

Кевин П. Феннелли, Майкл С. Стулбарг

ХРОНИЧЕСКИЙ БРОНХИТ

Калифорнийский Университет, Сан-Франциско

За последние несколько лет были достигнуты значительные успехи в нашем понимании хронического бронхита. Основываясь на этой информации, мы обсудим вопросы, касающиеся причин, дифференциальной диагностики и лечения этого широко распространенного заболевания.

В США 10 миллионов людей (14% взрослых мужчин и 9% женщин) страдают хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ). Большинство из них, а это около 7,5 миллиона, болеют хроническим бронхитом. В США хронические обструктивные заболевания легких ежегодно уносят из жизни 60 000 человек и занимают пятое место среди ведущих причин смерти. Смертность вследствие ХОЗЛ растет быстрее, чем от других ведущих причин, за исключением СПИДа. За период с 1968 по 1978 гг. смертность в возрастном аспекте от ХОЗЛ увеличилась на 28%, в то время как смертность от всех причин снизилась на 22%, а от сердечных заболеваний — на 23%. Компенсационные выплаты по социальному обеспечению по нетрудоспособности вследствие ХОЗЛ стоят на втором месте, уступая только коронарной болезни сердца.

Клинические и патологические определения

Термин “хроническое обструктивное заболевание легких” не имеет точного определения. В США он обычно относится к хроническому бронхиту, эмфиземе или их комбинации, хотя сюда могут быть ошибочно включены случаи муковисцидоза, бронхоэктазов и астмы. В медицинской литературе обычно описываются изучаемые популяции с ХОЗЛ, а не дифференцирование между лицами, страдающими хроническим бронхитом, и лицами с эмфиземой. Исследования пациентов только с хроническим бронхитом немногочисленны. Мы сосредоточим внимание на хроническом бронхите, хотя в большинстве литературных источников, которые мы обсуждаем, этого различия не сделано.

Клинически хронический бронхит определяется как наличие кашля с выделением мокроты в течение трех месяцев в год на протяжении как минимум двух лет подряд. Заболевание может протекать без обструкции дыхательных путей, и тогда его можно классифицировать как простой хронический бронхит. Однако более часто обструкция присутствует, и тогда

он называется хронический обструктивный бронхит. Патологически — это заболевание дыхательных путей, характеризующееся воспалением бронхов, эпителиальной метаплазией и увеличением слизистых желез с повышенной секрецией слизи.

Факторы риска и патогенез

Курение является самым важным фактором риска ХОЗЛ — на него приходится от 80 до 90% риска развития последнего. Заболеваемость хроническим бронхитом увеличивается с возрастом курильщика и с количеством выкуриваемых сигарет, т.е. имеется зависимость доза—ответ. Риск смерти от ХОЗЛ в 30 раз больше у заядлых курильщиков (выкуривающих более 25 сигарет в день), чем у некурящих. Среди заядлых курильщиков (более одной пачки в день) более половины жалуются на хронический продуктивный кашель. Аутопсийные исследования курильщиков в возрасте старше 65 лет обычно показывают как минимум микроскопические признаки эмфиземы. К счастью, все меньше людей курят, хотя проблема эта весьма актуальна. За 18 лет, прошедших после первого отчета начальника медицинского управления о влиянии курения на здоровье, который был сделан в 1965 году, процент курящих американских мужчин упал с 52 до 35%, а женщин — с 34 до 30%. Люди, продолжающие курить, потребляют много табака: около трети выкуривают более 25 сигарет в день. Хотя фильтры и не так эффективны, как это принято считать, было показано, что они все-таки снижают риск хронического бронхита у мужчин, но не у женщин.

Изучение особенностей подверженности ХОЗЛ дает основания полагать, что курение, будучи важнейшим фактором риска, не является единственным: так, явные формы ХОЗЛ развиваются только у 10—20% курящих. Роль генетических факторов не известна. Загрязнение воздуха вызывает все большее опасение, хотя данные о его влиянии на ХОЗЛ противоречивы. Респираторные инфекции, перенесенные в детском возрасте, могут быть большим, чем загрязнение воздуха, фактором риска возникновения обструктивных заболеваний в дальнейшей жизни.

Воздействие производственных факторов в горном деле, текстильной, цементной и сталелитейной промышленности может независимо привести к возникновению ХОЗЛ. А при сочетании с курением

производственные факторы значительно увеличивают риск развития ХОЗЛ, хотя следует подчеркнуть, что курение все-таки превалирует.

Течение процесса

Существует естественное возрастное угасание легочной функции: объем форсированного выдоха за 1 секунду, или ОФВ₁, обычно снижается на 0,02—0,04 л/год. Курение ускоряет это снижение в два—три раза. Прекращение курения замедляет скорость снижения, но не обращает большинство патологических изменений.

Типичный 45-летний курильщик с ОФВ₁ 2,0 л (50% от прогнозируемого) может ожидать, что у него разовьются следующие симптомы:

- к возрасту 55 лет: одышка при выполнении легкой работы, а ОФВ₁ будет 1,2 л (30% от прогнозируемого);
- к возрасту 60 лет: одышка в состоянии покоя, ОФВ₁ 0,8 л (20% от прогнозируемого);
- к возрасту 65 лет: смерть от дыхательной недостаточности вследствие ХОЗЛ.

Прогноз

Прогноз для ХОЗЛ ухудшается с возрастом, гипоксемией, гиперкапнией, легочным сердцем и, возможно, с повышенной реактивностью дыхательных путей. Как это ни удивительно, чрезмерное выделение слизи само по себе не является фактором, сколь-либо значительно влияющим на долголетие: так, например, оказалось, что пациенты, страдающие так называемым “простым” (т.е. необструктивным) хроническим бронхитом, имеют нормальную продолжительность жизни.

Вред, наносимый инфекцией

Хотя у больных ХОЗЛ отмечается повышенная заболеваемость инфекциями дыхательных путей, данные о роли, которую эти инфекции играют в течении заболевания, противоречивы. У большинства пациентов легочная функция возвращается к прежнему уровню спустя примерно 3 месяца, однако у некоторых больных отмечается этапное ухудшение функции легких с каждой последующей инфекцией.

Пациенты, страдающие ХОЗЛ, подвержены инфекциям дыхательных путей больше, чем здоровые люди. Несмотря на многолетние исследования, истинная роль инфекции в патогенезе резкого обострения ХОЗЛ неизвестна. В культурах транстрахеальных аспиратов, взятых во время резких обострений, были выявлены *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* более чем у 80% пациентов, но интерпретация результатов затруднена, так как эти же микроорганизмы обнаруживаются и у пациентов со стабильным заболеванием и даже у здоровых лиц. Лечение антибиотиками не оказывало влияния на исход резких обострений в целом ряде исследований. Хотя необходимо отметить, что недавно проведенное проспективное рандомизированное исследование в контролируемых условиях с использованием плацебо показало улучшение результатов при пероральном

применении триметоприм-сульфаметоксазола, амоксициллина или доксициллина, что соответствует широко используемому в клинической практике применению антибиотиков при резких обострениях хронического бронхита.

Роль вирусных инфекций и инфекций, вызванных *Mycoplasma pneumoniae*, также остается не полностью выясненной. Исследования данных микроорганизмов дают основания полагать, что они могут выступать в роли патогенов в 12—63% случаев резкого обострения хронического бронхита.

Осложнения

Острая дыхательная недостаточность представляет собой наиболее широко распространенное осложнение хронического бронхита, что было подробно описано Derenne et al. Другими жизненно важными осложнениями являются легочное сердце, пневмоторакс, аритмии (особенно многоочаговая предсердная тахикардия) и кровохарканье.

Недостаточное питание — игнорируемое осложнение ХОЗЛ — предрасполагает к дыхательной недостаточности, ослаблению диафрагмы и повышению частоты инфекционных заболеваний, что связано с повышенной смертностью. Примерно у 30—50% пациентов, страдающих ХОЗЛ, отмечается пониженная масса тела и нарушение состояния обмена. Значительное снижение жировой клетчатки у пациентов с ХОЗЛ тяжелой степени связывают с частыми случаями госпитализации и неблагоприятным прогнозом.

Сон является отдельной проблемой для пациентов с ХОЗЛ, у которых часто имеет место падение РаО₂ и рост РаСО₂ во время сна. Это может привести к сердечной аритмии и развитию легочной гипертензии, причем оба нарушения можно исправить кислородной терапией. Низкое качество сна, которое характеризуется меньшим временем БДГ (быстрое движение глаз), может негативно сказаться на общем качестве жизни.

Дифференциальный диагноз

Диагноз хронического бронхита остается в основном клиническим. Дифференциальный диагноз следует проводить с эндобронхиальными повреждениями, ночной аспирацией и синдромом неподвижности ресничек респираторного эпителия, а также эмфиземой, астмой, фиброзно-кистозной дегенерацией, бронхоэктазами и облитерирующим бронхиолитом.

Хотя многих из нас учили, что “розовые пыхильщики” страдают эмфиземой, а “синие отечники” — хроническим бронхитом, патологические исследования показали, что такой подход слишком упрощен: эмфизема присутствует в обоих случаях, но имеет более тяжелое течение у “розовых пыхильщиков”.

История болезни

Признаком хронического бронхита является продуктивный кашель. Хотя количественное определение продукции мокроты является неточным, обычно отмечается, что объем мокроты не превышает двух чайных ложек (30 мл) в сутки. Более обильные

выделения дают основание предполагать другое заболевание (например, бронхоэктазы).

Если в истории болезни имеются рецидивирующие респираторные инфекции с детского возраста, можно предположить возможность фиброзно-кистозной дегенерации и искать симптомы и признаки синдрома недостаточности всасывания; диагноз подтверждается при помощи теста на содержание хлорида натрия в потовой жидкости.

Нередко отмечаются прожилки крови в мокроте у больных хроническим бронхитом, особенно во время обострений, а в США хронический бронхит является наиболее распространенной причиной кровохарканья. Однако наличие кровохарканья должно всегда вызывать подозрение на злокачественное развитие болезни.

Необходимо оценивать факторы риска хронического бронхита (см. выше). Наличие курения в анамнезе играет наиважнейшую роль, и подчеркивание этого факта поможет пациенту осознать необходимость бросить курить. Наличие профессиональных вредностей в анамнезе может выявить неблагоприятное воздействие пыли или химических веществ на производстве.

Хотя признано, что желудочно-пищеводный рефлюкс может вызывать бронхоспазм у больных астмой, это не является главной проблемой при хроническом бронхите. Наличие в анамнезе респираторной инфекции окажется полезным для понимания течения заболевания. Симптом постназального дренажа или ринорея могут дать основания предположить хронический синусит — заболевание, часто связанное с хроническим бронхитом или ошибочно принимаемое за последний.

Объективное исследование

Результаты обследования могут быть обманчиво благоприятными у больных с обструкцией дыхательных путей. Чрезмерная масса тела и истощение являются немаловажными факторами. Следя за массой тела, вы можете поддерживать состояние питания и быть настороже относительно развития отека в случае возникновения легочного сердца.

При прослушивании грудной клетки тщательно отметьте качество и интенсивность шумов при дыхании (таблица). Очень важно прослушивать на предмет наличия хрипов или признаков консолидации, так как застойная сердечная недостаточность и воспаление легких могут осложнить хронический бронхит.

Правожелудочковое выбухание, повышение легочного компонента диастолического тона сердца, ритм галопа, болезненность печени и отек нижних конечностей являются важными признаками легочного сердца и легочной гипертензии.

Лабораторные исследования

Обычное лабораторное исследование часто является малоинформативным в диагностике хронического бронхита. Однако обнаружение полицитемии — важный знак гипоксемии тяжелой степени. Исследование газов артериальной крови весьма

Т а б л и ц а

Корреляция между шумами при дыхании и состоянием дыхательной системы

Интенсивность нормальных шумов при дыхании коррелирует со значением ОФВ₁ более 2,0 л.

Шумы при дыхании едва слышны при ОФВ₁ = 1,0 л.

Шумы в грудной клетке вообще отсутствуют при ОФВ₁ = 0,5 л и менее.

Хрипы при хроническом бронхите обычно более прерывисты, чем при астме.

Если прослушиваются хрипы при хроническом бронхите, то они обычно происходят раньше во вдыхательном цикле, чем хрипы при застойной сердечной недостаточности, воспалении легких или фиброзе.

полезно в диагностике гипоксемии, гиперкапнии и нарушений кислотно-основного равновесия, поэтому оно необходимо у всех пациентов с тяжелой или нестабильной болезнью. Нормальные дневные значения не исключают ночного снижения насыщения. Полицитемия может потребовать исследования сна, которое направлено на выявление десатурации и обструктивных приступов апноэ во сне.

Пульсовая оксигеметрия менее чувствительна, чем исследование газов артериальной крови, но может использоваться в качестве скринингового теста, если гиперкапния не вызывает опасений. Пограничные результаты с насыщением кислорода менее 93% должны быть подтверждены исследованием газов артериальной крови. В настоящее время в стадии разработки находится амбулаторный мониторинг пульсовой оксигеметрии.

Исследование мокроты, часто не проводимое при лечении обострений хронического бронхита, может указать правильное направление в противомикробной терапии. Наличие нейтрофилов без множества микроорганизмов позволяет предположить небактериальную инфекцию. Эозинофилия дает основания предположить определенную роль астмы или аллергии.

Культура мокроты обычно бесполезна из-за заражения верхних дыхательных путей, но обнаружение грамотрицательных палочек *Staphylococcus aureus* или *Branhamella catarrhalis* может оказаться полезным. При надлежащих клинических условиях исследования культур мокроты на кислотоустойчивые бактерии и грибки могут оказаться полезными. Попытки увеличить информативность исследований мокроты при использовании "промывной" мокроты оказались слишком сложными для рутинного клинического применения. Мы обычно исследуем культуры мокроты у тяжелобольных пациентов или у пациентов, резистентных к эмпирическому назначению антибиотиков.

Так как гипофосфатемия, гипокальциемия, гипомгнезиемия и гипокалиемия могут снижать функцию дыхательных мышц, мы оцениваем уровни этих электролитов в сыворотке крови у пациентов с ХОЗЛ тяжелой степени, особенно в период обострений. Измерение белка и трансферрина в сыворотке, а также массы тела, отражают состояние питания.

Рентгенологическое исследование

Хотя рентгенологическое исследование может быть полезным, когда у пациентов имеются новые или измененные симптомы, в последнее время ценность данной рутинной процедуры у больных во время обострений ХОЗЛ подвергается сомнению. Шарман и соавт. отмечают, что результаты рентгенографии грудной клетки изменили тактику ведения только у 11 (4,5%) из 242 пациентов. Ими было выдвинуто предположение проводить рентгенографическое исследование грудной клетки во время приступов обострения только в случаях, когда в истории болезни имеются указания на застойную сердечную недостаточность, коронарную болезнь сердца, боли в груди или отек, или при значительном лейкоцитозе (более $8 \cdot 10^9$ /л). Мы выступаем за проведение рентгенографии грудной клетки при обострениях, без ответа на презумптивное лечение, и у пациентов, требующих госпитализации.

Исследование легочной функции

Любой врач, ведущий больного с хроническим бронхитом, должен иметь возможность проведения спирометрии и надежное, сравнительно недорогое оборудование для этого.

При "простом" хроническом бронхите проходимость дыхательных путей остается нормальной. У бессимптомных пациентов с ранней стадией ХОЗЛ могут отсутствовать признаки ограничения проходимости дыхательных путей по данным ОФВ₁, хотя более чувствительные методы исследования проходимости дыхательных путей, такие как максимальная скорость потока воздуха в середине выдоха, кривая максимального потока-объема и азотный тест одного дыхания, часто выявляют нарушения.

По мере прогрессирования заболевания в дыхательных путях начинают происходить патологические изменения. Тогда это лучше всего измеряется объемом форсированного выдоха за 1 секунду, который менее вариабелен и более предсказуем в аспекте возраста, пола и роста, чем другие тесты. Серийные исследования особенно полезны в оценке обострений и выявлении новых симптомов; мы применяем спирометрию в большинстве случаев амбулаторных посещений.

Реактивность дыхательных путей может быть количественно оценена либо путем обратимости обструкции с помощью ингаляции бронхорасширяющих средств, либо степенью сужения бронхов, вызванного неспецифическими веществами, такими как метахолин или гистамин. У пациентов с ХОЗЛ повышенная реактивность бронхов обычно находится в середине между реактивностью у здоровых лиц и больных астмой. Обструкция дыхательных путей, измеренная по ОФВ₁, не коррелирует с объемом продуцируемой мокроты. Как ни странно, нет разницы между вызванной гистамином реактивностью дыхательных путей при хроническом бронхите и таковой при эмфиземе, что опять указывает на трудность дифференциации этих заболеваний.

Спирометрическое улучшение после ингаляции бронхорасширяющих средств не обязательно предскажет клинический ответ на эти вещества. Действительно, некоторые исследователи считают, что у этих пациентов не стоит измерять реактивность с помощью бронхорасширяющих средств, так как результаты могут помешать правильному лечению.

Комплексное лечение

Эффективное лечение хронического бронхита требует комплексного подхода, включающего удаление раздражающих веществ, терапию антибиотиками и бронхорасширяющими средствами, кислород, прививки, питание, физические методы и адекватную психологическую поддержку. Ключом к успешному лечению пациентов с хроническим бронхитом является умелая интеграция всех этих многочисленных мер.

Настоятельная необходимость бросить курить

Ни одно медицинское вмешательство не может сравниться по важности с необходимостью бросить курить. В одном вызвавшем беспокойство исследовании только 43% курящих женщин и 55% курящих мужчин отметили, что лечащий врач настоятельно рекомендовал им бросить курить. Кашель и образование мокроты у курильщика с большим стажем могут значительно улучшиться или исчезнуть совсем через несколько недель или месяцев после прекращения курения.

Эффективными средствами могут быть никотиновая жевательная резинка, группы поддержки, модификация поведения и гипноз. Издания Американской легочной ассоциации являются хорошими источниками литературы для пациентов, а также для образовательных программ. К сожалению, уровень успеха каждого из этих подходов низок, но ваша настойчивость как врача-советника может привести к значительным изменениям.

Бронхорасширяющие средства

Обратимость ограниченной проходимости дыхательных путей при ХОЗЛ обычно не так драматична, как при астме. У большинства пациентов с ХОЗЛ происходит увеличение ОФВ₁ как минимум на 10% под действием максимальной бронхорасширяющей терапии, а у некоторых — на 20% и более.

Пациентам следует эмпирически назначать бронходилататоры в течение как минимум 7—10 дней, даже если отсутствуют ближайшие видимые изменения или обратимость, так как длительная терапия бронхорасширяющими средствами может в конце концов достичь более тяжелой закупорки дыхательных путей. Пациенты, не отвечающие на бронходилататоры при их рутинном применении, могут, тем не менее, получить пользу от них во время "симптоматических" периодов.

Наиболее важным недавним дополнением к нашему арсеналу бронхорасширяющих средств является ипратропий бромид для ингаляционного применения. Это — антихолинергический препарат, который с намного

меньшей вероятностью, чем атропин, может вызвать побочные реакции как со стороны сердечно-сосудистой, так и центральной нервной систем. При ХОЗЛ, в отличие от астмы, эффективность ипратропия как минимум такая же, как и бета-агонистов, но с большим временем действия и меньшими побочными реакциями. Он также может оказывать дополнительное воздействие при использовании вместе с бета-агонистами. У многих наших пациентов с хроническим бронхитом тяжелой степени отмечался ответ на комбинированное применение ипратропия и бета-агонистов: ипратропий, принимаемый по обычной схеме, дополняется одним из бета-агонистов по мере необходимости. Подводя итог, мы в настоящее время считаем его лидирующим бронходилататором в лечении ХОЗЛ.

К сожалению, у некоторых пациентов с ХОЗЛ тяжелой степени сохраняются симптомы, несмотря на комбинацию ипратропия и бета-агонистов в стандартной дозе. В некоторых случаях более высокие дозы бета-агонистов могут принести пользу. В одном исследовании более высокая доза ингаляционного применения альбутерола (1 мг) улучшила симптомы, показатели спирометрии и физической работоспособности у пациентов, которые не отвечали на введение стандартной дозы 200 мг. Хотя более высокие дозы вызывают тремор, тахикардию, предсердно-желудочковую эктопическую систолу и легкую десатурацию, серьезных побочных реакций не отмечалось. Другие исследователи отмечали подобные результаты, но требуется еще дальнейшая информация как об эффективности, так и о токсичности препарата. Некоторые пациенты, которые не хотят или не могут пользоваться дозирующим ингалятором (ДИ), могут с успехом применять пероральные бета-агонисты, хотя мы отдаем предпочтение ингаляционному методу применения.

Рекомендации по ингаляционной терапии

Ингаляция является наиболее предпочтительным способом введения бронхорасширяющих средств. Хотя некоторые пациенты все еще отдают предпочтение распылительным препаратам, большинство имеющих данных позволяет сделать предположение о том, что дозирующие ингаляторы обладают такой же эффективностью при меньшей стоимости и отсутствии риска нозокомиальной инфекции. Распыленные препараты могут, однако, быть полезными во время обострений, когда частота дыхания повышена, а пациенты находятся в состоянии стресса. Инструктирование пациентов о ДИ имеет наиважнейшее значение, так как неправильная техника применения является самой распространенной причиной неудачного использования ингаляционных лекарственных препаратов (см. ниже).

Показатели успеха ингаляционной терапии

Необходимо объяснять правильную технику применения ДИ больным. Хотя до сих пор нет полного согласия по всем аспектам применения, ясно, что активация устройства должна координироваться с

наступлением вдоха. Вдох должен быть медленным (около 0,5 л/сек), а дыхание необходимо задерживать на 10 секунд.

Хотя некоторые авторы считают, что больше аэрозоля попадет в легкие, если обычный ДИ держать на расстоянии 3—4 см от открытого рта, мы полагаем, что точность, необходимая для правильного нацеливания ДИ на таком расстоянии вряд ли может быть обеспечена у большинства пациентов. Поэтому мы разрешаем нашим пациентам помещать устройство прямо в рот. Большинство авторов предлагают делать паузу от 1 до 5 минут между активациями устройства, но мы рекомендуем некоторым пациентам активировать ДИ более одного раза во время медленного, глубокого вдоха.

Некоторым пациентам помогает правильное и неоднократное инструктирование по поводу пользования ДИ, но мы часто рекомендуем применять пространственную насадку с целью улучшения доставки аэрозоля в нижние дыхательные пути. В некоторых исследованиях было установлено отсутствие пользы при рутинном применении пространственных насадок, хотя мы и многие другие отдают им предпочтение. Так, например, Ньюман с соавт. показали, что у непроинструктированных пациентов только 6,5% ингаляционной дозы достигает легких; этот показатель увеличивался до 11,2% в случаях, когда они начинали применять правильную технику, и до 14,8% при использовании пространственной насадки. Более того, применение пространственного устройства с ДИ снижает отложение препарата в ротоглотке примерно с 80% дозы до 9,5%, что является отличительным преимуществом при ингаляционном введении стероидов.

Хотя преимущество пространственного устройства может быть достигнуто увеличением количества ингаляций одним ДИ, эта практика оказывается неудобной и приводит к повышению стоимости лекарства. Пространственные устройства представляют существенное достижение в лечении ХОЗЛ; единственными их недостатками являются повышение стоимости и громоздкость.

Другой причиной, почему ингаляционные препараты не помогают в той степени, в какой должны, является непонимание пациентами принципа работы баллончика. Вот два ключевых объяснения, которые вы должны дать.

— Сначала баллончик необходимо тщательно взболтать. Если этого не сделать до активации, то не будет равномерного поступления действующего начала препарата.

— Содержится ли в баллончике еще лекарственное средство? Из-за того, что в баллончике находится распыляющего вещества больше, чем лекарственного средства, оставшееся количество последнего может быть недостаточным, несмотря на то, что при встряхивании баллончика чувствуется, что там еще что-то есть. Использование баллончика после того, как в нем кончилось лекарственное средство, явно не даст какого-либо терапевтического эффекта. Очень часто пациенты, не осознавая этого, жалуются на усиление симптомов во время лечения, тогда как в действи-

тельности подача медицинского препарата из баллончика уже прекратилась. Самым лучшим способом определить этот момент является ведение счета количества активаций, но большинство пациентов считают это непрактичным. Указанием на наличие еще лекарственного средства в баллончике может послужить плавание последнего в воде: если баллончик плавает под углом около 30° или меньше, то его следует выбросить.

Если кажется, что ДИ стал неэффективным, то следует попробовать новый баллончик, прежде чем предположить, что пациент более не отвечает на старый.

Теofilлин

Из-за своего узкого терапевтического индекса теофиллин вышел из доверия. Однако отдельные пациенты действительно обнаруживают симптоматический ответ на данный препарат, и он способен сгладить вариации в чувствительности дыхательных путей. Он особенно полезен для пациентов с ночными или ранними утренними симптомами. Терапевтически выгодны при ХОЗЛ могут быть такие эффекты теофиллина, как вторичная или улучшенная сократительная способность дыхательных мышц, снижение мышечной усталости и уменьшение одышки.

Из-за высокой токсичности теофиллина при пероральном применении оральную терапию им следует начинать с низких доз.

Необходимо вести мониторинг пациентов на токсичность, которая может произойти при так называемых терапевтических уровнях в пределах от 10 до 20 мкг/мл.

Применение антибиотиков

Истинная роль антибиотиков в лечении обострений ХОЗЛ остается противоречивой. Стало общепринятой практикой выписывать антибиотики широкого спектра действия эмпирически на 7—10 дней. Хотя в нескольких исследованиях не было обнаружено каких-либо изменений в исходе после лечения тем или иным антибиотиком, одно исследование в хорошо контролируемых условиях тем не менее показало небольшую, но достоверную пользу. Антонисен с соавт. исследовали 372 случая обострения у 173 пациентов и обнаружили, что лечение доксициклином, амоксициллином или триметопримом-сульфаметоксазолом привело к клиническому улучшению в 68% резких обострений по сравнению с 55% у пациентов, получавших плацебо.

В нашей практике мы придерживаемся свободного применения любого из этих антибиотиков для лечения острых приступов кашля, связанного с изменениями в характере мокроты (например, более вязкая, более темная, больший объем), даже при отсутствии лихорадочного состояния, лейкоцитоза или легочного инфильтрата. Новые антибиотики не проявили большего преимущества по сравнению с традиционными и менее дорогими лекарственными веществами.

Если пациент не отвечает на такой подход или госпитализируется, необходимо получить культуру

мокроты и произвести окраску по Граму для обнаружения резистентных штаммов (например, некоторые штаммы *H.influenzae*) или более серьезных микроорганизмов (например, *Pseudomonas* или другие грамотрицательные палочки). Стойкая грамотрицательная инфекция может потребовать длительного внутривенного введения антибиотика, что часто делается у пациентов с фиброзно-кистозной дегенерацией.

Кортикостероиды

Назначение системных кортикостероидов во время резких обострений ХОЗЛ стало принятой медицинской практикой, несмотря на недостаточность данных, говорящих в его пользу. Альберт с соавт. провели оценку лечения приступов обострения ХОЗЛ метилпреднизолоном в дозе 0,5 мг/кг внутривенно каждые 6 часов в течение 72 часов и обнаружили, что в группе лечения было значительно большее улучшение ОФВ₁, чем в контрольной группе. Хотя это было хорошо организованное двойное слепое рандомизированное исследование с применением плацебо и проводимое в контролируемых условиях, оно подвергалось критике за применяемые в нем статистические методы. Несмотря на ограниченность данных, мы обычно назначаем метилпреднизолон в дозе от 0,5 до 1,0 мг/кг внутривенно каждые 6 часов. Ответ обычно наблюдается в течение 72 часов, после чего мы постепенно снижаем дозу до прекращения стероидной терапии в течение 2—3 недель.

Лечение стабильного ХОЗЛ кортикостероидами также остается противоречивым. Элиассон с соавт. призывают к осторожному назначению системных кортикостероидов больным со стабильным ХОЗЛ в связи с высоким риском побочных эффектов и низкой частотой ответов. Они указывали на то, что в предыдущих исследованиях было, видимо, завышено количество ответивших на лечение стероидами лиц из-за небеспристрастного подхода, выражающегося в том, что для исследования отбирались пациенты с обструкцией тяжелой степени.

Как бы то ни было, наш опыт подтверждает это и с другими: имеется лишь небольшое количество таких пациентов, у которых отмечается ответ на кортикостероиды как субъективно, так и объективно (по ОФВ₁ и/или физической работоспособности). Эта группа не предсказуема ни по каким-либо клиническим критериям, ни по критериям легочной функции до начала эмпирического лечения. Поэтому мы рекомендуем 2—3-недельное пробное применение кортикостероидов перорально, как правило, в дозах 30—40 мг преднизолона в сутки у пациентов со стойкими ограничениями из-за болезни. Для контроля стероидной терапии мы используем как симптомы, так и результаты спирометрических исследований.

Потенциальные побочные эффекты кортикостероидов многочисленны и обычно хорошо известны. Хотя многие побочные эффекты незначительны (например, повышение веса тела, бессонница, эффекты ЦНС), тем не менее встречаются и серьезные (например, компрессионный перелом, ишемический бедренный некроз, диабет). Уиест с соавт. отмечали жизне-

угрожающие инфекции, которые развивались у семи пожилых пациентов с ХОЗЛ, получавших кортикостероиды в высоких дозах в сроки от 5 месяцев до 10 лет.

Хотя тяжелые осложнения редки по сравнению с количеством пациентов, получающих лечение кортикостероидами, в литературе ясно подчеркивается необходимость как можно раньше прекратить стероидную терапию. Мы отметили, что очень трудно бывает полностью прекратить применение стероидов, если пациенты уже испытали на себе их благотворное воздействие. Решающую роль играет образование пациента перед тем, как вы начнете даже кратковременное пробное применение этих сильнодействующих, но опасных препаратов. Хотя системные и ингаляционные стероиды в малых дозах с меньшим риском побочных эффектов применяются широко, их эффективность при ХОЗЛ в отличие от таковой при астме еще предстоит установить. Мы не имеем возражений к пробному ингаляционному применению стероидов (до 32 вдохов в сутки), пробная пероральная терапия стероидами обычно назначается только после того, как мы использовали весь арсенал других лечебных мероприятий у наших пациентов с хроническим бронхитом.

Кислородная терапия

Оксигенотерапия может привести к снижению легочной гипертензии, нарушений сердечного ритма, частоты госпитализации и смертности у пациентов, страдающих ХОЗЛ с хронической гипоксемией тяжелой степени. Тяжелая гипоксемия определяется как PO_2 55 мм рт.ст. в состоянии покоя или от 56 до 59 мм рт.ст. на фоне полицитемии или легочного сердца.

Основной целью кислородного пособия является снижение хронической гипоксии путем поддержания насыщения O_2 выше 90% (что соответствует PO_2 от 60 до 80 мм рт.ст.), но оно может также снизить и одышку. Терапия, длящаяся как минимум по 12—15 часов в сутки, может улучшить полицитемию и легочную гипертензию, но непрерывная терапия более эффективна. Смертность за 2 года в группе, получающей ночной кислород в среднем по 12 часов в сутки, была в два раза выше, чем в группе, получающей “непрерывный” кислород в среднем в течение 20 часов в сутки. Рекомендацией к началу проведения долговременной терапии является стойкое значение PO_2 в состоянии покоя ниже 55 мм рт.ст. у пациента вне периода обострения или от 56 до 59 мм рт.ст. при полицитемии (гематокрит больше 55%), легочном сердце или наличии на ЭКГ пика “*P pulmonale*”.

Кислород может подаваться в виде сжатого газа; в жидком состоянии или при помощи концентратора O_2 . Кислород обычно вводится через начальную канюлю, но пациенты, требующие большого потока, испытывающие начальное раздражение или находящиеся данный способ эстетически неприемлемым, могут получить пользу от прямой чресрахеальной подачи кислорода через чрескожный катетер.

Альтернативным подходом к гипоксемии является стимуляция вентиляции при помощи медикаментозных препаратов, хотя это может усилить одышку.

Медроксипрогестерона ацетат улучшает газы артериальной крови, но не симптомы или переносимость физической нагрузки. В одном из исследований, проведенном в нескольких центрах Европы, была проведена оценка алмитрина — респираторного стимулятора, не имеющегося еще в наличии в Соединенных Штатах Америки, используемого в качестве альтернативы домашней оксигенотерапии больных с гипоксемией и гиперкапнией. Он увеличивал среднее значение PaO_2 с 57 до 67 мм рт.ст. и снижал число госпитализаций и приступов правосторонней сердечной недостаточности. К сожалению, его применение часто ограничено периферической парестезией.

Иммунизация

Вакцинация против гриппа снижает частоту обострений ХОЗЛ и связанные с этим заболеваемость и смертность. Амантадин может быть полезным во время вспышек гриппа в качестве адъюванта к вакцинации против гриппа и для пациентов, кому прививки не были сделаны. Хотя ценность противопневмококковой вакцинации у пациентов с ХОЗЛ не получила всеобщего признания, центр по контролю заболеваемости (США) отмечал, что она безвредна и эффективна. Несмотря на такую поддержку врачи часто не испытывают особого энтузиазма в отношении этих вакцин.

Дополнительное питание

Пациенты с ХОЗЛ, особенно с доминирующей эмфиземой, имеют повышенную интенсивность обмена веществ и часто страдают кахексией. Кахексия сказывается на дыхательных мышцах, ослабляя их, ухудшая одышку и переносимость физической нагрузки. Дополнительное питание может привести к увеличению веса тела и силы дыхательных мышц у таких пациентов, но это очень трудно поддерживать. Углеводная нагрузка может привести к преходящему усилению гиперкапнии и снижению переносимости физической нагрузки, поэтому пациентам с хронической ретенцией CO_2 следует отложить выполнение физической нагрузки на некоторое время после приема пищи.

Чрезмерная масса тела часто осложняет хронический бронхит; снижение веса у таких пациентов может привести к уменьшению потребности в кислороде и газообмене и частично облегчить одышку.

Мобилизация секретов

Трудность в отделении вязких секретов является распространенной проблемой при хроническом бронхите. Рекомендуются подходы включают прием внутрь жидкости, лекарственные препараты и грудную физиотерапию, хотя ни один из этих способов не оказался эффективным. Несмотря на факт, что грудная физиотерапия громоздка и неудобна, она оказывается полезной для отдельных пациентов с необычно вязкими выделениями. Она может вызвать значительную гипоксемию, длящуюся до 30 минут после проведения процедур.

Результаты применения муколитической терапии ацетилцистеином, амброксолом или другими лекарственными средствами с целью содействия отделению мокроты оказались противоречивыми. Недавно Петти опубликовал результаты хорошо контролируемого Национального Муколитического Исследования, в котором была показана безвредность и эффективность йодированного глицерина. Леченные пациенты отмечали уменьшение кашля и чувства дискомфорта в груди, большую легкость в отхаркивании мокроты и меньшую продолжительность обострений хронического бронхита. Хотя наш предыдущий опыт работы с данным и другими веществами пока еще ограничен, в настоящее время можно не без оснований предложить йодированный глицерин большему числу пациентов с плотными и вязкими выделениями.

Физическая тренировка

Легочная реабилитация, или физическая тренировка, может повысить способность выполнять физические упражнения и улучшить симптомы, но было показано, что она не приводит к снижению нарушений легочной функции или продлению жизни. И тем не менее, такие программы приводят к улучшению качества жизни и функциональной независимости пациентов с ХОЗЛ. К сожалению, эти программы дороги, не везде доступны и не подходят для лиц с далеко зашедшим заболеванием. Целенаправленная тренировка дыхательных мышц включает вдыхание через специальное устройство с сопротивлением в течение 15 минут два раза в день. Оказалось, что это приводит к улучшению функции дыхательных мышц у большинства пациентов и снижению одышки у некоторых больных ХОЗЛ; но ее роль требует дальнейшего изучения.

Альтернативным подходом к улучшению функции дыхательных мышц является предоставление отдыха дыхательным мышцам при помощи особого устройства, которое поддерживает вентиляцию в течение части суток. Вентиляция с перемеживающимся отрицательным давлением в ночное время или даже один раз в неделю улучшала симптомы, газы артериальной крови и физическую работоспособность у немногочисленной группы тщательно отобранных пациентов. Однако требуется проведение дальнейших исследований, прежде чем этот громоздкий дорогой подход применять на больших группах пациентов.

Заключение

Хронический бронхит является широко распространенным заболеванием, оказывающим значительное социально-экономическое воздействие, и часто сосуществует с эмфиземой. Наиболее важным фактором риска обоих заболеваний у подверженных лиц является курение. Хронический бронхит характеризуется воспалением бронхов, гипертрофией слизистых желез и повышенным выделением слизи, причем обструкция проходимости дыхательных путей становится все более и более значительной по мере прогрессирования заболевания.

Диагноз ставится клинически, а значение ОФВ₁ является наиболее информативным из лабораторных параметров.

Прекращение курения является краеугольным камнем терапии. Рекомендуется ингаляция ипратропия бромида в качестве первого бронхорасширяющего средства, затем ингаляция бета-агонистов и пероральное применение теофиллина пролонгированного действия. Мы оставляем в резерве системные кортикостероиды для приступов обострений или назначаем их эмпирически при тяжелой степени заболевания, не отвечающего на другие элементы терапии. Применение системных кортикостероидов следует прекратить или заменить ингаляционными стероидами, если для этого имеется возможность. Лечение антибиотиками оказывается полезным при обострениях, проявляющихся изменениями мокроты, но нет необходимости применять новые, более дорогие препараты.

Полезной может оказаться муколитическая терапия йодированным глицерином. Дополнительный кислород приводит к снижению заболеваемости и смертности среди пациентов с гипоксемией тяжелой степени. Рекомендуется также проведение вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции. Состояние питания имеет важное значение для деятельности дыхательных мышц. Физическая тренировка может привести к улучшению симптомов, функции дыхательных мышц и качества жизни, хотя было установлено, что это не продлевает жизнь. Ключом к успешному лечению пациентов с хроническим бронхитом является умелое сочетание этих многочисленных методов.

Поступила 27.11.93.