

3. Светышева Ж.А., Иоффе Л.Ц., Рехтман А.Г. Диагностическая и оперативная эндоскопия при органических стенозах трахеи и крупных бронхов. Грудная хир. 1987; 6: 47–52.
4. Polanyi T.G., Bredemeier H.C., Davis T.W. CO₂ laser for surgical reserch. Med. Biol. Eng. 1970; 8: 541–548.
5. Чирешкин Д.Г. К вопросу о папилломатозе трахеи и бронхов у детей. В кн.: Актуальные вопросы обструкции дыхательных путей в детском возрасте. М.: 1970. 116–121.
6. Classen M., Demling L. Operative Gastrosocopy: fiberendoskopische Polipenabtragung im Magen. Dtsch. Med. Wschr. 1971; 96 (37): 1466–1467.
7. Taguchi H., Nagata T., Kawai H. et al. High frequency electrosurgical treatment of tracheal obstruction using the flexible bronchoscope. In: Nakhosteen J., ed. Bronchology: research, diagnostic and therapeutic aspects. Martinus Nijhoff Publishers; 1981. 563–565.
8. Takizawa N., Oho K., Amemiya R. et al. Electrosurgery via the fiberoptic bronchoscope. In: Nakhosteen J., ed. Bronchology: research, diagnostic and therapeutic aspects. Martinus Nijhoff Publishers; 1981. 559–561.
9. Герасин В.А., Шафировский Б.Б. Бронхоскопическое удаление фибромы бронха с использованием электрохирургического инструмента. Вестн. хир. 1985; 4: 146.
10. Герасин В.А., Шафировский Б.Б. Экстренное бронхоскопическое удаление опухоли бифуркации трахеи с использованием электрохирургического инструментария. Пробл. туб. 1987; 6: 76.
11. Toty L., Personne C., Colchen A. et al. Bronchoscopic management of tracheal lesions using the neodymium yttrium alluminium garnet laser. Thorax 1981; 36: 175–78.
12. Ohtani T., Oho K., Amemiya R. et al. Experiments on tumor resection by laser surgery via the fiberoptic bronchoscope. In: Nakhosteen J., ed. Bronchology: research, diagnostic and therapeutic aspects. Martinus Nijhoff Publishers; 1981. 537–539.
13. Dumon J.F., Meric B., Surpas P., Ragni J. Resection endoscopique au laser YAG en bronchologie. Bilan d'une experience de 5 ans. Schweiz. Med. Wnschr. 1985; 115 (39): 1336–1344.
14. Emslander H.P., Munteanu J., Prauer H.J. et al. Palliative endobronchial tumor reduction by laser therapy. Respiration 1987; 51 (1): 73–79.
15. Шафировский Б.Б. Диагностика и бронхоскопическое хирургическое лечение опухолевых и рубцовых стенозов трахеи и крупных бронхов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб; 1995.
16. Русаков М.А. Эндоскопическая хирургия опухолей и рубцовых стенозов трахеи и бронхов. М.: РНЦХ РАМН; 1999.
17. Oho K., Amemiya R. Practical fiberoptic bronchoscopy. 2-nd ed. Tokyo; New York.: Igaku-Shoin; 1984.
18. Лукомский Г.И., Овчинников А.А., Филиппов М.В. Оперативные возможности бронхофиброскопии. В кн.: Материалы Всесоюзного симпозиума "Применение новых технических средств грудной хирургии". Алма-Ата; 1983. 113–114.
19. Лукомский Г.И., Овчинников А.А., Вайсберг Л.А. Эндотрахеальная электрохирургия. В кн.: Тезисы Всесоюзного симпозиума "Хирургия трахеи и бронхов". М.: ВНЦХ АМН СССР; 1986. 76–78.
20. Овчинников А.А., Ясногородский О.О. Радикализация лечебной тактики при прогрессирующих рубцовых стенозах верхней половины трахеи. В кн.: Материалы 4-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. М.; 2000. 208–211.
21. Ovchinnikov A. Cicatric stenoses of trachea: is it possible to treat patients endoscopically or not? Bronchology and bronchoesophagology. State of art: Proceedings. 11 World congress for bronchology and bronchoesophagology. Yokohama; 2000. 1217.
22. Luthman J., Bourreli B., Seigner F. et al. Airway pressure during high frequency jet ventilation. An experimental study. In: The 4-th World congress on bronchoesophagology. Stockholm; 1983. 63.
23. Luthman J., Fischler M., Seigner F. et al. High frequency jet ventilation during bronchoscopy. An experimental study. In: The 4-th World congress on Bronchoesophagology. Stockholm; 1983. 64.
24. Lukomsky G., Ovchinnikov A., Bilal A. Complications of bronchoscopy: comparison of rigid under general anesthesia and flexible fiberoptic under topical anesthesia. Chest 1981; 79 (3): 316–321.
25. Овчинников А.А., Билаль А. Пневмоторакс и пневмомедиастина — осложнения бронхоскопии. Грудная хир. 1983; 1: 64–67.

Поступила 03.02.03

© АВДЕЕВ С.Н., 2004

УДК 616.24-036.12-092

С.Н.Авдеев

РОЛЬ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРИНФЛЯЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ. РОЛЬ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В УМЕНЬШЕНИИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРИНФЛЯЦИИ

НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ, Москва

Наиболее важными и серьезными клиническими проблемами для больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) являются одышка и невозможность выполнения привычных физических нагрузок [1]. Данные симптомы, в свою очередь, приводят к снижению качества жизни больных [2]. Так как ограничение воздушного потока — это основная патофизиологическая характеристика ХОБЛ, логично было бы предположить, что по мере прогрессирования обструктивных нарушений происходит и нарастание выраженности клинических симптомов. На самом де-

ле, хотя взаимосвязь между выраженностью ограничения воздушного потока и симптомами заболевания (одышкой) существует, степень корреляции между ними весьма невысока [3]. Например, классический маркер бронхиальной обструкции — объем форсированного выдоха за 1-ю с (FEV₁) — имеет очень низкую корреляцию с выраженностью одышки, переносимостью физических нагрузок и качеством жизни больных ХОБЛ [4–6]. Более того, видимое на практике улучшение показателей, достигаемое при помощи бронхорасширяющих препаратов, у больных

Объемы (л)

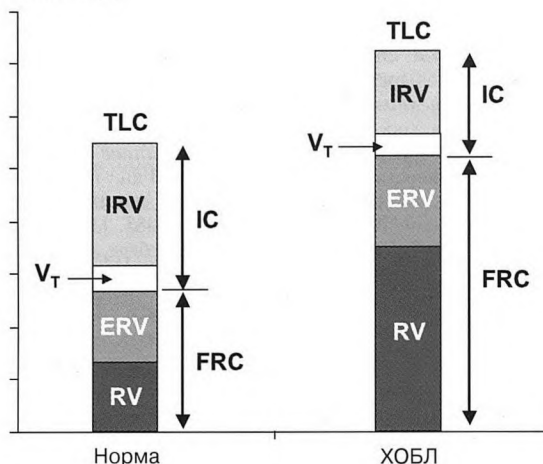


Рис. 1. Структура легочных объемов в норме и у больных ХОБЛ

RV — резервный объем, ERV — резервный объем выдоха, V_t — дыхательный объем, IRV — резервный объем вдоха, FRC — функциональная остаточная емкость, IC — инспираторная емкость, TLC — общая емкость легких

ХОБЛ часто не сопровождается какими-либо изменениями показателя FEV_1 [7–9].

Оказывается, при лечении больных ХОБЛ, кроме бронхиальной обструкции, необходимо обращать внимание и на другое важное патофизиологическое нарушение — легочную гиперинфляцию (т. е. повышенную воздушность легких) [10, 11]. В основе легочной гиперинфляции (ЛГИ) лежит воздушная ловушка, которая развивается из-за неполного опорожнения альвеол во время выдоха вследствие потери эластической тяги легких (статическая ЛГИ) или вследствие недостаточного времени выдоха в условиях выраженного ограничения экспираторного воздушного потока (динамическая ЛГИ) [10]. Нарушение эластической поддержки альвеол обуславливает динамическую компрессию малых дыхательных путей во время фазы выдоха и замедление эвакуации воздуха из альвеол. Потеря эластической отдачи легких приводит к снижению движущего давления для экспираторного потока, который также может быть снижен по причине увеличения бронхиального сопротивления вследствие повышенного бронхомоторного тонуса, воспалительных изменений стенки бронхов и наличия секрета в просвете дыхательных путей. Ассоциация 1) снижения движущего давления, 2) динамической компрессии малых дыхательных путей и 3) уменьшения просвета дыхательных путей приводит у больных ХОБЛ к ограничению воздушного потока даже во время спокойного дыхания [12].

Отражением ЛГИ является повышение легочных объемов — функциональной остаточной емкости (FRC), остаточного объема (RV), общей емкости легких (TLC) — и снижение инспираторной емкости ($IC = TLC - FRC$) (рис. 1). Нарастание динамической ЛГИ происходит во время выполнения большим физической нагрузки, т. к. во время нагрузки происходит учащение частоты дыхания, а значит, и укорачи-

вается время выдоха, и еще большая часть легочного объема задерживается на уровне альвеол.

Функциональные последствия легочной гиперинфляции

С позиций патофизиологии, ЛГИ можно рассматривать как адаптационный механизм: ЛГИ приводит к снижению сопротивления дыхательных путей, к улучшению распределения вентиляции и повышению минутной вентиляции в покое [10]. Однако, к сожалению, ЛГИ сопровождается и неблагоприятными функциональными последствиями [3, 11, 13]:

- слабостью дыхательных мышц;
- ограничением нарастания дыхательного объема во время физической нагрузки;
- гиперкапнией при физической нагрузке;
- созданием внутреннего положительного давления в конце выдоха (PEEPi);
- повышением эластической нагрузки на аппарат дыхания.

Функциональная слабость дыхательных мышц

ЛГИ неблагоприятно влияет на дыхательную мускулатуру, в первую очередь на диафрагму, приводя к снижению ее функции генератора давления в дыхательных путях (*pressure-generating capacity*) [14]. В

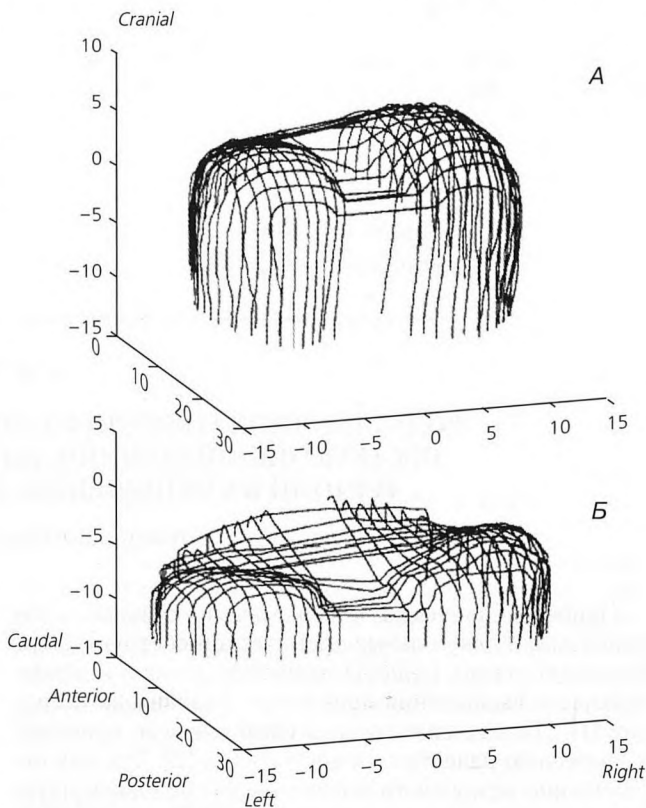


Рис. 2. Трехмерная реконструкция диафрагмы у здорового добровольца (А) и больного ХОБЛ (Б) при объеме на уровне FRC (спиральная компьютерная томография): значительное уплощение диафрагмы и увеличение ее радиуса при ХОБЛ (Cassart et al., 1997)

исследовании *Similowski et al.* было показано, что причиной слабости диафрагмы у больных ХОБЛ являются не изменения самой мышечной ткани, а именно ЛГИ, т. к. в условиях приближения к нормальным легочным объемам сократительная способность диафрагмы при ХОБЛ может быть полностью сохранена [15].

При ЛГИ диафрагма поставлена в невыгодные условия: во-первых, происходит укорочение длины диафрагмы и ее смещение в менее выгодную позицию на кривой длина — напряжение; во-вторых, ЛГИ меняет геометрию диафрагмы: происходит ее уплощение, а следовательно, увеличение радиуса кривизны диафрагмы и снижение ее силы сокращения (рис. 2) [16, 17]. В-третьих, при гиперинфляции уменьшается или даже практически исчезает зона аппозиции — та часть диафрагмы, которая прилегает к внутренней поверхности грудной клетки и играет важную роль в экспансии диафрагмой грудной клетки [18]. В-четвертых, неблагоприятным последствием ЛГИ является нарушение параллельной ориентации костальных и круральных волокон диафрагмы относительно друг друга, при которой достигается максимальная сила сокращения диафрагмы [10].

Ограничение нарастания дыхательного объема во время физической нагрузки

ЛГИ во время физической нагрузки приводит к ограничению нарастания дыхательного объема (VT). Во время физической нагрузки здоровые люди в ответ на возросшие метаболические потребности организма повышают минутную вентиляцию легких за счет как учащения ритма дыхания, так и увеличения глубины дыхания (повышения VT). У больных ХОБЛ повышение частоты дыхания во время физической нагрузки приводит к сокращению времени выдоха, а значит, и к снижению эвакуации всей порции воздуха из альвеол, т. е. происходит дальнейшее увеличение воздушной ловушки (отношение FRC / TLC даже при умеренных физических нагрузках достигает

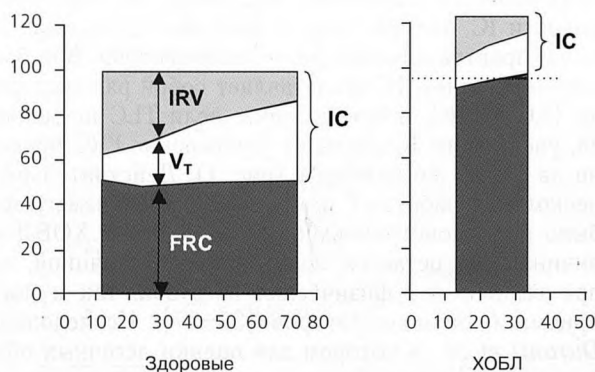


Рис. 3. Легочные объемы во время физической нагрузки у здоровых и больных ХОБЛ (*O'Donnell et al.*, 2001)

По оси абсцисс — вентиляция, л / мин; по оси ординат — общая емкость легких, % от должного; IRV — резервный объем вдоха, VT — дыхательный объем, FRC — функциональная остаточная емкость, IC — инспираторная емкость

90 %) [19, 20]. В свою очередь, нарастание ЛГИ препятствует углублению дыхания, или повышению VT, т. е. основным способом повысить минутную вентиляцию для больного является опять же учащение дыхания, что приводит к развитию "порочного круга" (рис. 3). Подобная рестрикция дыхательного объема в условиях повышенного респираторного усилия во время нагрузки отражает нейромеханическую диссоциацию респираторного аппарата, что, в свою очередь, и играет основную роль для качества и интенсивности одышки у больных ХОБЛ во время физической нагрузки [20].

Гиперкапния при физической нагрузке

В нескольких недавних исследованиях было показано, что у больных ХОБЛ с выраженным ограничением воздушного потока динамическая ЛГИ является причиной повышения PaCO_2 во время физической нагрузки, даже в тех случаях, когда в покое гиперкапнии нет [21, 22]. В данной ситуации в основе нагрузочной гиперкапнии лежит не снижение минутной вентиляции, не повышение продукции CO_2 , а увеличение соотношения мертвого пространства к дыхательному объему (VD / VT). Повышение PaCO_2 во время нагрузки хорошо коррелирует с повышением конечно-экспираторного легочного объема [22], т. е. ограничение нарастания VT, связанное с динамической ЛГИ, приводит к относительно малому VT для данного уровня нагрузки, а следовательно, к повышению VD / VT и PaCO_2 .

Внутреннее положительное давление в конце выдоха (PEEPi)

Еще одним из основных неблагоприятных последствий динамической гиперинфляции легких является

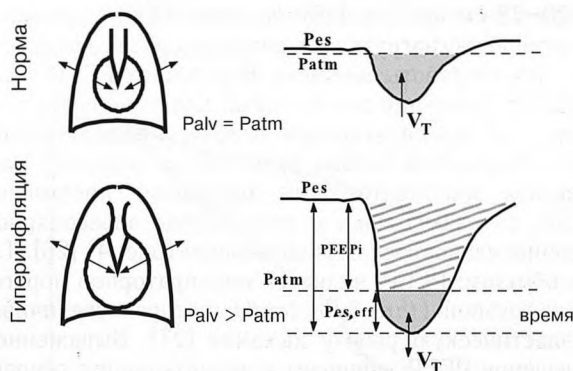


Рис. 4. Инспираторная работа дыхания в условиях гиперинфляции

В норме (вверху) в конце выдоха эластические силы легких и грудной клетки уравновешены, альвеолярное давление (Palv) равно атмосферному (Patm), и все усилие сокращения дыхательных мышц (Pes) затрачивается на продукцию дыхательного объема (Vt). В условиях гиперинфляции (внизу) в конце выдоха Palv выше Patm (на величину PEEPi), сокращение дыхательных мышц приводит к продукции Vt только после преодоления PEEPi . Заштрихованная зона показывает избыточную работу дыхания, затраченную на преодоление пороговой нагрузки (*Similowski et al.*, 1999).

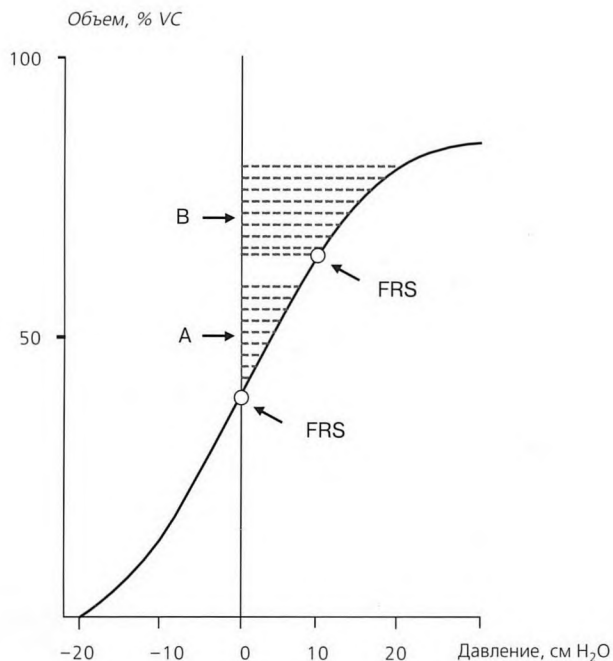


Рис. 5. Диаграмма кривой давление-объем респираторной системы: динамическая легочная гиперинфляция приводит к повышению эластической работы дыхания

Заштрихованная зона — работа дыхания в норме (А) и при ХОБЛ (В), VC — жизненная емкость легких (Milic-Emili, 1990).

создание "внутреннего" положительного давления в конце выдоха (*intrinsic positive end-expiratory pressure* или РЕЕРi) — давления эластической отдачи респираторной системы вследствие неполного опорожнения легких в фазу выдоха [11, 23]. В норме РЕЕРi отсутствует, т. е. равно нулю, у тяжелых больных ХОБЛ вне обострения уровень РЕЕРi не превышает 7–9 см вод. ст. [24], а при острой дыхательной недостаточности максимальные значения РЕЕРi достигают 20–22 см вод. ст. [25]. Наличие РЕЕРi приводит к увеличению нагрузки на респираторный аппарат и повышению работы дыхания. В условиях РЕЕРi инициация сокращения дыхательных мышц не совпадает с началом инспираторного потока; инспираторный поток начинается только тогда, когда давление, развиваемое инспираторными мышцами, превышает РЕЕРi, так как только в этом случае альвеолярное давление становится отрицательным (рис. 4) [26]. Таким образом, РЕЕРi является инспираторной пороговой нагрузкой (*threshold load*), которая увеличивает эластическую работу дыхания [27]. Выраженное повышение РЕЕРi приводит к значительному гемодинамическому нарушению: к снижению венозного возврата и сердечного выброса [28].

Повышение эластической нагрузки на аппарат дыхания

Еще одним механизмом повышения работы дыхания при динамической ЛГИ является повышение эластической работы дыхания вследствие смещения ды-

хательного объема в сторону высоких легочных объемов; таким образом, дыхание происходит на плоской части кривой давление-объем, где комплаенс легких значительно снижен. Так, смещение дыхательного объема от FRC, равного 34 % от VC, к FRC, равному 67 % от VC, приводит к 5-кратному увеличению эластической работы дыхания (рис. 5) [11]. Кроме того, парадоксальное движение вовнутрь нижних отделов грудной клетки во время вдоха также существенно повышает эластическую работу дыхания [10].

Все перечисленные последствия ЛГИ способствуют возникновению одышки при физической нагрузке у больных ХОБЛ [3, 12, 19].

Оценка легочной гиперинфляции у больных ХОБЛ

Для оценки ЛГИ необходимо измерение легочных объемов, причем на основании измерения величины FRC возможно вычисление всех остальных объемов — TLC и RV. Впервые успешное измерение FRC было проведено в 1800 г., когда *Davy* измерил свой собственный остаточный объем при помощи повторного вдыхания водорода [30]. В настоящее время для оценки объемов наиболее широко используются такие методы как бодиплетизмография и метод разведения гелия, более редко — метод вымывания азота во время множественных вдохов, рентгенологический метод [31] и оптоэлектронная плетизмография [32]. Все методы имеют свои достоинства и недостатки; например, метод разведения гелия, как правило, занижает истинные значения FRC [33], а бодиплетизмография при тяжелой бронхиальной обструкции — завышает истинные объемы [34]. Все данные методы очень мало пригодны для частой и динамической оценки легочных объемов у больных в ответ на нагрузку или терапию; кроме того, из-за своей высокой стоимости и сложности методики оценки легочных объемов по-прежнему не являются рутинными для большинства отделений поликлиник и стационаров.

Одним из наиболее доступных методов оценки ЛГИ является измерение показателя инспираторной емкости IC, которое может быть выполнено при помощи простой аппаратуры — спирометрии. Как было отмечено ранее, IC представляет собой разницу между TLC и FRC, и при условии, если TLC не меняется, увеличение IC означает уменьшение FRC примерно на такую же величину (рис. 1). Действительно, в нескольких работах с помощью бодиплетизмографии было продемонстрировано, что у больных ХОБЛ величина TLC остается практически постоянной, как при выполнении физических нагрузок, так и после приема бронходилататоров [35–37]. Исследование *Duranti et al.*, в котором для оценки легочных объемов использовался более совершенный метод — оптоэлектронная плетизмография, также подтвердило, что прием бронходилататоров не сопровождается снижением TLC, а изменение величины IC, измеренной при помощи спирометрии, вполне точно отража-

ет уменьшение FRC [38]. Достоинством показателя IC для оценки ЛГИ является не только его относительная простота, но и хорошая воспроизводимость [39], а также возможность оценки IC при выполнении физических нагрузок, что позволяет измерять выраженность динамической ЛГИ [40]. По данным *Pellegrino et al.*, клинически значимым может считаться изменение IC на 9 % и 220 мл [41]. В настоящее время многие эксперты при проведении пробы с бронходилататорами у больных ХОБЛ отдают предпочтение оценке изменения IC, а не изменения FEV₁ [3, 42, 43].

Взаимосвязь ЛГИ с одышкой и толерантностью к физическим нагрузкам у больных ХОБЛ

Функциональные параметры, отражающие ЛГИ, в частности IC, обладают очень высокой степенью корреляции с одышкой и толерантностью больных к физическим нагрузкам [8, 9, 19, 44–46].

В исследовании *Mirariu et al.* при изучении влияния показателей функции внешнего дыхания и газообмена в покое на физическую работоспособность больных ХОБЛ ($n = 25$, FEV₁ 68 ± 21 %) было показано, что величина IC в покое является наиболее сильным предиктором физической работоспособности больных ($r^2 = 0,66$, $p < 0,001$) [44]. *O'Donnell et al.* показали, что среди всех изменений функциональных параметров на фоне терапии ипратропиумом у больных 29 ХОБЛ (FEV₁ 40 ± 2 %), только повышение IC хорошо коррелировало ($p < 0,02$) с уменьшением одышки и повышением времени выполнения физической нагрузки [8]. В данном исследовании увеличение IC на 14 % приводило к удлинению времени нагрузки на 32 %.

В исследовании *Черняка и соавт.* у 33 больных с ХОБЛ крайне тяжелого течения (FEV₁ $27,2 \pm 1,9$ %) изучались изменения функциональных показателей, одышки и толерантности к физической нагрузке до и после ингаляции 200 мкг салбутамола [9]. После

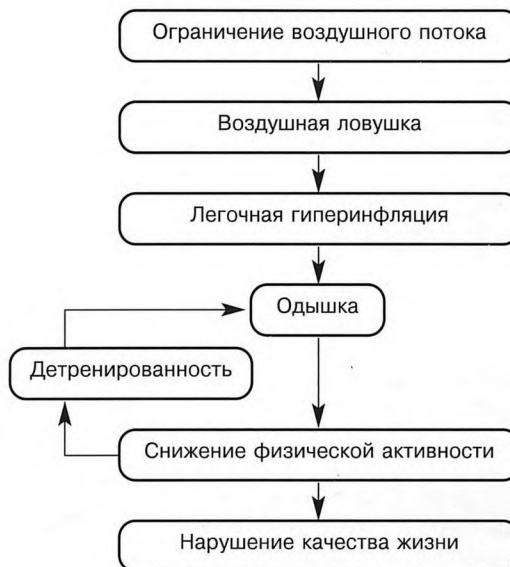


Рис. 7. Последствия ограничения воздушного потока и воздушной ловушки при ХОБЛ

приема бронхолитика наблюдались прирост IC от $1,77 \pm 0,10$ л до $2,05 \pm 0,10$ л ($p < 0,001$), уменьшение одышки по визуальной аналоговой шкале от 49 ± 5 мм до 39 ± 5 мм ($p = 0,001$) и увеличение расстояния, которое пациенты проходили в течение 6 мин, от 373 ± 33 м до 388 ± 33 м ($p = 0,011$). Оказалось, что повышение показателя IC хорошо коррелировало с изменением одышки ($r = -0,47$, $p = 0,028$) и изменением толерантности к физической нагрузке ($r = 0,64$, $p = 0,002$). *Martin et al.* оценивали динамику функциональных показателей и одышки в ходе выполнения больными ХОБЛ теста с 6-минутной ходьбой, в исследование были включены 72 больных (FEV₁ $45 \pm 13,3$ %) [45]. В ходе нагрузки IC снизилась от $28,9 \pm 6,7$ % TLC до $24,1 \pm 6,8$ % TLC ($p < 0,001$), при этом IC в покое и IC в конце нагруз-

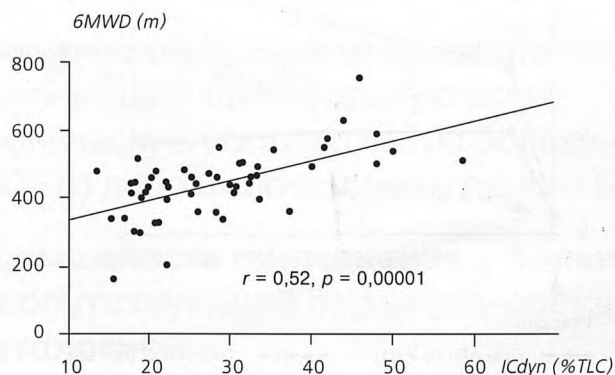


Рис. 6. Корреляция между дистанцией в тесте с 6-минутной ходьбой (6MWD) и инспираторной емкостью в конце ходьбы (ICdyn), выраженной в % от TLC (*Marin et al.*, 2001)

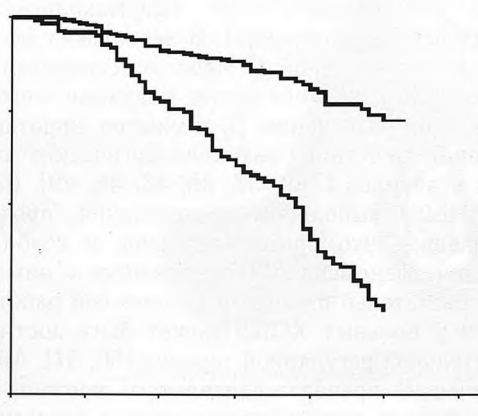


Рис. 8. Анализ Каплана-Мейера: Выживаемость больных ХОБЛ в зависимости от показателя IC / TLC (≤ 25 % и > 25 %) (*Casanova et al.*, 2004)

ки хорошо коррелировали с дистанцией, пройденной больными за 6 мин ($r = 0,41$ и $r = 0,52$ соответственно, $p < 0,001$) (рис. 6). Также была отмечена статистически значимая взаимосвязь между изменениями IC и изменениями одышки (*Borg*) ($r = -0,49$, $p < 0,001$).

Нарастание одышки при физической нагрузке вынуждает больного ХОБЛ сократить физическую активность. В повседневных условиях пациенты, стремясь избежать тяжелой одышки, уменьшают свою физическую активность, что ведет к детренированности, ухудшению качества жизни и еще больше утяжелению течения ХОБЛ (рис. 7).

Представляется более важным, что показатели, отражающие ЛГИ, могут являться сильными предикторами летальности больных ХОБЛ. В крупном когортном исследовании, недавно проведенном в США и Испании, в течение 3 лет проводилось наблюдение за 689 больными ХОБЛ (средний FEV_1 1,17 л) [47]. Одним из наиболее сильных и независимых предикторов летальности больных ХОБЛ оказался индекс IC / TLC, который, по аналогии с показателем "фракция выброса" у больных с сердечной недостаточностью, авторы предложили называть "инспираторной фракцией". Анализ Каплана-Мейера показал, что при $IC / TLC \leq 25\%$ выживаемость больных была значительно короче, по сравнению с больными, у которых IC / TLC был $> 25\%$ (32 мес. против 36 мес., $p < 0,001$) (рис. 8). В регрессионной модели Коха "инспираторная фракция" $IC / TLC \leq 25\%$ являлась предиктором летальности больных ХОБЛ от всех причин смерти — отношение риска 1,97 (95 % ДИ: 1,36–2,85) и предиктором летальности больных ХОБЛ от дыхательной недостаточности — отношение риска 2,04 (95 % ДИ: 1,26–3,32).

Роль поддерживающей терапии ХОБЛ в уменьшении ЛГИ

Уменьшение ЛГИ у больных ХОБЛ может быть достигнуто при помощи краевой резекции легких (хирургическая редукция легочных объемов) [47] и при помощи бронходилататоров (фармакологическая редукция легочных объемов). В нескольких исследованиях в "острых пробах" продемонстрирована эффективная фармакологическая редукция легочных объемов при назначении β_2 -агонистов короткого и длительного действия, антихолинергических препаратов и ксантинов [7–9, 37, 38, 43, 46, 49]. Совсем недавно были выполнены исследования, продемонстрировавшие, что продолжительное и стабильное уменьшение феномена ЛГИ и связанное с ним улучшение показателей одышки и физической работоспособности у больных ХОБЛ может быть достигнуто при длительной регулярной терапии [50, 51]. Антихолинергический препарат длительного действия тиотропий оказался первым препаратом с доказанными положительными эффектами на ЛГИ.

Celli et al. в своем рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании изуча-

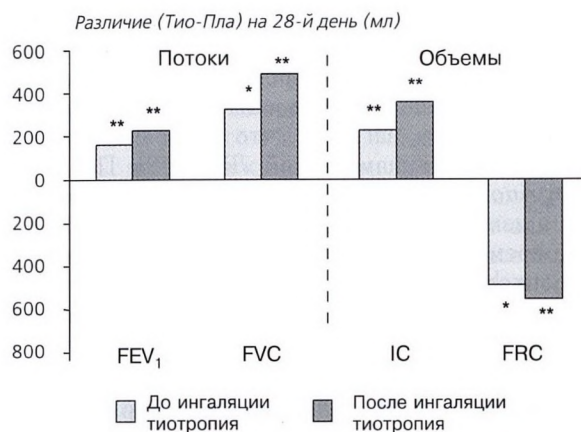


Рис. 9. Изменение функциональных параметров на 28-й день терапии: различие между больными, принимающими тиотропий и плацебо (Celli et al., 2003)

* — $P < 0, 01$; ** — $P < 0, 001$, тиотропий vs. плацебо.

ли влияние длительной регулярной терапии тиотропием на выраженность легочной гиперинфляции [50]. Исследование продолжалось 4 нед., в него были включены 81 больной ХОБЛ (средний FEV_1 43 %). Определение легочных объемов проводилось при помощи бодиплетизмографии за 60 и 15 мин до приема препарата и через 30, 60, 120 и 180 мин после его приема, измерения выполняли каждые 2 нед. (0,2 и 4 нед). В конце 4-й нед. было отмечено существенное улучшение скоростных и объемных показателей у больных группы тиотропия по сравнению с больными группы плацебо. Различия между группами больных по показателю FEV_1 до приема препарата, через 1 ч и через 3 ч (точнее площадь под кривой за 3 ч — AUC0-3) составили 0,16, 0,22 и 0,22 л соответственно ($p < 0,01$ для всех сравнений), по показателю IC — 0,22, 0,35 и 0,30 л ($p < 0,01$ для всех сравнений), по показателю FRC — -0,54, -0,60 и -0,70 л ($p < 0,01$

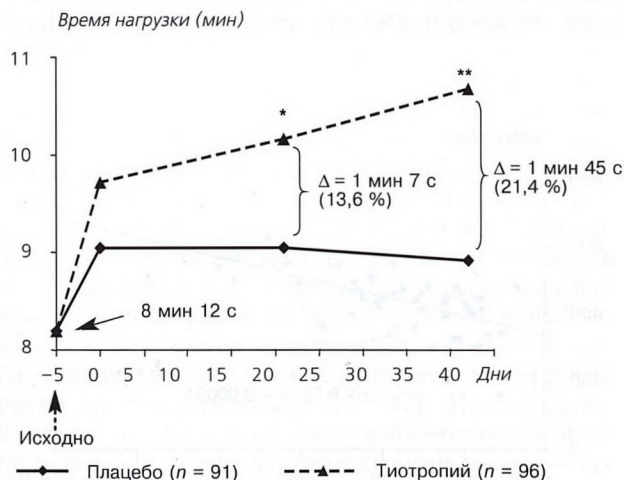


Рис. 10. Время выполнения физической нагрузки при использовании тиотропия и плацебо (O'Donnell et al., 2004)

* — $P < 0, 05$; ** — $P < 0, 01$.



ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Беродуал® Н

комбинированный бронхолитик

Потенцированный эффект,
превосходящий по силе
и продолжительности действия
монокомпонентные препараты

Безопасный клинический профиль
за счет снижения дозы симпатомиметика

Расширенный спектр применения,
включающий бронхиальную астму,
хроническую обструктивную болезнь легких
(ХОБЛ) либо их сочетание у одного больного

Возможность применения у больных
с сопутствующей сердечно-сосудистой
патологией



Регистрационный номер: П № 013312/01-2001
Состав: одна ингаляционная доза содержит действующего вещества:
ипратропиума бромид – 20 мкг, фенотерола гидробромида – 50 мкг.

Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в Представительство компании «Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ»:

119049, Москва, ул. Донская 29/9, стр. 1
тел: +7 095 411 78 01
факс: +7 095 411 78 02
E-mail: info@mos.boehringer-ingelheim.com

 **Boehringer
Ingelheim**

для всех сравнений) (рис. 9). Таким образом, в данном исследовании впервые было показано, что регулярная терапия бронходилататором длительного действия тиотропием позволяет уменьшить выраженность легочной гиперинфляции, и данный эффект поддерживается на протяжении 24 ч в сутки.

Исследование *O'Donnell et al.* было посвящено изучению влияния длительной терапии тиотропием на легочные объемы и толерантность больных к физическим нагрузкам [51]. Данное исследование имело рандомизированный двойной слепой, плацебо-контролируемый дизайн: на протяжении 6 нед. проводилось сравнение эффектов тиотропия и плацебо у 197 больных ХОБЛ (средний FEV_1 — 44 ± 13 %). Физическая работоспособность больных (основанная на эргоспирометрическом исследовании с уровнем нагрузки 75 % от максимального потребления кислорода ($V'O_{2max}$), легочные объемы и диспноэ оценивались за 5 дней до начала терапии, в день начала терапии и на 21-й и 42-й дни.

Уже после приема 1-й дозы препаратов значительное улучшение легочных объемов (снижение RV и FRC, повышение IC) было отмечено у больных, принимавших тиотропий, по сравнению с больными группы плацебо. Улучшение объемов в группе тиотропия было отмечено также на 21-й и 42-й дни терапии, до приема тиотропия, и еще более выраженное — после. Примечательно, что на 42-й день наблюдалось небольшое, но статистически значимое уменьшение TLC (приблизительно на 200 мл). Улучшение легочных объемов сопровождалось улучшением физической работоспособности больных: на 21-й день время выполнения нагрузки у больных группы тиотропия превышало время больных, принимавших плацебо, на 1 мин 7 с (13,6 % по сравнению с исходными данными), а на 42-й день — 1 мин 45 с (21,4 % по сравнению с исходными данными) (рис. 10).

Во время эргоспирометрического теста продолжали нагрузку до появления непереносимого диспноэ (6–7 баллов по шкале *Borg*). Однако на отрезке "изо-времени" (стандартизованная временная точка, определяемая как минимальное время выполнения физической нагрузки данным больным на протяжении всего периода исследования) выраженность одышки была значительно меньше выражена у больных, принимавших тиотропий ($-0,9 \pm 0,3$, $p < 0,01$). Это означает, что уменьшение диспноэ во время физической нагрузки позволяло больным более длительно ее переносить. Наиболее вероятным объяснением данного положительного эффекта является уменьшение выраженности ЛГИ, в результате чего больные ХОБЛ на фоне приема тиотропия могли увеличить свой дыхательный объем (например, дыхательный объем в точке "изо-времени" на 21-й день превышал таковой у пациентов группы плацебо на $0,15 \pm 0,3$, $p < 0,001$).

В то время как улучшение легочных объемов достигло своего максимума уже после 1-й дозы тиотропия (кроме TLC) и поддерживалось на таком уровне на протяжении всего исследования, повышение пере-

носимости физических нагрузок имело тенденцию к дальнейшему улучшению в течение 6 нед. приема препарата. Данный эффект не был отмечен в группе плацебо, следовательно, он не был результатом простого тренировочного эффекта вследствие выполнения повторных нагрузочных тестов. Скорее всего, данный феномен является отражением тренировочного эффекта у больного, ведущего более активный образ повседневной жизни [52].

Заключение

В картине ХОБЛ, кроме бронхиальной обструкции, важное значение имеет и другое патофизиологическое нарушение — легочная гиперинфляция. В основе ЛГИ лежит воздушная ловушка, которая развивается из-за неполного опорожнения альвеол во время выдоха вследствие потери эластической тяги легких или вследствие недостаточного времени выдоха в условиях выраженного ограничения экспираторного воздушного потока. Отражением ЛГИ является повышение легочных объемов — FRC, RV, TLC — и снижение IC. ЛГИ приводит к неблагоприятным функциональным последствиям: к слабости дыхательных мышц, к ограничению нарастания дыхательного объема и к гиперкапнии при физической нагрузке, к созданию внутреннего положительного давления в конце выдоха и к повышению эластической нагрузки на аппарат дыхания. Все перечисленные последствия ЛГИ способствуют возникновению у больных одышки при физической нагрузке. В клинической практике наиболее доступным методом оценки ЛГИ является измерение показателя IC, которое может быть выполнено при помощи простого спирометра. Для IC показана очень высокая степень корреляции с одышкой и толерантностью больных ХОБЛ к физическим нагрузкам. Кроме того, показатель ЛГИ — индекс IC / TLC — является одним из наиболее сильных и независимых предикторов летальности больных ХОБЛ. Недавно показана возможность стабильного уменьшения ЛГИ и улучшения показателей одышки и физической работоспособности у больных ХОБЛ во время длительной регулярной терапии тиотропием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, April 2001: 1–100. Updated 2003. GOLD website (www.goldcopd.com).
2. ZuWallack R. Clinical interpretation of health-related quality of life outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. Rev.* 2002; 12 (83): 65–66.
3. O'Donnell D.E. Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD: is spirometry useful? *Chest* 2000; 117: 42S–47S.
4. Wolkove N., Dajczman E., Colacone A. et al. The relationship between pulmonary function and dyspnea in obstructive lung disease. *Chest* 1989; 96: 1247–1251.
5. Hay J.G., Stone P., Carter J. et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 659–664.

6. Shoup R., Dalsky G., Warner S. *et al.* Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1576–1580.
7. Belman M.J., Botnick W.C., Shin J.W. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 967–975.
8. O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 542–549.
9. Черняк А.В., Авдеев С.Н., Пащикова Т.Л., Айсанов З.Р. Бронходилатационный тест у больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология* 2003; 1: 50–56.
10. Macklem P.T. Hyperinflation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 129: 1–2.
11. Milic-Emili J. Dynamic pulmonary hyperinflation and intrinsic PEEP: consequences and management in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rec. Progr. Med.* 1990; 81: 733–737.
12. Similowski T., Derenne J.-P., Milic-Emili J. Respiratory mechanics during acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. Bronchodilators and corticosteroids. In: Derenne J.-P., Whitelaw W.A., Similowski T., eds. *Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease*. New York: Marcel Dekker; Inc., 1995. 23–46.
13. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Дыхательная недостаточность при хронической обструктивной болезни легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) *Хронические обструктивные болезни легких*. М.: ЗАО Изд-во "БИНОМ"; СПб.: Невский диалект; 1998. 249–275.
14. De Troyer A. Effect of hyperinflation on the diaphragm. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 708–712.
15. Similowski T., Yan S., Gauthier A.P. *et al.* Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 917–923.
16. Whitelaw W.A., Hajdo L.E., Wallace J.A. Relationships among pressure, tension, and shape of the diaphragm. *J. Appl. Physiol.* 1983; 62: 180–186.
17. Cassart M., Pettiaux N., Gevenois P.A. *et al.* Effect of chronic hyperinflation on diaphragm length and surface area. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 504–508.
18. Decramer M. Hyperinflation and respiratory muscle interaction. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 934–941.
19. O'Donnell D.E., Webb K.A. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1351–1357.
20. O'Donnell D.E., Bertley J.C., Chau L.L. *et al.* Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 109–115.
21. Diaz O., Villafranca C., Ghezzi H. *et al.* Breathing pattern and gas exchange at peak exercise in COPD patients with and without tidal flow limitation at rest. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 1120–1127.
22. O'Donnell D.E., D'Arsigny C., Fitzpatrick M., Webb K.A. Exercise hypercapnia in advanced chronic obstructive pulmonary disease: the role of lung hyperinflation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 663–668.
23. Brochard L. Intrinsic (or auto-) PEEP during controlled mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 1376–1378.
24. Haluszka J., Chartrand D.A., Grassino E., Milic-Emili J. Intrinsic PEEP and arterial PCO₂ in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 1194–1197.
25. Broseghini C., Brandolese R., Poggi R. *et al.* Respiratory mechanics during the first day of mechanical ventilation in patients with pulmonary edema and chronic airway obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 355–361.
26. Similowski T., Muir J.-P., Derenne J.-P. *Les bronchopneumopathies chroniques obstructives*. Paris: John Libbey Eurotext; 1999.
27. Fleury B., Murciano D., Talamo C. *et al.* Work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131: 822–827.
28. Pepe P.E., Marini J.J. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically-ventilated patients with airflow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 166–170.
29. Gibson G.J. Pulmonary hyperinflation: a clinical overview. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 2640–2649.
30. Davy H. *Researches, chemical and philosophical, chiefly concerning nitrous oxide, or dephlogisticated nitrous air, and its respiration*. London: Johnson; 1800.
31. Clausen J.L., Wanger J.S. For the Workshop participants. Consensus Statement on measurements of lung volumes in humans. ATS/NHLBI Consensus Document 12 Nov 03. Available at <http://www.thoracic.org/adobe/lungvolume.pdf>
32. Cala S.J., Kenyon C.M., Ferrigno G. *et al.* Chest wall and lung volume estimation by optical reflectance motion analysis. *J. Appl. Physiol.* 1996; 81: 2680–2689.
33. Brown R., Enright P., Leith D. Multiple-breath helium dilution measurements of lung volumes in adults. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 246–255.
34. Stanescu D.C., Rodenstein D., Cauberghs M. *et al.* Failure of body plethysmography in bronchial asthma. *J. Appl. Physiol.* 1982; 52: 939–948.
35. Yang S., Kaminski D., Sliwinski P. Reliability of inspiratory capacity for estimating end-expiratory lung volume changes during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 55–59.
36. Fairshier R.D. Airway hysteresis in normal subjects and individuals with chronic airflow obstruction. *J. Appl. Physiol.* 1985; 58: 1505–1510.
37. Tantucci C., Duguet A., Similowski T. *et al.* Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 799–804.
38. Duranti R., Filippelli M., Bianchi R. *et al.* Inspiratory capacity and decrease in lung hyperinflation with albuterol in COPD. *Chest* 2002; 122: 2009–2014.
39. Dolmage T.E., Goldstein R.S. Repeatability of inspiratory capacity during incremental exercise in patients with severe COPD. *Chest* 2002; 121: 708–714.
40. O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A. Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1557–1565.
41. Pellegrino R., Brusasco V. Lung hyperinflation and flow limitation in chronic airway obstruction. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 543–549.
42. Pellegrino R., Rodarte J.R., Brusasco V. Assessing the reversibility of airway obstruction. *Chest* 1998; 114: 1607–1612.
43. Haddcroft J., Calverley P.M.A. Alternative methods for assessing bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 713–720.
44. Murariu C., Ghezzi H., Milic-Emili J., Gauthier H. Exercise limitation in obstructive lung disease. *Chest* 1998; 114: 965–968.
45. Marin J.M., Carrizo S.J., Gascon M. *et al.* Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1395–1399.
46. Di Marco F., Milic-Emili J., Boveri B. *et al.* Effect of inhaled bronchodilators on inspiratory capacity and dyspnoea at rest in COPD. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 86–94.
47. Casanova C., Cote C., de Torres J.P. *et al.* The inspiratory to total lung capacity ratio predicts mortality in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* Articles in Press. Published on December 10, 2004 as doi:10.1164/rccm.200407-867OC. Available at <http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/reprint/200407-867OCv1>.
48. Martinez F.J., Montes de Oca M., Whyte R.I. *et al.* Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation and respiratory muscle function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1984–1990.

49. Chrystyn H., Mulley B.A., Peak M.D. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. Br. Med. J. 1988; 297: 1506–1510.
50. Celli B., ZuWallack R., Wang S., Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. Chest 2003; 124: 1743–1748.
51. O'Donnell D.E., Fluge T., Gerken F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. Eur. Respir. J. 2004; 23: 832–840.
52. Magnussen H. Exercise limitation in COPD: mechanisms, assessment and treatment. Eur. Respir. Rev. 2004; 14 (89): 35–39.

Поступила 20.12.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 615.281.035:616.24

Л.С.Страчунский, А.В.Веселов, В.А.Кречиков

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФТОРХИНОЛОНОВ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

НИИ антимикробной химиотерапии
Смоленской государственной медицинской академии

В настоящее время фторхинолоны являются одним из ведущих классов антимикробных препаратов, показания к применению которых постоянно расширяются. Когда появились первые хинолоны, никто не предполагал, что их ждет такое блестящее будущее — из небольшой группы препаратов, использовавшихся для лечения инфекций мочевыводящих путей (МВП), они превратились в один из ведущих классов антибиотиков, применяющихся для лечения самых различных инфекций, включая инфекции дыхательных путей.

Парадоксально, что в последнее время разработчики вновь вернулись к нефторированным соединениям, одним из представителей которых является гареноксацин, находящийся на 3-й фазе клинических исследований. Для простоты изложения в дальнейшем в статье мы будем использовать термин фторхинолоны для обозначения всех препаратов этого класса.

Эволюция фторхинолонов

Первыми представителями данного класса были налидиксовая кислота и ее производные, которые из-за узкого спектра активности и плохого проникновения в органы и ткани, за исключением мочевого пузыря, длительное время использовались только для лечения инфекций МВП.

Добавление атома фтора в молекулу позволило значительно повысить активность в отношении широкого спектра грамотрицательных микроорганизмов, некоторых грамположительных возбудителей (*Staphylococcus aureus*). Препараты 2-го поколения (табл. 1) характеризовались улучшенной фармакокинетикой, наличием форм как для перорального, так и для парентерального введения. "Золотым стандартом" фторхинолонов 2-го поколения стал ципрофлоксацин, который с большим успехом используется до настоящего времени для лечения многих инфекций.

К недостаткам этого поколения следует отнести низкую активность в отношении основных возбудителей респираторных инфекций: *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, а также анаэробов. Кроме того, в России частое применение дешевых генериков ципрофлоксацина, зачастую без учета показаний (например, для лечения внебольничных инфекций дыхательных путей), создает предпосылки для роста резистентности к нему.

Дальнейшие модификации химической структуры привели к разработке препаратов с улучшенной активностью в отношении грамположительных и внутриклеточных возбудителей без ухудшения активности против грамотрицательных микроорганизмов — т. н. фторхинолонов 3-го поколения. Основным представителем этой группы препаратов является левофлоксацин: разработка других препаратов (темафлоксацин, клинафлоксацин и др.) была приостановлена из-за развития тяжелых нежелательных реакций. Спарфлоксацин в мире практически не используется вследствие частого развития реакций фототоксичности и удлинения интервала QT.

Последующее изменение структуры, в частности добавление метокси-группы, привело к созданию препаратов с антианаэробной активностью — фторхинолонов 4-го поколения. Первым представителем этой группы, разрешенным к применению, стал моксифлоксацин. Вследствие высокой антипневмококковой активности действия на внутриклеточные возбудители респираторных инфекций фторхинолоны 3–4-го поколений называют "респираторными фторхинолонами". Их отличительной особенностью является действие на полирезистентные пневмококки¹.

¹ — Полирезистентные пневмококки — пневмококки, устойчивые к двум и более из следующих антибиотиков: пенициллин, цефалоспорины 2-го поколения, макролиды, тетрациклины, ко-тримоксазол.