хронического злоупотребления алкоголем с повреждением органов дыхания.

Влияние алкоголя на дыхательные пути

Хроническое употребление алкоголя постоянно подвергает дыхательные пути пьющего человека воздействию высоких концентраций алкогольных паров, о чем лучше всего свидетельствует использование тестов на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе [7]. Этот тест надежно заменяет количественную оценку концентрации алкоголя в крови. Интересно, что пары спирта, выявляемые в выдыхаемом воздухе, являются результатом диффузии алкоголя из крови через эпителий дыхательных путей в просвет альвеол [9]. Затем алкоголь депонируется и метаболизируется в дыхательных путях. Этот процесс приводит к образованию агрессивных альдегидов (например, ацетальдегида), которые, в свою очередь, могут образовывать вредные соединения с белками, включая ДНК [10]. Эти соединения могут нарушать нормальные клеточные процессы, вызывать воспаление и снижать способность к репарации [6], создавая благоприятные условия для размножения микроорганизмов. Этому способствуют также значительное снижение антиоксидантов и накопление свободных радикалов, характерное для лиц, злоупотребляющих алкоголем. Пары спирта и этанол, содержащийся в крови, разрушают эластическую ткань легких, что нередко вызывает эмфизему. Большое значение имеет также снижение иммунитета у лиц, злоупотребляющих спиртными напитками [11]. По этой причине они часто страдают простудными заболеваниями. Алкоголь оказывает отрицательное действие на органы дыхания через центральную и периферическую нервную систему. Известно, что малая доза алкоголя, воздействуя на центры мозга, управляющие работой легких, усиливает дыхание, а массивные дозы спиртных напитков угнетают дыхание, вплоть до полной его остановки. Помимо токсического воздействия алкоголь вызывает обезвоживание организма в целом и слизистых оболочек в частности [6]. Это нарушает защитные функции слизистой и «открывает ворота» для патогенной микрофлоры. В условиях пониженного иммунитета активизируется и палочка Коха.

Перечисленные факты указывают на то, что дыхательные пути на всем своем протяжении, от полости рта до альвеолярного пространства, подвергаются воздействию высоких концентраций алкоголя и его вредных метаболитов. Злоупотребление алкоголем приводит к нарушению защитных и иммунных функций органов дыхания, что ведет к развитию разных легочных заболеваний, в том числе таких грозных, как пневмония и туберкулез легких.

Острое повреждение легких при употреблении алкоголя

ОРДС представляет собой тяжелую форму поражения легкого, характеризующуюся накоплением жидкости в легких, она не связана с сердечной недостаточностью (т.е. не является кардиогенным отеком легких), а также протекающую с заполнением альвеол белоксодержащей жидкостью [12, 13]. ОРДС развивается в ответ на воспалительные повреждения, включая сепсис, травму, аспирационные пневмонии и др. [13], и характеризуется разрушением аэрогематического барьера в альвеолах, дисфункцией липопротеинового комплекса сурфактанта, покрывающего поверхность легких, и интенсивным воспалением. Вместе эти изменения глубоко нарушают газообмен и вызывают тяжелую дыхательную недостаточность. И, хотя патофизиология этого синдрома подробно изучалась последние четыре десятилетия, лечение ОРДС до сих пор остается лишь поддерживающим и симптоматическим, а смертность от ОРДС остается неприемлемо высокой – на уровне от 30 до 50% [13–16].

Чрезмерное хроническое употребление алкоголя независимо повышает риск острого повреждения легких. Так, исследование 220 пациентов с септическим шоком показало, что частота ОРДС у пациентов с ХАИ составила 70% (46 из 66) по сравнению с 31% (47 из 154) у пациентов без ХАИ ($p < 0,001$). Таким образом, относительный риск ОРДС у пациентов с «алкогольной» и «безалкогольной» инфекцией составил 3,7:1 [17].

Данная взаимосвязь основывается на многообразных патогенетических механизмах. Как известно, одной из главных особенностей ОРДС является нарушение альвеолярного аэрогематического барьера, который регулирует содержание жидкости в альвеолярном пространстве [18]. Пациенты с нарушением клиренса альвеолярной жидкости в 3 раза чаще умирают от ОРДС, чем пациенты с нормальной способностью легких к самоочищению [13]. Полученные данные немногочисленных исследований показывают, что у людей, злоупотребляющих алкоголем, альвеолярно-капиллярная проницаемость исходно нарушена и они подвержены большему отеку легких при развитии ОРДС по сравнению с людьми, не злоупотребляющими алкоголем [19, 20]. В экспериментальных моделях хроническое употребление алкоголя стойко снижало способность альвеолярного эпителия образовывать и поддерживать устойчивый аэрогематический барьер [7]. В частности, первичные альвеолярные эпителиальные клетки, выделенные из алкоголизированных животных, образовывали более тонкие монослои [18]. Кроме того, у крыс, подвергавшихся воздействию алкоголя, примерно в 5 раз увеличивается проницаемость альвеолярного эпителия для крупных белков *in vivo* [18].

Механизмы, с помощью которых алкоголь нарушает аэрогематический барьер, окончательно не установлены. Предполагается, в частности, что хроническое употребление алкоголя препятствует формированию запирающих межклеточных контактов в альвеолярном эпителии. Запирающие межклеточные контакты прочно соединяют мембраны и таким образом тесно связывают между собой две клетки. Они необходимы для формирования непроницаемого аэрогематического барьера, который не пропускает через клеточные слои даже очень малые молекулы [21].

Необходимо отметить, что, по-видимому, легкое лиц, злоупотребляющих алкоголем, в отсутствие дополнительных провоцирующих факторов может препятствовать образованию отеков путем регулирования подачи соли и воды через эпителий, тем самым компенсируя заметное увеличение парацеллюлярного притока жидкости в дыхательные пути, что было подтверждено в экспериментальных исследованиях на алкоголизированных животных [18]. Однако при остром воздействии, таком как сепсис или аспирация, парацеллюлярный приток резко возрастает и альвеолы наполняются белковой жидкостью, что значительно превышает возможности уже активированных трансэпителиальных насосов. Это подтверждается результатами лабораторных исследований, в которых легкие животных, подвергшихся воздействию алкоголя, не могут эффективно справиться с потоком соли и воды, несмотря на компенсаторное увеличение активности эпителиальных натриевых каналов и функции натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы [18, 22].

Другим предположительным патогенетическим механизмом нарушения аэрогематического барьера, по-видимому, является значительное истощение запасов глутатиона внутриальвеолярного пространства. Данное предположение подкрепляется тем, что, когда предшественники глутатиона, такие как процистеин или S-аденозилметионин, были добавлены в пищу алкоголизированных животных, функция аэрогематического барьера была восстановлена и они больше не проявляли повышенной восприим-

чивости к острому отеку легких по сравнению с животными, не получавшими подобную диету [23]. В экспериментальных моделях животных и у людей хроническое употребление алкоголя приводит к значительному снижению альвеолярного глутатиона – до 80–90% [24, 25]. Этот факт не может быть объяснен недостаточным поступлением глутатиона с пищей или курением, поскольку подобные изменения также обнаружены у подопытных алкоголизированных животных с полноценной диетой [24]. Глутатион является основным тиоловым антиоксидантом, обнаруженным в альвеолах; он играет важнейшую роль в реакциях, катализируемых ферментами глутатионпероксидазы, которая нейтрализует вредные перекиси водорода и гидропероксиды липидов, которые легко образуются в легком при окислительном стрессе [26].

Особенности течения пневмонии у лиц, злоупотребляющих алкоголем

Люди, злоупотребляющие алкоголем, более склонны к развитию пневмонии, у них чаще отмечены более тяжелые формы заболевания, осложнения, что диктует необходимость более сложных и дорогостоящих схем лечения [27]. Так, по данным американских авторов [28], среди госпитализированных по поводу пневмоний больных без алкогольного анамнеза проведение интенсивной терапии потребовалось у 12%, а при наличии ХАИ – в 18% случаев. Данные российских исследователей свидетельствуют о том, что у лиц с алкогольной зависимостью тяжелое течение пневмонии отмечается почти в 2 раза чаще, а госпитальная летальность у лиц, злоупотребляющих алкоголем, достигает 4,21% (в целом госпитальная летальность от пневмонии равна 2,89%). И это вполне закономерно, поскольку на фоне ХАИ пневмонии нередко приобретают затяжной характер, деструктивные пневмонии составляют до 60% случаев, в то же время деструктивные и очагово-сливные пневмонии составляют 85% всех случаев, закончившихся летально [27].

Характерной особенностью пневмоний у больных алкоголизмом является длительное и тяжелое ее течение со склонностью к деструкции, часто без четкой клинической картины (стертость клинических проявлений): часто отсутствуют лихорадка, воспалительные изменения лейкоцитарной формулы, присутствие скудной физикальной симптоматики. Имеет место превалирование симптомов общей интоксикации с признаками поражения центральной нервной системы, спутанностью сознания, делирием смешанного генеза. Также часто отсутствует лечение на догоспитальном этапе (позднее обращение больного к врачу, отсутствие или недостаточная приверженность лечению) [29].

В случае острой алкогольной интоксикации чаще всего имеет место аспирационная пневмония [29]. Также высока вероятность аспирационной пневмонии при алкогольном делирии. Кроме того, очень вероятна внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, развитию которой способствует длительная фиксация, седативная и антипсихотическая (нейролептическая) терапия, приводящая к выраженному нарушению дренажной функции трахеобронхиального дерева.

Среди возможных факторов, существенно отягчающих течение пневмоний, выделяют [29]:

- общие факторы (гиповитаминоз, различные гормональные нарушения, иммунодефицит, изменение метаболизма лекарственных средств, нарушение дезинтоксикационной функции печени);
- местные факторы (изменение микросреды полости рта, нарушение рвотного и гортанно-глоточного рефлекса, атрофия мерцательного эпителия, изменение качества бронхиального секрета, хронический воспалительный процесс в бронхах, нарушение синтеза сурфактанта, на-

рушение сосудистой проницаемости и микроциркуляции, эмфизема легких, пневмосклероз, дыхательная недостаточность, легочная гипертензия);

- сопутствующие факторы (курение, охлаждение, аспирация).

При этом необходимо отметить, что сопутствующие факторы хотя и встречаются очень часто у лиц, злоупотребляющих алкоголем, но все-таки ведущей роли в тяжелом и осложненном течении пневмоний не играют. Основную роль в патогенезе острой пневмонии при злоупотреблении алкоголем играют местные и общие изменения.

Итак, хроническое употребление алкоголя приводит к ряду патологических изменений в ВДП. Во-первых, хроническое употребление больших доз алкоголя часто сочетается с плохим состоянием зубов, с плохой гигиеной полости рта, о чем достоверно свидетельствуют результаты клинических исследований [30]. Алкоголь снижает выработку слюны в околоушных слюнных железах [31], тем самым снижая защиту слизистой оболочки полости рта. В результате пьющие люди более подвержены кариесу и гингивиту [32]. Это изменяет микросреду полости рта и делает ее более восприимчивой к колонизации некоторыми бактериями, включая грамотрицательные микроорганизмы [29].

Во-вторых, алкогольная интоксикация и, как следствие, расстройства сознания способствуют аспирации содержимого полости рта и ВДП в нижние дыхательные пути (НДП) из-за ослабленных рвотного, кашлевого и глоточного рефлексов [29], способствуя увеличению риска попадания более вирулентной грамотрицательной флоры в легкие пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

В дальнейшем эти изменения усугубляются негативным воздействием хронического употребления алкоголя на НДП. В частности, на животных моделях установлено, что хроническое чрезмерное употребление алкоголя вызывает дисфункцию мукоцилиарного аппарата, важного механизма, ответственного за очистку НДП [33]. Индуцированное алкоголем снижение активности мукоцилиарной системы может препятствовать очистке дыхательных путей от патогенов и таким образом способствовать развитию легочных инфекций, снижая дренажную функцию бронхов [34]. А изменения состава бронхиального секрета только усугубляют имеющиеся нарушения механизмов защиты дыхательных путей. Нарушение синтеза сурфактанта, также выявленное у больных, злоупотребляющих алкоголем, служит основой для возникновения микроателектазов. Нарушения сосудистой проницаемости и микроциркуляции приводят, с одной стороны, к изменениям газообмена, а с другой – к ухудшению питания самой легочной ткани, что способствует и ухудшению проникновения антибактериальных препаратов в очаг поражения. Этому же способствуют и имеющиеся у таких больных пневмосклероз и легочная гипертензия. Весь комплекс изменений вместе с эмфиземой легких способствует развитию дыхательной недостаточности.

Велика также роль общих факторов: витаминной недостаточности, возникающей как вследствие нерационального питания, так и в результате действия алкоголя (непосредственного и опосредованного), гормональных нарушений, в частности нарушения обмена стероидов – противовоспалительных глюкокортикоидов, провоспалительных минералокортикоидов, иммунодефицита и нарушенной дезинтоксикационной функции печени. Особое место среди всех этих изменений занимает нарушение метаболизма лекарственных средств (при наличии алкогольного поражения печени с нарушением ее функции).

В дополнение к уже описанным изменениям микросреды полости рта, ее бактериальной колонизации и нарушениям механизмов защиты в ВДП и НДП, хроническое упо-

ребление алкоголя отрицательно влияет на иммунные функции альвеолярных макрофагов [6]. Альвеолярный макрофаг является первичной иммунной клеткой в альвеолярном пространстве и отвечает за поддержание гомеостаза НДП через фагоцитоз патогенов и элиминацию разрушенных элементов. Исследования на животных показали, что хроническое воздействие алкоголя вызывает выраженную дисфункцию альвеолярных макрофагов и делает эти, обычно активные, иммунные клетки неспособными к фагоцитозу или уничтожению поврежденных клеток [35, 36]. Помимо этого альвеолярные макрофаги алкоголизированных животных демонстрировали снижение выработки важных хемокинов и медиаторов, что ухудшало их способность привлекать в очаг повреждения другие типы клеток, а именно нейтрофилы [33]. Взятые вместе, эти опосредуемые алкоголем дефекты в функции альвеолярного макрофага способствуют повышенной уязвимости к легочным инфекциям.

Точные механизмы, с помощью которых алкоголь ухудшает иммунную функцию альвеолярных макрофагов, пока не установлены; однако несколько наблюдений позволяет предположить, что макрофаги подвергаются изменениям под влиянием окислительного стресса [27, 37] и дефицита цинка. Механизмы нарушения окислительно-восстановительного баланса в настоящее время окончательно не выяснены, однако несколько звеньев этого патологического процесса уже удалось определить. Так, у алкоголизированных крыс были выявлены нарушения в липидном обмене, аналогичные тем, что наблюдаются при алкогольном жировом гепатозе [38], с накоплением триглицеридов и свободных жирных кислот в клетках и нарушением иммунной дисфункции альвеолярных макрофагов [38]. Кроме того, хроническое употребление алкоголя препятствует передаче сигналов Nrf2, мешая Nrf2-зависимому производству антиоксидантов [39], которые имеют решающее значение для борьбы с окислительным стрессом.

Другим важным регулятором альвеолярного макрофагального иммунитета является цинк. Так, в альвеолярных макрофагах, собранных у людей, злоупотребляющих алкоголем, но не имеющих тяжелой соматической патологии, отмечено снижение содержания цинка при его нормальном уровне в сыворотке крови [39]. Цинк важен для разнообразных иммунных функций, и его выраженный дефицит в альвеолярном пространстве может быть одним из механизмов, посредством которого алкоголь нарушает врожденные иммунные защитные функции легких. Это подтверждается и тем, что восстановление биодоступности цинка в альвеолярном пространстве восстанавливает также и фагоцитарную способность альвеолярных макрофагов [37].

В целом эти изменения в механизмах защитной и иммунной функций легких связаны со злоупотреблением алкоголем и предрасполагают к развитию легочных инфекций. Однако важно понимать, что воздействие алкоголя на альвеолярный макрофаг и врожденную иммунную защиту – всего лишь одна грань сложного патогенеза алкогольного поражения легкого. Кроме того, алкоголь нарушает миграцию нейтрофилов в инфицированное легкое и участвует во многих механизмах нарушения адаптивного иммунного ответа [33], но патогенез этих нарушений чрезвычайно широк и требует отдельного обзора.

Учитывая преобладание тяжелого, затяжного течения пневмонии у людей, злоупотребляющих алкоголем, и высокую летальность, особую значимость приобретает быстрая диагностика, в том числе и формирование представлений о возможном возбудителе и/или возбудителях, что способствует адекватному лечению, повышая эффективность терапии таких больных в целом. Особую роль, учитывая стертую клиническую картину пневмонии у лиц, злоупотребляющих алкоголем, играют методы об-

следования, наиболее полно и четко визуализирующие изменения в легких. И здесь особое значение имеет компьютерная томография легких, позволяющая с высокой точностью определить характер и объем поражения легочной ткани, наличие некротических участков и зон деструкции.

Процесс точной идентификации возбудителя или их комбинации весьма трудоемок и продолжителен и требует соблюдения определенных условий. Для получения культуры анаэробов экспекторированная мокрота, как правило, не используется, и забор материала осуществляется из НДП. Далее необходимы специальная транспортировка на особые среды и культивирование в специальных условиях. К этому присоединяются и продолжительные сроки культивации [29]. То есть формирование первичной антибактериальной терапии будет осуществляться эмпирически.

Известно, что у лиц с пневмонией на фоне злоупотребления алкоголем из мокроты чаще всего высевались грамотрицательные микроорганизмы (клебсиелла, энтерококк), микробные ассоциации и редкие для пневмонии возбудители (кишечная палочка, протей и др.). Чувствительность выделенного у этих лиц пневмококка была снижена к большинству антибиотиков. В случае аспирационной пневмонии основными возбудителями помимо грамотрицательной флоры становятся анаэробные микроорганизмы (бактероиды, пептострептококки, фузобактерии), стафилококк [29].

Таким образом, сбор анамнеза в отношении избыточного потребления алкоголя является очень важным, помогая сразу сориентироваться в отношении возможных возбудителей с целью правильного выбора антибиотиков.

Так, при подозрении на аспирационный характер пневмонии препаратами выбора являются [29, 40]:

- клиндамицин или цефокситин;
- полусинтетический пенициллин/клавуланат.

Антибиотики резерва представлены комбинацией: клиндамицин + активные в отношении синегнойной палочки аминогликозиды.

Внебольничные пневмонии у людей, злоупотребляющих алкоголем, чаще всего вызывают пневмококки, палочка инфлюэнцы, клебсиелла, различные энтеробактерии и легионеллы, хламидия, стафилококки, микоплазма [29].

Препаратами выбора при этом являются [29, 40]:

- макролид + цефалоспорины III поколения;
- макролид + имипенем;
- макролид + ампициллин/сульбактам (или другие полусинтетические антибиотики, потенцированные ингибиторами β-лактамаз).

Антибиотики резерва представлены комбинацией: триметоприм/сульфаметоксазол + макролид.

В случае, когда возбудителем является золотистый стафилококк, назначают пенициллиназоустойчивые пенициллины или ванкомицин [29, 40].

Возбудителями госпитальной пневмонии у лиц, злоупотребляющих алкоголем, чаще всего являются энтеробактерии (*Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp.), актинобактерии, синегнойная палочка, легионелла, золотистый стафилококк [29].

Препараты выбора [29, 40]:

- пенициллин или цефалоспорины III поколения, активные в отношении синегнойной палочки, имипенем + аминогликозид, активный в отношении синегнойной палочки;
- фторхинолон + ампициллин/клавуланат;
- при выявлении метициллинрезистентных золотистых стафилококков – ванкомицин.

Также необходимо помнить, что применение парацетамола для симптоматического лечения у лиц, злоупотребляющих алкоголем, чревато развитием парацетамолового гепатита [40].

Хроническая обструктивная болезнь легких у лиц, злоупотребляющих алкоголем

Одним из наиболее часто встречающихся сочетаний в общей структуре алкогольного поражения органов дыхания является сочетание алкоголизм–хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Ряд данных свидетельствует о вредном воздействии алкоголя на клеточном уровне [12, 41–43], хотя механизмы прямого воздействия алкоголя на паренхиму легкого при ХОБЛ еще предстоит установить. Влияние употребления алкоголя на механику внешнего дыхания легких также пока остается неясным. Имеются данные, что алкоголь можно рассматривать в качестве независимого предиктора развития хронического легочного сердца и периферических отеков у пациентов с ХОБЛ [44], а злоупотребление алкоголем идентифицировано как фактор, повышающий смертность от ХОБЛ [45].

Представляют интерес результаты исследования S.Frantz и соавт. [46], в котором обнаружена связь между повышением уровнем биохимического маркера злоупотребления алкоголем – углеводов-дефицитного трансферрина – с более низким уровнем объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и диффузионной способностью легких у пациентов, сообщивших об избыточном потреблении алкоголя по опроснику AUDIT-C. Эта взаимосвязь не зависела от других факторов, таких как курение табака и уровень маркера системного воспаления – С-реактивного белка. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что алкоголь и особенно злоупотребление алкоголем оказывают независимое отрицательное влияние на функцию легких [46]. Также имеются данные о наличии взаимосвязи между потреблением алкоголя и последующим риском обострения ХОБЛ. Так, среди 30 503 больных ХОБЛ было проведено анкетирование с помощью специальных опросников (AUDIT-C и CAGE). Анализ результатов продемонстрировал, что пациенты с показателями AUDIT-C \geq 6 и CAGE \geq 2 в анамнезе имели более частые обострения ХОБЛ [47].

Злоупотребление алкоголем значительно повышает смертность при ХОБЛ. Так, в 2009 г. была опубликована статья об относительном риске смерти у российских мужчин в возрасте от 15 до 74 лет в зависимости от количества употребляемой водки в неделю. Оказалось, что риск смерти от ХОБЛ у мужчин, употребляющих от 1 до 3 бутылок водки в неделю, был с высокой достоверностью выше – относительный риск 1,40 (95% доверительный интервал 1,21–1,62). А у тех, кто употреблял 3 и более бутылок водки в неделю, риск смерти от ХОБЛ достигал 1,79 (95% доверительный интервал 1,53–2,10) [48].

Негативное воздействие алкоголя на течение ХОБЛ представляется закономерным из-за особенностей воздействия алкоголя на защитные и иммунные свойства легких и складывается из системного токсического воздействия и патологического влияния алкоголя, аккумулированного в легких. Свободно диффундируя через реснитчатый эпителий, алкоголь способен накапливаться в межклеточной жидкости, заново экскретироваться в дыхательные пути и усугублять их повреждение [7]. Процессы выведения этанола легкими у пациентов с ХОБЛ значительно изменены, о чем свидетельствует отсутствие у них линейной зависимости между концентрацией алкоголя в выдыхаемом воздухе и концентрацией его в крови, которая обычно наблюдается у здоровых людей [49].

Одним из наиболее важных моментов становления ХОБЛ является нарушение функции мукоцилиарного аппарата под действием аэрополлютантов [50]. Известно, что алкоголь также оказывает особое влияние на мукоцилиарный клиренс. В ходе экспериментов показаны разные эффекты на динамику мукоцилиарного клиренса: факт употребления небольшой дозы алкоголя не влияет на скорость выведения патогенных частиц реснитчатым эпителием, однако вариабельность этого показателя напрямую

зависит от анамнеза злоупотребления. У больных, употреблявших 1 дозу алкоголя чаще 1 раза в неделю, но реже 2 раз в день, время мукоцилиарного клиренса после приема алкоголя значительно сокращалось, а в группе исследуемых, употреблявших ранее менее 1 дозы спиртного в неделю, – увеличивалось. Позже было доказано, что низкие дозы алкоголя стимулируют частоту биения ресничек, средние – не изменяют, а высокие – угнетают. Однако стимулирующий эффект алкоголя является кратковременным и приводит к истощению слизистой и нарушению ее функции [51].

Иммуносупрессивный эффект этанола реализуется в нарушении активности альвеолярных макрофагов. Экспериментальные модели на животных выявили роль двух сигнальных молекул: трансформирующего фактора роста β_1 (ТФР- β_1) и гранулоцитарный/макрофагальный колоние-стимулирующий фактор (ГМ-КСФ), которые помогают контролировать рост и функции макрофагов. У здоровых взрослых людей в легком содержится относительно небольшое количество ТФР- β_1 ; вместо этого целостность альвеолярного эпителия и функция альвеолярных макрофагов находятся под влиянием ГМ-КСФ. Хроническое употребление алкоголя увеличивает экспрессию и активацию ТФР- β_1 в легком. Более того, хроническое употребление алкоголя еще больше снижает экспрессию рецепторов ГМ-КСФ в альвеолярных эпителиоцитах и макрофагах [7].

Влияние алкоголя на легкие посредством увеличения экспрессии ТФР- β_1 также связано с его воздействием на уровень антиоксидантов. На животных моделях индуцированное алкоголем увеличение ТФР- β_1 уменьшало экспрессию и функцию антиоксидантного регулятора – Nrf2, снижая способность легких справляться с окислительным стрессом. Снижение антиоксидантной защиты, повышенный уровень перекисного окисления липидов потенцируют развитие последовательного каскада воспалительных реакций с исходом в фиброз.

Кроме этого, хроническое употребление алкоголя сдвигает фенотип рецептора ангиотензина II в альвеолярном эпителии до преобладающей экспрессии подтипа AT $_1$ -рецептора, который, в свою очередь, опосредует апоптоз эпителиальных клеток в ответ на различные воспалительные стимулы. И хотя пока неизвестно, почему в легких возникает этот сдвиг в экспрессии рецептора ангиотензина II, предполагается, что вызываемый алкоголем окислительный стресс в легких опосредуется в значительной степени ангиотензином II, в частности, посредством активации AT $_1$ -рецепторов [52]. Ангиотензин II, по-видимому, активирует экспрессию никотинамидадениндинуклеотид-фосфат-оксидазы и последующее продуцирование супероксида в легких [53]. Еще одна ключевая функция альвеолярного эпителия, которая также нарушается при хроническом употреблении алкоголя, – это синтез и секреция поверхностно-активного вещества – сурфактанта, который необходим для поддержания целостности альвеол, нормального газообмена [56] и врожденного антителонезависимого легочного иммунитета [54].

Таким образом, алкогольное повреждение легких, напрямую нарушая механизмы мукоцилиарного клиренса, выработку сурфактанта, антиоксидантной защиты и местного макрофагального иммунитета, может способствовать прогрессированию ХОБЛ у лиц, злоупотребляющих алкоголем.

Аналогично добавлению глутатиона, ингибирование ангиотензина II может помочь в борьбе с окислительным стрессом и повреждением легочной ткани, вызванным употреблением алкоголя. Следовательно, противовоспалительный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, а также блокаторов AT $_1$ -рецепторов потенциально может быть использован для предотвращения развития алкогольного поражения легкого [7]. Эти гипотезы

тезы диктуют необходимость проведения специальных исследований.

Бронхиальная астма у лиц, злоупотребляющих алкоголем

Если негативное влияние алкоголя в таких ассоциациях, как алкоголь–ОРДС, алкоголь–пневмония, алкоголь–ХОБЛ, вполне понятно и объяснимо, то роль алкоголя в возникновении и течении такого заболевания, как бронхиальная астма (БА), менее ясна [55].

Исследование, проведенное группой датских эпидемиологов и охватившее около 20 тыс. человек, выявило, что более высокий риск развития БА (относительный риск 1,13) был у тех лиц, которые употребляли 4 дозы алкоголя и более в сутки [56]. Также совсем недавно были опубликованы результаты исследования, показавшие, что у пьющих людей наблюдается повышенный уровень сывороточного общего иммуноглобулина Е, уменьшающийся после прекращения употребления алкоголя [57]. Кроме того, датское когортное исследование продемонстрировало, что потребление алкоголя матерью во время беременности сочеталось с увеличением уровня общего иммуноглобулина Е в пуповинной крови новорожденного ребенка [58] и с повышенным риском атопического дерматита в раннем младенческом возрасте [59]. Высказано предположение о возможной связи этих изменений с воздействием алкоголя на эмбриональную иммунную систему [57, 59].

Иммуноопосредованные реакции на алкоголь в виде симптомов БА встречаются не так часто, как другие проявления аллергических реакций, однако являются более тяжелыми по своим проявлениям и последствиям [60]. Опубликованные клинические исследования утверждают, что потребление алкоголя усугубляет течение БА [56, 62, 64]. В исследованиях *in vivo* выявлено, что однократное пероральное воздействие алкоголя уже через 30 мин провоцирует у аллерген-сенситизированных животных развитие в легких астмаподобного воспаления: дегрануляцию более 74% тучных клеток, увеличение продукции муцина и уровня эотаксина-2 в 5 раз, увеличение количества эозинофилов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости в 7 раз, увеличение уровня интерлейкина-13 в 10 раз. То есть алкоголь может стать важным триггером реактивности дыхательных путей в контексте основного аллергического заболевания [60]. Примером подобного триггерного действия алкоголя может быть патологическая реакция на воздействие спиртного, приводящая к тяжелой БА и «синдрому непереносимости алкоголя» в азиатской популяции. Эта патологическая реакция характеризуется гиперчувствительностью кожи и органов дыхания и проявляется повышением артериального давления, приступами удушья, тахикардией и покраснением кожных покровов. Высокий риск развития подобной реакции в этой популяции связан с генетически обусловленной сниженной активностью ацетальдегида дегидрогеназы 2 (ALDH2), которая метаболизирует ацетальдегид, метаболит алкоголя. У лиц с подобным дефектом после употребления алкоголя развиваются симптомы БА, опосредованные иммунологическим действием ацетальдегида [57, 59]. Экспериментальные исследования показали, что ацетальдегид оказывает гистаминвысвобождающее действие на тучные клетки в дыхательных путях и этот эффект может представлять механизм, лежащий в основе воздействия алкоголя на дыхательные пути у людей с дефицитом ALDH2 [59].

Пытаясь объяснить подобные явления, ученые сходятся во мнении, что не чистый алкоголь, а лишь некоторые алкогольные напитки вызывают бронхиальную гиперреактивность, ухудшая симптомы БА [59]. Из этого впоследствии был сделан вывод о том, что неалкогольные компоненты (виноград, злаки, фрукты), разнообразные добавки алкогольных напитков (консерванты, сульфиты, освет-

ляющие агенты и т.п.), загрязняющие вещества могут быть причиной индуцирования астмы [60].

Индуцированные алкоголем респираторные симптомы чаще встречаются у пациентов с аспиринозависимым вариантом БА [63]. Именно у таких больных часто (от 5 до 13% случаев) проявляются случаи разных респираторных симптомов на сульфиты (консервант, используемый для хранения вина). Известно, что, чтобы вызвать симптомы бронхоспазма и объективное снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, содержание сульфитов должно быть более 300 массовых долей (м.д.), и в случае превышения их количества (более 10 мг/л) в алкогольных напитках и пищевых продуктах в странах Евросоюза существует требование указывать об этом на этикетках [63].

Существующие данные свидетельствуют о влиянии алкоголя на течение БА, а также о том, что его действие как раздражителя может варьировать в зависимости от подтипа болезни. Однако для окончательного понимания ассоциации алкоголь–БА необходимы дальнейшие исследования.

Хотелось бы также упомянуть о результатах исследования, проведенного группой американских ученых, установивших, что у подростков и молодых людей с БА наблюдаются более высокие показатели потребления алкоголя (4,75 против 4,53) и курения сигарет (79% против 75%), чем у их здоровых ровесников [64]. Также опубликованы данные, свидетельствующие о том, что в среде некурящих лиц с БА достоверно чаще встречаются употребляющие алкоголь, чем непьющие (58% против 55%) [65].

Учитывая все изложенное, следует помнить, что, работая с этой группой больных, нужно уделять особое внимание анамнестическим данным о вредных привычках, связанных не только с курением, но и с употреблением алкоголя, что может отрицательно влиять на их приверженность проводимой противоастматической терапии, а также усугублять течение основного заболевания.

Также известно, что алкоголь повышает концентрацию в крови антигистаминных препаратов II поколения (например, терфенадин) и, следовательно, возникает риск развития побочных эффектов, прежде всего аритмогенного (удлинение интервала QT) [66]. Учитывая это, следует отдавать предпочтение назначению антигистаминных препаратов, не метаболизируемых в печени [67].

Особенности сбора анамнеза в отношении употребления алкоголя у пациентов с заболеваниями органов дыхания с позиций общеврачебной практики

Активное выявление больных алкоголизмом на ранних стадиях заболевания является одной из наиболее важных задач, способствующей как наиболее раннему, а значит и эффективному «противоалкогольному» лечению, так и предупреждению развития тяжелой алкоголь-ассоциированной соматической патологии. Несмотря на то что постановка диагноза алкоголизма – право врача-нарколога, заподозрить ХАИ должен врач любой специальности. В типичных случаях это не вызывает больших затруднений, однако нередки и случаи, когда приходится сталкиваться с проблемами, не имеющими места при диагностике других заболеваний. Прежде всего это связано с тем, что алкоголизм, особенно на ранней стадии, не вызывает заметных изменений в состоянии здоровья, а само употребление спиртных напитков и состояние опьянения имеет для лиц, находящихся на этом этапе, большую притягательную силу. Симптомы начальной стадии алкоголизма, не имея четких проявлений, зачастую несвоевременно и неадекватно оцениваются как самим злоупотребляющим алкоголем, так и его окружением. Кроме того, именно на этой стадии алкоголик активно отрицает факт злоупотребления спиртными напитками.

Сегодня для раннего выявления лиц группы риска и лиц, злоупотребляющих алкоголем, используются специальные анкеты и опросники. Для общеврачебной практики наиболее удобными являются краткая версия шкалы AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) – AUDIT-C и опросник CAGE (Cutdown, Annoyance, Guilt, Eye-opener) [68, 69].

Тест AUDIT – это разработанный рабочей группой Всемирной организации здравоохранения опросник, состоящий из 10 вопросов (3 вопроса по потреблению, 4 вопроса по зависимости и 3 вопроса по проблемам, связанным с употреблением алкоголя). Этот тест используется для получения подробной информации о характере потребления алкоголя. Однако более широкое применение нашла его сокращенная версия – тест AUDIT-C, состоящий из 3 вопросов. Каждый пункт теста оценивается в баллах путем выбора варианта ответа, который ближе всего по значению к ответу пациента. Интерпретация шкалы AUDIT-C выглядит следующим образом: суммарное количество баллов, равное 0, отражает отсутствие употребления алкоголя. Тест считается положительным, если: у мужчины 4 балла и более, а у женщины 3 балла и более. Как правило, чем больше баллов, тем больше вероятность того, что потребление алкоголя оказывает негативное влияние на здоровье пациента.

Опросник CAGE [70] является одним из наиболее хорошо апробированных в мире и достаточно информативных тестов, используемых для распознавания скрытой алкогольной зависимости, достаточно прост для заполнения больными, а также легко и быстро оценивается врачом. Опыт применения в России показал, что этот тест в наибольшей мере учитывает особенности «русского менталитета» и национальные особенности отношения к алкоголю [71]. Все вопросы теста требуют только альтернативного ответа. Итоговая оценка производится по совокупности положительных или отрицательных ответов на каждый из поставленных вопросов.

Оценка теста CAGE производится следующим образом:

- отрицательные ответы на все 4 вопроса предполагают либо действительно трезвый образ жизни, либо нежелание пациента дать искренние ответы;
- положительный ответ на 1 из 4 вопросов не дает оснований для конкретных выводов;
- положительные ответы на 2 вопроса свидетельствуют об эпизодическом употреблении спиртных напитков (эпизодическое пьянство);
- положительные ответы на 3 вопроса позволяют предполагать систематическое употребление алкоголя (бытовое пьянство);
- положительные ответы на все 4 вопроса почти наверняка указывают на систематическое употребление алкоголя, приближающееся к состоянию алкогольной зависимости (алкоголизму), или уже сформировавшейся зависимости. В этом случае необходимо предпринять меры для коррекции сложившейся ситуации и порекомендовать больному обратиться к специалисту.

С другой стороны, случается, что даже при наличии выраженной органной патологии доказать ее алкогольную природу бывает нелегко. В помощь практикующему врачу разные авторы приводят разнообразные косвенные признаки злоупотребления алкоголем, именуемые в одних случаях индикаторами, в других – маркерами (стигмами). Так, для выявления алкогольных стигм предложено использовать так называемую сетку LeGo [72]. При общем осмотре необходимо обращать внимание на наличие *facies alcoholica* (венозное полнокровие конъюнктивы, гиперемия лица, увеличение околуобушных желез), запаха алкоголя изо рта, гипергидроза, рубцов, ожогов, татуировок, телеангиэктазий, гинекомастии, контрактур Дюпюитрена, пальмарной эритемы, гепатомегалии, тремора рук, мы-

шечной атрофии, ожирения или дефицита массы тела. При сборе анамнеза о перенесенных заболеваниях необходимо обращать внимание на частые легочные инфекции, перенесенные травмы, костные переломы, ожоги, отморожения, среди изменений лабораторных показателей наиболее характерно повышение γ -глутамилтранспептидазы, а также повышение аланин-, аспаратаминотрансферазы, макроцитоз эритроцитов.

Несомненно, выявление соматических эквивалентов ХАИ может помочь заподозрить алкогольную болезнь, однако единственным убедительным доказательством ХАИ может служить лишь анамнез. И здесь опять приходится сталкиваться с трудностями. Рассматривая злоупотребление как постыдный факт и опасаясь репрессивных мер, пьющие и их родственники не всегда и не сразу предоставляют достоверную информацию. И лишь нарастающая тяжесть состояния больного и опасения неполноценного лечения вследствие недостаточной информированности врача стимулируют родственников и/или пациента сообщать точную информацию о количестве потребляемого алкоголя. Для установления необходимого психотерапевтического контакта, способствующего большей открытости со стороны больного, рекомендуется прибегать к аккуратным косвенным вопросам, вести беседу в полуплутливом тоне, играя на самолюбии больного.

Реалии и перспективы терапевтических подходов к коррекции алкоголь-ассоциированных заболеваний органов дыхания

Многочисленные исследования убедительно свидетельствуют о несвоевременности самостоятельного первичного обращения больных алкоголизмом за медицинской помощью [73]. По-видимому, нежелание обращаться к наркологу связано с определенными возможными социальными последствиями подобного шага, а в отношении лечащего врача многие больные считают, что он не обладает должным объемом специальных знаний по данному вопросу. Вероятно, именно это и способствует тому, что подавляющее большинство больных долгое время остаются в уверенности, что смогут справиться с проблемой избыточного употребления алкоголя самостоятельно. Учитывая это, очевидной становится необходимость более широкого информирования как врачей соматического профиля, так и пациентов о современных взглядах на вопросы употребления алкоголя, его влиянии на течение их соматических заболеваний, а также о современных подходах к коррекции избыточного потребления спиртных напитков (как немедикаментозных, так и медикаментозных).

О существовании специализированных опросников и тестов, позволяющих выявить больных, злоупотребляющих алкоголем, мы уже упоминали, но что дальше? А дальше следует совместный с больным анализ показателей – это называется «обратная связь» с пациентом – и, как результат, совет относительно потребления алкоголя, например, полностью перестать потреблять алкоголь или снизить потребление ниже границ риска.

Существуют ли дозы алкогольных напитков, которые можно считать безопасными, безвредными? Эксперты Всемирной организации здравоохранения рассматривают «безопасный уровень потребления» как уровень, ассоциированный с «незначительным количеством проблем, если они вообще возникают», и считают безопасным для здоровья, если мужчина употребляет не более 3–4 стандартных порций (дринков) в день или 21 порцию в неделю, а женщина – не более 2 порций в день или 14 порций в неделю [74]. Одна стандартная порция (1 дринок) = 30 мл (40% спирта) водки/виски/коньяка, 250 мл пива (5% спирта), 100 мл вина (13% спирта).

К сожалению, в настоящее время не существует средств, которые могут излечить алкогольное повреждение орга-

нов дыхания в клинических условиях. Поэтому понимание всей совокупности сложных механизмов повреждения респираторной системы под воздействием алкоголя станет чрезвычайно важным в поиске новых и эффективных методов лечения.

Крайне важно и то, что люди, уже употребляющие алкоголь, но еще не имеющие серьезной соматической патологии, уже имеют субклинические нарушения защитной и иммунной функций органов дыхания, и разработка соответствующих терапевтических подходов является стратегически важной именно на этом этапе – этапе субклинических нарушений.

Например, добавление цинка в экспериментальных моделях хронического злоупотребления алкоголем улучшает окислительно-восстановительный баланс, усиливает связывание Nrf2 в ядре, корректирует иммунную функцию альвеолярного макрофага и восстанавливает экспрессию и сигнализацию рецептора ГМ-КСФ [7].

Кроме того, исследования показали, что пищевые добавки с предшественником глутатиона также могут улучшить состояние легких даже в условиях хронического злоупотребления алкоголем [18, 24, 36, 37, 39]. В связи с этим исследователи из медицинского центра Atlanta VA инициировали рандомизированное плацебо-контролируемое исследование пищевого цинка и/или предшественников глутатиона у людей, злоупотребляющих алкоголем, которое зарегистрировано в программе лечения злоупотребления психоактивными веществами (доступно по адресу: [clinicaltrials.gov, trial NCT01899521](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01899521)). В настоящее время оно проводится с целью определения того, могут ли эти добавки по отдельности или в комбинации улучшить биодоступность глутатиона и цинка в альвеолярном пространстве и улучшить иммунную функцию альвеолярных макрофагов.

Другой потенциальной терапевтической целью является Nrf2, который может быть активирован соединениями, полученными из растений (т.е. фитохимическими веществами), таких как сульфорафан [7]. Одно клиническое исследование [7], оценивающее влияние 7-дневного лечения активатором Nrf2 Protandim у злоупотребляющих алкоголем пациентов, не выявило каких-либо существенных улучшений в уровнях глутатиона или эпителиальной функции. Однако возможно, что комбинированная терапия с активатором Nrf2 плюс цинк и/или предшественник глутатиона может быть более эффективной, чем цинк и/или предшественник глутатиона, а значит, клинические исследования в ближайшем будущем смогут ответить на этот вопрос.

Кроме того, нельзя забывать и про противовоспалительные эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, а также блокаторов АТ₁-рецепторов, широко распространенных в клиническом применении для лечения сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, и их потенциальную возможность предотвращения развития алкогольного повреждения легкого, что, конечно, требует дальнейших исследований [7].

В заключение хотелось бы отметить, что исследователи и клиницисты только начинают изучать проблему алкогольного повреждения органов дыхания, но быстрые темпы экспериментальных и клинических исследований за последние два десятилетия дают надежду на то, что в относительно ближайшем будущем негативные эффекты алкоголя на здоровье респираторной системы могут быть значительно снижены.

Литература/References

- Щербакова Е.М. Заболеваемость населения России, 2015–2016 годы. Демоскоп Weekly 2017; 721–722: 16–30. / Shcherbakova E.M. Zabolevaemost' naseleniia Rossii, 2015–2016 gody. Demoskop Weekly 2017; 721–722: 16–30. [in Russian]
- Алексеевская Т.И., Селедцов А.А. Проблема алкогольной смертности на современном этапе. Сиб. мед. журн. 2013; 8: 86–8. / Alekseevskaya T.I., Seledtsov A.A.

- Problema alkohol'noi smertnosti na sovremennom etape. Sib. med. zhurn. 2013; 8: 86–8. [in Russian]
- Говорин Н.В., Сахаров А.В. Алкогольная смертность. Томск–Чита: Иван Федоров, 2012. / Govorin N.V., Sakharov A.V. Alkohol'naia smertnost'. Tomsk–Chita: Ivan Fedorov, 2012. [in Russian]
- Халтурина Д.А., Кротаев А.В. «Русский крест». Факторы, механизмы и пути преодоления демографического кризиса в России. М.: УРСС, 2006. / Khalturina D.A., Krotayev A.V. "Russkii krest". Faktory, mekhanizmy i puti preodoleniia demograficheskogo krizisa v Rossii. M.: URSS, 2006. [in Russian]
- Немцов А.В. Российская смертность в свете потребления алкоголя. Демографическое обозрение 2015; 2 (4): 111–35. / Nemtsov A.V. Rossiiskaia smertnost' v svete potrebleniia alkogolia. Demograficheskoe obozrenie 2015; 2 (4): 111–35. [in Russian]
- Mehta AJ, Guidot DM, Weber KT. Alcohol abuse, the alveolar macrophage and pneumonia. Am J Med Sci 2012; 343 (3): 244–7.
- Joshi PC, Guidot DM. The alcoholic lung: epidemiology, pathophysiology, and potential therapies. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2007; 292 (4): 813–23.
- Moss M et al. The role of chronic alcohol abuse in the development of acute respiratory distress syndrome in adults. JAMA-US Edition 1996; 275 (1): 50–4.
- George SC, Hlastala MP, Souders JE, Babb AL. Gas exchange in the airways. J Aerosol Med 1996; 9 (1): 25–33.
- Sapkota M, Wyatt TA. Alcohol, aldehydes, adducts and airways. Biomolecules 2015; 5 (4): 2987–3008.
- Шевченко Е.А. и др. Алкоголизм как фактор развития и распространения заболеваний (обзор литературы). Вестн. новых мед. технологий. Электронное издание. 2015; 1 (9): 1–3. / Shevchenko E.A. i dr. Alkogolizm kak faktor razvitiia i rasprostraneniia zabolevani (obzor literatury). Vestn. novykh med. tekhnologii. Elektronnoe izdanie. 2015; 1 (9): 1–3. [in Russian]
- Ware LB. Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. Semin Respir Crit Care Med 2006; 4 (27): 337–49.
- Ware LB, Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2001; 6 (167): 1376–83.
- Arcasoy S et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part I: introduction and methods. J Heart Lung Transplantation 2005; 24 (10): 1451–3.
- Villar J et al. The ALIEN study: Incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. Intensive Care Medicine 2011; 37 (12): 1932–41.
- Wang CY, Calfee CS, Paul DW et al. One-year mortality and predictors of death among hospital survivors of acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Medicine 2014; 40 (3): 388–96.
- Moss M, Parsons PE, Steinberg KP et al. Chronic alcohol abuse is associated with an increased incidence of acute respiratory distress syndrome and severity of multiple organ dysfunction in patients with septic shock. Crit Care Med 2003; 31 (3): 869–77.
- Guidot DM, Modelska K, Lois M et al. Ethanol ingestion via glutathione depletion impairs alveolar epithelial barrier function in rats. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000; 279 (1): 127–35.
- Berkowitz DM et al. Alcohol abuse enhances pulmonary edema in acute respiratory distress syndrome. Alcoholism: Clin Experim Res 2009; 10 (33): 1690–6.
- Boé DM et al. Alcohol abuse and pulmonary disease. J Leukocyte Biol 2009; 5 (86): 1097–104.
- Koval M. Claudin heterogeneity and control of lung tight junctions. Annual Rev Physiol 2013; 75: 551–67.
- Otis JS, Mitchell PO, Kershaw CD et al. Na,K-ATPase expression is increased in the lungs of alcohol-fed rats. Alcoholism: Clin Experim Res 2008; 32 (4): 699–705.
- Lieber CS. Biochemical and molecular basis of alcohol-induced injury to liver and other tissues. N Engl J Med 1988; 3 (19): 1639–50.
- Holguin F, Moss I, Brown LA, Guidot DM. Chronic ethanol ingestion impairs alveolar type II cell glutathione homeostasis and function and predisposes to endotoxin-mediated acute edematous lung injury in rats. J Clin Invest 1998; 101 (4): 761–8.
- Moss M, Guidot DM, Wong-Lambertina M et al. The effects of chronic alcohol abuse on pulmonary glutathione homeostasis. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161 (2–1): 414–9.
- Kehrer JP, Lund LG. Cellular reducing equivalents and oxidative stress. Free Radic Biol Med 1994; 17: 65–75.
- Найденова Н.Г., Гордеев М.Н. Алкоголизм и патология органов дыхания. Наркология 2002; 4: 23–6. / Naidenova N.G., Gordeev M.N. Alkogolizm i patologiiia organov dykhanii. Narkologiya 2002; 4: 23–6. [in Russian]
- Murphy SL, Xu J, Kochanek KD. Deaths: Final data for 2010. National Vital Statistics Rep 2013; 61 (4): 1–117.
- Авдеев С.Н. Аспирационная пневмония: современные подходы к диагностике и терапии. Пульмонология 2009; 2: 5–19. / Avdeev S.N. Aspiratsionnaia pnevmonia: sovremennye podkhody k diagnostike i terapii. Pul'monologiya 2009; 2: 5–19. [in Russian]
- Dutta SK, Dukehart M, Narang A, Latham PS. Functional and structural changes in parotid glands of alcoholic cirrhotic patients. Gastroenterology 1989; 96 (2–1): 510–8.

31. Friedlander AH, Marder SR, Piseigna JR, Yagiela JA. Alcohol abuse and dependence: Psychopathology, medical management and dental implications. *J Am Dental Assoc* 2003; 34 (6): 731–40.
32. Fernandez-Sola J et al. High alcohol intake as a risk and prognostic factor for community acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1995; 155 (15): 1649–54.
33. Happel KI, Nelson S. Alcohol, immunosuppression, and the lung. *Proceed Am Thoracic Soc* 2005; 5 (2): 428–32.
34. Sisson JH. Alcohol and airways function in health and disease. *Alcohol* 2007; 41 (5): 293–307.
35. Brown LA, Ping XD, Harris FL, Gauthier TW. Glutathione availability modulates alveolar macrophage function in the chronic ethanol-fed rat. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 292 (4): 824–32.
36. Joshi PC, Mehta A, Jabber WS et al. Zinc deficiency mediates alcohol-induced alveolar epithelial and macrophage dysfunction in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 41 (2): 207–16.
37. Velasquez A et al. Glutathione replacement preserves the functional surfactant phospholipid pool size and decreases sepsis-mediated lung dysfunction in ethanol-fed rats. *Alcoholism: Clin Experim Res* 2002; 26 (8): 1245–51.
38. Romero F, Shah D, Duong M et al. Chronic alcohol ingestion in rats alters lung metabolism, promotes lipid accumulation, and impairs alveolar macrophage functions. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014; 51 (6): 840–9.
39. Mehta AJ, Yeligar SM, Elon L et al. Alcoholism causes alveolar macrophage zinc deficiency and immune dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188 (6): 716–23.
40. Москвичев В.Г., Волохова Р.Ю., Верткин А.Л. Соматическая патология у больных с неотложными состояниями, связанными с употреблением этанола. Лечащий врач. 2006; 10: 76–8. / Moskvichev V.G., Volokhova R.Yu., Vertkin A.L. Somaticheskaya patologiya u bol'nykh s neotlozhnymi sostoyaniyami, svyazannymi s upotrebleniem etanola. *Lec-hashchii vrach*. 2006; 10: 76–8. [in Russian]
41. Wyatt TA et al. Desensitization of PKA-Stimulated Ciliary Beat Frequency in an Ethanol-Fed Rat Model of Cigarette Smoke Exposure. *Alcoholism: Clin Experim Res* 2004; 7 (28): 998–1004.
42. D'Souza NB et al. Alcohol ingestion impairs host defenses predisposing otherwise healthy mice to Pneumocystis carinii infection. *Alcoholism: Clin Experim Res* 1995; 5 (19): 1219–25.
43. D'Souza NB et al. Alcohol Modulates Alveolar Macrophage Tumor Necrosis Factor- α , Superoxide Anion, and Nitric Oxide Secretion in the Rat. *Alcoholism: Clin Experim Res* 1996; 1 (20): 156–63.
44. Jalleh R et al. Alcohol and cor pulmonale in chronic bronchitis and emphysema. *Br Med J* 1993; 6874 (306): 374.
45. Tabak C et al. Alcohol consumption in relation to 20-year COPD mortality and pulmonary function in middle-aged men from three European countries. *Epidemiology* 2001; 2 (12): 239–45.
46. Frantz S et al. Associations between lung function and alcohol consumption – Assessed by both a questionnaire and a blood marker. *Respir Med* 2014; 1 (108): 114–21.
47. Greene CC et al. The association between alcohol consumption and risk of COPD exacerbation in a veteran population. *Chest* 2008; 4 (134): 761–7.
48. Остроумова О.Д. Алкоголь убивает легкие. Мед. газета. 2018; 6: 12. / Ostroumova O.D. Alkogol' ubivaet legkie. *Med. gazeta*. 2018; 6: 12. [in Russian]
49. Russell JC, Jones RL. Breath ethyl alcohol concentration and analysis in the presence of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Biochem* 1983; 3 (16): 604–12.
50. Одиреев А.Н., Колосов В.П., Сурнин Д.Е. Диагностика мукоцилиарной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких. Бул. физиологии и патологии дыхания. 2006; 23: 12–5. / Odireev A.N., Kolosov V.P., Surnin D.E. Diagnostika mukotsiliarnoi nedostatochnosti u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. *Biul. fiziologii i patologii dykhanii*. 2006; 23: 12–5. [in Russian]
51. Forgè MA, Sisson JH, Spurzem JR, Wyatt TA. Ethanol increases phosphodiesterase 4 activity in bovine bronchial epithelial cells. *Alcohol* 2003; 31 (1–2): 31–8.
52. Bechara RI et al. Angiotensin II mediates glutathione depletion, transforming growth factor- β expression, and epithelial barrier dysfunction in the alcoholic rat lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 3 (289): L363–L370.
53. Raghavendran K et al. Pharmacotherapy of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cur Med Chem* 2008; 19 (15): 1911–24.
54. Мальшев И.Ю., Лямина С.В., Шимшелашвили Ш.Л., Вассерман Е.Н. Функциональные ответы альвеолярных макрофагов, сурфактантный белок D и заболевания легких. Пульмонология. 2011; 3: 101–7. / Malyshov I.Yu., Ljamina S.V., Shimshelashvili Sh.L., Vasserman E.N. Funktsional'nye otvety al'veoliarnykh makrofagov, surfaktantnyi belok D i zabolevaniya legkikh. *Pul'monologiya*. 2011; 3: 101–7. [in Russian]
55. Ayres JG. The history of the use of alcohol in the treatment of respiratory diseases. *Br J Dis Chest* 1987; 81 (1): 80–6.
56. Ayres JG, Clark TJ. Alcoholic drinks and asthma: a survey. *Br J Dis Chest* 1983; 77 (4): 370–5.
57. Gonzalez-Quintela A, Vidal C, Gude F. Alcohol, IgE and allergy. *Addict Biol* 2004; 3–4 (9): 195–204.
58. Bjerke T et al. Several genetic and environmental factors influence cord blood IgE concentration. *Ped Allergy Immunol* 1994; 2 (5): 88–94.
59. Linneberg A, Gonzalez-Quintela A. The Unsolved Relationship of Alcohol and Asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 3 (171): 155–7.
60. Cardet JC, White AA, Barrett NA et al. Alcohol-induced respiratory symptoms are common in patients with aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2 (2): 208–13.
61. Breslin AB, Hendrick DJ, Pepys J. Effect of disodium cromoglycate on asthmatic reactions to alcoholic beverages. *Clin Allergy* 1973; 3 (1): 71–82.
62. Vally H, de Klerk N, Thompson PJ. Alcoholic drinks: Important triggers for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105 (3): 462–7.
63. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118 (4): 773–86.
64. Dowdell EB, Posner MA, Hutchinson MK. Cigarette smoking and alcohol use among adolescents and young adults with asthma. *Nursing Res Pract* 2011; 2011: 7.
65. Patra J et al. Effects of body mass index, tobacco smoking, alcohol drinking and solid fuel use on the risk of asthma: Individual Participant Data (IPD) meta-analysis of 175 000 individuals from 51 nationally representative surveys. *BMJ Open Respir Res* 2016; 1 (3): 121.
66. Гушин И.С. Перспективы лечения аллергических заболеваний: от антигистаминных препаратов до полифункциональных противоаллергических средств. IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2002; с. 224–32. / Gushchin I.S. Perspektivy lecheniya allergicheskikh zabolevanii: ot antigistaminnykh preparatov do polifunksional'nykh protivoollergicheskikh sredstv. IX Rossiiskii natsional'nyi kongress "Chelovek i lekarstvo". М., 2002; с. 224–32. [in Russian]
67. Горячкина Л.А., Моисеев С.В. Роль дезлоратадина (Эриуса) в лечении аллергических заболеваний. Клини. фармакология и терапия. 2001; 5 (10): 79–82. / Goriachkina L.A., Moiseev S.V. Rol' dezloratadina (Eriusa) v lechenii allergicheskikh zabolevanii. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2001; 5 (10): 79–82. [in Russian]
68. Bush K, Kivlahan DR, McDonell MB et al. The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). *Alcohol Use Disorders Identification Test*. *Arch Intern Med* 1998; 158 (16): 1789–95.
69. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. AUDIT. The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for Use in Primary Care, Second Edition, World Health Organization Department of Mental Health and Substance Dependence. Geneva: WHO, 2001.
70. Mayfield D, McLeod G, Hall P. The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism instrument. *Am J Psychiatry* 1974; 131: 1121–3.
71. Огурцов П.П., Нужный В.П. Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля. Клини. фармакология и терапия. 2001; 1: 34–9. / Ogurtsov P.P., Nuzhnyi V.P. Ekspress-diagnostika (skringing) khronicheskoi alkogol'noi intoksikatsii u bol'nykh somaticheskogo profilia. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2001; 1: 34–9. [in Russian]
72. Верткин А.Л., Торубаров С.Ф. Алкоголь-ассоциированные состояния в клинике внутренних болезней. Определение, тактика ведения. Амбулаторный прием. 2017; 1 (3): 57–62. / Vertkin A.L., Torubarov S.F. Alkogol'-assotsiirovannye sostoiania v klinike vnutrennikh boleznei. Opredelenie, taktika vedenia. *Ambulatornyi priem*. 2017; 1 (3): 57–62. [in Russian]
73. Плавинский С.Л., Барнинова А.Н., Кузнецова О.Ю., Дегтярева Л.Н. Распространенность опасного и вредного потребления алкоголя среди пациентов врачей первичного контакта. Значение для организации профилактических вмешательств. Рос. семейный врач. 2011; 4 (15): 12–6. / Plavinskii S.L., Barinova A.N., Kuznetsova O.Yu., Degtyareva L.N. Rasprostranennost' opasnogo i vrednogo potrebleniya alkogolia sredi patientsov vrachei pervichnogo kontakta. Znachenie dlia organizatsii profilakticheskikh vmeshatel'stv. *Ros. semeinyi vrach*. 2011; 4 (15): 12–6. [in Russian]
74. Плавинский С.Л., Кузнецова О.Ю., Барнинова А.Н. и др. Скрининг и краткосрочное вмешательство, направленные на снижение опасного и вредного потребления алкоголя. СПб.: СПб ИОЗ, 2011. / Plavinskii S.L., Kuznetsova O.Yu., Barinova A.N. i dr. Skringing i kratkosrochnoe vmeshatel'stvo, napravlennye na snizhenie opasnogo i vrednogo potrebleniya alkogolia. *SPb.: SPb IOZ*, 2011. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»; проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Попкова Анна Михайловна – канд. мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: f-therapy@mail.ru

Голобородова Ирина Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: giv55555@rambler.ru

Сметнева Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: smetneva_n5@mail.ru

Попкова Анна Сергеевна – врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: annapr3010@gmail.com