

С.Н.Авдеев, В.А.Самойленко, Е.Л.Амелина, А.Г.Чучалин

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ ВЗРОСЛЫХ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

Муковисцидоз (МВ) является одним из наиболее часто встречающихся генетических заболеваний. Распространенность заболевания значительно варьирует: от 1 на 2000 новорожденных в Центральной Европе [54] до 1:12 000 в России [1,2]. В основе заболевания лежит мутация гена, расположенного на длинном плече 7-й хромосомы. Данный генетический дефект приводит к нарушению функции трансмембранного регулятора МВ-белка, обеспечивающего транспорт ионов хлора через апикальную мембрану эпителиоцитов. Вследствие этого дефекта происходит системное нарушение функции экзокринных желез — увеличивается вязкость секрета, развивается обструкция выводных протоков желез (рис.1). Основным и наиболее серьезным проявлением МВ является развитие патологического процесса в легких. Накопление густого и вязкого секрета, а также воспаление и отек слизистых приводят к обструкции малых дыхательных путей, развитию ателектазов и локальной гиперинфляции. Данные нарушения создают благоприятные условия для развития колонизации патогенными бактериями, развиваются обструктивный бронхобронхиолит, перибронхиальный фиброз, цилиндрические бронхоэктазы (рис.2) [35]. Заболевание, как правило, имеет прогрессирующее течение, приводя на поздних этапах своего развития

к развитию дыхательной недостаточности, легочной гипертензии и легочного сердца. Благодаря успехам медицины средняя продолжительность жизни больных МВ значительно выросла, и к 1996 г. достигла в США и Западной Европе 31 года [30,37]. В то же время с увеличением возраста больных отмечается нарастание числа осложнений заболевания, требующих интенсивной терапии, — пневмотораксов, кровотечений, ателектазов, острой дыхательной недостаточности [85].

Пневмоторакс

Наиболее частой причиной пневмотораксов при МВ является разрыв субплевральных булл. Спонтанные пневмотораксы довольно редко встречаются у детей, однако риск их развития увеличивается с возрастом: около 5—8 % всех подростков и взрослых больных МВ переносят это осложнение [35]. У мужчин пневмотораксы развиваются несколько чаще чем у женщин и частота развития пневмотораксов у больных МВ мужчин достигает 19% [72]. Спонтанный пневмоторакс может быть ассоциирован с плохим прогнозом: средняя продолжительность жизни после первого эпизода пневмоторакса составляет около 30 мес, госпитальная летальность от пневмоторакса — до 4%, а вероятность развития рецидивов осложнения — 50—70% [93]. Особо неблагоприятным осложнением является двусторонний пневмоторакс, летальность при нем достигает 25% [41].



Рис.1. Патолофизиологический "каскад" при МВ.

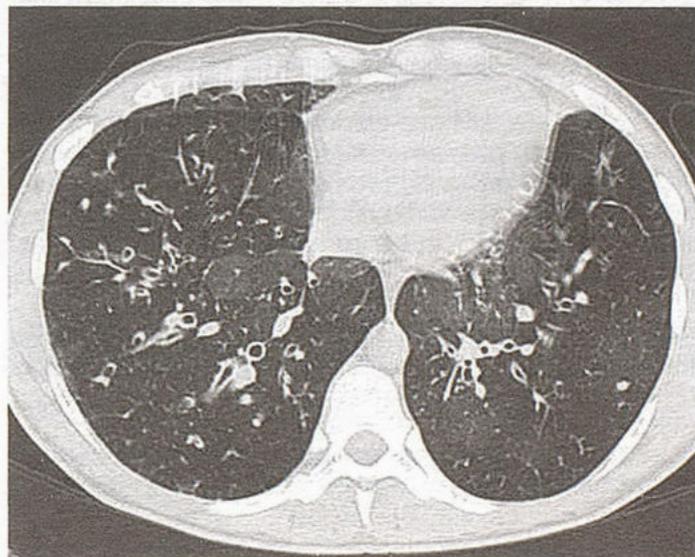


Рис.2.

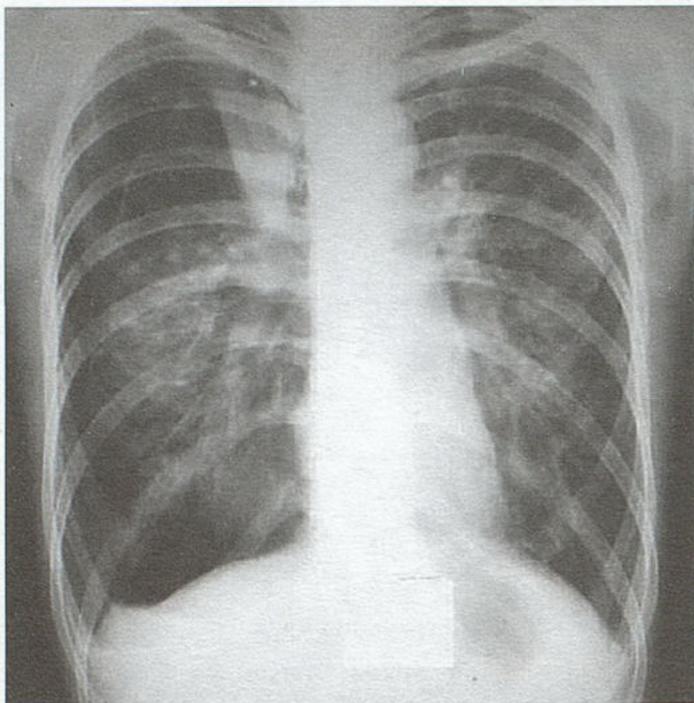


Рис.3.

Пневмоторакс должен быть заподозрен у больного с внезапным появлением болей в грудной клетке и нарастанием одышки. Рентгенография грудной клетки является основным и обязательным методом диагностики для подтверждения этого осложнения (рис.3). Клинические симптомы при пневмотораксе обычно неспецифичны: тахипноэ, тахикардия, цианоз, потливость, усиление кашля и др. При достаточных размерах пневмоторакса при аускультации выявляют одностороннее ослабление дыхания, при перкуссии — тимпанит. Газ в плевральной полости, а также болевые ощущения ограничивают жизненную емкость легких и дыхательные экскурсии грудной клетки, приводя к снижению эффективности кашля и постурального дренажа у больных МВ.

Каждый пациент при развитии пневмоторакса, даже при отсутствии симптомов или небольшом объеме пневмоторакса, должен быть госпитализирован в стационар. Всем без исключения больным, даже при нормальном газовом составе артериальной крови, должен быть назначен кислород, так как кислородотерапия позволяет ускорить в 3—4 раза [8] разрешение пневмоторакса. Пневмоторакс объемом менее 15%, как правило, не требует инвазивных вмешательств, проводится только наблюдение за больным как минимум в течение 24 ч. При большем объеме необходима установка дренажной трубки, соединенной с аспирационной системой. Однако в некоторых случаях при напряженном и длительном пневмотораксе (более 3 сут) необходимо воздержаться от немедленной активной аспирации, так как при быстром расправлении легких может развиваться отек легких [8]. В таких случаях рекомендована медленная самопроизвольная эвакуация газа через трубку под действием градиента давлений

внутри- и внеплевральной полости, чтобы обеспечить медленное расправление легкого [90].

При отсутствии эффекта от консервативных мероприятий в течение 5—7 дней [72], а также при повторном пневмотораксе проводятся более инвазивные вмешательства: плевродез, плеврэктомия, химический плевродез, прошивание или лазерная абляция субплевральных булл. Польза хирургических вмешательств у большинства больных превышает их возможный риск. В последнее время в связи с бурным развитием трансплантации во всем мире хирургические подходы значительно изменились. Если пациент рассматривается как потенциальный кандидат для трансплантации легких, то рекомендовано проведение ограниченного хирургического плевродеза (*limited abrasion surgical pleurodesis*), чтобы в дальнейшем было возможно выполнить диссекцию плевры при пересадке легких [64]. Если же больной считается неподходящим кандидатом для трансплантации, то более предпочтительным является проведение химического плевродеза при помощи талька (5 г), доксицилина (500 мг) или блеомицина (80 ЕД) [32,63]. Развитие торакоскопической техники позволяет в настоящее время проведение хирургического и химического плевродеза, прошивание и лазерокоагуляцию булл с минимальным риском для больного [90,18].

Легочное кровотечение

Кровохарканье является частым симптомом у взрослых больных МВ и обычно не требует специального лечения. Однако при массивном легочном кровотечении необходима экстренная помощь. Массивным принято считать кровотечение объемом более 240 мл/сут [35]. Частота возникновения массивного кровотечения у взрослых больных достигает 7% [47]. Массивное кровотечение может непосредственно угрожать жизни больного, не столько по причине нарушения системной гемодинамики, сколько по причине нарушения вентиляции: даже небольшой сгусток крови способен закупорить главный бронх и выключить из вентиляции все легкое. Основным источником кровотечения являются бронхиальные артерии [70]. В условиях хронического грануляционного воспалительного процесса происходят эрозия или разрыв расширенных бронхиальных сосудов, большое значение имеет протеолитическая деструкция стенки бронха и сосуда. Дополнительными факторами риска развития кровотечения могут быть дефицит витамина К вследствие мальабсорбции или заболеваний печени, лекарственно обусловленная дисфункция тромбоцитов, тромбоцитопения вследствие гиперспленизма [112].

Необходима срочная госпитализация больного в отделение интенсивной терапии, где проводится непрерывный мониторинг пульса и артериального давления, насыщения артериальной крови кислородом ($СаО_2$). Чаще всего легочное кровотечение ассоциировано с обострением воспалительного процесса в легких, поэтому пациентам всегда назначают внутривенную антибиотикотерапию. Исходно всем больным также назначают консервативную терапию, включающую покой,

положение пациента на стороне источника кровотечения (если установлен источник), седативные препараты, временное прекращение постуральных дренажей, отмену нестероидных противовоспалительных препаратов, при повышении протромбинового времени — назначение витамина К (5—10 мг). При нарушении гемодинамики проводят трансфузию растворов и компонентов крови, при нарастании дыхательной недостаточности — кислородотерапию или искусственную вентиляцию легких. Обсуждается возможность применения вазопрессина и десмопрессина, в одной работе показана эффективность вазопрессина, назначаемого внутривенно в виде болюса в дозе 20 ед. с последующим непрерывным введением со скоростью 0,2 ед./мин в течение 36 ч [10].

Как правило, эффективность консервативных мероприятий при массивном кровотечении невелика. По данным *Crocco и соавт.* [25], летальность больных при легочном кровотечении более 600 мл в течение 16 ч при консервативной терапии составляет около 78%, а при выполнении инвазивных процедур и хирургических вмешательств снижается до 23%. Во многих центрах поиск источника кровотечения начинают с проведения бронхоскопии. Ригидная бронхоскопия считается более предпочтительной по сравнению с фибробронхоскопией, так как позволяет увеличить визуальный обзор, эффективно выполнить эндобронхиальный туалет и удалить более крупные сгустки крови [70]. В то же время фибробронхоскопия может оказаться более адекватным пособием при локализации источника кровотечения в верхних долях легких, возможна комбинация двух бронхоскопических методов: фибробронхоскоп проводят через канал ригидного бронхоскопа [31]. Источник кровотечения при бронхоскопии выявляют в 86% случаев при продолжающемся кровотечении и в 52% после прекращения кровотечения [78]. Во время бронхоскопии возможно проведение интубации главного бронха непораженного легкого для предотвращения аспирации крови и обеспечения вентиляции. В экстренных ситуациях проводят тампонаду главного бронха пораженной стороны катетером с баллончиком типа Фогарти, выполняют эндобронхиальные инстиляции раствором адреналина через ирригационный катетер [95]. Эффективной процедурой является лаваж кровоточащего сегмента холодным физиологическим раствором [23], растворами фибриногена или тромбина [102].

Наиболее эффективным методом терапии при массивном кровотечении считается **резекция кровоточащего сегмента легких** [108]. Однако выполнение оперативного вмешательства часто невозможно у больного МВ, так как кровотечение развивается на фоне значительного ограничения вентиляционного резерва. Если прогнозируемый объем форсированного выдоха за 1 с (ОФV₁) после операции составит менее 800 мл, операции не проводят. В редких случаях препятствием для хирургических операций может стать нарушение системы свертывания.

Одним из современных эффективных методов диагностики и лечения легочного кровотечения является **селективная ангиография** с последующей эмбо-

лизацией бронхиальных артерий [94]. Данная процедура проводится только во время кровотечения или не позже, чем через 6—12 ч после остановки кровотечения [108]. Успешная остановка кровотечения при эмболизации может достигать 77—95% [56,98,110], поэтому в некоторых центрах при легочном кровотечении данный метод рассматривается как начальный метод диагностики и лечения [47]. Бронхоскопия обычно обладает большей диагностической ценностью для выявления источника кровотечения, чем ангиография (55%) [88]. Однако при МВ, когда на фоне хронического воспалительного процесса в легких происходит дилатация легочных артерий, диагностическая чувствительность ангиографии довольно высока. Показаниями к ангиографии и эмболизации являются 1) эпизод кровотечения объемом более 300 мл с сопутствующим ежедневным кровохарканьем; 2) три и более эпизода кровотечения объемом более 100 мл в течение недели с сопутствующим ежедневным кровохарканьем; 3) хроническое нарастающее кровохарканье, нарушающее обычный жизненный режим; 4) кровохарканье, препятствующее проведению постурального дренажа и домашней терапии [22].

В качестве материалов для эмболизации применяют *Gelfoam* (желатиновую губку), *Ivalon* (поливинилалкоголь) [99,100]. С данной процедурой могут быть связаны серьезные осложнения, такие как повреждение спинного мозга, инфаркты легких, расслоение артерий, поэтому эмболизация должна проводиться в крупных центрах, где интервенционные радиологи имеют достаточный опыт. Реканализация сосуда и рецидив кровотечения могут осложнять до 20—55% всех ангиографических вмешательств [56,70]. В исследовании *Brinson и соавт.* эффективность одной процедуры эмболизации у больных МВ составила 75%, двух вмешательств — 89%, трех вмешательств — 93%, а рецидив кровотечений составил 46% со средним временем повторного кровотечения 12 мес [12].

Ателектаз

Довольно частым осложнением МВ является сегментарный ателектаз, реже встречаются коллапс доли легкого или даже всего легкого. Основной причиной развития ателектазов является обтурация крупных бронхов слизистыми пробками, часто такие пробки имеют вид плотных слепков бронхов (подобный синдром может обозначаться как фибринозный, “пластический”, псевдомембранозный бронхит) [51]. Причиной образования слизистых пробок может также быть сопутствующий аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) [47]. Ателектаз доли легкого является серьезной проблемой, так как существенно ухудшает газовый состав артериальной крови и клиническое состояние пациента.

Основной терапией является активная физиотерапия, антибиотикотерапия. Некоторые авторы также рекомендуют назначать глюкокортикостероиды (что оправдано при АБЛА), СРАР-терапию и дыхание с перемежающимся положительным давлением [47]. Если консервативная терапия не приносит эффекта, то проводится фибробронхоскопия. Во время фибробронхоскопии

проводят отсасывание секрета, удаление слизистых пробок, при обильном вязком секрете необходимо промывание теплым физиологическим раствором (ограниченный лаваж) или 10% раствором N-ацетилцистеина [29]. Эффективность бронхоскопических процедур при ателектазе достигает 85% [106].

В некоторых случаях из-за низкого комплаенса и высокого критического давления открытия спавшихся альвеол проведение отсасывания и лаважа не приводит к расправлению ателектаза. При длительном существовании ателектаза опасность развития инфекционных осложнений значительно возрастает, поэтому всегда необходимо стремиться к полному расправлению спавшегося участка легкого. В качестве методов терапии рефрактерного ателектаза было предложено несколько методов, также осуществляемых при проведении бронхоскопии. Одним из таких методов является интрабронхиальная вентиляция с положительным давлением около 20 см вод.ст. после предварительной окклюзии бронха пораженного региона [44]. Однако, несмотря на достаточную эффективность, метод довольно сложный и дорогостоящий. Другим, более простым методом, направленным на преодоление критического давления открытия, является метод селективной интрабронхиальной инсuffляции воздуха [96,101]. В основе метода лежит последовательная окклюзия каждого сегментарного бронха спавшегося легкого или доли с последующим, контролируемым по манометру, вдуванием воздуха через канал бронхоскопа под давлением около 30 см вод.ст. Полная реэкспансия рефрактерных ателектазов наблюдается почти в 85%, в некоторых случаях могут потребоваться повторные процедуры (при этом давление инсuffляции повышают еще на 10 см вод.ст.), метод безопасен, побочные эффекты практически отсутствуют [43].

Как правило, практически сразу после расправления ателектаза происходит значительное улучшение газового состава артериальной крови и уменьшение альвеоло-артериального градиента по O_2 [101]. После разрешения ателектаза активная физиотерапия должна быть продолжена, так как бронхоскопия не устраняет причины, приведшей к развитию ателектаза.

Острая дыхательная недостаточность

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) является одной из основных причин смерти больных МВ [47]. Как правило, ОДН возникает на фоне уже существующей хронической дыхательной недостаточности (ХДН), при развитии выраженных морфофункциональных изменений легких — снижении $ОФВ_1$ менее 0,8—1 л. Эту форму дыхательной недостаточности часто обозначают как острую декомпенсацию ХДН (*acute decompensation of chronic respiratory failure*) [6], или острую дыхательную недостаточность на фоне хронической (*acute-on-chronic respiratory failure*) [76]. Наиболее частыми преципитирующими факторами развития ОДН являются бактериальные и вирусные инфекции трахеобронхиального дерева, реже — пневмония, ателектаз, пневмоторакс, аритмии, электролитные нарушения, ятрогенные причины (неконтролируемая

кислородотерапия, назначение седативных препаратов, хирургические вмешательства). Основными патофизиологическими механизмами при ОДН являются выраженные нарушения клиренса бронхиального секрета, повышение резистентности дыхательных путей, вентиляционно-перфузионный дисбаланс, нарушение центрального инспираторного драйва, динамическая гиперинфляция с созданием “внутреннего” положительного давления в конце выдоха (ауто-ПДКВ), слабость и/или утомление дыхательной мускулатуры, легочная гипертензия, нарушение транспорта кислорода. Все эти нарушения могут присутствовать в разнообразных сочетаниях и степенях выраженности.

Клинические проявления при ОДН в немалой степени зависят от преципитирующего фактора (бронхиальная инфекция, пневмония, пневмоторакс), хотя в общем симптомы часто сходные и отражают присутствие гипоксемии (центральный цианоз, тахикардия, нарушение сознания), гиперкапнии (потливость, хлопающий тремор рук, бессонница, утренние головные боли, спутанность сознания вплоть до комы), дисфункции дыхательной мускулатуры (диспноэ, тахипноэ, участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры — напряжение *mm. scaleni*, альтернирующий ритм дыхания и абдоминальный парадокс — инспираторное втяжение верхнего отдела брюшной стенки), легочного сердца (набухание шейных вен, периферические отеки, гепатомегалия). Очень чувствительным и доступным клиническим признаком, отражающим тяжесть дыхательной недостаточности у больных МВ, является частота спонтанного дыхания больного, которая имеет высокую корреляционную связь с уровнем обструкции дыхательных путей, гиперинфляцией легких, артериальной оксигенацией и торакоабдоминальной дискоординацией [15]. Более точной о тяжести ОДН является информация, получаемая при исследовании газового состава артериальной крови: парциальное напряжение кислорода (p_aO_2) обычно меньше 55 мм рт.ст., парциальное напряжение углекислого газа (p_aCO_2) более 45—50 мм рт.ст. Ценным показателем, отражающим скорость развития дыхательной недостаточности, является рН артериальной крови, при ОДН, как правило, рН меньше 7,35.

Основными подходами к терапии ОДН при МВ является устранение причины обострения (антибиотикотерапия, разрешение пневмоторакса, ателектаза, терапия нарушений ритма и др.), мукоактивная терапия, мобилизация и удаление бронхиального секрета, бронхорасширяющая терапия, коррекция нарушений газообмена, респираторная поддержка.

Антибиотикотерапия

Всем пациентам с обострением МВ внутривенно назначаются антибиотики в течение 14—21 дня. Как правило, назначается комбинация антибактериальных препаратов, состоящая из аминогликозидного и β -лактамного антибиотиков, активных против *P.aeruginosa*. Комбинация препаратов необходима для снижения скорости развития резистентности возбудителей к антибиотикам [80]. Обычно используемые препараты

Т а б л и ц а

Антибиотики, используемые при обострениях бронхо-легочных инфекций у больных муковисцидозом [113]

Микроорганизм	Антибактериальный препарат	Доза (мг/кг/сут)	Кратность введения
Перорально			
<i>Staphylococcus aureus</i>	Диклоксациллин	25—50	4
	Цефалексин	50	4
	Клиндамицин	20	3—4
<i>Haemophilus influenzae</i>	Амоксициллин-клавуланат	40	3
	Амоксициллин	50—100	3
	Триметоприм-сульфаметоксазон	20	2—4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин	15—30	2—3
Внутривенно			
<i>S. aureus</i>	Диклоксациллин	25—30	4
	Цефалексин	100	4
	Клиндамицин	20	4
	Ванкомицин	40	4
<i>P. aeruginosa</i>	Тобрамицин	8—20	1—3
	Амикацин	15—30	2—3
	Нетилмицин	6—12	2—3
	Карбенициллин	400	4
	Тикарциллин	400	4
	Пиперациллин	300	4
	Тикарциллин-клавуланат	400	4
	Имипенем-циластатин	45—90	3—4
	Цефтазидим	150	3
	Азтреонам	150	4
Ингаляционно			
<i>Burkholderia cepacia</i>	Хлорамфеникол	50—100	4
	Триметоприм-сульфаметоксазон	20	4

и адекватные дозы представлены в таблице. Выбор антибиотиков для больных МВ основывается на данных бактериологического исследования мокроты и изучения чувствительности микроорганизмов к препаратам. Хотя мокрота из-за орофарингеальной контаминации не всегда точно отражает микробный пейзаж нижних дыхательных путей, специфичность исследования мокроты для выявления *P. aeruginosa* достаточна высока [80]. При отсутствии эффекта от начальной эмпирической антибиотикотерапии и отрицательных результатах посева мокроты для идентификации возбудителя может потребоваться проведение бронхоскопии с забором секрета из нижних дыхательных путей. Ответ на терапию антибиотиками расценивается как положительный, если отмечается нарастание показателей функции внешнего дыхания (ФВД), снижение плотности возбудителей в мокроте, улучшение общего состояния больного [82].

Как дополнение к внутривенной антибиотикотерапии при обострении бронхолегочного процесса при

МВ возможно назначение ингаляционных антибактериальных препаратов. В ряде исследований продемонстрировано, что сочетание ингаляционного и внутривенного путей введения антибиотиков позволяет чаще добиться эрадикации *P. aeruginosa* из мокроты, однако данный эффект довольно непродолжителен (1—2 мес) [89,100].

Особую тревогу вызывает колонизация и инфекция дыхательных путей *Burkholderia cepacia*. Во многих странах в течение последнего 10-летия отмечен стремительный рост инфицирования больных МВ этим патогеном [39]. Данный микроорганизм резистентен практически ко всем известным на сегодняшний день антибиотикам, известны случаи фульминантного течения пневмоний у больных МВ, вызванных *B. cepacia*, приводящего к летальному исходу. Кроме того, инфицирование *B. cepacia* существенно ухудшает выживаемость пациентов МВ [17]. Наибольшую активность к *B. cepacia in vitro* имеют триметоприм, хлорамфеникол, пипероциллин, ципрофлоксацин. Недавно также показана возможность использования меропенема при инфекции *B. cepacia* [17].

Мукоактивная терапия, мобилизация и удаление секрета

При обострении МВ наблюдается повышение гнойности мокроты, ухудшение ее вязкоэластических свойств, нарушение клиренса и отделения секрета, что приводит к повышению обструкции дыхательных путей. Терапия, направленная на мобилизацию и удаление секрета, обычно состоит из мукоактивных препаратов и физиотерапевтических процедур. Задачей мукоактивной терапии являются улучшение реологических свойств мокроты, снижение ее вязкости и повышение ее клиренса. К основным мукоактивным препаратам, применяющимся при МВ, относятся N-ацетилцистеин, амброксол, ДНКаза, гипертонические растворы.

N-ацетилцистеин (флиумуцил, АЦЦ, мукосолвин) разрушает 3-мерную организованную сеть мокроты за счет деполимеризации дисульфидных связей, кроме того, препарат дает антиоксидантный [50] и противовоспалительный эффект [81]. Препарат наиболее эффективен при ингаляционном введении, обычно его назначают по 300—400 мг 2—3 раза в сутки. Однако необходимо помнить, что при аэрозольном назначении N-ацетилцистеина возможно развитие бронхоспазма, кроме того, препарат может оказывать прямое провоспалительное действие на слизистую бронхов, так как раствор имеет очень низкий рН — около 2,2 [86]. **Амброксол** (ласальван) относится к мукорегуляторам, основными механизмами его действия являются нормализация соотношения кислых и нейтральных сиало-муцинов в мокроте, стимуляция продукции сурфактанта альвеолоцитами 2-го типа, усиление мукоцилиарного транспорта. Препарат также более эффективен при ингаляционном пути введения, средняя доза около 30 мг 3 раза в сутки. Возможно комбинированное назначение N-ацетилцистеина и амброксола, при этом один из препаратов вводится ингаляционно, а другой — перорально.

Одним из самых перспективных на сегодняшний день муколитических препаратов является рекомбинантная дезоксирибонуклеаза — **ДНККаза** (пульмозим). Действие препарата основано на деполимеризации ДНК — продукта дезинтеграции нейтрофилов мокроты, играющего важную роль в формировании 3-мерной “сети” муцинового геля [3]. К настоящему времени проведены три фазы клинических испытаний препарата, показавших его безопасность, способность улучшать показатели ФВД, диспноэ, качество жизни, а также уменьшать число инфекционных обострений заболевания, число дней внутривенной антибиотикотерапии и госпитализации [49]. Однако все исследования проводились у стабильных больных МВ, на сегодняшний день известно всего одно наблюдение использования ДНКказы при обострении МВ [110], где была показана хорошая переносимость препарата, вопрос о его эффективности при обострении МВ остается открытым. Обычно препарат назначается в дозе 2,5 мг 1—2 раза в день в виде ингаляции через небулайзер, возможно при обострении заболевания может потребоваться большая доза, хорошая переносимость препарата наблюдается при увеличении дозы до 20 мг [49].

Еще одним “немуколитическим” подходом к улучшению реологии мокроты является ингаляционное применение **гипертонических растворов** — солевых и декстранов [53]. Эффект препаратов основан на стимуляции секреции воды в дыхательных путях, повышении гидратации мокроты и уменьшении молекулярных связей между макромолекулами слизи. Доказано повышение экспекторации мокроты при применении 6% солевого раствора при МВ, однако, несмотря на дешевизну и доступность данного препарата, существуют опасения, что гипертонический солевой раствор может инактивировать один из гуморальных факторов защиты — β -дефензины [86].

Назначение мукоактивных препаратов недостаточно для улучшения клиренса мокроты. Пациенты, имеющие ОФВ₁ менее 25%, как правило, не способны адекватно экспекторировать мокроту, даже если при помощи медикаментозной терапии достигнуто улучшение ее вязкостно-эластических свойств. Поэтому необходимо применять **физиотерапевтические методы**, направленные на мобилизацию и удаление мокроты. Показана эффективность физиотерапевтических методов при обострении легочного процесса у больных МВ [65]. Традиционным методом физиотерапии является постуральный дренаж с перкуссией и вибрацией грудной клетки. Процедура проводится не менее 2—3 раз в сутки. Однако метод довольно трудоемкий, дорогой, требует много времени и, кроме того, может провоцировать бронхоспазм и ухудшение респираторных функций (транзиторная гипоксемия, снижение ОФВ₁, повышение функциональной остаточной емкости — ФОЕ), что особенно неблагоприятно для больного с дыхательной недостаточностью [77]. Альтернативой традиционному постуральному дренажу является недавно предложенный метод высокочастотных компрессий (осцилляций) грудной клетки. Высокочастотные колебания создаются в надувном “жилете”, соединенном

с системой, осуществляющей пульсирующую подачу воздуха с частотой 5—22 Hz (*AIRapy Vest*®) [106]. Данная процедура у больных с обострением МВ оказалась не менее эффективной, чем постуральный дренаж, но является более простым и удобным методом [5] и, возможно, наиболее эффективным пособием по улучшению клиренса секрета у больных с выраженными нарушениями респираторных функций [86].

Сохраняют свое значение методы **кашлевой техники**. Обычно используется форсированная экспираторная техника (*huff coughing*) — 1—2 форсированных выдоха от исходно низких легочных объемов с последующей релаксацией и контролируемым дыханием. Такой маневр исключает динамический коллапс дыхательных путей, бронхоконстрикцию и утомление больного [77]. При ОДН из-за выраженной одышки и слабости больные, как правило, не в состоянии использовать индивидуальные методы физиотерапии: флаттер, РЕР-маску (РЕР- *positive expiratory pressure* — положительное давление в фазу выдоха). В этой ситуации возможно проведение терапии постоянным положительным давлением в дыхательных путях (*continuous positive airway pressure* — СРАР), которая сохраняет все положительные эффекты РЕР-маски и предлагает дополнительные преимущества.

Бронходилататоры

При обострении МВ наблюдается нарастание обструкции дыхательных путей, повышение резистивной нагрузки на аппарат дыхания и работы дыхания, тяжести диспноэ. И хотя бронходилататоры рассматриваются как обычный вид терапии обострения бронхолегочного процесса при МВ взрослых до сих пор не существует общепринятых рекомендаций по выбору препаратов, пути введения, адекватной дозы, рациональной комбинации препаратов [24].

Наиболее часто используемыми бронходилататорами при МВ являются β_2 -агонисты и антихолинэргики. Показана примерно одинаковая эффективность препаратов этих классов при МВ, причем ответ на симпатомиметики более выражен у больных с сопутствующей гиперреактивностью дыхательных путей, а на антихолинэргики — у пациентов с отрицательными результатами бронхопровокационных проб и повышенным вагусным тонусом [103]. При обострении бронхолегочного процесса, а тем более при ОДН исследования по оценке гиперреактивности и вагусного тонуса невозможны, поэтому терапия подбирается эмпирически.

Преимуществами **β_2 -агонистов** являются быстрое начало действия, наличие стимулирующего эффекта на мукоцилиарный транспорт [111]. Среди препаратов β_2 -агонистов при МВ наиболее хорошо изучены салбутамол (вентолин) и тербуталин (бриканил). Препараты назначаются внутривенно и ингаляционно. Предпочтительной ингаляционной техникой является использование небулайзера: не требуется выполнения форсированных инспираторных маневров, обеспечивается хорошая координация вдоха больного с высвобождением препарата, достигается более высокая депозиция лекарственного вещества в дыхательных пу-

тях [71]. Кроме того, более длительная ингаляция при использовании небулайзера (около 10—12 мин) гарантирует большую эффективность препарата, так как успешнее преодолевается барьер, создаваемый мокротой между лекарственным веществом и рецепторами [24]. Однократная доза сальбутамола для небулизации 2,5—5 мг, тербуталина 5—10 мг, кратность ингаляций 4—6 раз в сутки, ингаляции проводятся до проведения физиотерапевтических процедур. В одном из исследований показано, что при обострении МВ внутривенное назначение β_2 -агонистов может быть более предпочтительно, чем ингаляции: при сравнении двух способов назначения тербуталина более быстрое улучшение функциональных показателей ФВД было отмечено при внутривенном введении препарата [36]. Данный феномен может быть объяснен тем, что ретенция секрета затрудняет доступ ингалируемого препарата в дыхательные пути, в то время как этот фактор не влияет на распределение парентеральной формы. Средние дозы внутривенных сальбутамола и тербуталина: по 0,5 мг каждые 4—6 ч. Внутривенная терапия может использоваться как начальная терапия при обострении МВ, затем по мере эвакуации вязкого бронхиального секрета должна быть использована агрессивная ингаляционная терапия [26].

Единственным доступным **антихолинэргическим** препаратом для небулизации на сегодняшний день остается ипратропиум бромида (атровент). Достоинствами препарата являются безопасность, минимальное число побочных эффектов, продолжительное действие, уменьшение продукции бронхиального секрета без изменения его вязкостных свойств. Эффективность антихолинэргических препаратов может возрастать по мере увеличения возраста больного [26]. Обычная ингаляционная доза при назначении препарата через небулайзер 250—500 мг каждые 6—8 часов.

Данные о преимуществах **комбинации β_2 -агонистов и антихолинэргиков** при обострении МВ на сегодняшний день довольно противоречивы. В одной из работ получены результаты о большей эффективности комбинации 250 мг ипратропиума и 5 мг тербуталина, чем каждый из препаратов в отдельности. Также только при комбинированной терапии было достигнуто снижение функциональной остаточной емкости и остаточного объема [87].

При обострении МВ по-прежнему сохраняет свое значение **теофиллин**. Кроме бронхорасширяющего действия, препарат оказывает положительное влияние на мукоцилиарный клиренс [21]; уменьшает проявления утомления дыхательной мускулатуры [104], снижает сосудистое сопротивление в малом круге кровообращения [59], обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным действием [69]. У больных МВ теофиллин способен значительно повысить сатурацию артериальной крови во время сна, однако может нарушить архитектуру сна [7]. При использовании теофиллина необходимо помнить о том, что препарат имеет очень узкий терапевтический интервал, т.е. токсические эффекты (дисфункции ЖКТ, центральной нервной системы, судороги, аритмии) ассоциированы

с концентрацией препарата, ненамного превышающей терапевтические концентрации. У больных МВ печеночный клиренс теофиллина значительно увеличен [52], поэтому может потребоваться большие дозы и кратность введения препарата. Некоторые препараты, например, ципрофлоксацин, циметидин, верапамил, способны снизить клиренс теофиллина. Эффективной считается доза теофиллина, при которой его сывороточная концентрация находится в пределах 10—15 мкг/мл. В целом теофиллин чаще применяется в ситуациях, когда пациенты имеют неадекватный ответ на другие виды бронходилататорной терапии [80].

Глюкокортикостероиды (ГКС) назначаются больным с МВ с при наличии бронхиальной гиперреактивности, аллергического бронхолегочного аспергиллеза, деструктивных воспалительных процессах и быстро прогрессирующем снижении ОФВ₁ [24,28]. Значение ГКС при обострении МВ пока не определено. ГКС оказывают выраженный эффект на воспалительный процесс в дыхательных путях, уменьшают продукцию бронхиального секрета, потенцируют действие β_2 -агонистов [62]. Сдержанное отношение к ГКС объясняется возможностью развития побочных эффектов (задержка жидкости и натрия, желудочные кровотечения, гипокалиемия, острая стероидная миопатия). Однако ввиду кратковременного применения стероидов данные побочные явления регистрируются нечасто. При обострении МВ ГКС чаще всего назначаются внутривенно, используются стандартные дозы: 0,5—0,75 мг метилпреднизолона или 1,5—2,5 мг гидрокортизона каждые 6—8 ч. Некоторые авторы предлагают при обострении МВ назначение ГКС при помощи небулайзера, используется будесонид (пульмикорт) по 1 г два раза в сутки [24].

Кислородотерапия

Кислородотерапия является важнейшим методом терапии ОДН, так как гипоксемия оказывает повреждающее действие на центральную нервную систему, провоцирует развитие опасных аритмий и является потенциально жизнеугрожающим состоянием [4]. Основными механизмами развития гипоксемии при МВ, как и при других обструктивных заболеваниях легких, является нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений и в меньшей степени гиповентиляция [60], поэтому гипоксемия обычно довольно легко корригируется кислородотерапией с небольшими потоками (1—3 л/мин). Кислородотерапия, кроме нормализации кислородного транспорта, замедляет частоту дыхания, уменьшает диспноэ [107]. У больных МВ показан положительный эффект терапии кислородом на толерантность к физическим нагрузкам [57].

Для низкотоочной кислородотерапии чаще всего используются носовые канюли и маска Вентури. Носовые канюли являются наиболее удобным для пациента и недорогим средством доставки кислорода. Канюли позволяют создавать кислородно-воздушную смесь с содержанием кислорода (FiO₂) до 24—40% при потоке 1—5 л/мин. Носовые канюли имеют преимущество при развитии альвеолярной гиповентиляции, так как

при уменьшении дыхательного объема и минутной вентиляции происходит повышение FiO_2 , что препятствует развитию гипоксемии. Достоинствами маски Вентури является способность обеспечения довольно точных значений FiO_2 , не зависящих от минутной вентиляции и инспираторного потока. "Фиксация" FiO_2 позволяет добиться относительной безопасности кислородотерапии при ограниченных возможностях мониторинга параметров рН и p_aCO_2 . Недостатками маски является плохое увлажнение кислородно-воздушной смеси и ее "обременительность" [92].

Задачами кислородотерапии является достижение значений $p_aO_2 > 60$ мм рт.ст., $SaO_2 > 90\%$, содержания кислорода в артериальной крови ($CaO_2 > 18$ vol%. При ОДН на фоне МВ практически всегда присутствует гиперкапния, при проведении оксигенотерапии возникает опасность дальнейшего усугубления гиперкапнии и респираторного ацидоза, что может привести к нарушению сознания, вплоть до комы. Поэтому не следует стремиться к "нормализации" p_aO_2 , считается оптимальным поддержание p_aO_2 в пределах 60—65 мм рт.ст., а SaO_2 — 90—92%. Благодаря синусовидной форме кривой диссоциации оксигемоглобина, повышение p_aO_2 более 60 мм рт.ст. приводит лишь к незначительному увеличению SaO_2 и CaO_2 (1—2 vol%). Оценка газового состава артериальной крови требуется при начальном подборе режима кислородотерапии и по мере изменения состояния пациента. Достаточно ценным, удобным и неинвазивным методом контроля кислородотерапии является пульсоксиметрия.

В тех случаях, когда для коррекции гипоксемии требуется значительное повышение потока O_2 , следует искать дополнительный патологический процесс (пневмонию, аспирацию, острый ателектаз доли легкого, баротравму). При необходимости создания FiO_2 более 40% обычно используют маски с расходным мешком (маски с возвратным дыханием). При плотной подгонке маски к лицу FiO_2 может достигать 90%, однако плотное крепление малокомфортно и плохо переносится пациентами [92].

Как всякое лекарство назначение кислорода требует четкого соблюдения правильного дозирования, так как кислород небезопасен и может привести к развитию большого числа побочных эффектов (нарушение мукоцилиарного клиренса, образование абсорбционных ателектазов, снижение сердечного выброса, системная вазоконстрикция). Считается, что длительность кислородотерапии при FiO_2 более 60% не должна превышать 48 ч [16].

При рефрактерной гипоксемии ($p_aO_2 < 60$ мм рт.ст. при $FiO_2 > 60\%$) или, если коррекция гипоксемии не может быть достигнута без нарастания гиперкапнии (более 10 мм рт.ст.) и респираторного ацидоза (более 0,1), рассматривается вопрос о респираторной поддержке (вентиляция легких).

CPAP-терапия

Терапия постоянным положительным давлением в дыхательных путях (*continuous positive airway pressure* — CPAP) проводится при помощи герметичной

носовой маски (реже лицевой маски) и генератора воздушного потока, в качестве которого выступает респиратор. Несмотря на внешнее сходство с вентиляцией легких, многие авторы не относят режим CPAP к режимам вентиляции, так как CPAP не отвечает определению вентиляции: полное замещение или усиление неэффективной вентиляции большого [11]. В основе метода CPAP лежит создание положительного давления в фазы вдоха и выдоха у спонтанно дышащего больного. CPAP по своему значению тождествен положительному давлению в фазу выдоха (*positive expiratory pressure* — PEP) или положительному давлению в конце выдоха (*positive end-expiratory pressure* — PEEP). Отличием CPAP и PEEP является создание давления на вдохе и выдохе при CPAP и только на выдохе при PEEP.

CPAP находит применение в качестве самостоятельного метода у больных с синдромом ночного апноэ сна, рестриктивными заболеваниями грудной клетки, отеком легких, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [38]. Гораздо раньше CPAP-терапия получила свое признание у больных с рестриктивными заболеваниями грудной клетки и легких, доказанными эффектами CPAP является предотвращение и расправление ателектазов, повышение легочных объемов, уменьшение вентиляционно-перфузионных дисбаланса и внутрилегочного шунтового кровотока, повышение оксигенации, комплайенса легких, перераспределение жидкости в ткани легких [73].

При обструктивных заболеваниях легких CPAP начали применять сравнительно недавно. Положительные физиологические эффекты CPAP здесь существенно различаются по сравнению с рестриктивными заболеваниями, основное значение имеют эффекты CPAP на работу дыхания, преждевременное экспираторное закрытие дыхательных путей (ЭЗДП) и на клиренс мокроты.

При выраженной обструкции дыхательных путей время выдоха становится недостаточным для полной эвакуации дыхательного объема, происходит "накопление" дополнительного объема над ФОЕ, и создание "внутреннего" конечно-экспираторного положительного давления — аутоПДКВ, неблагоприятными последствиями которого могут быть баротравма, снижение сердечного выброса [9]. Кроме того, присутствие аутоПДКВ повышает работу дыхания, так как для создания потока в дыхательных путях и инициации вдоха пациент должен преодолеть "пороговый" уровень давления, равный ауто-ПДКВ [86]. В ряде работ было показано, что CPAP, примерно равный измеренному уровню ауто-ПДКВ, помогает устранить этот градиент давления и значительно уменьшить работу дыхания и диспноэ [74].

Важным механизмом данного метода, имеющим особое значение при МВ, является способность CPAP (PEP) усиливать клиренс секрета. Повышение мобилизации секрета из периферических дыхательных путей объясняется повышением коллатеральной вентиляции между вентилируемыми и ателектазированными альвеолами, созданием давления за областью обструкции

и его “выталкиванием” секрета в более центральные дыхательные пути (*a kick from behind*) [33]. И наконец, еще один физиологический эффект СРАР — предотвращение преждевременного ЭЗДП, так как этот фактор играет существенную роль в механизме развития диспное, а и также затрудняет удаление бронхиального секрета [66].

Положительное действие СРАР доказано у больных МВ во время сна: значительно повышалась средняя сатурация в ночное время и снижался индекс расстройств сна, особенно в фазу быстрого сна [83]. СРАР-терапия у больных МВ оказывает также благоприятное действие при физической нагрузке: происходит снижение работы дыхания, уменьшение диспное, потребления кислорода, трансдиафрагмального давления, повышение физической работоспособности, причем преимущества СРАР-терапии увеличиваются по мере тяжести заболевания [45].

Как правило, величина СРАР для больных с МВ устанавливается в пределах 4—8 см вод.ст. Одновременно, через порт маски подается поток кислорода, необходимый для поддержания SaO_2 в пределах 90—92%. Длительность СРАР-терапии может значительно варьировать в зависимости от тяжести больного: от 4 до 20 ч в сутки.

Респираторная поддержка

Общепринятыми показаниями к вентиляции легких являются тяжелые нарушения газообмена (респираторный ацидоз, рефрактерная гипоксемия), остановка или угроза остановки дыхания, чрезмерное увеличение работы дыхания, утомление дыхательной мускулатуры, нарушение сознания [91].

Однако решение о проведении респираторной поддержки у больных с МВ должно учитывать также причину ОДН и общее состояние системы дыхания больного. Так как ОДН чаще всего развивается на фоне терминальных стадий заболевания и непосредственной причиной смерти больных МВ является прогрессирующая дыхательная недостаточность с развитием легочного сердца или без него, то проведение вентиляции легких может всего лишь растянуть во времени процесс “умирания” больного [47]. С другой стороны, если состояние больного до развития ОДН не расценивалось как терминальное и причина ОДН потенциально разрешима (инфекция, травма, хирургическая операция и др.) или есть надежда на более радикальное лечение легочного процесса — трансплантацию легких, то респираторная поддержка является оправданным и жизнеспасующим мероприятием.

Вентиляция легких не является методом лечения, а позволяет только выиграть время, во время которого будет достигнуто разрешение причины ОДН [98]. Традиционно вентиляция легких проводится через искусственные дыхательные пути — интубационную или трахеостомическую трубку. Такой “инвазивный” подход связан с угрозой развития таких осложнений, как нозокомальные инфекции (пневмонии, синуситы, сепсис), механические повреждения гортани и трахеи (изъязвления, отек, кровотечения), баротравмы (пнев-

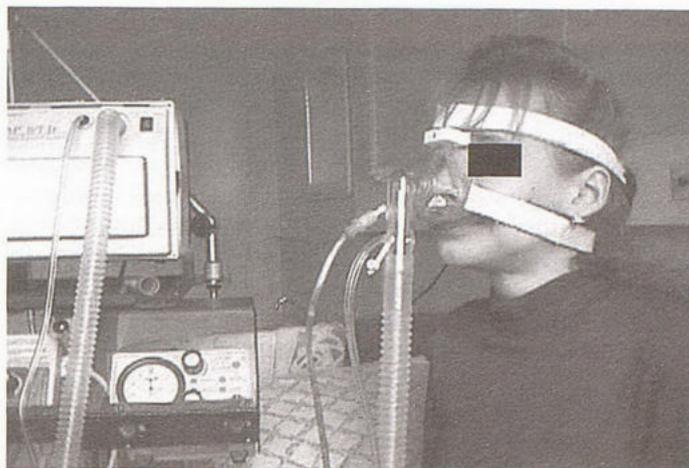


Рис. 4.

моторакс, пневмомедиастинум, межплевральная эмфизема). Другой сложной проблемой традиционной вентиляции после стабилизации состояния больного МВ является “отлучение от респиратора”. Поэтому вентиляция легких при МВ в настоящее время считается малоперспективным мероприятием.

Самым большим на сегодняшний день наблюдением по применению “инвазивной” вентиляции легких является наблюдение *Davis* и *di Sant’Agnese*, опубликованное в 1978 г. [27]. Результаты респираторной поддержки оказались крайне неутешительными: во время вентиляции умерло 69% больных (продолжительность вентиляции легких составляла от 1 до 345 дней), годовая выживаемость после вентиляции легких составила 7% (3 пациента из 46, возрастной состав больных варьировал от 1 мес до 31 года). Все три пациента, выжившие в течение 1-го года после вентиляции, имели незначительные функциональные нарушения бронхолегочной системы, причиной ОДН в одном случае была вирусная пневмония на фоне мононуклеоза, во втором — гипогликемическое состояние с развитием апноэ и судорог и в третьем — трахеобронхиальная бактериальная инфекция.

Принципы осуществления респираторной поддержки у больных МВ очень близки к таковым при ХОБЛ. Подбор режимов вентиляции должен учитывать феномен воздушной ловушки — ауто-ПДКВ и его влияние на механику дыхания и гемодинамику. У пациентов с обструктивными заболеваниями легких наилучшее состояние газообмена достигается при высоких скоростях инспираторного потока — около 100 л/мин, что, возможно, является результатом удлинения времени экспирации и более полного опорожнения альвеол из регионов “воздушных ловушек” [20]. Если же скорость инспираторного потока во время вентиляции не соответствует вентиляционным запросам больного, то результатом может стать повышение усилия, направленного на преодоление респираторного импеданса и, в конечном итоге, повышение работы дыхания [58]. При вентиляции обструктивных заболеваний легких общими рекомендациями для улучшения газообмена и предотвращения развития динамической гиперин-

фляции является использование высоких скоростей инспираторного потока, продолжительного экспираторного времени, уменьшения дыхательного объема (при постоянной минутной вентиляции), небольшого уровня "внешнего" ПДКВ [67].

Отношение к респираторной поддержке при МВ существенно изменилось с развитием нового направления респираторной медицины — неинвазивной вентиляции легких (НВЛ), т.е. проведения респираторного пособия без интубации трахеи и трахеотомии, взаимосвязь пациент—респиратор осуществляется при помощи плотноподгоняемых носовых и лицевых масок (рис.4) [34]. Масочная вентиляция позволяет снизить до минимума число инфекционных и "механических" осложнений, не требует применения седативных и деполяризирующих препаратов, не выключаются естественные защитные механизмы верхних дыхательных путей [46]. Масочная вентиляция более комфортная процедура, чем обычная вентиляция, — позволяет больному разговаривать, принимать пищу, проводить сеансы физиотерапии, откашливать мокроту. Еще одним важным достоинством НВЛ является возможность ее быстрого прекращения, а также немедленного возобновления, если есть необходимость [13]. Основными механизмами действия являются практически те же эффекты, которые достигаются при традиционной вентиляции: повышение альвеолярной вентиляции, нормализация газообмена, парциальная разгрузка дыхательной мускулатуры, оптимизация дыхательного паттерна, уменьшение диспноэ [14].

К возможным осложнениям НВЛ относятся: аэрофагия, аспирация желудочного содержимого (редко), раздражение слизистой носа, глаз, аррозия мостика носа, носовые кровотечения. Обычно эти осложнения не требуют прекращения вентиляции [61].

Одно из первых сообщений о применении НВЛ у больных с ОДН при МВ было сделано *Hodson и соавт.* [48]. НВЛ проводили у 6 больных 17—36 лет (ОФВ₁ 0,35—0,8 л; р_аO₂ 29—67 мм рт.ст.; р_аCO₂ 63—112 мм рт.ст.) при помощи носовых масок, использовали режим, контролируемый по объему (*volume-cycled assisted/controlled mode*). Результаты терапии оказались очень обнадеживающими — выжили 4 из 6 больных, которым впоследствии была произведена трансплантация легких. Поэтому процедура НВЛ у больных с МВ получила название "мостик к трансплантации" (*bridge to transplantation*).

После разрешения ОДН НВЛ может применяться для терапии сохраняющейся стабильной, но тяжелой хронической дыхательной недостаточности. В исследовании *Piper и соавт.* [75] вентиляцию при помощи носовой маски проводили на протяжении 18 мес у 4 больных в ночное время в домашних условиях. Физиологическими эффектами ночной НВЛ явились уменьшение гиперкапнии, повышение силы дыхательной мускулатуры и продолжительности и качества сна.

Самым большим на сегодняшний день наблюдением по длительной неинвазивной вентиляции больных МВ является сообщение *Madden и соавт.* [55]. НВЛ проводили у 65 взрослых больных МВ 15—42 лет,

максимальная длительность вентиляции составила 600 дней. Наилучшие результаты отмечены в группе больных, находящихся на листе ожидания трансплантации: пересадка легких была проведена 15 из 49 пациентов; в то время как выживаемость остальных больных, проходящих обследование по поводу целесообразности проведения пересадки легких или неподходящих для трансплантации, составила всего 2 пациента из 16. Авторы сделали заключение, что масочная НВЛ наиболее целесообразна при ОДН у больных, ожидающих пересадки легких.

Во всех приведенных выше исследованиях использовались режимы вентиляции, контролируемые по объему. В нескольких наблюдениях у больных МВ была использована НВЛ с режимами контролируемыми по давлению [40,42,68]. Во всех случаях НВЛ проводили в режиме с двумя уровнями положительного давления (поддержки давлением (*pressure support — PS*) + *PEEP*). Достигнуто значительное снижение дней госпитализации, снижение частоты дыхания и сердечных сокращений, уровня р_аCO₂, повышение р_аO₂, физической активности и качества сна. В исследовании *Caronia* и представлены результаты использования НВЛ в режиме PS+PEEP (14—18 / 4—8 см вод.ст.) у 9 больных МВ в фазу ОДН [19]. У всех больных достигнуто значительное улучшение респираторного статуса: потребность в O₂ снижена от 4,6±1,1 до 2,3±1,5 л/мин (*p*<0,05), тахипноэ уменьшилось от 34±4 до 28±5 дыханий в минуту (*p*<0,05), SaO₂ увеличилась от 80±15 до 91±5% (*p*<0,05). НВЛ была продолжена всем больным после выписки из стационара в течение 2—43 мес, преимущественно в ночное время, из них 6 больным была произведена успешная трансплантация легких. Физиологические исследования подтвердили благоприятные эффекты НВЛ в режиме с двумя уровнями давления у больных МВ: показана способность НВЛ улучшать газообмен и уменьшать работу дыхания [42].

Режимы *volume-cycled assisted/controlled* и *pressure support*, используемые при НВЛ, считаются одинаково эффективными при ОДН, хотя существуют некоторые физиологические различия. Режимы, контролируемые по давлению, в том числе и *pressure support*, позволяют лучше компенсировать "утечку" дыхательного объема, а режимы, контролируемые по объему, обеспечивают стабильную величину дыхательного объема и минутной вентиляции, несмотря на изменения импеданса бронхолегочной системы [13]. Также важным преимуществом режима поддержки давлением является хорошая синхронизация дыхания пациента с работой респиратора, что обеспечивает дополнительный дыхательный комфорт [98].

Таким образом, НВЛ является безопасным и эффективным методом терапии дыхательной недостаточности у больных МВ. Преимуществами метода является значительное снижение числа осложнений лечебных манипуляций и повышение выживаемости больных. Еще одним достоинством метода является возможность проведения респираторной поддержки не только в условиях отделения интенсивной терапии, но и в

обычном отделении или даже в домашних условиях, что положительно влияет на комфорт пациентов и снижает финансовые затраты на лечение.

Заключение

Муковисцидоз является наиболее часто встречающимся генетическим заболеванием, основным проявлением которого является развитие обструктивного бронхопневмонита, перибронхиального фиброза, цилиндрических бронхоэктазов. Продолжительность жизни больных МВ значительно выросла, однако с увеличением возраста больных отмечается повышение частоты развития осложнений заболевания — пневмотораксов, кровотечений, ателектазов, острой дыхательной недостаточности. Каждое из этих осложнений является потенциально летальным и требует проведения интенсивной терапии. В течение последнего 10-летия изменились некоторые подходы к терапии данных осложнений, более широко используются такие методы, как химический и хирургический плевродез, селективная ангиография с эмболизацией, СРАР-терапия, неинвазивная вентиляция легких. Значение методов интенсивной терапии при развитии осложнений МВ, возможно, еще более возрастет в недалеком будущем, когда в нашей стране появится возможность проведения самого радикального метода лечения терминальных заболеваний легких у больных МВ — трансплантации легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амелина Е.Л., Чучалин А.Г. Муковисцидоз: современный подход к диагностике и лечению. Рус. мед. журн. 1997; 5 (17): 1136—1142.
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Актуальные проблемы муковисцидоза на современном этапе в России. Пульмонология 1997; 4: 7—16.
3. Armstrong J.B., White J.C. Liquefaction of viscous purulent exudates by deoxyribonuclease. Lancet 1950; 2: 739—742.
4. Anthonisen N.R. Pulmonary perspective. Hypoxemia and O₂ therapy. Am. Rev. Respir. Dis. 1982; 125: 729—733.
5. Arens R., Gozal D., Omlin K.J. et al. Comparison of high frequency chest compression and convectional chest physiotherapy in hospitalized patients with chest fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 150: 1154—1157.
6. Aubier M., Dombert M.-C. Acute exacerbation of chronic airflow obstruction. In: Pinsky M.R., Dhainaut J.-F.A., eds. Pathophysiologic foundations of critical care. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991. 427—445.
7. Avital A., Sanchez I., Holbrow J. et al. Effect of theophylline on lung function tests, sleep quality, and nighttime SaO₂ in children with cystic fibrosis. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 144: 1245—1249.
8. Baumann M.H., Strange C. Treatment of spontaneous pneumothorax. A more aggressive approach? Chest 1997; 112: 789—804.
9. Benson M.S., Pierson D.J. Auto-PEEP during mechanical ventilation of adults. Respir. Care 1988; 33: 557—565.
10. Bilton D., Webb A.K., Foster H. et al. Life threatening haemoptysis in cystic fibrosis: an alternative therapeutic approach. Thorax 1990; 45: 975—976.
11. Branthwaite M.A. Non-invasive and domiciliary ventilation: positive pressure techniques. Ibid. 1991; 46: 208—212.
12. Brinson G.M., Noone P.G., Mauro M.A. et al. Bronchial artery embolization for the treatment of hemoptysis in patients with cystic fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157: 1951—1958.
13. Brochard L. Non-invasive ventilation: practical issues. Intens. Care Med. 1993; 19: 431—432.
14. Brochard L. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. Respir. Care 1996; 41: 456—462.
15. Browning I.B., D'Alonzo G.E., Tobin M.J. Importance of respiratory rate as an indicator of respiratory dysfunction in patients with cystic fibrosis. Chest 1990; 97: 1317—1321.
16. Bryan C.L., Jenkinson S.G. Oxygen toxicity. Clin. Chest Med. 1988; 9: 141—152.
17. Burns J.L. Treatment of cepacia: In search of the magic bullet. Pediatr. Pulmonol. 1997; 14 (suppl.): 90—91.
18. Cannon W.B., Vierra M.A., Cannon A. Thoracoscopy for spontaneous pneumothorax. Ann. Thorac. Surg. 1993; 56: 686—687.
19. Caronia C.G., Silver P., Nimkoff L. et al. Use of bilevel positive airway pressure (BIPAP) in end-stage patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. Clin. Pediatr. (Philad.) 1998; 37: 555—559.
20. Connors A.F. Jr., McCaffree D.R., Gray B.A. Effect of inspiratory flow rate on gas exchange during mechanical ventilation. Am. Rev. Respir. Dis. 1981; 124: 537—543.
21. Cotromanes E., Gerrity T.R., Garrard C.S. et al. Aerosol penetration and mucociliary transport in the healthy human lung: effect of low serum theophylline levels. Chest 1985; 88: 111—114.
22. Cohen A.M. Haemoptysis — role of angiography and embolization. Pediatr. Pulmonol. 1992; 8 (suppl.): 85—86.
23. Conlan A.A., Hurwitz S.S. Management of massive haemoptysis with the rigid bronchoscope and cold saline lavage. Thorax 1980; 35: 901—904.
24. Conway S.P., Watson A. Nebulised bronchodilators, corticosteroids, and rDNase in adult patients with cystic fibrosis. Ibid. 1997; 52 (suppl.2): S64—S68.
25. Crocco J.A., Rooney J.J., Fankushen D.S. et al. Massive haemoptysis. Arch. Intern. Med. 1968; 121: 495—498.
26. Cropp G.J. Effectiveness of bronchodilators in cystic fibrosis. Am. J. Med. 1996; 100 (1A): 19S—29S.
27. Davis P.B., di Sant'Agnese P.A. Assisted ventilation for patients with cystic fibrosis. J.A.M.A. 1978; 239: 1851.
28. Davis P.B., Drumm M., Konstan M.W. Cystic fibrosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154: 1229—1256.
29. Dellinger R.P. Fiberoptic bronchoscopy in acute respiratory failure. In: Kirby R.R., Taylor R.W., eds. Respiratory failure. Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc.; 1988. 434—447.
30. Dodge J.A., Morison S., Lewis P.A. et al. Incidence, population, and survival of cystic fibrosis in the UK, 1968—95: UK Cystic Fibrosis Survey Management Committee. Arch. Dis. Child. 1997; 77: 493—496.
31. Editorial. Life-threatening haemoptysis. Lancet 1987; i: 1354—1356.
32. Egan T.M. Treatment of pneumothorax in the context of lung transplantation. Pediatr. Pulmonol. 1992; 8 (suppl.): 80—81.
33. Falk M., Andersen J.B. Positive expiratory pressure (PEP) mask. In: Pryor J.A., ed. Respiratory care. London: Churchill & Livingstone; 1991. 51—63.
34. Faroux B., Baculard A., Boule M., Tournier G. La ventilation non-invasive par masque nasal dans la mucoviscidose. Rev. Mal. Respir. 1995; 12: 509—511.
35. Fiel S.B. Clinical management of pulmonary disease in cystic fibrosis. Lancet 1993; 341: 1070—1074.
36. Finnegan M.J., Hughes D.V., Hodson M.E. Comparison of nebulized and intravenous terbutaline during exacerbations of pulmonary infection in patients with cystic fibrosis. Eur. Respir. J. 1992; 5: 1089—1091.
37. FitzSimmons S.C. The changing epidemiology of cystic fibrosis. J. Pediatr. 1993; 122: 1—9.
38. Ganassini A., Rossi A. Physiological and clinical consequences of positive end-expiratory pressure. Monaldi Arch. Chest Dis. 1997; 52: 68—70.
39. Govan J.R.W. Burkholderia cepacia epidemiology: What we've learned, what remains contentious. Pediatr. Pulmonol. 1997; 14 (suppl.): 86—87.
40. Gozal D. Nocturnal ventilatory support in patients with cystic fibrosis: comparison with supplemental oxygen. Eur. Respir. J. 1997; 10: 1999—2003.
41. Graf-Deuel E., Knoblauch A. Simultaneous bilateral spontaneous pneumothorax. Chest 1994; 105: 1142—1146.

42. Granton J.T., Kesten S. The acute effects of nasal positive pressure ventilation in patients with advanced cystic fibrosis. *Ibid.* 1998; 113: 1013—1018.
43. Haenel J.B., Moore F.A., Moore E.E., Read R.A. Efficacy of selective intrabronchial air insufflation in acute lobar collapse. *Am. J. Surg.* 1992; 164: 501—505.
44. Harada K., Mutsuda T., Saoyama N. et al. Reexpansion of refractory atelectasis using a bronchoscope with a balloon. *Chest* 1983; 84: 725—728.
45. Henke K.G., Regnis J.A., Bye P.T.P. Benefits of continuous positive airway pressure during exercise in cystic fibrosis and relationship to disease severity. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1272—1276.
46. Hill N.S. Noninvasive ventilation. Does it work, for whom, and how? 1993; 147: 1050—1055.
47. Hodson M.E. Adults. Complication. In: Hodson M.E., Geddes D.M., eds. *Cystic fibrosis*. London: Chapman & Hall; 1995: 246—257.
48. Hodson M.E., Madden B.P., Steven M.H. et al. Non-invasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients — a potential bridge to transplantation. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 524—527.
49. Hodson M.E., Shah P.L. DNase trials in cystic fibrosis. *Ibid.* 1995; 8: 1786—1791.
50. Holdiness M.R. Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine. *Clin. Pharmacokinet.* 1991; 20: 123—134.
51. Jett J.R., Tazelaar H.D., Keim L.W., Ingrassia T.S. Plastic bronchitis: an old disease revisited. *Mayo Clin. Proc.* 1991; 66: 305—311.
52. Kearns G.L. Hepatic drug metabolism in cystic fibrosis: recent developments and future directions. *Ann. Pharmacother.* 1993; 27: 74—79.
53. King M. Mucoactive therapy: What the future holds for patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 14 (suppl): 122—123.
54. Koch C., Hoiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet* 1993; 341: 1065—1069.
55. Madden B.P., Siddiqi A.J., Moran F. et al. The role of nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) in cystic fibrosis patients. *Eur. Respir. J.* 1996; 9 (suppl.): 238S.
56. Mal H., Rullon I., Mellot F. et al. Immediate and long-term results of bronchial artery embolization for life-threatening hemoptysis. *Chest* 1999; 115: 996—1001.
57. Marcus C.L., Bader D., Stabile M.W. et al. Supplemental oxygen and exercise performance in patients with cystic fibrosis with severe pulmonary disease. *Ibid.* 1992; 101: 52—57.
58. Marini J.J., Capps J.S., Culver B.H. The inspiratory work of breathing during assisted mechanical ventilation. *Ibid.* 1985; 87: 612—618.
59. Matthay R.A., Berger H.J., Loke J. et al. Effects of theophylline upon right and left ventricular performance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1978; 65: 903—910.
60. Matthay M.A., Hopewell P.C. Acute respiratory failure. In: George R.B. et al., eds. *Chest medicine. Essentials of pulmonary and critical care medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990: 413—437.
61. Meduri G.U., Turner R.E., Abou-Shala N. et al. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996; 109: 179—193.
62. Myers D.L. Pharmacologic therapy of respiratory failure. In: Kirby R.K., Taylor R.W., eds. *Respiratory failure*. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc.; 1988: 478—495.
63. Noppen M., Dhondt E., Mahler T. et al. Successful management of recurrent pneumothorax in cystic fibrosis by localized apical thorascopic talc poudrage. *Chest* 1994; 106: 262—264.
64. Noyes B.E., Orenstein D.M. Treatment of pneumothorax in cystic fibrosis in the era of lung transplantation. *Ibid.* 1992; 101: 1187—1188.
65. Oberwaldner B., Theissl B., Rucker A., Zach M.S. Chest physiotherapy in hospitalized patients with cystic fibrosis: a study of lung function effects and sputum production. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 152—158.
66. O'Donnell D.E., Sanii R., Anthonisen N.R., Younes M. Effect of dynamic airway compression on breathing pattern and respiratory sensation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 912—918.
67. Orebaugh S.L. Initiation of mechanical ventilation in the emergency department. *Am. J. Emerg. Med.* 1996; 14: 59—69.
68. Padman R., Von Nessen S., Goodill J. et al. Noninvasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients with end stage disease. *Respir. Care* 1994; 39: 736—739.
69. Page C.P. Theophylline as an anti-inflammatory agent. *Eur. Respir. Rev.* 1996; 6: 74—78.
70. Patel U., Pattison C.W., Raphael M. Management of massive haemoptysis. *Br. J. Hosp. Med.* 1994; 52: 74—78.
71. Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why. *Respir. Med.* 1996; 90: 69—77.
72. Penketh A.R., Knight R.K., Hodson M.E., Batten J.C. Management of pneumothorax in adults. *Thorax* 1982; 37: 850—853.
73. Peruzzi W.T. The current status of PEEP. *Respir. Care* 1996; 41: 273—281.
74. Petrof B.J., Legare M., Goldberg P. et al. Continuous positive airway pressure reduces work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 281—289.
75. Piper A.J., Parker S., Torzillo P.J. et al. Nocturnal nasal IPPV stabilizes patients with cystic fibrosis and hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1992; 102: 846—850.
76. Poggi R., Masotti A., Rossi A. Acute respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1994; 49: 488—492.
77. Pryor J.A. The forced expiration technique. In: Pryor J.A., ed. *Respiratory care*. London: Churchill Livingstone; 1991: 79—100.
78. Pursel S.E., Lindsy G.E. Haemoptysis: a clinical evaluation of 105 patients examined consecutively on a thoracic surgical service. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1961; 84: 329—336.
79. Ramsey B.W. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 179—188.
80. Ramsey B.W., Wentz K.R., Smith A.L. et al. Predictive value of oropharyngeal cultures for identifying lower airway bacteria in cystic fibrosis patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 331—337.
81. Redondo P., Subira M.L. N-acetylcysteine inhibits production of Tumor Necrosis Factor α and Interleukin- 1β . *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 1238—1241.
82. Regelman W.E., Elliott G.R., Warwick W.J., Clawson C.C. Reduction of sputum *Pseudomonas aeruginosa* density by antibiotics improves lung function in cystic fibrosis more than do bronchodilators and chest physiotherapy alone. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 914—921.
83. Regnis J.A., Piper A.J., Henke K.G. et al. Benefits of nocturnal nasal CPAP in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1994; 106: 1717—1724.
84. Robotham J.L. Cystic fibrosis. In: Kirby R.R., Taylor R.W., eds. *Respiratory failure*. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc.; 1988: 160—168.
85. Rossi A., Polese G., Brandi G., Conti G. Intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi). *Intensive Care Med.* 1995; 21: 522—536.
86. Rubin B.K. The classification and use of mucoactive medications. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 14 (suppl.): 118—119.
87. Sanchez I., Holbrow J., Chernick V. Acute bronchodilator response to a combination of beta-adrenergic and anticholinergic agents in patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1992; 120: 486—488.
88. Saumench J., Escarrabil J., Padro L. et al. Value of fiberoptic bronchoscopy and angiography for diagnosis of the bleeding site in haemoptysis. *Ann. Thorac. Surg.* 1989; 48: 272—274.
89. Shaad U.B., Wedgwood-Krucko J., Suter S., Kraemer R. Efficacy of inhaled amikacin as adjunct to intravenous combination therapy (ceftazidime and amikacin) in cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1987; 111: 599—605.
90. Shidlow D., Taussig L., Knowles M. Consensus conference: pulmonary complications of cystic fibrosis. *Cystic Fibros. Found.* 1991; 2: 1—18.
91. Slutsky A.S. Mechanical ventilation. *Chest* 1993; 104: 1833—1859.
92. Smith R.A. Oxygen delivery systems. In: Kirby R.R., Taylor R.W., eds. *Respiratory failure*. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc.; 1988: 515—529.
93. Spector M., Stern R. Pneumothorax in cystic fibrosis: a 26-year experience. *Ann. Thorac. Surg.* 1989; 47: 204—207.

94. Sweeney N., Fellows K. Bronchial artery embolization for severe haemoptysis in cystic fibrosis. *Chest* 1990; 97: 1322—1326.
95. Swersky R.B., Chang J.B., Wisoff G.B., Gorvoy J. Endobronchial balloon tamponade of haemoptysis in patients with cystic fibrosis. *Ann. Thorac. Surg.* 1979; 27: 262—264.
96. Susini G., Sisillo E., Bortone F. et al. Postoperative atelectasis reexpansion by selective insufflation through a balloon-tipped catheter. *Chest* 1992; 102: 1693—1696.
97. Tan R.T., McGahan J.P., Link D.P., Lantz B.M.T. Bronchial artery embolization in management of haemoptysis. *J. Intervent. Radiol.* 1991; 6: 67—76.
98. Tobin M.J. Mechanical ventilation. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1056—1061.
99. Tonkin I.L., Hanissian A.S., Boulden T.F. et al. Bronchial arteriography and embolotherapy for hemoptysis in patients with cystic fibrosis. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 1991; 14: 241—246.
100. Town D.J., Brimicombe R.W., Hodson M.E. et al. Inhalation of antibiotics in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1594—1604.
101. Tsao T.C., Tsai Y.H., Lan R.S. et al. Treatment for collapsed lung in critically ill patients. Selective intrabronchial air insufflation using the fiberoptic bronchoscope. *Chest* 1990; 97: 435—438.
102. Tsucamoto T., Sasaki H., Nakamura H. Treatment of haemoptysis patients by thrombin and fibrinogen-thrombin infusion therapy using a fiberoptic bronchoscope. *Ibid.* 1989; 96: 473—476.
103. van Harren E.H., Lammers J.W., Festen J., van Herwaarden C.L. Bronchial vagal tone and responsiveness to histamine, exercise and bronchodilators in adult patients with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 1083—1088.
104. Wanke T., Merkle M., Zifko U. et al. The effect of aminophylline on the force-length characteristics of the diaphragm. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1545—1549.
105. Wanner A., Landa J.F., Nieman R.E. et al. Bedside bronchofiberscopy for atelectasis and lung abscess. *J.A.M.A.* 1973; 224: 1281—1285.
106. Warwick W.J., Hansen L.G. The long-term effect of high-frequency chest compression therapy on pulmonary complications of cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1991; 11: 265—271.
107. Wasserman K. Uses of oxygen in the treatment of acute respiratory failure secondary to obstructive lung disease. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1993; 48: 509—514.
108. Wedzicha J.A., Pearson M.C. Management of massive haemoptysis. *Respir. Med.* 1990; 84: 9—12.
109. Wilmott R. The DNase multicentre study group and Genetech staff. A phase II double-blind multicentre study of the safety and efficacy of aerosolised recombinant human DNase I in hospitalized patients with cystic fibrosis experiencing acute pulmonary exacerbation. *Pediatr. Pulmonol.* 1993; 9 (suppl.): 154.
110. White R.I. Bronchial artery embolotherapy for control of acute hemoptysis analysis of outcome. *Chest* 1999; 115: 912—915.
111. Wood R.E., Wanner A., Hirsch J., Farrel P.M. Tracheal mucociliary transport in cystic fibrosis and its stimulation by terbutaline. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1975; 111: 733—738.
112. Wood R.E. Haemoptysis in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1992; 8 (suppl.): 82—84.
113. Behrman. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 16-th Edition. W.B.Saunders Company, 2000.

Поступила 20.07.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.248-085

В.И.Петров, И.В.Смоленов, Н.А.Смирнов

РОЛЬ И МЕСТО КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ СЕРЕТИД (САЛЬМЕТЕРОЛ / ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТ) В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Волгоградская медицинская академия

Несмотря на значительный прогресс в лечении бронхиальной астмы (БА), достигнутый в последние годы вследствие широкого применения противовоспалительных препаратов и особенно ингаляционных кортикостероидов, уровень контроля над заболеванием у подавляющего числа пациентов нельзя считать приемлемым. В 1998—2001 г. было проведено 3 многоцентровых исследования "Asthma Insights & Reality in Europe (AIRE)", "Asthma Insights & Reality in Central and Eastern Europe (AIRCEE)", "Asthma in America (AIA)", включавшие около 10 000 больных астмой в 20 странах. В этих исследованиях оценивалось, насколько существующие подходы к лечению БА позволяют достигнуть основных целей терапии этого заболевания, сформулированных в программе GINA [1]. Несмотря на различия в системах организации оказания медицинской помощи больным астмой в изучаемых странах, в стереотипах назначения противовоспалительных средств и в уровне жизни больных были получены сопоставимые результаты (табл.1). Так, каж-

дый третий больной астмой просыпается ночью из-за симптомов заболевания по меньшей мере ежемесячно, 33—51% пациентов вынуждены пропускать занятия в школе или отсутствовать на работе, у 51—66% астма ограничивает уровень физической активности, 33—44% обращаются за неотложной помощью к врачу вследствие развития обострения заболевания. Таким образом, лишь у 30% больных достигаются основные цели лечения БА, приведенные в основополагающих согласительных документах [1,2].

Причины недостаточной эффективности противовоспалительных средств при БА многообразны и включают ограниченный спектр действия применяемых препаратов, медленное наступление их клинического эффекта, сложность ингаляционной доставки. Попытки повышения эффективности проводимой терапии приводят, как правило, к увеличению числа применяемых препаратов и частоты дозирования, что снижает уровень комплаентности больных.