



Чучалин Александр Григорьевич
академик РАМН, директор ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, главный терапевт МЗ и СР РФ, зав. кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета РГМУ, председатель правления Российского респираторного общества, вице-президент ERS, эксперт ВОЗ, лауреат Госпремии Правительства РФ

Редакционная колонка

15 лет назад вышел в свет первый номер журнала "Пульмонология", который стал официальным изданием Российского респираторного общества. И на протяжении прошедших полутора десятков лет "Пульмонология" является ведущим изданием в области респираторной медицины, на страницах которого публикуются официальные концепции, сформированные общественным объединением российских врачей-пульмонологов.

Большой опыт, накопленный Обществом, позволял из года в год совершенствовать форму журнала. Сегодня, если мы обратимся к самым первым номерам журнала, они могут показаться наивными, но не будем к ним строги.

За эти 15 лет респираторная медицина получила стремительное развитие, в ней произошли коренные изменения. К ним в первую очередь нужно отнести формирование международных, таких как *GINA*, *GOLD*, и отечественных клинических рекомендаций, в частности, по приобретенной и нозокомиальной пневмонии, по исследованию респираторной функции легких. Нужно сказать, что особую популярность журналу снискали публикации именно этих клинических рекомендаций, востребованных современным врачебным сообществом не только в России, но и во всем мире. Среди медицинских журналов как общей направленности, так и специализированных, у "Пульмонологии" всегда было достойное место. Согласно данным рейтинговых опросов он входит в первую пятерку журналов, читаемых российскими врачами, — и это большое признание.

"Пульмонология" является журналом, где публикуются фундаментальные исследования. Одно из них было посвящено проблеме депонирования частиц черной пылевой пыли в легочных структурах. В сложный механизм доказательств были включены и генетические исследования, в частности, амплификации онкогенов. Научный потенциал журнала обогащается благодаря чуткому реагированию на новейшие исследования. Особый прогресс был достигнут в генетике муковисцидоза, бронхиальной астмы и некоторых других заболеваний. Значительное развитие получили биофизические методы исследования в пульмонологии, в частности, принципиально новый метод исследования конденсата выдыхаемого воздуха. Группа ученых, входящих в Российское респираторное общество, достаточно быстро и энергично стала развивать это направление.

Конечно, большое значение имеет повышение образовательного уровня врачей. Одним из аспектов такого обучения является ознакомление читателей с историей медицины посредством ретроспективы наиболее значимых работ выдающихся деятелей науки прошлого. Так, в настоящем номере журнала публикуется автореферат диссертации *Эдуарда Изакона*, описавшего механизм развития эмфиземы, а в предыдущем — читатели могли ознакомиться с научным трудом *Д.Д. Плетнева*, в котором рассматриваются формы патологии правой коронарной артерии, что явилось большим вкладом российского ученого в мировую проблему исследования инфаркта миокарда и особенностей нарушения гемодинамики малого и большого круга кровообращения.

Юбилейный выпуск журнала попытался вобрать в себя все современные тенденции развития пульмонологической науки, в нем читатели смогут ознакомиться с обширным материалом по таким проблемам, как отек легких и тромбоэмболия легочной артерии, диагностические и лечебные аспекты которой приводятся в материалах Британского торакального общества. Свои статьи в этом праздничном номере представили наши ведущие ученые, члены редколлегии журнала, и посвятили их таким темам, как наследственные факторы при болезнях органов дыхания, морфологические изменения при диффузных альвеолярных повреждениях, молекулярные механизмы нарушения газообменной функции легких и др. Мне как главному редактору хочется искренне поздравить коллектив журнала "Пульмонология" и добавить, что мы достигли достаточно высокого уровня, но, как говорится, предела совершенству не существует, и поэтому в ближайшие годы как журналу, так и пульмонологическому обществу предстоит осваивать все новые и новые вершины.

Главный редактор журнала "Пульмонология"

Чучалин А.Г.



1990
2005
15 лет

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



Авдеев Сергей Николаевич
д. м. н., зав. лабораторией интенсивной пульмонологии и дыхательной недостаточности НИИ пульмонологии Росздрава, научный редактор журнала "Пульмонология"



Васильева Ольга Сергеевна
д. м. н., ученый секретарь НИИ пульмонологии Росздрава, зав. лабораторией эколого-зависимых и профессиональных легочных заболеваний



Величковский Борис Тихонович
академик РАМН, проф. РГМУ, д. м. н., главный науч. сотрудник отдела молекулярной биологии РГМУ



Геппе Наталья Анатольевна
д. м. н., проф. кафедры детских болезней ММА им. И.М.Сеченова



Гущин Игорь Сергеевич
член-корр. РАМН, д. м. н., проф., зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии Института иммунологии ФМБА России



Дидковский Николай Антонович
зам. главного редактора журнала "Пульмонология", д. м. н., зав. лабораторией клинической иммунологии НИИ физико-химической медицины Росздрава, проф. кафедры клинической иммунологии и аллергологии ММА им. И.М.Сеченова, заслуженный врач РФ



Зубков Михаил Николаевич
д. м. н., проф., зам. главного врача гор. клинической больницы № 23 им. Медсантруд, руководитель районного консультативно-диагностического Центра



Игнатьев Вячеслав Анатольевич
д. м. н., проф., зам. директора НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, руководитель лаборатории хронической обструктивной патологии легких



Илькович Михаил Михайлович
проф., директор НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, зав. кафедрой пульмонологии ФПО университета, главный пульмонолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга



Кокосов Алексей Николаевич
проф., заслуженный деятель науки РФ, глав. науч. сотрудник лаборатории хронической обструктивной патологии легких НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, член-корр. РАЕН



Котляров Петр Михайлович
д. м. н., проф., заслуженный врач РФ, руководитель диагностического отдела кафедры рентгенологии и ультразвуковой диагностики Российского научного центра рентгенорадиологии Росздрава



Медников Борис Львович
д. м. н., проф., глав. науч. сот-
рудник Московского городского
научно-практического центра
борьбы с туберкулезом, руково-
дитель научно-клинического
отдела компании "Мастерлек"



Овчаренко Светлана Ивановна
д. м. н., проф. кафедры
факультетской терапии 1-го
лечебного факультета ММА
им. И.М.Сеченова, лауреат
Госпремии Правительства РФ



Овчинников Алексей Адрианович
д. м. н., проф. кафедры факультетской
хирургии 2-го лечебного факультета
ММА им. И.М.Сеченова, действительный
член Американского колледжа торакаль-
ных хирургов, Международной академии
пульмонологов и торакальных хирургов,
член-корр. Американской бронхоэзо-
фагологической ассоциации



Перельман Михаил Израилевич
акад. РАМН, директор НИИ фтизио-
пульмонологии, зав. кафедрой фтизио-
пульмонологии ММА им. И.М.Сеченова,
науч. консультант отделения хирургии
легких и средостения РНЦХ РАМН,
консультант МЦ УД Президента РФ



Пискунов Геннадий Захарович
член-корр. РАМН, д. м. н., проф.,
главный оториноларинголог
и зав. курсом оториноларинголо-
гии учебно-научного центра МЦ
УД Президента РФ, зав. кафедр-
ой оториноларингологии РМАП



Приймак Алексей Алексеевич
д. м. н., проф., руководитель
кафедры фтизиатрии ФППОВ
ММА им. И.М.Сеченова,
академик-секретарь АЭН РФ,
заслуженный деятель науки, лау-
реат Госпремии Правительства РФ



Солдатов Дмитрий Германович
к. м. н., доцент, ответственный
секретарь и генеральный дирек-
тор ООО "Научно-практический
журнал "Пульмонология"



Стручков Петр Владимирович
д. м. н., зав. отделением функ-
циональной диагностики клиничес-
кой больницы № 85 ФМБА, руко-
водитель курса функциональной
диагностики Института повыше-
ния квалификации ФМБА России



Федосеев Глеб Борисович
член-корр. РАМН, д. м. н., проф.
кафедры госпитальной терапии
им. М.В.Чернуцкого СПбГМУ
им. акад. И.П.Павлова,
заслуженный деятель науки РФ



Чернеховская Наталья Евгеньевна
д. м. н., проф. кафедры
эндоскопии ГОУ ДПО Российской
медицинской академии после-
дипломного образования



Черняев Андрей Львович
д. м. н., проф., зам. директора
по научной работе НИИ пульмо-
нологии Росздрава, зав. отделом
патологии, биохимии и иммуно-
логии НИИ пульмонологии
Росздрава



Шмелев Евгений Иванович
д. м. н., проф., руководитель от-
дела гранулематозных болезней
легких Центрального НИИ тубер-
кулеза РАМН, руководитель
пульмонологической службы
11-й гор. клинической больницы

1990 15 лет

Уважаемые коллеги!

С огромным удовольствием поздравляем читателей и создателей журнала "Пульмонология" с днем рождения.

15-летие — серьезная веха в жизни издания, которое является ведущим фундаментальным специализированным журналом в области респираторной медицины. Пульмонология переживает период бурного развития, появляются новые методы диагностики и лечения, совершенствуется медицинская аппаратура.

Журнал "Пульмонология" вносит неоценимый вклад в повышение квалификации специалистов. А знания и высокий профессионализм необходимы всегда.

Особенно ценно, что журнал уделяет большое внимание публикации наиболее важных клинических исследований в области доказательной фармакотерапии.

Желаем и далее занимать самые высокие строки рейтинга среди медицинских специализированных журналов как в России, так и в международном научном сообществе.

С наилучшими пожеланиями и уверенностью в дальнейшем сотрудничестве,

Глава Представительства АО "Замбон Групп"
Никола Милевич

Уважаемые коллеги!

Компания "Пульмомед" от всей души поздравляет редакцию журнала "Пульмонология" с 15-летием издания и желает творческих успехов, процветания и удачи во всех начинаниях.

Отрадно заметить, что журнал "Пульмонология" является важнейшим источником информации для специалистов фармацевтического рынка, виднейшие врачи доверяют Вашему изданию, а сам журнал создается группой профессионалов своего дела. Благодаря журналу, авторы которого всегда рассказывают о самых современных решениях, открытиях и проблемах отрасли, у нас появились новые партнеры и друзья. От всей души желаем всем, кто создает журнал, неиссякаемой творческой энергии, вдохновения, здоровья, благополучия, успехов и упорства в достижении поставленной цели! Желаем, чтобы Ваш журнал и в дальнейшем оставался одним из самых популярных и авторитетных отраслевых изданий. Пусть и впредь у наших врачей под рукой всегда будет самый компетентный, опытный и верный помощник — журнал "Пульмонология".

Нам радостно сотрудничать, дружить и просто общаться с Вами.

С праздником!

Генеральный директор ЗАО "Пульмомед" Орлов А.Е.

Глубокоуважаемые коллеги!

Издательский дом "Волга Медиа" и "Русский медицинский журнал" сердечно поздравляет журнал "Пульмонология" с юбилеем.

Журнал "Пульмонология" по праву принадлежит к числу самых известных и читаемых медицинских периодических изданий. Журнал всегда открыт для новых идей, и не случайно на его страницах широко обсуждаются не только вопросы пульмонологии, но и наиболее интересные аспекты других областей медицинской науки.

Мы восхищаемся Вашим трудом и профессионализмом, которые Вы вкладываете в каждый номер.

Желаем сотрудникам редакции, членам редколлегии, авторам и читателям журнала всегда быть на переднем крае медицинской науки. Счастья и удачи Вам, дорогие друзья.

Главный редактор "Русского медицинского журнала"
А.Н.Хитров

Уважаемый Александр Григорьевич!

Коллектив кафедры оториноларингологии Российской академии последилового образования, редакционная коллегия журнала "Российская ринология" сердечно поздравляют Вас с юбилеем журнала!

Научное и творческое содружество наших специальностей находит наглядное подтверждение на страницах профильных журналов — "Пульмонологии", празднующей сегодня свое 15-летие, и "Российской ринологии", отметившей 10-летие два года назад.

Журнал "Пульмонология" сегодня — это издание, которое пользуется глубоким уважением и широкой популярностью у коллег и соединяет в себе строгую научность с отшлифованной методичностью и ясностью изложения.

Статьям журнала свойственны глубокое проникновение в сущность вопроса, лаконичность и научный характер изложения, дающий возможность читателю глубоко и полно воспринять излагаемый материал.

Оригинальная трактовка, глубокое научное обоснование и творческий подход дают зачастую совершенно новое освещение исследуемому вопросу и позволяют глубже понять явления даже тому, кто уже много работал в рассматриваемой области.

Ваша многогранная общественно-научная деятельность, которую Вы, уважаемый Александр Григорьевич, ведете с душой и любовью, является воодушевляющим примером для всех нас!

Мы восхищаемся Вашей неиссякаемой энергией и неутомимой деятельностью на благо здоровья Человека, здоровья Нации.

Мы ценим Вас как крупного ученого и выдающегося исследователя. Ваши научные исследования в области пульмонологии были всегда направлены на решение задач, наиболее важных для медицинской практики. Вы обладаете особым искусством — в чрезвычайно ясной форме представлять наиболее сложные научные вопросы. Трудно переоценить тот вклад, который вносите Вы в развитие пульмонологии как важнейшей области современной медицины.

Позвольте же пожелать Вам, дорогой Александр Григорьевич, здоровья, бодрости и сил на многие, многие годы, а журналу — дальнейшего процветания!

*От кафедры оториноларингологии РМАПО
и журнала "Российская ринология"*
Член корр. РАМН Пискунов Г.З.

Уважаемые сотрудники журнала "Пульмонология"!

Примите искренние поздравления с 15-летием основания вашего издания, которое под руководством бессменного главного редактора, академика РАМН Александра Чучалина, стало незаменимым спутником всех пульмонологов России, специалистов, занимающихся проблемами болезней органов дыхания.

Журнал является ровесником Российского респираторного общества, на его страницах опубликованы основополагающие стандарты лечения заболеваний органов дыхания, освещались научные прорывы в области диагностики и лечения бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидоза и т.д.

Желаем вам дальнейших успехов в нашем общем благородном деле!

Главный редактор



Андрей Полтораки

**Редакционной коллегии научно-практического
журнала "Пульмонология"**

Редакционная коллегия журнала "Терапевтический архив" сердечно поздравляет Вас, Ваш редакционный совет и Ваших читателей с 15-летием со дня рождения журнала, чудесным образом совпадающим с 15-летием Российского респираторного общества и с 15-летием НИИ пульмонологии Росздрава. Это единство очень важных для российской медицины событий является свидетельством того, что решение проблем диагностики и лечения заболеваний органов дыхания поставлено на солидный научный, информационный и организационный фундамент.

Вестником научных и практических знаний по пульмонологии не только для пульмонологов, но и для терапевтов стал Ваш журнал. Он завоевал высокий рейтинг у научных работников и практикующих врачей и уверенно лидирует среди периодических изданий, посвященных проблемам легочной медицины. Журнал "Пульмонология" завоевывает все новых и новых читателей оперативностью и достоверностью публикуемой информации, великолепным полиграфическим исполнением. Заслуживает похвалы и качество поддерживаемого журналом сайта в Интернете, который оперативно и постоянно собирает и хранит всю официальную информацию в области пульмонологии.

Успех любого журнала зависит не только от его тематической направленности, но и во многом — от усилий членов редакционной коллегии по наполнению (в качестве авторов и рецензентов) его портфеля материалами достойными внимания и благодарности читателей.

Мы желаем коллективам редакционной коллегии и редакции журнала "Пульмонология" новых успехов, дальнейшего роста читательской аудитории, ее приверженности журналу, а также доброго здоровья.

*Главный редактор журнала "Терапевтический архив"
академик Е.И. Чазов*

Дорогая редакция!

Сердечно поздравляем Вас с замечательным юбилеем! 15 лет — это уже целая эпоха в истории Российской пульмонологии, и сегодня есть, что вспомнить.

14 сентября 1990 года в стенах научного медицинского учреждения, казалось бы, не слишком подходящего для родов, на свет появился младенец. Не знаем, были ли это первые и единственные роды в НИИ пульмонологии, но, без сомнения, они были самыми удачными. Появившись на свет, младенец не закричал, как положено всем младенцам, а сразу заговорил... Да как заговорил!

С первых дней жизни из уст этого необыкновенного ребенка можно было услышать о новейших достижениях в области диагностики и лечения заболеваний легких, о вновь изданных клинических рекомендациях и формулярах, столь важных для практических врачей, а также регулярные новости с национальных и международных конгрессов по заболеваниям органов дыхания.

И это неудивительно! Ведь в обучении и воспитании малышки участвовали лучшие умы российской пульмонологии. Ребенок рос и хорошел (сегодня это полноцветное издание), увеличивались его вес в научном мире (журнал включен в международный каталог периодических изданий "Ulrich's International Periodics Directory") и объем (с 64 до 128 страниц, с 4 до 6 выпусков в год), развивался и его интеллектуальный потенциал (скоро будет завершена процедура по включению журнала в международные системы цитирования Index medicus, Medline и др.). К нему обращались за ответом на непростые вопросы тысячи и тысячи российских врачей.

И вот сегодня Вам 15 лет! Это уже не младенчество, и даже не детство, а прекрасная пора энергичной и плодотворной юности. А еще — это самое подходящее время для признаний в любви.

Дорогая "Пульмонология"! Мы любим тебя за то, что ты всегда с нами, для нас и на шаг впереди. За то, что создают и совершенствуют тебя талантливые и творчески активные люди, без которых ни первые шаги младенца, ни его неуклонный рост и развитие не были бы возможны.

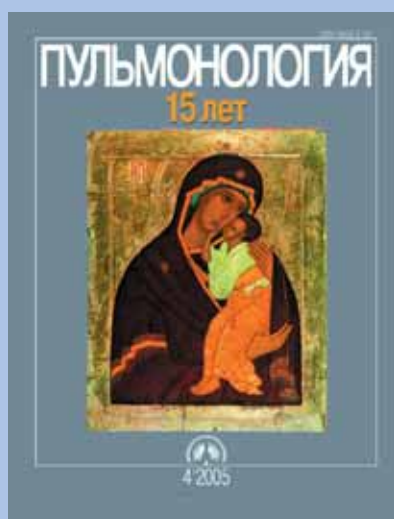
Желаем тебе, твоим родителям, наставникам и учителям дальнейшего прогресса, успеха и процветания. Пусть на смену успешной и плодотворной юности придет еще более успешная и еще более плодотворная зрелость.

А так как "любви все возрасты покорны", надеемся очередное признание сделать на 115-м юбилее журнала...

Искренне Ваши,

Представительство компании GlaxoSmithKline в России

2005



Научно-практический журнал
Выходит 6 раз в год
Основан в 1990 году

На обложке Богоматерь Ярославская. 2-я пол. XV в.

Икона Богоматерь Ярославская представляет собой тип "Умиление". Отличительными чертами этой группы икон является отказ от фронтальности изображения и очевидный акцент на глубокой духовной связи между Богоматерью, младенцем и молящимися — взаимосвязи, которая, и с художественной точки зрения, оказалась плодотворной. К этому же типу относятся такие глубоко почитаемые на Руси иконы, как Богоматерь Владимирская и Донская.

В иконах типа "Умиление" (в отличие от другого канонического изображения Богоматери — "Одигитрии", что значит "путеводительница") ни Богоматерь, ни Христос не общаются напрямую с верующими. Между собой они связаны особыми, эмоционально окрашенными отношениями. Прильнув щекой к материнской щеке, младенец Христос как бы утешает Богоматерь. Левою рукой он по-детски трогательно держится за край ее мафория (одежды), а правою — ласково касается ее щеки. Богоматерь бережно прижимает к себе ребенка, прикрывая его плащом. Скорбно выражение ее прекрасного лица. Богоматерь и младенец думают об одном и том же: о страданиях, которые ждут их впереди.

Художнику удалось создать сдержанный, но эмоционально наполненный образ.

Е.А.Зиничева

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

Чучалин А.Г.

Отек легких:

физиология легочного кровообращения и патофизиология отека легких9

Клинические рекомендации

Кемпбелл И.А., Феннерти А., Миллер А.

Руководство Британского Торакального общества по ведению больных с предполагаемой тромбоэмболией легочных артерий19

Ретроспектива

Изааксон Эдуард

О патолого-анатомических изменениях легочных сосудов

при эмфизематозном процессе в легких41

Лекции

Дидковский Н.А., Жарова М.А.

Наследственные факторы при болезнях органов дыхания53

Величковский Б.Т.

Молекулярные механизмы нарушения газообменной функции легких

на Крайнем Севере61

Черняев А.Л., Самсонова М.В.

Диффузное альвеолярное повреждение: этиология, патогенез

и патологическая анатомия65

Оригинальные исследования

Авдеев С.Н., Эттеева З.С., Вознесенский Н.А., Мещерякова Н.Н., Чучалин А.Г.

Симбиоз у больных со стероидо-зависимой бронхиальной астмой:

возможность снижения дозы системных стероидов71

Ленней Дж., Иннс Дж.А., Кропптон Дж.К.

Неправильное использование ингаляторов:

оценка ингаляционной техники и предпочтений пациентов

при сравнении семи различных ингаляционных устройств80

Черняк Б.А., Трофименко И.Н.

Эффективность 6-месячной терапии хронической

обструктивной болезни легких Серетидом86

Павленко С.С., Павленко Н.С., Куделя Л.М., Морозова Л.Я., Кайгородов А.А.

Исследование эффективности лечения больных хронической обструктивной

болезнью легких препаратом Спирива (тиотропия бромид) в Новосибирской области92

Обзоры	
<i>Чикина С.Ю.</i> Флуимуцил и современная клиническая практика	97
<i>Белланти Джозеф А., Оливьери Дарио, Серрано Эли</i> Рибосомальная иммуностимуляция. Обзор исследований, оценивающих ее клиническую значимость в предотвращении инфекций верхних и нижних дыхательных путей у взрослых и детей	112
Юбилейные даты	
Казанбиев Нариман Кадисламович. К 75-летию со дня рождения	125
Федосеев Глеб Борисович. К 75-летию со дня рождения	126
Новости ERS	128

Contents

Editorial	
<i>Chuchalin A.G.</i> Pulmonary oedema: physiology of lung circulation, pathophysiology of pulmonary oedema	9
Clinical guidelines	
<i>Campbell I.A., Fennerty A., Miller A.C.</i> British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism	19
Retrospective study analysis	
<i>Izaxon Edward</i> About morphological changes of pulmonary vessels in lung emphysema	41
Lections	
<i>Didkovsky, N.A. Zharova M.A.</i> Hereditary factors in respiratory pathology	53
<i>Velichkovsky B.T.</i> Molecular mechanisms of gas exchange disorders in the lung at the Extreme North	61

Редакционная коллегия журнала

А.Г.Чучалин – главный редактор
Н.А.Дидковский – зам. главного редактора
Д.Г.Солдатов – ответственный секретарь

О.С.Васильева, Б.Т.Величковский, Н.А.Геппе,
И.С.Гущин, М.Н.Зубков, В.А.Игнатьев,
М.М.Илькович, А.Н.Кокосов, П.М.Котляров,
Б.Л.Медников, С.И.Овчаренко,
А.А.Овчинников, М.И.Перельман,
Г.З.Пискунов, А.А.Приймак, П.В.Стручков,
Г.Б.Федосеев, Н.Е.Чернеховская,
Е.И.Шмелев

Редакционный совет

Абросимов В.Н. (Рязань),
Визель А.А. (Казань),
Кириллов М.М. (Саратов),
Лещенко И.В. (Екатеринбург),
Луценко М.Т. (Благовещенск),
Мавраев Д.Э. (Махачкала),
Путов Н.В. (Санкт-Петербург),
Сидорова Л.Д. (Новосибирск),
Симбирцев С.А. (Санкт-Петербург),
Суханова Г.И. (Владивосток),
Трубников Г.В. (Барнаул),
Усенко Ю.Д. (Киев),
Шойхет Я.Н. (Барнаул),
Voisin C. (Франция),
Dieckersman R. (Германия)

Журнал выпускается при поддержке
фармацевтических компаний:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH
(Австрия)
GLAXOSMITHKLINE
(Великобритания)

Адрес редакции:

105077, Москва, 11-я Парковая ул., дом 32 / 61
НИИ пульмонологии Росздрава,
редакция журнала "Пульмонология"
телефон / факс 465-48-77
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
http://www.pulmonology.ru

Журнал "Пульмонология" включен в каталог
"Ulrich's International Periodicals Directory"

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Ответственный редактор Т.В.Пархоменко

Научный редактор С.Н.Авдеев
Корректор Л.К.Мусатова
Перевод С.Ю.Чикина
Компьютерная верстка В.И.Рохлин
Художественный редактор П.П.Ефремов

Подписано в печать 08.11.2005. Формат 60 x 90 1 / 8. Печать
офсет. Тираж 2 000 (1-й завод 1 – 1 100). Заказ № 723
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"
Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Лига-Принт"
© Пульмонология, 2005

<i>Chernyaev A.L., Samsonova M.V.</i> Diffuse alveolar lesion: etiology, pathogenesis, pathology	65
Original studies	
<i>Avdeev S.N., Etteeva Z.S., Voznesensky N.A., Mesheriakova N.N., Chuchalin A.G.</i> Symbicort in steroid-dependent asthma: reduction of oral steroids requirements	71
<i>Lenney J., Innes J.A., Crompton G.K.</i> Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices	80
<i>Chernyak B.A., Trofimenko I.N.</i> Efficacy of 6-month therapy with Seretid of chronic obstructive lung disease	86
<i>Pavlenko S.S., Pavlenko N.S., Kudelya L.M., Morozova L.Ya., Kaigorodov A.A.</i> Evaluation of efficacy of tiotropium bromide administration to chronic obstructive lung disease patients at Novosibirsk region	92
Reviews	
<i>Chikina S.Yu.</i> Fluimucil and recent clinical practice	97
<i>Bellantini Joseph A., Olivieri Dario, Serrano Elie</i> Ribosomal immune stimulation. The review of trials evaluating clinical significance of the point in prevention of upper and lower respiratory tract infections in adults and children	112
Anniversaries	
Kazanbiev Nariman K. By the 75-th anniversary	125
Fedoseev Gleb B. By the 75-th anniversary	126
ERS news	128



Читайте в следующем номере:

Отек легких: клинические формы, лечебные программы
Чучалин А.Г.

Подготовка больных с респираторной патологией к авиаперелетам
Рекомендации BTS

Акустический анализ дыхательных звуков
Гусейнов А.А. и соавт.



А.Г. Чучалин

Отек легких: физиология легочного кровообращения и патофизиология отека легких

НИИ пульмонологии Росздрава

A.G. Chuchalin

Pulmonary oedema: physiology of lung circulation, pathophysiology of pulmonary oedema

Отек легких является жизнеугрожающим осложнением, которое может развиваться при большой и разнообразной по своей природе группе заболеваний. В современной медицинской практике разделяют несколько клинических форм отека легких: кардиогенный и некардиогенный отек легких, острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, неврогенный отек легких. В последние годы, преимущественно в англоязычной литературе, накопилась большая информация по этому разделу патологии внутренних органов. Необходимо подчеркнуть, что опубликованы согласительные документы Американского торакального и Европейского респираторного обществ по определению острого респираторного дистресс-синдрома, диагностическому алгоритму кардиогенного и некардиогенного отека легких, рекомендованы новые диагностические и лечебные программы по ведению больных с отеком легких. Назрела необходимость представить современную трактовку данной проблемы и в русскоязычной медицинской литературе. В представленной серии статей последовательно освещаются вопросы физиологии легочного кровообращения и патофизиологии отека легких. Если 1-я статья является аналитическим обзором по проблеме патофизиологии отека легких, то последующие 2 статьи — клиническими лекциями. 2-я статья посвящена классификации и клиническим проявлениям различных форм отека легких и, наконец, 3-я — современным лечебным программам. Легочное кровообращение — гемодинамическая система, которая объединяет работу правого и левого желудочка; в кровообращении человека эта его часть выделена как малый круг кровообращения. Основная гемодинамическая функция малого круга кровообращения состоит в доставке полного ударного объема крови правого желудочка в русло легочных сосудов, ее транспорте по ним, и завершает малый круг левое предсердие, которое наполняется кровью, доставленной легочными венами. Транспорту крови способствуют низкое давление в системе малого круга кровообращения и относительно низкие показатели

сопротивления сосудов току крови. За предельно короткое время, которое не превышает 1 с, происходит диффузия кислорода и углекислого газа, т. е. реализуется одна из основных функций легких — газообмен. Другой важной функцией легочного кровообращения являются высвобождение и метаболизм большой группы медиаторов, принимающих участие в самых разнообразных процессах человеческого организма. Морфологическая организация легочной ткани и легочное кровообращение играют важную роль в регуляции водного и электролитного баланса. Эти три функции легочного кровообращения: газообмен, регуляция обмена электролитов и воды, а также участие в метаболизме биологически активных субстанций — тесно взаимосвязаны и дополняют друг друга. Следует подчеркнуть, что толщина альвеолокапиллярной мембраны не превышает 1–2 мкм, ее площадь около 70 м² и в течение 0,75 с происходит диффузия кислорода и углекислоты. Высокая биологическая эффективность достигается за счет развитой системы легочного кровообращения и уникальной морфологической организации легких (Albertine, et al.) [1].

Легочное кровообращение начинается в правом желудочке, и кровь изначально поступает в основной ствол легочной артерии, длина которой не превышает 5 см, а ширина — около 3 см. Размеры основного ствола легочной артерии необходимо учитывать особенно в тех случаях, когда речь идет о развитии первичной и вторичной легочной гипертензии, в более редких случаях встречается аневризматическое расширение *a. pulmonalis*. Основная часть ствола легочной артерии проходит через аортальное окно и вскоре делится на 2 ветви: правую и левую. Правая ветвь легочной артерии, в свою очередь, делится на верхнюю и нижнюю ветви. Верхняя ветвь правой легочной артерии подходит к верхней доле правого легкого, в то время как нижняя, которая больше размером, чем верхняя, делится на 2 ветви: одна из которых подходит к средней доле легкого, а другая — к нижней. Левая ветвь, которая отходит от основного ствола легочной артерии, располагается над левым главным

бронхом и делится на верхнюю и нижнюю ветви. Легочные артерии и бронхи окружены одной и той же соединительной тканью и идут параллельно друг другу вплоть до альвеол и капилляров. Легочные артерии представлены 2 формами. В отличие от 1-й формы, которая была описана выше, 2-я лежит в паренхиматозной ткани легких и анатомически не связана с бронхом. На долю 2-го типа артерий приходится около 25 % в области корней легких и около 40 % — на периферии. Этот тип легочных артерий играет важную роль в развитии коллатерального кровообращения.

Особенность гемодинамики малого круга кровообращения связана с низкой резистентностью легочных сосудов; она в легочных сосудах составляет 10-ю часть от общей периферической резистентности сосудов большого круга кровообращения. Как артерии, так и вены малого круга кровообращения имеют мышечный слой, который менее выражен, если сравнить с сосудами этого же диаметра других органов человеческого организма. Однако мышечный слой легочных артерий развит более выражено, чем это можно наблюдать в структуре легочных вен. Большие легочные артерии, диаметр которых превышает 1–2 мм, относятся к эластическому типу. Эластические волокна покрывают мышечный слой. Мышечная часть начинает доминировать в структуре артерий с уменьшением их диаметра; при диаметре сосудов менее 100 мкм мышечные волокна распределены неравномерно. Их расположение можно сравнить с сэндвичем: тонкий слой мышечных волокон лежит между хорошо очерченным слоем внутренних и внешних слоев эластических волокон. Мышечные волокна исчезают, и стенка сосуда состоит из монослоя эндотелиальных клеток и эластических волокон (*elastic lamina*). Сосуды диаметром < 30 мкм не имеют мышечных волокон. Однако при хронической гипоксии происходит пролиферация гладких мышц, и они появляются и в структуре мелких сосудов малого круга кровообращения (*Fishman*) [2].

Легочные вены значительно тоньше артерий и подобно им присутствуют в 2 формах. 1-й тип легочный вен определен как "обычный", в противоположность ему выделяются вены, свободно расположенные внутри легочной ткани. Маленькие по размерам вены объединяются в более крупные, и, в конце концов, вены от долей легких доставляют кровь в левые отделы сердца. Верхняя и средняя легочные вены правого легкого объединяются в верхнюю легочную вену. Таким образом, 4 вены доставляют кровь в левое предсердие. Сосуды легких характеризует высокая степень податливости к изменяющимся условиям легочного кровообращения, что отличает их от системного кровообращения. Эту функциональную особенность объясняют относительно небольшим числом мышечных волокон, входящих в структуру сосудов малого круга кровообращения. Легочные сосуды могут играть роль резервуара крови, как, например, это происходит при физической нагрузке или же у больных с проявлениями застойной сердечной недоста-

точности. Мышечные, эластические и коллагеновые волокна могут варьировать просвет сосудов и таким образом влиять на количество крови, проходящей через их просвет.

Отдельная система легочного кровообращения связана с бронхиальными артериями. Этот тип артерий обеспечивает поступление крови к дыхательным путям от карины до терминальных бронхиол. На долю бронхиальных артерий от ударного объема крови приходится менее 3 %.

Таким образом, легочное кровообращение представлено выходным трактом правого желудочка, основным стволом легочной артерии, главными ветвями легочной артерии и их лобными ветвями, внутрилегочными артериями, большими артериями эластического типа, маленькими артериями мышечного типа, артериолами, капиллярами, венулами и большими легочными венами, впадающими в левое предсердие. В функциональном отношении они подразделены на 2 большие группы: экстраальвеолярные и альвеолярные сосуды. Это подразделение носит относительный характер, но оно имеет значение в патогенетических механизмах развития отека легких.

Интерфейс крови и газов осуществляется в густой сети легочных капилляров, которые лавируют в паренхиматозной ткани альвеолярных перегородок, представленных тонкими нитями коллагена и эластическими волокнами. Капиллярное ложе описывается как гексагональная сеть цилиндров, в которой длина и ширина цилиндра не отличаются по своим размерам. Другой формой организации капиллярного ложа является форма полосы; при этом варианте оба конца капилляра связаны с альвеолярной перегородкой (рис. 1).

Перфузия капилляров кровью начинается, как только давление внутри капилляра превысит альвеолярное давление. Дальнейшее повышение давления внутри капилляров и повышение перфузии уже зависит от растяжения альвеолярной стенки, положительного давления в дыхательных путях и гравитационных характеристик крови.

Легочные капилляры проходят свой путь через интерстициальную ткань межальвеолярных перегородок, вступая в контакт вначале с одной альвеолой, в последующем — с другой; таким образом, каждый капилляр контактирует с несколькими альвеолами.

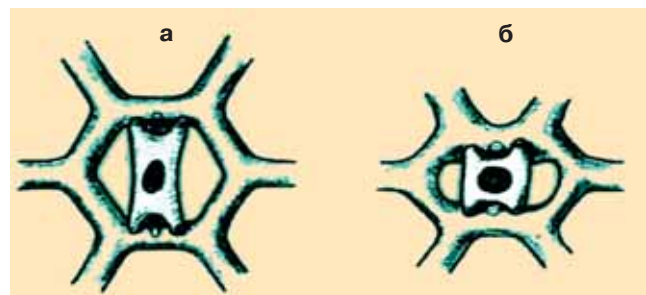


Рис. 1. Схематическое изображение гексагонального расположения альвеолярных капилляров в период релаксации (а) и констрикции (б) (*Fishman*, 1990) [2]

Капиллярный эндотелий представлен монослоем эндотелиальных клеток, так что просвет капилляра напоминает трубочку. Эндотелиальные клетки капилляров и альвеол (пневмоциты 1-го и 2-го типов) разделяет базальная мембрана. Выделены 2 формы морфологической организации эндотелиальных клеток капилляров и альвеол и базальной мембраны. 1-й тип характеризуется утонченными структурами базальной мембраны, и эта часть является идеальной для диффузии кислорода и диоксида азота. 2-я форма, для которой характерно утолщение базальной мембраны, включает такие морфологические элементы соединительной ткани, как коллаген 1-го и 4-го типов, обеспечивая структурную организацию базальной мембраны. В утолщенной части базальной мембраны преимущественно осуществляются водный и электролитный обмены, т. е. эта часть альвеол защищена от проникновения воды в альвеолярное пространство. Таким образом, барьеры альвеолярного пространства и сосудистого русла состоят из эпителиальных клеток альвеол, базальной мембраны и эндотелиальных клеток капилляров, интерстициальной ткани, из которой построены альвеолярные перегородки (рис. 2).

Давление и поток крови по сосудам малого круга кровообращения носит пульсативный характер. Давление в системе артериальных сосудов малого круга кровообращения носит убывающий характер, однако его характер сохраняется и в венозной части кровообращения. Систолическое давление в легочной артерии в норме составляет 25 мм рт. ст., диастолическое — 9 мм рт. ст. Эти цифры свидетельствуют о том, что давление в системе легочной артерии существенно ниже, чем в большом круге кровообращения.

Трансмиссионная электронограмма человеческого легкого (рис. 2) демонстрирует механизм диффузии кислорода и диоксида углерода. Тонкая часть альвеолярной стенки состоит из альвеоцитов 1-го ти-

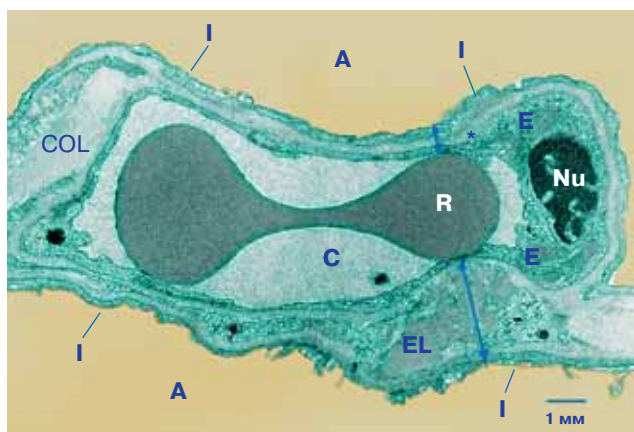


Рис. 2. Трансмиссионная электронограмма человеческого легкого: механизм диффузии кислорода и диоксида углерода (цитируется по *Mason et al.* [3])

Короткими стрелками показана тонкая часть альвеолярной стенки, состоящей из альвеоцитов 1-го типа (I), интерстиция (*), эндотелиальных клеток капилляров (E), плазмы внутри капилляров (C), цитоплазмы эритроцитов (R); длинными стрелками отмечена утолщенная часть базальной мембраны; EL — эластин; COL — коллаген; A — альвеолы; Nu — ядро эндотелиальных клеток.

па, интерстиция, эндотелиальных клеток капилляров, плазмы внутри капилляров, цитоплазмы эритроцитов. Утолщенная часть базальной мембраны аккумулирует эластин, коллаген и матрикс, который отсепарировал альвеолярный эпителий от альвеолярных капилляров. По мере того как эритроцит проходит через альвеолярный капилляр, диффузия кислорода и диоксида углерода осуществляется как в тонкой части альвеолокапиллярной мембраны, так и в утолщенной (цитируется по *Mason et al.* [3]).

Следует подчеркнуть, что давление в артериальном русле малого круга кровообращения разное и зависит от места, где оно было измерено. Так, оно возрастает к диафрагме, и более низкое артериальное давление можно измерить в верхних отделах легких. Точное измерение давления в системе легочной артерии производится методом постановки плавающего катетера *Swan—Ganz*, в частности, можно измерить давление заклинивания (*pulmonary artery wedge pressure*). В норме показатель давления заклинивания не превышает 10 мм рт. ст. Данный параметр гемодинамики малого круга кровообращения используется при проведении дифференциального диагноза между кардиогенным и некардиогенным отеком легких. Так, показатели давления заклинивания, которые превышают 10 мм рт. ст., свидетельствуют в пользу кардиогенной природы отека легких. Экстраполируется положение, что давление заклинивания отражает уровень давления в легочных венах и, значит, в левом предсердии. Установлена закономерность взаимоотношений между давлениями в альвеолах, легочной артерии и легочных венах. В верхних отделах дыхательных путей давление в альвеолах превышает давление в легочной артерии, а последнее — давление в легочных венах. При таких гемодинамических условиях перфузия сосудов, в данном случае апикальных отделов легких, является минимальной. В базальных отделах легких устанавливается другое взаимоотношение: давление в легочной артерии превышает давление в легочных венах, последнее — превышает давление в альвеолах. В этих отделах легких наблюдается наибольшая перфузия. Промежуточное положение занимает средняя зона легких.

Резистентность легочных сосудов (PVR) рассчитывается по следующей формуле:

$$PVR = \frac{PPA - PLA}{QT},$$

где QT — кровоток к легочной артерии; PLA — давление в левом предсердии во время систолы предсердия (обычно устанавливается по показателям давления заклинивания); PPA — давление в легочной артерии.

PVR рассчитывается в единицах, которые записываются следующим образом: мм рт. ст. / л⁻¹ / мин⁻¹. В норме PVR составляет 0,1 мм рт. ст. / л⁻¹ / мин⁻¹ или 100 дин / с⁻¹ / см⁻¹. Из представленной формулы видно, что резистентность не будет зависеть от давления в легочной артерии, если одновременно

повысится давление в левом предсердии. Профиль резистентности сосудов легких был изучен с помощью микропункций сосудов. В нижних отделах дыхательных путей резистентность легочных сосудов не зависит от давления в альвеолах; основная часть резистентности определяется сопротивлением в микрососудах, т. е. в легочных капиллярах. Результаты этих исследований указали, что небольшого диаметра артериальные сосуды и капилляры приводят к гемодинамическому эффекту, который заключается в снижении давления при прохождении крови через капиллярное ложе. В этом состоит отличительная особенность кровообращения легких от системного. Таким образом, методом микропункций сосудов было показано, что давление падает в прекапиллярных артериях и в альвеолярных капиллярах. На давление в сосудах оказывают влияние многие факторы: внутриплевральное, альвеолярное давление и т. д.; в зависимости от функциональной зоны легких (например, апикальная часть легких, базальная часть и т. д.) каждый из факторов по-разному влияет на формирование давления внутри сосудов. Экстраальвеолярные сосуды определены как внутрилегочные, на формирование давления оказывает влияние внутриплевральное давление и не оказывает гемодинамически значимого влияния альвеолярное давление. Внутриплевральное давление рассчитано как давление, которое тождественно давлению интерстициальной жидкости. Эти параметры имеют патогенетическое значение в формировании интерстициальной фазы отека легких. На давление в экстраальвеолярных сосудах оказывают влияние также гиперинфляция легочной ткани и изменения эластической тяги легких. Альвеолярные сосуды — преимущественно капилляры; анатомически они расположены в межалвеолярных перегородках. Они окружены альвеолами, и давление в них оказывает гемодинамически значимое влияние на перфузию капилляров. Повышенное давление в альвеолах приводит к эффекту компрессии капилляров. Угловые сосуды (*corner vessels*) входят в состав утолщенной части межалвеолярной перегородки и расположены между 3 альвеолами. Этот тип капилляров не подвержен влиянию давления в альвеолах, таким образом, сохраняется перфузия капиллярной сети, даже если давление в альвеолярном пространстве повышено.

Необходимо подчеркнуть, что при развитии эмфиземы, которая сопровождается увеличением мертвого пространства, происходит значительное увеличение резистентности в альвеолярных сосудах, в то время как в экстраальвеолярных сосудах резистентность снижается. На сопротивление в легочных сосудах оказывает влияние вязкость крови, протекающей через малый круг кровообращения. Вязкость оказывает влияние также на способность эритроцитов деформироваться (деформибельность), что имеет большое значение в механизмах диффузии газов. Давление в легочной артерии повышается с увеличением гематокрита, по которому оценивается вяз-

кость крови. Таким образом, вязкость крови является фактором, оказывающим влияние на давление в легочной артерии, формирование сопротивления в легочных сосудах, диффузионную способность легких.

Комплаинс сосудов малого круга кровообращения характеризуется как очень высокий. Около 10 % циркулирующей крови в организме человека приходится на малый круг кровообращения. Кровь распределяется между артериями, капиллярами и венами. В капиллярах находится около 75 мл крови, что составляет от 10 до 20 % той крови, которая в данный момент находится в малом круге кровообращения. Однако количество крови в капиллярах может повышаться до 200 мл и более. Зависимость между давлением и объемом крови в сосудах легких носит линейный характер, но этот характер зависимости меняется при повышении давления, и он уже становится нелинейным. Сосуды мелкого диаметра играют ведущую роль в формировании комплайенса легочного кровообращения. Этот физиологический процесс контролируется симпатической активностью. При возрастании симпатической активности происходит снижение комплайенса. Наполнение сосудов кровью и ее циркуляция зависит от анатомического места в легких. Так, в верхних апикальных частях легких при повышении трансмурального давления происходит циркуляция крови, в то время как в базальных отделах легких преобладает наполнение сосудов кровью. *West et al.* описали вертикальный принцип легочного кровообращения: в апикальной части легких внутрисосудистое давление наиболее низкое, и оно возрастает в базальной части легких. Эти особенности гемодинамики легких имеют клиническое значение при развитии отека легких. Влажные дистанционные хрипы изначально локализуются в верхних отделах легких, а в последующем, когда клиническая картина отека легких носит развернутый характер, они распространяются на средние и нижние участки легких.

Тонус легочных сосудов очень чувствителен к напряжению кислорода. При альвеолярной гипоксии, когда напряжение кислорода в альвеолах ниже 70 мм рт. ст., вызывается типичная вазоконстрикторная реакция. Увеличение резистентности в сосудистой системе легких связано с констрикцией прекапиллярных сосудов. В этом состоит отличие сосудов малого круга кровообращения от сосудов большого круга, которые на гипоксию отвечают эффектом дилатации. Констрикторная реакция прекапиллярных сосудов легких является фенотипическим свойством гладких мышц этих сосудов. Попытка дать объяснение этой реакции с позиции роли пептидэргических нервов или же аксонового рефлекса не дала результата. Активно изучается роль большой группы биологически активных субстанций: катехоламинов, гистамина, серотонина, ангиотензина II, тромбоксана, лейкотриена C₄, фактора активации тромбоцитов, а также исследуется роль оксида азота. В клинической практике было показано, что вазоконстрикторная реакция снижается при назначении нитроглицерина и ингаляций оксида

азота. Однако найти медиатор или выделить ведущий механизм стимуляции нервной активности не удалось. В настоящее время основным объяснением является гипотеза прямого влияния гипоксии на функцию мышечных волокон посредством ингибирования калиевых и кальциевых каналов. Кальциевые каналы открываются в условиях гипоксии, и кальций накапливается в мышечных волокнах артерий малого круга кровообращения. Кальциевая теория основана на повышенной его концентрации в гладких мышцах сосудов. Кальций приводит к фосфорилизации миозина и вазоспастическим реакциям.

Отек легких определяется как состояние, для которого характерной особенностью является процесс аккумуляции воды в экстравазальном пространстве легких. Когда вода заполняет альвеолы (альвеолярная фаза отека легких), отек легких сопровождается выраженной артериальной гипоксемией. Гравиметрическим методом было проведено исследование содержания воды в легочной ткани. Она превышает 80 % от всего веса легких. При отеке легких вода изначально накапливается в интерстициальной легочной ткани, и в случаях дальнейшего нарушения водно-электролитного обмена в легких, вода пропитывается на поверхность альвеол. Формализация водного обмена в легочной ткани достигается с помощью описанного Старлингом закона, известного как гипотеза Старлинга. С 20-х гг. прошлого столетия было много разнообразных модификаций формулы Старлинга. Однако основной принцип взаимоотношения гидростатического и онкотического давления остался неизменным. Этот закон формализует одну из основных функций эндотелиальных клеток капилляров легких, которые играют роль барьера, предотвращая пропитывание воды, протеинов и электролитов на поверхность альвеол.

Современная запись закона Старлинга такова:

$$EVLW = (L_p \times S)[(P_c - P_i) - \sigma(P_c - \pi_i)] - \text{lymph flow},$$

где EVLW — количество воды, которая находится за пределами сосуда, мл; L_p — гидравлическое давление воды, $\text{см} \times \text{мин}^{-1} \text{мм рт. ст.}^{-1}$; P_c , P_i — отражают гидростатическое давление внутри сосуда и в интерстициальной ткани, мм рт. ст.; P_c , π_i — показатели онкотического давления (мм рт. ст.); σ — коэффициент для прохождения белка через базальную мембрану.

На рис. 3 схематично представлено взаимоотношение между интерстицием, альвеолами и сосудами.

Согласно модифицированной формуле Старлинга накопление жидкости в межсудистом пространстве произойдет в случае повышения гидростатического давления внутри капилляров. Однако этот механизм будет реализован при условии, если не произойдет компенсированного повышения гидростатического давления в интерстициальной ткани. В случаях нарушения целостности эндотелиального покрова капилляров, как это происходит при развитии респираторного дистресс-синдрома, жидкость, электролиты и белки будут поступать в альвеолярное пространство.

Эти патологические изменения приводят к грубым нарушениям газообменной функции легких, что и является причиной развития острой гипоксемии.

В последнее время большое внимание уделяется исследованию механизмов пропитывания белка в альвеолярное пространство. Этот процесс был формализован *Kedem and Katchalsky*:

$$J_s = J_v(1 - \sigma)C_s + PS(C_c - C_i),$$

где J_s — растворимое вещество, мг / минута; J_v — объем жидкости, который рассчитывается по формуле Старлинга; P — проницаемость, $\text{см} / \text{с}$; C_s — средняя молярность растворимого вещества, находящегося на мембране; $(C_c - C_i)$ — градиент концентрации растворимого вещества в капилляре и интерстициальной ткани.

Фильтрация завершается в альвеолах, т. к. гидростатическое давление внутри капилляров снижается по мере прохождения крови; в веноулярной части осуществляется процесс реабсорбции. Однако речь идет в данном случае об идеальной гемодинамической модели. Дилатация артерий малого диаметра приводит к увеличению гидростатического давления (P_c), что означает увеличение объема фильтрации легочных капилляров. Вазоспастические реакции приведут к снижению P_c , что будет сопровождаться снижением фильтрации в капиллярах альвеол и повышению реабсорбции в веноулах. Согласно закону Старлинга в средней зоне легких P_c составляет 10 мм рт. ст., P_i — 3 мм рт. ст., P_c — 25 мм рт. ст., π_i — 19 мм рт. ст. P_c можно определить осмометром, т. к. показано, что онкотическое давление внутри сосудов можно сопоставить с концентрацией белка в плазме. Согласно представленным данным утверждается, что фильтрация происходит при разнице гидростатического давления в 7 мм рт. ст., что означает превалирование фильтрации над адсорбцией. Учитывая большую разницу в соотношении гидростатического давления в различных зонах легких, взаимоотношение фильтрации и реабсорбции также будет разным.

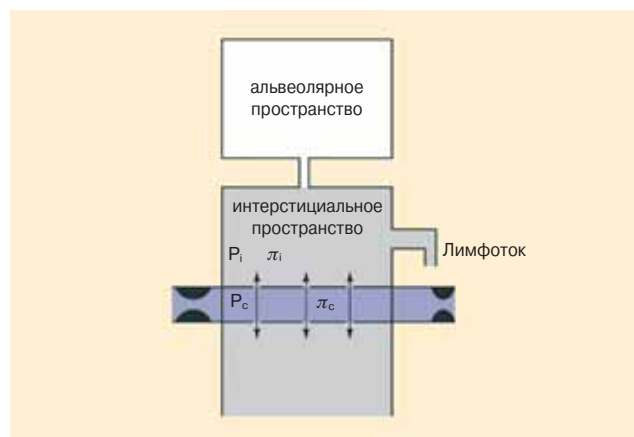


Рис. 3. Схема взаимоотношений между интерстицием, альвеолами и сосудами

P_i — гидростатическое давление интерстиция; P_c — гидростатическое давление сосудов; π_i — онкотическое давление в интерстиции; π_c — онкотическое давление в сосудах.

Осмотическое давление плазмы составляет около 6 000 мм рт. ст., в то время как онкотическое давление колеблется в пределах 25 мм рт. ст. Онкотическое давление играет важную роль в прохождении белков через полупроницаемую базальную мембрану альвеол. При увеличении проницаемости мембраны альбумин в большом количестве поступит в альвеолярное пространство.

Движение электролитов через поры эндотелиальных клеток определяется зависимостью, формализованной *Kedem and Katchalsky*. Градиент концентрации электролитов быстро выравнивается по обе стороны базальной мембраны.

Диффузия является ключевым фактором в обмене газов и электролитов. Диффузионная способность базальной мембраны записывается следующим образом:

$$J = DA \left| dc / dx \right|,$$

где J — количество субстанции, которое за единицу времени проходит через мембрану; D — диффузионная способность мембраны особенно относительно молекул; A — диффузионный путь мембраны; dc / dx — градиент концентрации электролитов, проходящих через базальную мембрану.

Диффузионная способность мембран колеблется в зависимости от природы молекул. Липидонерастворимые молекулы (какими являются белки) задерживаются порами эндотелиальных клеток. Молекулярный вес выше 60 кДа препятствует прохождению молекул через поры. Большую роль играет электрический заряд. Эндотелиальные клетки легочных капилляров заряжены отрицательно, что оказывает влияние на диффузию соединений с противоположным зарядом. Необходимо подчеркнуть, что эндотелиальные клетки представляют обширную поверхность и являются местом, где осуществляются фильтрация и диффузия. Описано несколько путей, через которые происходит транспорт воды и электролитов: везикулы, межэндотелиальные соединения, трансэндотелиальные каналы. Соединения с низким молекулярным весом липидрастворимые (липофильные), и диффузия их водой осуществляется непосредственно через эндотелиальные клетки (трансцеллюлярный путь диффузии). Липофильные молекулы, такие как кислород и диоксид углерода, диффундируют непосредственно через всю поверхность эндотелиальных клеток капилляров. Диффузия воды также осуществляется через эндотелий микрососудов; местом их диффузии являются водные каналы этих клеток. Макромолекулы и низкомолекулярные водорастворимые соединения транспортируются через интерэндотелиальные соединения, а также возможна их диффузия трансцеллюлярным путем. Важной характеристикой эндотелиального барьера является экстрацеллюлярный матрикс. Он состоит из большого числа молекул, из которых наиболее изученными являются: ламинин, коллаген 1-го и 4-го типов, протеогликаны, фибронектин, витронектин. Трехмерное пространственное построе-

ние матрикса раскрывает его функцию биологического барьера в проникновении воды, макро- и микромолекул в альвеолярное пространство. Повышенная проницаемость сосудов возникает при повреждении или эндотелиальных клеток, или матрикса. В более тяжелых случаях происходит альтерация как эндотелия, так и матрикса.

В последние годы активно исследуется роль альвеолярных эпителиальных клеток 1-го и 2-го типов в регуляции водного обмена, особенно в тех ситуациях, когда по разным причинам произошла альтерация эндотелиальных клеток капилляров и их матрикса. Альвеолярный эпителий выстилает поверхность альвеол и играет важную роль в движении воды и электролитов. Радиус соединений между эпителиальными клетками не превышает 2 Å, что значительно меньше радиуса соединения эндотелиальных клеток капилляров. Большинство липидонерастворимых молекул не могут проникнуть через барьер эпителиальных клеток. Вода и ионы могут проходить в ограниченном количестве этот барьер, в то время как липидорастворимые молекулы, такие как кислород и диоксид углерода, свободно диффундируют через указанный барьер. Принципиально новая информация получена по изучению роли эпителия дистального отдела дыхательных путей в активном транспорте ионов и воды альвеолярного пространства. В экспериментальных моделях отека легких было показано, как эпителиальные клетки дистального отдела дыхательных путей регулируют движение ионов солей и воды (*Matthay and Folkesson*) [4]. Основной механизм движения электролитов через эпителиальный покров осуществляется за счет осмотического транспорта воды. Изменение гидростатического и онкотического давления сосудов не оказывает влияния на уровень активного транспорта ионов, осуществляемого эпителиальными клетками. На транспорт электролитов оказывает влияние фармакологические субстанции, ингибирующие транспорт натрия через мембрану эпителиальных клеток. На изолированной культуре эпителиальных клеток дистального отдела была показана их роль в осмотическом транспорте воды. Клиренс электролитов и белков осуществляется не одновременно. При отеке легких процесс реабсорбции начинается с воды и ионов солевых растворов, поэтому концентрация белка возрастает. Клиренс альбумина из дыхательных путей рассматривают как прогностический признак острого повреждения легких. *Ware and Matthay* [5] показали, что в среднем клиренс альвеолярной жидкости составляет 6 ч. Этими же авторами было показано, что эндогенные и экзогенные катехоламины не оказывают влияния на скорость клиренса альвеолярной жидкости.

Легочные лимфатические сосуды представлены густой сетью. Они выполняют функцию дренажной системы, которая специализировалась на удалении жидкости, электролитов; через систему лимфатических сосудов осуществляется трафик лимфоцитов и других форменных элементов крови. Терминаль-

ные отделы лимфатической системы можно обнаружить в ткани, окружающей легочные сосуды, а также в утолщенной части межальвеолярных перегородок. Различают 2 первичных интерстициальных компартамента: 1 — экстраальвеолярные и альвеолярные и 2 — лимфатические сосуды, которые замыкаются в экстраальвеолярном интерстиции. Жидкость, которая оказалась за пределами сосудистой стенки, скапливается в пространстве, окружающей сосуда, откуда она поступает в дистальные концевые отделы лимфатических сосудов. Жидкость поступает в лимфатические сосуды из интерстиция за счет градиента концентрации растворимых соединений. Легочный ток лимфы возрастает с увеличением жидкости в интерстициальной ткани, т. е. с увеличением гидростатического давления в межклеточном пространстве (модифицированный закон Старлинга). Однако следует подчеркнуть, что отсутствует линейная связь между током лимфы и уровнем давления в интерстициальной ткани. При развитии отека легких недостаточность дренажной функции лимфатической системы играет патогенетическую роль в том, что не удается компенсировать гидростатическое давление интерстициальной ткани.

Композиция интерстициальной ткани хорошо охарактеризована. Коллаген 1-го типа представлен густой сетью фибрилл, которые сопровождают и окружают бронхи и идущие параллельно с ними сосуды, входят в состав паренхимы легочной ткани. Нити коллагена выполняют поддерживающую функцию таких морфологических единиц легких, какими является ацинус, межальвеолярные перегородки. Эластические волокна — 2-е по частоте фибриллы легочной ткани. Если фибриллы коллагена выполняют преимущественно функцию морфологической структуры, способной к растяжению, то эластическая ткань играет важную роль в том, чтобы легкие после растяжения вновь восстанавливались в прежних размерах. Эластические волокна преимущественно находятся в терминальных бронхах, альвеолах, в стенках сосудов (эластический тип), они входят в состав плевры. Протеогликаны являются основной субстанцией интерстициальной ткани; они состоят на 20 % из белка и на 80 % из гликозаминогликанов, молекулярный вес колеблется от 1 000 до 4 000 кДа. Протеогликаны включают в свой состав сульфат хондроитина, сульфат гепарана и целый ряд других соединений. Матрикс интерстициальной ткани по своей функции напоминает губку, т. е. количество воды может существенно варьироваться в зависимости от гемодинамических изменений. Эти свойства интерстициальной ткани проявляются и в характеристике ее комплайенса: выделяют низкий и высокий уровни комплайенса. Повышение комплайенса происходит при повышении гидростатического давления интерстициальной ткани, что можно рассматривать как определенный механизм защиты альвеолярного пространства от возможного накопления воды на его поверхности.

Существует несколько гипотез, в которых излагаются возможные механизмы повышения проницаемости эндотелиальных клеток. Теория пор относится к числу тех, в которых рассматриваются механизмы проницаемости эндотелиальных клеток альвеолярных капилляров. Поры составляют 0,02 % от общей поверхности эндотелиальных клеток капилляров альвеол. Теория пор основана на предположении, что их радиус позволяет проходить белковым молекулам с определенными размерами. В первую очередь это касается альбумина, молекулярный вес которого меньше по сравнению с другими белками плазмы крови. Поры имеют разные размеры; они колеблются от 50 до 200 Å. Критический анализ данной теории основан на том, что не учитывается электрический заряд самих эндотелиальных клеток и тех субстанций, которые фильтруются через поры.

Большое внимание в исследованиях было уделено механизмам транспорта альбумина через эндотелиальные клетки альвеолярных капилляров. Альбумин активно транспортируется через эндотелиальные клетки. Основным механизмом, через который осуществляется транспорт альбумина, связан со специфическими рецепторами, находящимися на поверхности эндотелиальных клеток. Альбумин связывается с рецептором и посредством трансцитозного механизма в растворенном виде транспортируется через эндотелиальные клетки. При связывании альбумина с рецептором происходит активация тирозинкиназы, что и активирует образование везикул и дальнейший его транспорт через клетку. Клиренс альбумина, который определяется в просвете дыхательных путей при отеке легких, имеет прогностическое значение в оценке тяжести и исходов данного синдрома.

В сосудистой проницаемости принимают участие многие механизмы. Большое внимание уделяется роли биологических агонистов, цитокинов, факторов роста и механическим силам, влияющим на комплайнс легочной ткани. Тромбин, который относится к сериновым протеиназам, вызывает целый ряд эффектов клеточного ответа. Этот патологический процесс имеет большое значение в исследовании природы острого повреждения легких, который приводит к развитию респираторного дистресс-синдрома. Так, показано, что тромбин увеличивает проницаемость для макромолекул. Приводит к активации фосфолипазы A₂, C, D, фактора Виллебранда, эндотелина, оксида азота, увеличивает концентрацию Ca в цитозоле. Проницаемость сосуда для плазмы быстро возрастает. В экспериментальных условиях показано, что эффект тромбина реализуется уже к концу 5-й мин. Необходимо подчеркнуть морфологические изменения, которые наступают при остром повреждении легких и последующем развитии отека легких. Они касаются в первую очередь возникновения мест разрыва эндотелиальных клеток. Эти изменения свидетельствуют о глубоких конфигурационных изменениях эндотелиального покрова альвеолярных капилляров. Появление этих морфо-

логических изменений рассматривают как кардинальный признак воспалительного процесса, приводящего к развитию шокового легкого.

Организация базальной мембраны и экстрацеллюлярного матрикса, окружающих эндотелиальные клетки альвеолярных капилляров, играет важную роль в регуляции движения электролитов, а также альбумина. Транспорт альбумина снижается прежде всего потому, что глюкозаминогликан имеет отрицательный заряд. В исследованиях *in vivo* было показано, что интерстициальный матрикс в 14 раз снижает диффузионный транспорт альбумина (*Fox and Wayland*). В проницаемости базальной мембраны большую роль играют интегрины, с которыми связывают локальные эффекты адгезии различных молекул. Этот процесс может привести к нарушению барьерной функции базальной мембраны, что, в частности, наблюдается при остром повреждении легких.

Несмотря на достигнутый прогресс в изучении молекулярных и клеточных механизмов, с нарушением которых связывают повышение сосудистой проницаемости и развитие отека легких, процесс восстановления барьерной функции эндотелиальных клеток альвеолярных капилляров остается областью малоизученной. Механический стресс легочной ткани, вызванный в экспериментальных условиях, приводит к повышению сосудистой проницаемости. Нарушение проницаемости легочного сосудистого барьера происходило при растяжении силой от 1 до 10 дин / см². Компенсаторная реакция проявлялась в увеличении внутриклеточной концентрации циклического АМР, который способен ингибировать эффекты тромбина и гистамина. С повышением концентрации циклического АМР в эндотелиальных клетках альвеолярных капилляров происходило повышение ее барьерной функции, и степень выраженности отека снижалась. Недавно были получены данные по участию сосудистого фактора роста, фактора роста гепатоцитов, ангиопоэтина, сфингозина-1-фосфата, которые способны влиять на повышение барьерной функции сосудов. Высокая активность в повышении барьерной функции эндотелиальных клеток была продемонстрирована с применением сфингозин-1-фосфата. Его синтез связывают с экспрессией семейства генов (*Edg*), контролирующих процесс дифференциации эндотелиальных клеток. Сфингозин-1-фосфат влияет на процесс регенерации межклеточных контактов. Так, под его влиянием происходит редукция межклеточных разрывов. В условиях экспериментальной модели отека легких было продемонстрировано, что одноразовое в/в введение сфингозин-1-фосфата значительно снижает активность многих маркеров острого повреждения легочной ткани; при его назначении происходит быстрая редукция отека легких.

Малоизученной проблемой в механизмах развития острого повреждения легких, отека легких, острого респираторного дистресс-синдрома оставалась роль системы сурфактанта. Частично этот вопрос был

решен в исследованиях последних лет, анализ которых был проведен *Lewis and Veldhuizen* [6]. Сурфактант играет важную роль в транспорте воды и электролитов в альвеолярное пространство и может рассматриваться как один из естественных биологических барьеров. Он подвергается деградации при развившемся отеке легких. Наконец, сурфактант может быть использован как лекарственное средство при ведении больных с респираторным дистресс-синдромом.

Сурфактант состоит из фосфолипидов и протеинов. Фосфатидилхолин является основной составляющей частью сурфактанта; на его долю приходится > 70 % от всех субстанций, входящих в состав сурфактанта, и он более активен в формировании биологической пленки. Сурфактант тонкой пленкой выстилает поверхность альвеол. Его биофизические свойства обеспечивают эффект растяжения альвеол. В таком функциональном состоянии альвеол осуществляется диффузия газов. В современной классификации выделяют 4 вида сурфактанта: А, В, С, D. Гидрофильные свойства определены у SP-A и SP-D, у 2 других — гидрофобные. Синтез сурфактанта осуществляется альвеоцитами 2-го типа; продукты распада утилизируются альвеолярными макрофагами. Морфологическая структура напоминает трубчатый миелин, и лишь небольшое количество сурфактанта представлено в виде агрегатов. Однако количество агрегированных форм возрастает при дегенерации сурфактанта, что наблюдается при остром повреждении легочной ткани. Одной из функций сурфактанта, является его участие в формировании трансмурального гидростатического давления и регуляции количества жидкости, выходящей за пределы сосудистой стенки. Силы натяжения сурфактанта составляют приблизительно 70 мН / м², при выдохе — снижение до 25 мН / м². Физиологическая роль сурфактанта — обеспечить интерфейс между воздушной средой и эритроцитами для обеспечения диффузии кислорода и диоксида углерода. В случаях острого повреждения легких сурфактант агрегирует, что и приводит к спаданию альвеол. Однако перед этой фазой наблюдается значительное пропитывание жидкости в просвет альвеол — альвеолярная фаза отека легких.

Сурфактант использован в качестве лекарственного средства и нашел свое применение в первую очередь для лечения больных с острым респираторным дистресс-синдромом. Следует подчеркнуть, что сурфактант также может рассматриваться как иммуномодулирующее вещество, поэтому с ним связывают усиление фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов. Другим важным его свойством является снижение повреждающей активности оксидантов, что нашло свое применение при необходимости вентилировать больных 100%-ным кислородом. В настоящее время сурфактант представлен несколькими лекарственными формами. Он назначается системно и инстиллируется в дыхательные пути. Таким образом, сурфактант играет важную роль в формировании барьерной функции альвеол.

Он влияет на транспорт воды и электролитов и выход их в просвет альвеол. Сурфактант играет патогенетическую роль в механизмах отека легких; его деградация происходит при остром повреждении легких; он может рассматриваться в качестве лекарственного средства при лечении больных с острым респираторным дистресс-синдромом.

Национальный институт здоровья США индуцировал научные исследования по острому повреждению легких; эти исследования включены в программу Генома человека. Центром исследования стал *Johns Hopkins University*, общим координатором — профессор *Garcia*. Научные проекты и результаты исследований публикуются на сайте www.hopkins-genomics.org [7]. Основным мотивом к проведению этого научного проекта явились в целом неблагоприятные результаты клинических исходов при синдроме острого повреждения легких, смертность при котором превышает 60 %. Существует большой разрыв между современными техническими возможностями респираторной поддержки и исходами заболевания. С другой стороны, появились данные о том, что генетическая предрасположенность может влиять на тяжесть клинических проявлений и ответ на проводимые методы лечения. Предварительные данные являются достаточно обнадеживающими. Так, было показано, что гены, кодирующие семейство сурфактанта, ассоциированы с синдромом острого повреждения легких, позволяют выделить фенотипы, имеющие прогностическое значение. Полиморфизм гена, с экспрессией которого связывают синтез SP-B, произошел в положении Th131Ile аминокислоты; с ним ассоциируют неблагоприятный прогноз при шоковом легком. Кандидаты гены, по которым в настоящее время проводятся исследования, охватывают коагуляцию, воспаление и иммунитет, хемотаксис, новые гены и др. Среди генов, с экспрессией которых связывают коагулопатии, исследованы следующие: тромбопластин — F3, плазминоген — PAI-1, фибриноген- α — FGA и некоторые др. Гены воспалительного процесса: интерлейкин-1 — IL-1b, интерлейкин-6 — IL-6 и др. Среди новых генов большое внимание привлекает экспрессия эндотелиального дифференцирующего протеина — сфинголипида — RBEF. Более подробная информация о генах кандидатах при синдроме острого повреждения легких можно найти на сайте www.hopkins-genomics.org [7].

С позиции клинической практики важно знать основные этапы патофизиологического процесса в формировании отека легких. Это позволяет улучшать качество диагностического процесса, выбирать рациональные методы диагностики, которые в то же самое время обладают высокой степенью чувствительности и специфичности. Особое значение приобретает разработка лечебных программ ведения больных с различными клиническими формами отека легких.

С патофизиологических позиций отек легких может быть рассмотрен как процесс повышенной фильтрации воды, электролитов и белков из микро-

сосудистого русла малого круга кровообращения в интерстициальную ткань и альвеолярную поверхность. Процесс реабсорбции аккумулированной жидкости по разным причинам нарушен. Выделяют определенную последовательность в развитии отека легких. На первых этапах в патологический процесс развития отека легких вовлекается область корней легких, в последующем интерстициальная ткань и, наконец, вода, электролиты и белки заполняют поверхность альвеол. Градиент давления при легочном кровообращении имеет вертикальную зависимость. В этом плане малый круг кровообращения отличается от других органов и систем человеческого организма. Так, показатели гидростатического давления сосудов и интерстициальной ткани, давление в плевральной полости и легочные объемы в разных участках легких имеют разные показатели. Распределение воды в легочной ткани также дифференцировано в зависимости от особенностей региональной гемодинамики и вентиляции. Градиент давления в альвеоларно-септальной области микрососудов адвентиции больше всего в апикальной части легких, поэтому аккумуляция воды в этой части легких наибольшая. Это имеет клиническое значение: так, влажные хрипы, которые появляются при развитии отека легких, изначально появляются в верхних отделах легких. Появление влажных хрипов в этой части легких свидетельствует о том, что интерстициальная фаза отека легких перешла в альвеолярную, что прогностически более неблагоприятно. Жидкость, которая аккумулировалась в интерстициальной ткани, не может быть удалена лимфатическими сосудами, которые выполняют дренажную функцию. Мелкого диаметра лимфатические сосуды окружают микрососудистую систему легких и бронхиол. Если лимфатические сосуды не способны обеспечить транспорт жидкости из интерстициальной ткани, то вокруг сосудов появляется феномен "манжетки". В начальных стадиях накопление жидкости легочной тканью приводит к картине очаговых изменений, что проявляется при проведении рентгенологических методов исследования легких. При аккумуляции жидкости в интерстициальной ткани с 35 до 50 % жидкость начинает проникать на поверхность альвеол, формируется альвеолярный отек легких. На этой стадии происходят значительные нарушения в диффузии кислорода и диоксида углерода, что сказывается на усилении одышки и падении сатурации кислорода < 90 %. Точного механизма перехода интерстициальной фазы отека легких в альвеолярную неизвестно. Однако большое значение придается трансэпителиальным механизмам. Открываются поры для прохождения воды и электролитов, нарушается функция каналов: ингибция калиевых каналов и вхождение кальция в цитозоль гладких мышц сосудистой стенки. Проявлением острого повреждения легких являются межэпителиальные разрывы, что свидетельствует о грубых нарушениях в барьерной функции эпителиальных клеток.

Универсальным механизмом в развитии отека легких является повышение гидростатического давления в капиллярах альвеол (закон Старлинга). Установлена определенная гемодинамическая зависимость. Повышение давления в левом предсердии (которое можно экстраполировать на давление заклинивания) $> 20\text{--}25$ мм рт. ст. рассматривают как критическое: вероятность развития отека легких высока. Механизмами защиты, противостоящими развитию отека легких, являются: дренажная функция лимфатической системы, резорбция воды в сосуды, дренаж в медиастинальные сосуды, дренаж в плевральную полость, повышение барьерной функции альвеолярного эпителия, снижение сил натяжения сурфактанта, повышение активного транспорта воды и электролитов из дистального отдела дыхательных путей. Все перечисленные механизмы могут противодействовать выходу воды из циркулирующей крови в случаях повышения давления в левом предсердии.

Снижение онкотического давления является также одним из патогенетических механизмов развития отека легких. Снижение концентрации протеинов в плазме, что наблюдается при гипоальбуминемии, сопровождается редукцией абсорбционного онкотического давления в интерстициальной ткани. Этот механизм приводит к увеличению трансапикалярной фильтрации жидкости, таким образом формируется отечный синдром.

Появление в отечной жидкости, которая собирается при отеке легких на поверхности альвеол, макромолекул, лейкоцитов свидетельствует о глубоких патологических изменениях в проницаемости эпителиальных и эндотелиальных клеток. Морфологическим маркером этих глубоких изменений является появление разрывов в клеточных соединениях. Комплекс медиаторов воспаления, активных форм кислорода, повышение протеолитической активности приводят к этим морфологическим процессам. Подобного рода изменения сопровождаются развитием остро протекающего отека легких. Лимфатические сосуды способны удалить значительное количество жидкости из интерстициального пространства, плевральной полости. Пропульсационная деятельность лимфатических сосудов определяется инспираторным и экспираторным актами респираторного цикла, а также функциональной активностью клапанов сосудов. Необходимо подчеркнуть, что линейной зависимости между током лимфы и гидростатическим давлением в интерстициальной ткани не существует. Однако следует констатировать, что недостаточность лимфатической системы является одним из ведущих патогенетических факторов в переходе от интерстициальной фазы отека легких в альвеолярную.

Таким образом, легочное кровообращение предназначено обеспечить как респираторную, так и нереспираторную функцию легких. Эволюционно эта система предназначена обеспечить диффузию кислорода в циркулирующие эритроциты и элиминировать диоксид углерода из организма человека. Низкое

давление, низкое сопротивление сосудов являются уникальными свойствами легочного кровообращения, и этим оно существенно отличается от системного кровообращения. Гравитационный эффект в распределении крови более характерен для легочной ткани, чем это можно констатировать в отношении других органов и систем человеческого организма. Другой уникальной особенностью легочного кровообращения является реакция прекапилляров на гипоксию, которая проявляется вазоспастическим эффектом, в то время как в системном кровообращении гипоксия приводит к вазодилатационному эффекту.

При развитии отека легких легочные микрососуды являются первичным местом, где вода и электролиты выходят за сосудистую стенку. Фильтрация жидкости относится к физиологическим процессам, но в случае развития отека легких баланс жидкости, поступившей в экстрасосудистое пространство, превышает способность легких ее элиминировать. Происходят патологические изменения, в которых участвуют медиаторы воспалительной реакции, активные формы кислорода, ферменты с протеолитической активностью, которые и оказывают влияние на формирование гидростатического давления и изменения сосудистой проницаемости. В последние годы внимание уделяется исследованию межклеточных взаимодействий и их нарушений при развитии острого повреждения легких. Эти патологические процессы затрагивают также трансэпителиальный и трансэндотелиальный транспорт, функциональное состояние базальной мембраны. В конечной фазе развития отека легких происходит абнормальное накопление белков, в первую очередь альбуминов, в альвеолярной жидкости.

Литература

1. *Albertine K., Williams V., Hyde D.*: Anatomy of the lungs, part 1. Jn: Mason R., Broaddus C., Murray J., Nadel J. Textbook of respiratory medicine. New York: Elsevier Saunders; 2005; vol. 1: 2–29.
2. *Fishman A.* The pulmonary circulation normal and abnormal. Philadelphia; 1990.
3. *Mason R., Broaddus C., Murray J., Nadel J.*: Textbook of respiratory medicine. New York: Elsevier Saunders; 2005; vol. 1–2.
4. *Matthay M., Folkesson H.*: Alveolar and distal airway epithelial fluid transport. Jn: Mason R., Broaddus C., Murray J., Nadel J. Textbook of respiratory medicine. New York: Elsevier Saunders; 2005; vol. 1: 322–328.
5. *Ware L., Matthay M.*: Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1376–1383.
6. *Lewis J., Veldhuizen R.*: The role of exogenous surfactant in the treatment of acute lung injury. Annu. Rev. Physiol, 2003, 65: 1–31.
7. <http://www.hopkins-genomics.org>
8. *Matthay M., Martin T.*: Pulmonary edema and acute lung injury. Jn: Mason R., Broaddus C., Murray J., Nadel J. Textbook of respiratory medicine. New York: Elsevier Saunders; 2005; vol. 2: 1502–1571.

Поступила 06.09.05
© Чучалин А.Г., 2005
УДК 616.24-005.98-092

И.А.Кемпбелл, А.Феннерти, А.Миллер

Руководство Британского торакального общества по ведению больных с предполагаемой тромбоэмболией легочных артерий

I.A.Campbell, A.Fennerty, A.C.Miller

British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism

Введение

В 1997 г. Британское торакальное общество (BTS) опубликовало рекомендации под названием "Подозрение на острую тромбоэмболию легочных артерий: практический подход" [1]. Было понятно, что через несколько лет потребуется их пересмотр. Последующие публикации в различных областях медицины (компьютерно-томографическая ангиография легочных артерий, Д-димеры, клинические проявления, низкомолекулярные гепарины) подготовили необходимую доказательную базу для переработки этих рекомендаций в практическое руководство.

Вся использованная при этом литература, опубликованная с января 1997 до декабря 2002 г., была собрана в поисковых системах *Medline* и *EmBase*; часть ее представлена мета-анализами, часть — практическими руководствами высокого доказательного уровня. Статьи, опубликованные до 1997 г. и не использовавшиеся в более ранних документах, также рассматривались при подготовке данного руководства.

Как и ранее, текст руководства составлен членами BTS совместно с Комитетом BTS по стандартам медицинской помощи при участии экспертов, рекомендованных специализированными обществами. Как и при подготовке предыдущих руководств, мы привлекали видных международных ученых, которые согласились прокомментировать первоначальные варианты этого документа. Авторитет этих наблюдателей не вызывает сомнений.

Данное руководство призвано заменить предыдущий вариант 1997 г., но часть представленной там концепции осталась без изменений. При ссылках на этот документ в фигурных скобках указана его страница {S18}. Эти ссылки не указаны в списке литературы, который, таким образом, содержит почти исключительно публикации с 1997 по 2002 гг. В данных рекомендациях использована та же простая структура, что и в предыдущем варианте, состоящая из разделов, резюме по каждому разделу и практических глав для молодых специалистов.

Было решено, что обновленное руководство будет рассматривать только тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоз глубоких вен (ТГВ), хотя оба этих состояния являются частью венозной тромбоэмболии (ВТЭ). По сравнению с неосложненным ТГВ ТЭЛА представляет собой более серьезное заболевание и требует дифференциальной диагностики с другими жизнеугрожающими состояниями. Во многих клиниках разработаны собственные протоколы для диагностики и лечения ТГВ, но без учета возможной ТЭЛА. Хотя ВТЭ часто встречается у стационарных больных, в данном руководстве не рассматриваются рекомендации по ее профилактике.

Каждый раздел руководства сопровождается рекомендациями в соответствии со стандартными критериями [2, 3]. Приложение содержит табл. 1 и 2 с примечаниями, составленные таким образом, что их можно модифицировать с учетом местных консенсусов и условий в целях включения в местные руководства клиник.

Каждая клиника, работающая в режиме экстренной помощи, должна учитывать в своей работе рекомендации, суммированные в таблицах. Предполагаемыми темами для конкретного использования могут быть:

- добавление в местный клинический протокол;
- соответствующее использование Д-димеров, особенно в экстренном отделении;
- соответствие клинической информации требованиям имидж-диагностики;
- исходы заболевания.

Факторы риска

Предрасполагающие факторы для ВТЭ суммированы в таблице, разработанной на основе аналогичной таблицы из предыдущего варианта {S4}, а также более поздней информации [4–15]. Однако предполагаемая ранее связь ВТЭ с курением сигарет впоследствии не

подтвердилась [16]. Риск ВТЭ увеличивается с возрастом [10, 13], но остается неясным, до каких пор этот фактор риска является независимым. Широкое распространение профилактических мероприятий в ортопедической [17] и общехирургической практике значительно снижает частоту послеоперационных ВТЭ.

ВТЭ, связанная с путешествиями и поездками, представляет собой отдельную проблему [18]; при авиаперелетах и переездах по дорогам, особенно длительных, риск ВТЭ повышается в 2–4 раза [19–22], хотя каждый случай требует отдельного анализа [18].

Подтвердилось увеличение риска, связанного с терапией эстрогенами {S5}, [23–25], особенно препаратами III поколения [8, 26, 27]. 3 большие исследования [28–30] показали, что ТЭЛА возникает в 1–2 случаях на 7 000 беременностей. Это меньше, чем предполагалось ранее. Чаще всего ТЭЛА развивается в послеродовом периоде, особенно в случаях преэклампсии, кесарева сечения, многоплодной беременности.

У 25–50 % больных с ВТЭ исследование на тромбофилию (которая может быть врожденной либо приобретенной) помогает выявить патологию гемостаза (особенно антифосфолипидный синдром и дефицит антитромбина III, фактора V Лейдена, протеина С либо протеина S) [24, 31, 32]. Обычно при этих состояниях для развития тромбоза необходимо воздействие приобретенных факторов [6], хотя они могут накладываться на нечасто встречающуюся идиопатическую ВТЭ [33]. Например, дефицит фактора V Лейдена, присутствующий у 5 % населения и 20 % больных с тромбозами, дает 3–5-кратное увеличение риска ВТЭ, но в сочетании с терапией эстрогенами риск возрастает в 35 раз. Во-вторых, следовало бы узаконить скрининговое обследование беременных для выявления тромбофилии, но даже, если мутация фактора V Лейдена часто встречается у беременных с ВТЭ [34], ее наличие вызывает ВТЭ менее чем в 1 случае на 400 беременных [28]. В-третьих, выявление одной из часто встречающихся причин тромбофилии не прогнозирует более высокую частоту либо ранние рецидивы ВТЭ [35–37]. По этим причинам исследование на тромбофилию четко рекомендуется только в нескольких ситуациях [38, 39]. Это может быть ценно для больных моложе 50 лет с рецидивирующей идиопатической ТЭЛА, у половины из которых этот признак может быть положительным [40], и при наличии ВТЭ с клиническими проявлениями, подтвержденной у нескольких членов одной семьи более чем в одном поколении.

В первые 6–12 мес. после 1-го эпизода ВТЭ велика вероятность выявления злокачественных новообразований, особенно при отсутствии других факто-

ров риска и / или рецидивах ВТЭ [41–45]. У 7–12 % больных с идиопатической ВТЭ она является первым проявлением рака, который может быть диагностирован при тщательном клиническом обследовании в сочетании с рутинным исследованием крови и рентгенографией органов грудной клетки [41, 46, 47]. Если эти результаты не выявили опухолевого поражения, то согласно современному консенсусу дальнейшее обследование больного с использованием ультразвуковых, эндоскопических и компьютерно-томографических методов нецелесообразно. Более того, в одном крупном исследовании годовичная выживаемость больных с латентным раком составила только 12 %, т. к. многие из них к моменту постановки диагноза имели регионарные или отдаленные метастазы [48] (развитие ВТЭ у больных с уже выставленным диагнозом рак также считается плохим прогностическим признаком [49]).

- Исследование на тромбофилию показано больным моложе 50 лет с рецидивами ТЭЛА или с четким семейным анамнезом подтвержденной ВТЭ [C]*.
- Исследования, нацеленные на обнаружение латентного злокачественного новообразования, показаны только при идиопатической ВТЭ и наличии клинических, рентгенографических или лабораторных (по рутинному анализу крови) подозрений на рак [C].

Клиническая картина

Крупные популяционные исследования показали, что общая частота ТЭЛА составляет 60–70 случаев в год на 100 000 населения [10, 50]. В половине из них ВТЭ развивается в стационаре или при длительном постельном режиме в домашних условиях, остальные равномерно распределяются между идиопатическими случаями и случаями с выявленными факторами риска [51]. Как в этом исследовании, так и в менее показательных работах [52–56], внутрибольничная смертность варьируется между 6 и 15 %. В наиболее обширной и представительной когорте [57] из 814 первоначально выживших умерли в течение 1-й нед. — 7 %, 1-го мес. — 13 %, и 3-го мес. — 18 %. Все исследователи пришли к выводу, что высокая частота ранних летальных исходов связана с ТЭЛА, несмотря на адекватное лечение. Неблагоприятные прогностические факторы включают выраженную клиническую симптоматику тромбоэмболии, рак, стойкую сердечную недостаточность и ТГВ в анамнезе либо в период данного заболевания [57, 58]. Нефатальные рецидивы, особенно в течение 1-го года, часто наблюдаются у лиц с инвалидизирующей патологией нервной системы, раком и реже — у лиц с преходящими факторами риска [59].

* — критерии ступеней доказательности даны в соответствии с клиническими рекомендациями Агентства по стратегии и исследованиям США (AHCPR) [308]: А — требует как минимум одного рандомизированного контролируемого исследования по данным литературы, хорошего качества и согласованности, положенного в основу специфических рекомендаций; В — требует хорошо проведенных клинических исследований, но рандомизированные клинические исследования по теме рекомендаций отсутствуют; С — требует доказательств, полученных из сообщений экспертных комитетов и / или клинического опыта авторитетных ученых. Означает отсутствие непосредственных исследований хорошего качества.

Таблица
Факторы риска венозной тромбоэмболии

"Большие" факторы риска (относительный риск 5–20)	
Хирургия*	Большие хирургические операции на брюшной полости / малом тазе
	Протезирование тазобедренного / коленного сустава
	Пребывание в палате интенсивной терапии в послеоперационном периоде
Акушерство	Поздняя беременность Кесарево сечение Период родов
Патология нижних конечностей	Переломы Варикозные вены
Злокачественные заболевания	Локализация в брюшной полости / малом тазе Развернутая стадия / метастазы
Малоподвижный образ жизни	Госпитализация Лежание больные в домашних условиях
Разные	Подтвержденная ВТЭ в анамнезе
Малые факторы риска (относительный риск 2–4)	
Сердечно-сосудистые	Пороки сердца
	Застойная сердечная недостаточность
	Гипертензия
	Тромбоз поверхностных вен Постоянный катетер в центральной вене
Эстрогены	Оральные контрацептивы Гормонзаместительная терапия
Разные	ХОБЛ
	Инвалидизирующие заболевания нервной системы
	Злокачественные новообразования латентного течения
	Тромботические нарушения
	Длительные переезды в сидячем положении
	Ожирение
	Другие**

Примечание: * — при соответствующей профилактике относительный риск значительно снижается; ** — воспалительные заболевания кишечника, нефротический синдром, хронический диализ, миелопролиферативные заболевания, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, болезнь Бехчета.

Как сообщалось ранее {S8}, большинство патологических изменений, выявляемых при клиническом обследовании и рутинных лабораторных исследованиях, особенно в тяжелых случаях, имеют ограниченную ценность для подтверждения диагноза ТЭЛА [60–70]. Даже при выявлении проксимального ТГВ респираторные симптомы являются плохим индикатором наличия сопутствующей ТЭЛА [71].

Последние наблюдения демонстрируют, что острую перегрузку правых отделов сердца при ТЭЛА крупных сосудов можно обнаружить по уровню кардиального тропонина [72–78], который повышается за счет повреждения миокарда правого желудочка [79, 80]. Хотя этот показатель может иметь прогностическое значение [77, 78], его роль в диагностике ограничена, и при тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии он не имеет диагностической ценности [81].

Роль оценки клинического статуса при подозрении на ТЭЛА подчеркивалась ранее {S7}, поскольку это способствует тщательному анализу клинических данных и улучшает интерпретацию результатов изотопного сканирования легких. Новое преимущество

анализа клинической картины заключается в том, что в сочетании с измерением Д-димеров это может значительно снизить потребность в имидж-диагностике. Наблюдение *PIOPED*, показавшее, что ТЭЛА присутствует только у 9 % больных с невыраженными клиническими проявлениями (при 2 исключениях [82, 83]), было подтверждено несколькими крупными исследованиями [84–91], оценившими отрицательную прогностическую значимость этого признака в 89–96 %. Во всех этих исследованиях участвовали опытные клиницисты и использовались определенные критерии для оценки клинической вероятности ТЭЛА. Эти протоколы очень отличаются от экстренной ситуации, когда решения приходится принимать молодым врачам, чьи способности правильно и тщательно оценивать клиническую вероятность ТЭЛА гораздо ниже по сравнению с более опытными докторами [92]. Следовательно, необходим простой и эффективный способ оценки клинической вероятности ТЭЛА. Преимуществом ранее рекомендуемого метода {S17} была его простота. Он был основан на принципах, успешно используемых для диагностики ТГВ канадской группой исследователей, которые показали, что метод настолько же информативен и воспроизводим при ТЭЛА [84, 93, 94] и может самостоятельно применяться в любых условиях [95]. Метод состоит в выявлении у больного симптомов, подозрительных в отношении ТЭЛА, а именно: одышки и / или тахипноэ, наличие или отсутствие плевральных болей и / или кровохарканья {S6}. Также необходимы: а) отсутствие других клинических причин этой симптоматики и б) наличие "большого" фактора риска ТЭЛА. Если присутствуют оба условия (а и б), вероятность ТЭЛА высокая; если имеется только одно из них, вероятность умеренная; если оба условия отсутствуют, вероятность низкая. В некоторых клиниках предпочитают балльную оценку статуса больного, которая делит пациентов на 2 категории: имеющих вероятность развития ТЭЛА и не имеющих таковой. Такие попытки предпринимались неоднократно [87, 93, 96, 97], но эти исследования были либо недостаточно точными, либо использовали комплексные шкалы оценки, которые трудно запомнить. Критике подвергались как предшествующие, так и недавние работы [85, 89, 98]; их преимущества перед более простой клинической оценкой несущественны [89, 91].

- У всех пациентов с подозрением на ТЭЛА должна оцениваться и документироваться клиническая вероятность этого заболевания [C].
- Всегда следует иметь в виду другие альтернативные клинические ситуации и после исключения ТЭЛА проводить диагностический поиск в этих направлениях [C].

Лабораторные исследования

Д-димеры

При существующей неопределенности {S11} накапливаются сведения, что измерение Д-димеров может играть важную роль при тщательном исключении

ТЭЛА. С другой стороны, повышенный уровень Д-димеров не означает наличия ВТЭ, поскольку такие результаты часто получают у стационарных больных [83, 99], в акушерской практике [100], при заболеваниях периферических сосудов, раке и многих воспалительных заболеваниях, а также у лиц пожилого возраста. Некоторые новые лабораторные системы обладают повышенной чувствительностью и низкой частотой ложноотрицательных результатов. Ложноотрицательные результаты чаще встречаются при субсегментарной тромбоэмболии, чем при тромбоэмболии более крупных сосудов, что неудивительно [101]. Мета-анализ исследований, посвященных современному (II поколение) тесту на Д-димеры, определил его чувствительность на уровне 87–89 % [102], но все эти тесты низкоспецифичны, что является причиной большого числа ложноположительных результатов.

В больших клинических исследованиях по ТЭЛА тестировали 3 диагностические системы. Качественная оценка агглютинации эритроцитов (*SimpliRED*) использовалась у 1 177 больных [103], специфичность теста составила 68 %. Общая отрицательная прогностическая значимость (85 %) была гораздо выше у пациентов с низкой клинической вероятностью ТЭЛА (97 %); у 44 % когорты низкая клиническая вероятность ТЭЛА сочеталась с отрицательным результатом измерения Д-димеров системой *SimpliRED*. Более того, отрицательный результат также был получен у пациентов с умеренной клинической вероятностью и сомнительным результатом изотопного сканирования легких. Значение оценки клинической вероятности в комбинации с исследованием *SimpliRED* было подтверждено в недавних работах [104]. Хотя этот тест считается экспресс-тестом, он должен выполняться в лаборатории, а не у постели больного [105].

Во 2-м исследовании у 918 больных с подозрением на ТЭЛА ($n = 444$) либо ТГВ для быстрой диагностики использовался количественный анализ *ELISA* (*Vidas*) [106]. Впоследствии исследование было продолжено только у пациентов с положительным результатом, у оставшихся 280 лечение не проводилось; у 2 больных ВТЭ была подтверждена объективными методами в последующие 3 мес. Этот тест, один из наиболее чувствительных [107], имеет потенциальное преимущество перед *SimpliRED* в том, что может использоваться при невысокой клинической вероятности, но его низкая специфичность приводит к тому, что имидж-диагностика не требуется только в 29 % случаев, как и для других групп [83]. Как и для всех подобных тестов, чувствительность и специфичность должны интерпретироваться с учетом распространенности заболевания в популяции [108, 109], которая для ТЭЛА варьируется между 15 и 40 %. При распространенности ТЭЛА около 20 % она может быть исключена отрицательным исследованием на Д-димеры у 1 пациента на каждые 1,8 обследованных при использовании *SimpliRED* (если клиническая ве-

роятность низкая) либо на 3,0 обследованных при использовании *Vidas* (если клиническая вероятность низкая или умеренная).

В отличие от предыдущих латексных тестов {S11}, представляется перспективным тест *MDA*, определяющий Д-димеры, поскольку при специфичности 45 % его отрицательные результаты исключают ВТЭ как при умеренной, так и при низкой клинической вероятности [110]. Также могут применяться другие тесты [83, 111–113]. Агентство медицинской аппаратуры в настоящее время проводит сравнение различных тест-систем для измерения Д-димеров у больных с подозрением на ВТЭ; другие исследования в Европе и Северной Америке также должны дать ответ, какие тесты наиболее удобны и надежны и позволят уменьшить количество имидж-исследований, необходимых для исключения ТЭЛА, и неоправданных госпитализаций. Выбранный тест должен иметь высокую отрицательную прогностическую значимость, быть валидированным в целенаправленном исследовании и учитывать предварительно оцененную клиническую вероятность.

В одном исследовании получено, что рецидив идиопатической ВТЭ после отмены антикоагулянтов при нормальном уровне Д-димеров маловероятен [114].

- Исследование Д-димеров в крови должно интерпретироваться с учетом предшествующей оценки клинической вероятности [В].
- Исследование Д-димеров не проводится у больных с высокой клинической вероятностью ТЭЛА [В].
- Отрицательный результат исследования на Д-димеры надежно исключает ТЭЛА у больных с низкой (*SimpliRED*, *Vidas*, *MDA*) или умеренной (*Vidas*, *MDA*) клинической вероятностью; такие пациенты не нуждаются в имидж-диагностике ВТЭ [В].
- Каждая клиника должна иметь информацию о чувствительности и специфичности используемой ею тест-системы для определения Д-димеров [С].

Имидж-диагностика

Изотопное сканирование легких

Были подтверждены данные *PIOPED*, показавшие, что ТЭЛА может быть диагностирована либо надежно исключена у части больных только с помощью изотопного сканирования легких {S7}, [115, 116], и последующие попытки улучшить методику [117] либо пересмотреть критерии интерпретации результатов [118, 119] не внесли существенных изменений. Следовательно, по-прежнему подчеркивается {S9, 14}, что при сомнительном результате сканирования либо при расхождении клинической картины с данными сканирования обязательно использование других методов имидж-диагностики [120]. Тем не менее клиницисты часто игнорируют этот совет [121–123] и при возникновении сомнений в диагнозе считают, что лучше лечить, чем не лечить [116, 124–128]. Недавно проведенное в Голландии исследование показало, что до введения национального консенсуса ТЭЛА адекватно подтверждалась либо исключалась

только в 11 % случаев. Но даже после его введения эта цифра возросла только до 55 % [129], и дальнейшие мероприятия в масштабах страны не улучшили эту статистику [122].

Нормальная сканограмма легких по-прежнему не позволяет надежно исключить ТЭЛА [122, 130–132]. С другой стороны, существует распространенное мнение, что сканограмма с высокой вероятностью ТЭЛА может считаться подтверждением диагноза. Хотя исследование *PIOPED* показало, что это не вполне корректно [S7]: ложноположительные результаты чаще были получены у больных с перенесенной в прошлом ТЭЛА, чем у имеющих ТЭЛА в момент исследования, и это было вновь подтверждено [132]. Сомнительный результат сканирования легких часто получается у больных с клинически значимой кардиореспираторной патологией [S9] [133], в т. ч. с острыми и хроническими заболеваниями дыхательных путей и при затемнениях различного генеза на рентгенограмме легких, а также у пожилых [87] и при высокой вариабельности в разных исследованиях [134]. Это частично согласуется с данными, что половина больных с патологическими изменениями на рентгенограмме грудной клетки нуждаются в дополнительном имидж-обследовании [133, 135]. Сомнительный результат менее вероятен при нормальной рентгенографии легких, но это относится только к небольшому числу больных, обследованных по поводу возможной ТЭЛА [135, 136].

Хотя технические аспекты изотопного сканирования легких опубликованы в национальных руководствах [137], не выработана единая терминология, особенно для больных с низкой и умеренной вероятностью ТЭЛА, вследствие чего клиницисты часто приходят к ошибочному заключению [126, 130, 138]. Правильная интерпретация результатов возможна только при соблюдении следующих принципов [139]:

- 1) одновременно со сканированием должна быть сделана рентгенограмма легких в прямой проекции хорошего качества для исключения других состояний, сопровождающихся нарушением вентилиционно-перфузионных отношений;
- 2) информация о клинической вероятности ТЭЛА обязательна в случае патологических изменений на рентгенограмме легких для интерпретации результатов сканирования, но она не должна влиять на описание сканограмм.

Проанализирован опыт 25 отделений ядерной медицины на юго-востоке Англии за годовой период (1999–2000) [140]. Ими выполнены 200 изотопных сканирований легких на 100 000 населения. Несмотря на то, что подобное исследование 5 лет назад привело к разработке согласительного руководства, треть отделений не всегда имеют возможность выполнить рентгенограмму легких в нужный момент, треть — не могут закончить и интерпретировать исследование в течение 24 ч, как это требуется, в ряде отделений оценка клинической вероятности ТЭЛА

не включена в обязательную для заполнения форму и только некоторые отделения имеют дежурную экстренную службу. Аналогичная ситуация, скорее всего, складывается в стране в целом. Хотя большинство окружных больниц общего профиля на Британских островах имеют возможность провести изотопное сканирование легких, более трети не могут проводить это исследование на месте [121].

- Изотопное сканирование легких может расцениваться как начальное имидж-обследование при нормальной рентгенограмме легких и отсутствии клинически значимых сопутствующих кардиореспираторных заболеваний. Возможно проведение исследования на месте. Для оценки результатов используются стандартизованные критерии. Диагностически незначимый результат часто требует дальнейших имидж-исследований [В].
- При нормальной сканограмме легких ТЭЛА может быть надежно исключена [В], но часть результатов, свидетельствующих о высокой вероятности ТЭЛА, являются ложноположительными [В].

Ультразвуковое исследование нижних конечностей

Поскольку 70 % больных с подтвержденным диагнозом ТЭЛА имеют проксимальный ТГВ [S4], при подозрении на ТЭЛА используется ультразвуковое сканирование голеней: а) как начальное исследование у больных с клинической картиной ТГВ, б) как начальное исследование у всех больных в целях снижения потребности в имидж-исследованиях легких и в) после имидж-исследований, особенно после изотопного сканирования легких, если при этом не было достигнуто окончательное заключение. Выявление ТГВ часто устраняет необходимость в дальнейшем обследовании. Однако для диагностики асимптоматического проксимального ТГВ бывает недостаточно компрессионного ультразвукового исследования, имеющего ограниченную чувствительность. В 4 последних исследованиях проксимально расположенный тромб был обнаружен только у 23–52 % больных с подтвержденной ТЭЛА [141–144]. При использовании венографии эта цифра составила 60 % [145]. Ангиопульмонография, проведенная пациентам с нормальными результатами изотопного сканирования легких и однократного ультразвукового исследования голеней, выявила ТЭЛА у трети из них [146]. Аналогичные цифры получены у больных с низкой, по данным сканирования легких, вероятностью ТЭЛА [147]. Хотя отмена антикоагулянтов у больных с подозрением на ТГВ и отрицательным однократным ультразвуковым исследованием голеней считается безопасной, эти результаты не могут быть экстраполированы на больных с возможной ТЭЛА.

Притягательное оправдание назначению имидж-исследований нижних конечностей у больных с подозрением на ТЭЛА состоит в том, что в случае отрицательного результата исследования антикоагулянты, назначаемые в целях предотвращения рецидивов, могут быть отменены, как было показано у больных с подозрением на ТГВ и отрицательным результатом однократного ультразвукового исследования голеней [148]. У таких больных с подозрением

на ТЭЛА и отрицательным результатом имидж-исследования нижних конечностей частота ТГВ в течение 3 мес. составила только 0,5 % [84, 149], но для подтверждения этого требуется проведение серийных исследований, что сопровождается большими материальными вложениями. У больных с низкой клинической вероятностью ТЭЛА, нормальной изотопной сканогаммой легких и однократным ультразвуковым исследованием голеней частота рецидивов без лечения была выше на 1,7 % [86]. Отсутствие изменений при однократном ультразвуковом исследовании не позволяет надежно исключить ВТЭ у таких больных, за исключением нескольких, не имеющих "больших" факторов риска и клинических проявлений ТГВ [150]. Альтернативная стратегия состоит в использовании компьютерно-томографической ангиопульмонографии (КТПА) в сочетании с ультразвуковым исследованием голеней у всех больных с подозрением на ТЭЛА, как это делалось в недавно проведенном крупном многоцентровом исследовании во Франции, где 7 % больных без подтвержденной ТЭЛА имели только проксимальный ТГВ [91]. Такой подход также требует больших материальных вложений.

- У больных с сопутствующим клинически значимым ТГВ ультразвуковое исследование голеней как начальное имидж-исследование часто бывает достаточным для подтверждения ВТЭ [В].
- Однократное ультразвуковое исследование голеней без патологических изменений не является основанием для исключения субклинического ТГВ [В].

Рутинная ангиопульмонография

Описанные выше диагностические подходы были разработаны в связи с тем, что использование рутинной ангиопульмонографии очень ограничено из-за отсутствия соответствующих возможностей в некоторых больницах, ограниченного радиологического опыта, а также мнения клиницистов, что это инвазивное исследование потенциально опасно. Рутинная ангиопульмонография представляется золотым стандартом, с которым исторически сравнивают все остальные имидж-методы, но исследователи всегда помнят, что при субсегментарных тромбах расхождения в разных исследованиях {S10} достигают 1/3 случаев [151] и в моделях на животных показана чувствительность и положительная прогностическая ценность метода только в 87–88 % по сравнению с некропсией [152]. В нескольких центрах созданы условия для селективной ангиографии и катетерной фрагментации больших эмболов.

Компьютерно-томографическая ангиопульмонография

Предыдущие рекомендации о возможно более широком использовании рутинной ангиопульмонографии {S14–15} сегодня устарели в связи с появлением КТПА. Это вызвало революцию в диагностической стратегии. В Великобритании почти всем больницам, не имеющим такого оборудования [121], в настоящее время выделяют средства для приобретения быстродействующих многосрезовых томографов по-

следнего поколения (для осуществления национальной программы по диагностике рака). Технические аспекты полностью описаны в современных руководствах [153, 154]. КТПА используется с возрастающей частотой как дополнение, а в последнее время и как альтернатива другим имидж-методам и бесспорно превосходит по специфичности вентиляционно-перфузионное изотопное сканирование [132, 133, 155–159]. КТПА также позволяет проводить количественную оценку, которая хорошо коррелирует с тяжестью клинического состояния [160, 161]. Все исследователи считают, что КТПА позволяет дифференцировать ТЭЛА и другие заболевания. Результаты разных авторов хорошо согласуются друг с другом даже при относительно неопытных экспертах [155, 162–167], а также у больных с сопутствующей кардиореспираторной патологией [168].

Хотя опубликованные до 2000 г. исследования, сравнивающие КТПА с рутинной ангиопульмонографией, подвергаются критике на методологической почве [169–171], они более многочисленные и крупные, чем те, что рассматривают изотопное сканирование легких как приемлемый диагностический инструмент. Более ранние исследователи использовали односрезовые компьютерные томографы с коллимацией 5 мм, что ограничивало их точность [172], но результаты, безусловно, улучшались при использовании четких протоколов, тонких срезов, просмотре изображений на мониторе и хорошей профессиональной подготовке [165, 173, 174]. Главный недостаток КТПА по сравнению с рутинной ангиопульмонографией состоит в том, что этот метод хуже выявляет субсегментарные тромбы. Однако у большинства больных при этом также имелись и более проксимальные тромбы, которые выявлялись достаточно надежно — в 94–96 % в 4 исследованиях [151, 175–177] хотя в 5-м исследовании эта цифра составила только 78 % [178] — данные, соответствующие полученным в исследованиях на животных [152]. Современные компьютерные технологии и методы позволяют лучше выявлять периферические тромбы [177, 179, 180]. Для получения практических результатов, сопоставимых с таковыми в опубликованных серийных работах, во всех из которых небольшой процент исследований был технически неудовлетворительным, необходимо тщательное соблюдение методики — например, выбор момента введения контраста. КТПА может обнаружить внутрисосудистые тромбы непосредственно, а также выявить косвенные признаки, такие как клиновидные затемнения либо характерные изменения правого желудочка [181, 182].

До недавнего времени была тенденция анализировать чувствительность КТПА по клиническим исходам, а не по сопоставлению с рутинной ангиопульмонографией, и накопленные данные подтвердили, что после исключения ТЭЛА при КТПА антикоагулянты можно безопасно отменять. Первоначальные сведения об этом содержатся в публикациях, где КТПА использовалась в сочетании с другими имидж-мето-

дами [183–186], но 3 недавних исследования с применением только КТПА выявили ТЭЛА в течение 3 мес. после отмены антикоагулянтов только у 9 из 854 пациентов (1,1 %) [187–189]; ни в одном из этих исследований не использовался многосрезовой томограф. Это сравнимо с частотой рецидивов в течение 3 мес. — 0,9 % (7 / 796) при отрицательном результате рутинной ангиопульмонографии [190–193] и 0,5 % (6 / 1 246) при нормальной изотопной сканограмме [149, 150, 187, 193]. Возможно, при использовании последнего поколения томографов этот результат будет еще лучше и достигнет 0,4 % (4 / 993), что было получено в очень крупном исследовании, в котором треть больных имела ТЭЛА, при использовании электронно-лучевого томографа [194]. У больных злокачественными новообразованиями с высоким риском ТЭЛА отрицательный результат КТПА достаточен для исключения этого диагноза [195].

В крупном многоцентровом исследовании, в котором пациентам проводились как КТПА, так и ультразвуковое исследование голени [91], больные с отрицательными результатами и низкой либо умеренной клинической вероятностью ТЭЛА не получали антикоагулянтов, и в последующие 3 мес. только у 1 из 507 (0,2 %) развилась подтвержденная ТЭЛА. 76 больным с отрицательными результатами, но высокой клинической вероятностью ТЭЛА было назначено дальнейшее имидж-обследование легких, которое выявило ТЭЛА у 4 (5 %), но ни у одного не было крупных внутрилегочных тромбов. Эффект отмены антикоагулянтов в этом исследовании не оценивался и многосрезовая КТПА не использовалась. Придерживаясь такого же дизайна, другая группа ученых из Франции сообщила об 1 случае рецидива в течение 3 мес. (у пожилой больной с диагностированным ТГВ) среди 91 больного с отрицательным результатом обследования, которые не получали антикоагулянтов [177].

Многосрезовые томографы также позволяют визуализировать вены голени. Сопоставления делались главным образом с ультразвуковым исследованием, а не с венографией, поэтому результаты неоднозначны [196–204]. В когорте из 541 человека с подозрением на ТЭЛА комбинированный подход позволил выявить еще 18 больных с ТГВ [196], в то время как в 2 более поздних исследованиях эта цифра была < 8 % [204–205]. Недостатками метода являются радиационное воздействие, в частности, на половые органы [206], и более длительное время сканирования. В настоящее время только несколько радиологических отделений Великобритании используют такую комбинированную методику в повседневной деятельности.

По сравнению с изотопным сканированием КТПА имеет следующие преимущества: а) требует меньшего времени для исследования; б) снижает необходимость в дополнительных имидж-исследованиях; в) помогает установить диагноз при исключении ТЭЛА; г) в настоящее время доступна во многих больницах; д) легко используется в дежурном режиме

и в экстренных ситуациях. Хотя большинство клиницистов и радиологов осведомлены, что КТПА является предпочтительным начальным исследованием при подозрении на ТЭЛА, современное техническое оснащение часто не позволяет этого сделать. Потребность в КТПА может быть несколько уменьшена предварительным определением клинической вероятности ТЭЛА, измерением Д-димеров и в отдельных случаях изотопным сканированием легких. В недавнем проведенном в Великобритании исследовании с участием 779 пациентов с подозрением на ТЭЛА (имевшейся у четверти больных) перфузионное сканирование легких выполнялось при нормальной рентгенограмме органов грудной клетки и отсутствии клинически значимых хронических респираторных заболеваний. Поскольку результат сканирования был нормальным у 231 человека, необходимости в КТПА не возникло у 30 % когорты, и только 13 % больных потребовались оба исследования [136].

В литературе представлено несколько работ по имидж-диагностике у больных с хроническими кардиореспираторными заболеваниями как амбулаторных, так и находящихся в критическом состоянии. Это представляет большую диагностическую проблему, поскольку в таких случаях клиническая вероятность ТЭЛА может быть низкой, тест на Д-димеры часто положительный [83, 168], а изотопное сканирование легких обычно не дает диагностической информации. Поскольку у многих из таких пациентов могут быть субсегментарные изолированные тромбы, представляющие опасность, им показано проведение рутинной ангиопульмонографии, а не КТПА [207]. Однако недавнее исследование больных с клинически значимыми кардиореспираторными заболеваниями (из них треть — с диагностированной ТЭЛА) показало, что среди 81 пациента, не получавшего антикоагулянты после КТПА с отрицательным результатом, ТЭЛА в течение 3 последующих мес. была подтверждена только у 2 человек; еще 2 умерли по неустановленным причинам [168]. В другом аналогичном исследовании среди 135 больных с хроническими респираторными заболеваниями в течение 3 мес. развились 2 случая предполагаемой ТЭЛА (оба фатальные) [208]. Ни в одной из этих работ не использовался многосрезовой томограф, который дает хорошее качество изображения у больных с хроническими обструктивными легочными заболеваниями, в т. ч. ниже субсегментарного уровня [177].

- КТПА сегодня рекомендуется для начальной имидж-диагностики немассивной ТЭЛА [В].
- Больные с отрицательным результатом КТПА хорошего качества не нуждаются в дальнейшем обследовании или лечении по поводу ТЭЛА [А].

Другие имидж-методики

Эхокардиография

Эхокардиография имеет диагностическое значение при массивной ТЭЛА [52, 54, 209, 210], но позволяет

подтвердить диагноз лишь в небольшом числе других ситуаций [52, 211, 212]. Хотя эхокардиография может дать прогностическую информацию, ее значение в прогнозировании смертности невелико по сравнению с клиническим статусом или наличием ацидоза [213]. Использование трансэзофагеального датчика повышает диагностическую точность за счет более достоверного изображения внутрилегочных и внутрисердечных тромбов и применяется при сердечно-легочной реанимации [214], но другие его преимущества перед трансторакальным доступом несущественны [215–218] и применение ограничено.

Трансторакальное ультразвуковое исследование

Трансторакальное ультразвуковое исследование [219–221] точно диагностирует периферические клиновидные затемнения, обусловленные локальными легочными кровоизлияниями или инфарктами [222, 223], особенно у больных с плевральными болями. Эта методика расценивается как дополнение к другим имидж-методам, а не как альтернативный метод, и используется ограничено.

Магнитно-резонансная ангиография

Магнитно-резонансная ангиография дает многообещающие результаты как в исследованиях у людей [224, 225], так и в экспериментах на животных [226–229]. Она позволяет избежать воздействия ионизирующей радиации, но имеет низкую чувствительность при субсегментарных тромбах [225–230], и ее ограниченное применение, по-видимому, сохранится несколько лет.

Экстренная имидж-диагностика

Сохраняют свою силу наши предыдущие рекомендации о том, что в каждой больнице экстренной помощи должна существовать экстренная диагностическая служба для больных с жизнеугрожающей ТЭЛА {S15} [231]. Ранее мы предлагали для этой цели трансторакальную эхокардиографию {S18}, которая может проводиться у постели больного. Сегодня широко доступна КТПА, и в некоторых больницах она может работать в дежурном режиме. При массивной ТЭЛА КТПА надежно выявляет как проксимальные тромбы, так и острую правожелудочковую дилатацию [181], и, в ряде случаев, смещение межжелудочковой перегородки [232]. После исключения массивной ТЭЛА правильный диагноз обычно достигается при любом из этих исследований.

- КТПА либо эхокардиография надежно диагностируют массивную ТЭЛА [B].
- Имидж-диагностика должна проводиться в течение первого часа в случае массивной ТЭЛА и в течение 24 ч при немассивной ТЭЛА [C].

Лечение

Недавно описан патофизиологический процесс, развивающийся при острой ТЭЛА [233]. Терапия {S12} включала в себя кислород, а у некоторых пациентов

— анальгетики. При артериальной гипотонии обычно возмещают объем плазмы и назначают инотропные препараты [213]. Негативное влияние острой ТЭЛА на функцию правого желудочка усугубляется за счет артериальной обструкции тромбом и сопутствующей легочной вазоконстрикции. Исследования на животных, посвященные антагонистам легочных вазоконстрикторов и прямым легочным вазодилаторам, позволяют думать, что эти препараты в будущем будут применяться при массивной ТЭЛА [234].

Тромболизис и эмболэктомия

При массивной ТЭЛА, которая является тяжелым заболеванием и часто осложняется развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности, чем раньше будет применен тромболизис, тем лучше [235]. Подтверждения снижения смертности при этом крайне редки. В 2 мета-анализах [236, 237] обсуждается единственное рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее тромболизис с гепаринотерапией: все 4 пациента, получавшие тромболизис, выжили, а 4, получавшие гепарин, умерли [238]. Массивная нефатальная ТЭЛА встречается нечасто, и среди тех, кто затем проживает достаточно долго и имеет подтверждение диагноза имидж-методами, смертность низкая [56], поэтому сложно доказать снижение смертности на фоне тромболизиса. У больных с тромбами правых отделов сердца, что само по себе является неблагоприятным признаком {S11}, смертность после тромболизиса составляет треть от таковой после лечения гепарином [239].

В случаях немассивной ТЭЛА отношение к тромболизису различное, особенно при дисфункции правого желудочка [54, 209, 213, 240–242]. В трех мультицентровых регистрах 22–42 % больных без кардиогенного шока получали тромболизис [53–55]. В одном недавнем контролируемом исследовании с участием больных с субмассивной ТЭЛА получено, что на фоне назначения тромболитической терапии вместе с гепарином потребность в экстренных вмешательствах возникала реже, но выживаемость среди этих пациентов не улучшилась [243]. Поскольку риск массивного кровотечения при этом вдвое выше, чем при назначении гепарина [237, 244, 245], большинство исследователей {S14} по-прежнему придерживается мнения, что тромболизис следует использовать как резервную терапию у больных с клинической картиной массивной ТЭЛА. Тромболизис также эффективен и у пожилых [246], хотя у них, как и у больных с внутричерепными заболеваниями или гипертензией, риск массивного кровотечения выше [247, 248].

Альтеплаза — дорогостоящий препарат, но имеет преимущества в том, что он в отличие от Стрептокиназы не усугубляет гипотензию. Препарат Урокиназы имеет очень маленькую дозировку, недостаточную для лечения ТЭЛА. В настоящее время разрабатываются новые синтетические препараты [249, 250]. Дозировка и назначение альтеплазы те же, что и для

лечения инфаркта миокарда. Эффект Стрептокиназы, которая при ТЭЛА обычно назначалась спустя 12 ч, более выражен, если ее введение начинают через 2 ч [251, 252]. Эксперимент на собаках [253] объяснил клинические данные о том, что тромболизис одинаково эффективен при введении препарата и периферийно, и через катетер, установленный в непосредственной близости от эмбола [254]. В последнем случае необходимо ввести канюлю в бедренную артерию с высоким риском местного кровотечения [248, 255]. При наличии абсолютных противопоказаний к тромболизису, что в жизнеугрожающих ситуациях бывает редко, в случаях его неэффективности и при критическом состоянии пациента крупные эмболы можно успешно фрагментировать механически через правожелудочковый катетер [256–262]. Эффективность этой методики подтверждена на животных [263]. Некоторые центры предлагают этот вариант либо хирургическую эмболектомию [264].

Высокая смертность от ТЭЛА среди больных с острой правожелудочковой недостаточностью [53, 265] значительно возрастает при развитии гипотензии, ацидоза или остановки сердца [53, 213, 214, 264, 266]. ТЭЛА обнаруживается у 10 % больных, госпитализированных по поводу нетравматической внезапной смерти, и у 50 % больных с электромеханической диссоциацией или асистолией на ЭКГ [267]. Несмотря на агрессивное лечение, выживаемость до момента выписки из стационара крайне низка [268]. Однако если во время пребывания больного в стационаре развивается остановка сердца и клинически велика вероятность ТЭЛА, жизнеспасающий эффект может дать немедленное болюсное внутривенное введение 50 мг альтеплазы во время сердечно-легочной реанимации при условии восстановления пульса в течение 3–30 мин [269]. Роль кислородотерапии при остановке сердца, обусловленной ТЭЛА, остается неуточненной [270].

- Тромболизис является терапией выбора при массивной ТЭЛА [В]. При угрозе остановки сердечной деятельности он может применяться по клиническим показаниям [В]; рекомендуется болюсное введение 50 мг альтеплазы [С].
- Инвазивные методы (фрагментация тромба и постановка кава-фильтра) рассматриваются при наличии соответствующих возможностей [С].
- Тромболизис не является терапией выбора при немассивной ТЭЛА [В].

Антикоагулянты

При ТЭЛА, как и при ТГВ, назначение низкомолекулярных гепаринов предпочтительнее, чем нефракционированного [271–273], не только в отношении эффективности и нежелательных эффектов, но и возможности амбулаторного назначения [274–277]. Представляется, что около половины больных с ТЭЛА могут лечиться амбулаторно [274]. Частота массивных кровотечений при амбулаторном ведении больных может быть несколько выше, но тщательный отбор больных и учет факторов риска могут уменьшить эту

возможную разницу в побочных эффектах [275]. В обзоре по материалам базы данных *Cochrane* [278] сделан вывод, что "для больных с тромбоэмболией легочной артерии разумно подождать результатов новых исследований", а недавно разработанный Американский консенсус установил, что "лечение ВТЭ низкомолекулярными гепаринами продиктовано их (больных — *от ред.*) возрастом" [273]. Остаются нерешенными следующие 3 вопроса:

1. Могут ли низкомолекулярные гепарины назначаться с самого начала в качестве монотерапии, или их следует сочетать с болюсным введением нефракционированного гепарина для более быстрого получения эффекта? Во всех, за исключением одного, исследованиях, посвященных ТЭЛА, низкомолекулярные гепарины назначались после первоначального периода лечения нефракционированным гепарином; в единственном исключении — исследовании, посвященном проксимальному ТГВ, — только у 15 % больных были субъективные и клинические признаки ТЭЛА, но у всех была высокая вероятность ТЭЛА по данным сканирования легких [279].

2. Эквивалентны ли различные низкомолекулярные гепарины между собой? Сравнений между ними не проводилось, но существует единое мнение, что такое сравнительное исследование необходимо [273, 275, 278]. Получены доказательства, что режим однократного введения в сутки так же эффективен, как и назначение этих препаратов дважды в день [280].

3. Сохраняются ли преимущества низкомолекулярных гепаринов над нефракционированным в профилактике рецидивов ТЭЛА после завершения антикоагулянтной терапии?

Хотя низкомолекулярные гепарины позволяют лечить пациентов амбулаторно без гематологического мониторинга, они назначаются парентерально. Предварительные результаты показывают, что ксимелагатран, прямой ингибитор тромбина, представляет собой многообещающую альтернативу, оказывая эффект при ТЭЛА при пероральном назначении [281].

Не все исследователи согласны с тем, что, если ТЭЛА возникает на фоне преходящих факторов риска, достаточно применять Варфарин в течение 4–6 нед. [282–284]. Наши предыдущие рекомендации {S12} заключались в том, что при первом эпизоде идиопатической ТЭЛА достаточно 3 мес. лечения, и это согласуется с результатами последних исследований [285, 286]. Работы, рекомендующие более длительное лечение, были нетипичны либо по дизайну, либо по отбору больных [35]. Однако в результате интерпретации тех же данных американские эксперты советуют продолжать лечение в течение 6 мес. [272, 273]. Дискуссии по этому вопросу также были вызваны продолжающимся в настоящее время многоцентровым исследованием БТС с широким перекрестом пациентов в целях сравнения 3- и 6-месячной длительности антикоагулянтной терапии. У таких больных решение следует принимать на основании измерения Д-димеров после лечения [114].

Для рекомендаций по длительности лечения при рецидивирующей идиопатической ТЭЛА данных пока недостаточно, и решение в этой ситуации зависит от клинической картины. Для больных с постоянными факторами риска на сегодняшний день рекомендуется постоянная антикоагулянтная терапия, хотя это несет повышенную опасность кровотечений и не снижает смертность [40, 273, 287, 288]. Отсутствуют данные о длительности лечения антикоагулянтами в зависимости от тяжести ТЭЛА или наличия ТГВ.

Кровотечения как осложнения антикоагулянтной терапии часто наблюдаются у пожилых больных с сопутствующими заболеваниями, особенно в начале лечения [289, 290]. Наличие в анамнезе пептических язв не является фактором риска, как считалось ранее [S13], хотя как желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, так и одновременное применение аспирина в период лечения антикоагулянтами, связаны с более частым развитием кровотечений [275, 291]. Если имеется высокий риск массивных кровотечений и исключен проксимальный ТГВ, антикоагулянты можно отменить [292], особенно при наличии преходящих факторов риска. У всех больных риск кровотечений связан как с интенсивностью, так и с длительностью антикоагулянтной терапии [289, 291, 293]. При назначении низкомолекулярных гепаринов в качестве первоначальной терапии и пероральных антикоагулянтов, поддерживающих международное нормализованное отношение (МНО) на уровне 2,0–3,0, частота массивных кровотечений в течение 3 мес. составляет не более 3 % [291], а смертность — не более 0,5 % [289, 290].

- Гепарин следует назначать больным с умеренной или высокой клинической вероятностью ТЭЛА, не дожидаясь проведения имидж-диагностики [C].
- Нефракционированный гепарин используется: а) для болюсного введения первой дозы; б) при массивной ТЭЛА; в) при необходимости быстрого прекращения его действия [C].
- Низкомолекулярные гепарины предпочтительнее, чем нефракционированный, имеют такую же эффективность и безопасность и более просты в использовании [A].
- Пероральные антикоагулянты назначают сразу после окончательного подтверждения диагноза ВТЭ [C].
- Следует поддерживать МНО на уровне 2,0–3,0. После достижения этого уровня гепарин можно отменить [A].
- Стандартная продолжительность терапии пероральными антикоагулянтами составляет: 4–6 нед. при наличии преходящих факторов риска [A], 3 мес. для первичной идиопатической ВТЭ [A] и, как минимум, 6 мес. для других форм [C]. Риск кровотечения следует соотносить с риском рецидивов ВТЭ [C].
- Существующая в настоящее время служба амбулаторного ведения больных с ТГВ должна быть расширена, чтобы охватить стабильных пациентов с ТЭЛА [C].

Кава-фильтры

Кава-фильтры используются главным образом при противопоказаниях к антикоагулянтной терапии либо ее недостаточной эффективности в профилактике ре-

цидивов ТЭЛА на фоне продолжающегося ТГВ. В настоящее время энтузиазм в их использовании для профилактики ТЭЛА уменьшился [273, 294]. Первое рандомизированное исследование было опубликовано в 1998 г. [295]. Фильтры были эффективны в течение первых 12 дней, но это не улучшило показателей смертности ни в ближайшем, ни в отдаленном периоде, а в течение 2 лет частота рецидивов ТГВ была выше среди больных, которым были поставлены фильтры. Крупное ретроспективное исследование [296] также показало, что на фоне постановки фильтров частота повторных госпитализаций по поводу рецидивов ТЭЛА не изменилась и ТГВ встречался чаще [297]. Существуют съемные фильтры, но их предполагаемые преимущества пока не доказаны [298]. При необходимости — например, в блоке интенсивной терапии — фильтры можно поставить прямо на месте, не переводя больного в специализированное учреждение [299].

Особые ситуации

Беременность

Современная акушерская практика в отношении ВТЭ [300–302] основана на экстраполяции результатов, полученных для популяции в целом, а также результатах обсервационных наблюдений. Варфарин обладает тератогенными свойствами и во время беременности его назначения следует избегать, однако его можно применять во время кормления грудью. Во время беременности лечение можно проводить низкомолекулярными гепаринами [303] или подкожным введением кальциевой соли гепарина. В послеродовом периоде может назначаться нефракционированный гепарин, поскольку его антикоагулянтный эффект при необходимости легко устраним. Не существует единого мнения, следует ли полностью отменять гепарин или только снизить дозу за 4–6 ч до предполагаемых родов. Рекомендуется продолжать антикоагулянтную терапию в течение 6 нед. после родов или 3 мес. после первого эпизода ВТЭ.

Злокачественные заболевания

У больных злокачественными заболеваниями [304–306] начальное лечение Гепарином и Варфарином проводится по стандартной схеме, но у этих пациентов выше относительный риск рецидивов (в 3 раза) и кровотечений (в 6 раз), чем у других категорий больных [49, 305]. При отсутствии рандомизированных исследований в этой популяции больных длительность лечения не конкретизирована. При рецидивах, развившихся несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию, варианты могут быть следующими: а) достижение более высокого МНО (3,0–3,5), что в будущем увеличивает риск кровотечений; б) назначение низкомолекулярных гепаринов на длительный период на фоне продолжения терапии антикоагулянтами; в) постановка кава-фильтров, эффективность которых дискуссионна [307].

Резюме рекомендаций

Клиника

- У всех больных с подозрением на ТЭЛА должна оцениваться и документироваться клиническая вероятность этого заболевания [С].
- Всегда следует иметь в виду другие альтернативные клинические причины состояния больного и после исключения ТЭЛА проводить диагностический поиск в этих направлениях [С].

Д-димеры

- Исследование Д-димеров в крови должно интерпретироваться с учетом предшествующей оценки клинической вероятности ТЭЛА [В].
- Исследование Д-димеров не проводится у больных с высокой клинической вероятностью ТЭЛА [В].
- Отрицательный результат теста на Д-димеры надежно исключает ТЭЛА у больных с низкой (*SimpliRES*, *Vidas*, *MDA*) или умеренной (*Vidas*, *MDA*) клинической вероятностью; такие пациенты не нуждаются в имидж-диагностике ВТЭ [В].
- Каждая клиника должна располагать информацией о чувствительности и специфичности используемой ею тест-системы для измерения Д-димеров [С].

Имидж-диагностика

- Компьютерно-томографическая ангиопульмонография (КТПА) в настоящее время рекомендована как начальное имидж-исследование легких при немассивной ТЭЛА [В].
- Больные с отрицательным результатом КТПА при хорошем качестве исследования не нуждаются в дальнейшем обследовании или лечении по поводу ТЭЛА [А].
- Изотопное сканирование легких может расцениваться как начальное имидж-исследование при нормальной рентгенограмме легких и отсутствии клинически значимых сопутствующих кардиореспираторных заболеваний. Возможно проведение исследования на месте. Для оценки результатов используются стандартизованные критерии. Диагностически незначимый результат часто требует дальнейших имидж-исследований [В].
- При нормальной сканограмме легких ТЭЛА может быть надежно исключена [В], но часть результатов, свидетельствующих о высокой вероятности ТЭЛА, являются ложноположительными [В].
- У больных с сопутствующим клинически значимым ТГВ ультразвуковое исследование голеней как начальное имидж-исследование часто бывает достаточным для подтверждения ВТЭ [В].
- Однократное ультразвуковое исследование голеней без патологических изменений не является основанием для исключения субклинического ТГВ [В].

Массивная ТЭЛА

- КТПА либо эхокардиография надежно диагностируют массивную ТЭЛА [В].
- Терапией выбора при массивной ТЭЛА является тромболизис [В], он может применяться по клиническим показаниям при угрозе остановки сердечной деятельности [В]; рекомендуется болюсное введение 50 мг альтеплазы [С].

Лечение

- Тромболизис не является терапией выбора при немассивной ТЭЛА [В].
- Гепарин следует назначать больным с умеренной или высокой клинической вероятностью ТЭЛА до имидж-диагностики [С].
- Нефракционированный гепарин используется: а) для болюсного введения первой дозы; б) при массивной ТЭЛА; в) при необходимости быстрого прекращения действия [С].
- Низкомолекулярные гепарины предпочтительнее, чем нефракционированный, имеют такую же эффективность и безопасность и более просты в использовании [А].
- Пероральные антикоагулянты назначают сразу после окончательного подтверждения диагноза ВТЭ [С].
- Следует поддерживать МНО на уровне 2,0–3,0. После достижения этого уровня гепарин можно отменить [А].
- Стандартная продолжительность терапии пероральными антикоагулянтами составляет: 4–6 нед. — при наличии преходящих факторов риска [А], 3 мес. — для первичной идиопатической ВТЭ [А], и, как минимум, 6 мес. — для других форм [С]. Риск кровотечения следует сбалансировать с риском рецидивов ВТЭ [С].

Другое

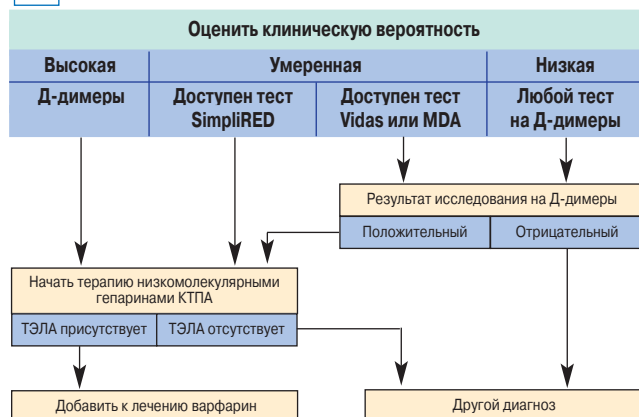
- Имидж-диагностика должна проводиться в течение первого часа при массивной ТЭЛА и, в идеале, в течение 24 ч при немассивной ТЭЛА [С].
- Исследования на тромбофилию назначаются больным моложе 50 лет с повторными ТЭЛА или при четком семейном анамнезе подтвержденных ВТЭ [С].
- Исследования по поводу латентного рака показаны только при идиопатической ВТЭ и подозрениях на рак по клиническим, рентгенологическим данным либо по рутинному анализу крови [С].
- Существующая в настоящее время служба амбулаторного ведения больных с ТГВ должна быть расширена, чтобы охватить стабильных пациентов с ТЭЛА [С].

Приложение: резюмирующие таблицы и примечания для молодых врачей

Таблица 1

Ведение больных с подозрением на немассивную ТЭЛА при доступности изотопного сканирования легких в специализированном учреждении (А) и на месте (В)

А



В

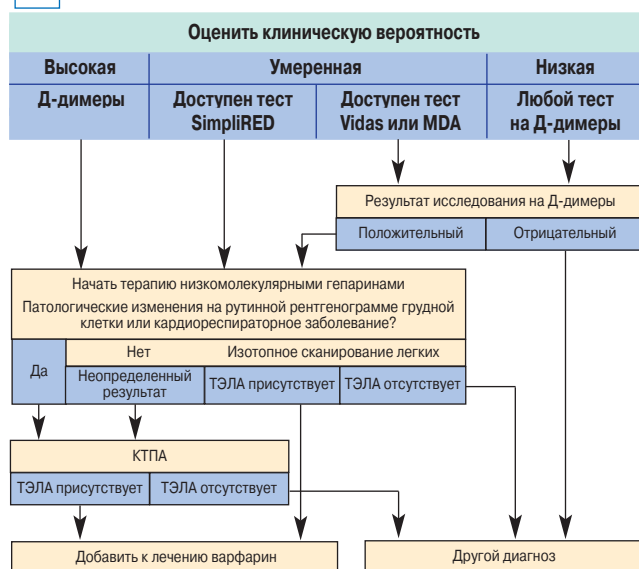
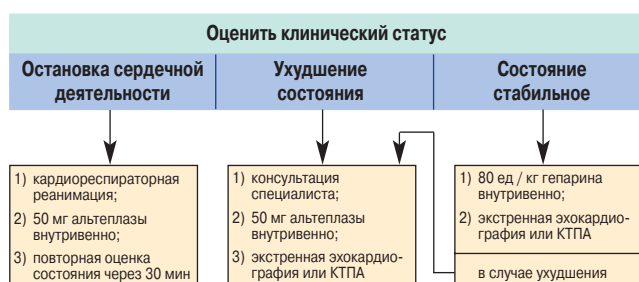


Таблица 2

Ведение больных с предполагаемой массивной ТЭЛА



1. Большинство больных с ТЭЛА жалуются на одышку или имеют тахипноэ > 20 дыханий / мин. При отсутствии этого симптома плевральные боли и кровохарканье, как правило, имеют другую причину.

2. Клиническую вероятность ТЭЛА у больных с подозрением на этот диагноз можно оценить, ответив на следующие вопросы:

- возможен ли другой диагноз (с учетом данных рентгенограммы грудной клетки и ЭКГ)?
- имеется ли высокий риск (недавняя обездвиженность, крупные хирургические вмешательства, травмы либо хирургические вмешательства на нижних конечностях, беременность либо послеродовой период, серьезные заболевания, подтвержденные ВТЭ в анамнезе)?

Низкая вероятность — при отрицательном ответе на оба вопроса, умеренная — при положительном ответе хотя бы на один вопрос, высокая — при положительном ответе на оба вопроса. Некоторые клиники предпочитают использовать балльную систему для разграничения низкой и высокой вероятности ТЭЛА (более подробно — см. в статье).

3. Д-димеры оказывают большую помощь в диагностике ТЭЛА при разумном использовании:

- они не являются рутинным скрининговым тестом при ТЭЛА;
- они используются только при обоснованном подозрении на ТЭЛА;
- диагностическое значение имеет только отрицательный результат теста.

Исследование Д-димеров не должно проводиться при:

- высокой вероятности альтернативных заболеваний;
- высокой клинической вероятности;
- возможной массивной ТЭЛА.

Исследования, отрицательный результат которых позволяет исключить ТЭЛА:

- SimpliRED (агглютинация) — только при низкой клинической вероятности;
- Vidas (ELISA) при низкой и умеренной клинической вероятности;
- MDA (латекс-тест) при низкой и умеренной клинической вероятности

4. Ультразвуковое исследование нижних конечностей рассматривается как альтернатива имидж-методам у больных с ТГВ.

5. Изотопное сканирование легких не рекомендуется, если:

- недоступно на месте;
- либо пациент имеет хроническую кардиологическую или респираторную патологию;
- либо имеются изменения на рентгенограмме грудной клетки.

Клиническое значение результатов изотопного сканирования легких:

- "норма" — ТЭЛА отсутствует;
- "вероятность ТЭЛА и по результатам изотопного сканирования, и по клинической картине низкая" — ТЭЛА отсутствует;
- "вероятность ТЭЛА и по результатам изотопного сканирования, и по клинической картине высокая" — ТЭЛА присутствует;
- при любом другом результате — необходима КТПА.

6. У больных с высокой клинической вероятностью ТЭЛА и отрицательным результатом КТПА дальнейшая тактика может состоять:

- в выводе, что ТЭЛА отсутствует, и прекращении терапии гепарином;
- дальнейших имидж-исследованиях для выявления ВТЭ (ультразвуковое исследование нижних конечностей, рутинная ангиопульмонография);
- консультации специалиста.

7. Амбулаторное лечение может рассматриваться, если:

- отсутствует выраженная одышка;
- отсутствуют медицинские и социальные противопоказания;
- осуществимо эффективное амбулаторное лечение и наблюдение пациента.

Комментарии

1. Вероятность массивной ТЭЛА высока при коллапсе или гипотензии, необъяснимой гипоксии, переполнении шейных вен и ритме галопа над правым желудочком (часто).
2. У пациентов в стабильном состоянии с подтвержденной массивной ТЭЛА доза внутривенной альтеплазы составляет 100 мг в течение 90 мин (как при инфаркте миокарда).
3. Тромболитизис проводится через 3 ч после введения нефракционированного гепарина, при этом желательно рассчитывать дозы по весу пациента.
4. Только несколько центров оснащены оборудованием для фрагментации тромбов через катетер, введенный в легочную артерию. В других ситуациях при жизнеугрожающей ТЭЛА противопоказания к тромболитизису не принимаются во внимание.
5. Больные с бледным цианозом, перенесшие в условиях стационара остановку сердечной деятельности как осложнение ТЭЛА, имеют крайне низкую выживаемость.

Литература

- British Thoracic Society. Suspected acute pulmonary embolism: a practical approach. *Thorax* 1997; 52 [suppl. 4]: S1–S24. Available from http://www.brit-thoracic.org.uk/guide1/download_guide.html#embolism.
- Harbour R., Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *Br. Med. J.* 2001; 323: 334–336.
- Knottnerus J.A., von Wed C., Muris J.W. Evaluation of diagnostic procedures. *Br. Med. J.* 2002; 324: 477–480.
- Goldhaber S.Z., Grodstein F., Stampfer M.J. et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277: 642–645.
- Hansson P.O., Eriksson H., Welin L. et al. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 1886–1890.
- Rosendaal F.R. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167–1173.
- Blasiyk H., Bjornsson J. Factor V Leiden and morbid obesity in fatal postoperative pulmonary embolism. *Arch. Surg.* 2000; 135: 1410–1413.
- Former R., Lawrenson R., Todd J. et al. A comparison of the risks of venous thromboembolic disease in association with different combined oral contraceptives. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 49: 580–590.
- Hsit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 809–815.
- Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2000; 83: 657–660.
- Bernstein C.N., Blanchard J.F., Houston D.S. et al. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease, a population-based cohort study. *Thromb. Haemost.* 2001; 85: 430–43.
- Danilenko-Dixon D.R., Heit J.A., Silverstein M.D. et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: a population-based, case-control study. *Am. J. Obstetr. Gynecol.* 2001; 184: 104–110.
- Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb. Haemost.* 2001; 86: 452–463.
- Golin V., Sprovieri S.R., Bedrikow R. et al. Pulmonary thromboembolism: retrospective study of necropsies performed over 24 years in a university hospital in Brazil. *Sao Paulo Med. J.* 2002; 120: 105–108.
- Tveit D.P., Hypolite I.O., Hsieh P. et al. Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39: 1011–1017.
- Tsai A.W., Cushman M., Rosamond W.D. et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1182–1189.
- Khon A., Emberson J., Dowd G.S. Standardized mortality ratios and fatal pulmonary embolism rates following total knee replacement: a cohort of 936 consecutive cases. *J. Knee Surg.* 2002; 15: 219–222.
- Hirsh J., O'Donnell M.J. Venous thromboembolism after long flights: are airlines to blame? *Lancet* 2001; 357: 1461–1462.
- Ferrari E., Chevallier T., Chapclier A. et al. Travel as risk factor for venous thromboembolic disease: a case-control study. *Chest* 1999; 115: 440–444.
- Samoma M.M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 3415–3420.
- Uspostolle F., Surget V., Borron S.W. et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 779–783.
- Scurr J.H., Machin S.J., Bailey-King S. et al. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1485–1489.
- Oger E., Scarabin P.Y. Assessment of the risk for venous thromboembolism among users of hormone replacement therapy. *Drugs Aging* 1999; 14: 55–61.
- Anonymous. Oral contraceptives and cardiovascular risk. *Drug Ther Bull* 2000; 38: 1–5.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of oestrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *J.A.M.A.* 2002; 288: 321–323.
- Kemmeren J.M., Algra A., Grobbee D.E. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *Br. Med. J.* 2001; 323: 131–139.
- Lidegaard O., Edsstrom B., Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002; 65: 187–196.
- McColl M.D., Ramsay J.E., Tait R.C. et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1183–1188.
- Gherman R.B., Goodwin T.M., Leung B. et al. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstetr and Gynecol* 1999; 94: 730–734.
- Ros H.S., Lichtenstein P., Bellacco R. et al. Pulmonary embolism and stroke in relation to pregnancy: how can high-risk women be identified? *Am. J. Obstetr. Gynecol.* 2002; 136: 198–203.
- Greaves M. Thrombophilia. *Clin. Med.* 2001; 1: 432–435.
- Seigsohn U., Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1222–1231.
- Folsom A.R., Aleksic N., Wang L. et al. Protein C, antithrombin, and venous thromboembolism incidence: a prospective population-based study. *Arterios. Cler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 1018–1022.
- Martinelli I., De Stefano V., Taioli E. et al. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb. Haemost.* 2002; 87: 791–795.
- Kearon C., Gent M., Hirsh J. et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 901–907.
- De Stefano V., Martinelli I., Mannucci P.M. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of the G20210A prothrombin gene mutation. *Br. J. Haematol.* 2001; 113: 630–635.
- Eichinger S., Weltermann A., Monnhalter C. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in heterozygous carriers of factor V Leiden and a first spontaneous venous thromboembolism. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 2357–2360.
- Greaves M., Baglin T. Laboratory testing for heritable thrombophilia: impact on clinical management of thrombotic disease. *Br. J. Haematol.* 2000; 109: 699–703.

39. British Committee for Standards in Haematology Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br. J. Haematol.* 2001; 114: 512–528.
40. *Gran E., Real E., Medrano J. et al.* Recurrent venous thromboembolism in a Spanish population: incidence, risk factors, and management in hospital setting. *Thromb. Res.* 1999; 96: 335–341.
41. *Prandoni P., Lensing A., Buller H. et al.* Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1128–1133.
42. *Monreal M., Casals A., Boix J. et al.* Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism. A prospective study. *Chest* 1993; 103:816–819.
43. *Bastounis E.A., Karayiannakis A.J., Makri G.G. et al.* The incidence of occult cancer in patients with deep venous thrombosis, a prospective study. *J. Intern. Med.* 1996; 239: 153–156.
44. *Baron J.A., Gridley G., Weiderpass E., et al.* Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998; 351: 1077–1080.
45. *Sorensen H.T., Mellemkjaer L., Steffensen F.H. et al.* The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1169–1173.
46. *Cornuz J., Pearson S.B., Creager M.A. et al.* Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann. Intern. Med.* 1996; 125: 785–793.
47. *Hettiarachchi R.J., Lok J., Prins M.H. et al.* Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis: incidence, risk indicators, and diagnosis. *Cancer* 1998; 83: 180–185.
48. *Sorensen H.T., Mellemkjaer L., Olsen J.H. et al.* Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N. Engl. Med.* 2000; 343: 1846–1850.
49. *Joung S., Robinson B.* Venous thromboembolism in cancer patients in Christchurch, 1995–1999. *N.Z. Med. J.* 2002; 115: 257–260.
50. *Heit J.A., Mellon I.J., Lohse C.M. et al.* Incidence of venous thromboembolism in hospitalised patients vs community residents. *Mayo Clin. Proc.* 2001; 76: 1102–1110.
51. *Heit J.A., O'Fallon W.M., Petterson T.M. et al.* Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1245–1248.
52. *Ferrari E., Baudouy M., Cerboni P. et al.* Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease. Results of a French Multicentre Registry. *Eur. Heart. J.* 1997; 18: 685–691.
53. *Kasper W., Konstantinides S., Geibel A. et al.* Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 1165–1171.
54. *Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M.* Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386–1389.
55. *Nakamura M., Fujioka H., Yamada N. et al.* Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan: results of a multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. *Clin. Cardiol.* 2001; 24: 132–138.
56. *Janata K., Holzer M., Domanovits H. et al.* Mortality of patients with pulmonary embolism. *Wien. Klin. Wschr.* 2002; 14: 766–772.
57. *Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. et al.* Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 445–453.
58. *Wicki J., Perrier A., Perneger T. et al.* Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb. Haemost.* 2000; 84: 548–552.
59. *Heit J.A., Mohr D.N., Silverstein M.D. et al.* Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 761–768.
60. *Ferrari E., Imbert A., Chevalier T. et al.* The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads: 80 case reports. *Chest* 1997; 111: 537–543.
61. *Jones J.S., Neff T.L., Carlson S.A.* Use of the alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Am. J. Emerg. Med.* 1998; 16: 333–337.
62. *Afzal A., Noor H.A., Gill S.A. et al.* Leukocytosis in acute pulmonary embolism. *Chest* 1999; 115: 1329–1332.
63. *Prediletto R., Miniati M., Tonelli L. et al.* Diagnostic value of gas exchange tests in patients with clinical suspicion of pulmonary embolism. *Crit. Care* 1999; 3: 111–116.
64. *Elliott C.G., Goldhaber S.Z., Visani L., et al.* Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000; 118:33–38.
65. *Rodger M., Carrier M., Jones G., et al.* Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 2105–2108.
66. *Rodger M., Makropoulos D., Turek M., et al.* Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol* 2000; 86: 807–809.
67. *Stein P.D., Afzal A., Henry J.W. et al.* Fever in acute pulmonary embolism. *Chest* 2000; 117: 39–42.
68. *Daniel K.R., Courtney D.M., Kline J.A.* Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. *Chest* 2001; 120: 474–481.
69. *Petrov D.B.* Appearance of right bundle branch block in electrocardiograms of patients with pulmonary embolism as a marker for obstruction of the main pulmonary trunk. *J. Electrocardiol.* 2001; 34: 185–188.
70. *Ullman E., Brady W.J., Perron A.D. et al.* Electrocardiographic manifestations of pulmonary embolism. *Am. J. Emerg. Med.* 2001; 19: 514–519.
71. *Girard P., Decousus M., Laporte S. et al.* Diagnosis of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: specificity of symptoms and perfusion defects at baseline and during anticoagulant therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1033–1037.
72. *Pacouret G., Schellenberg F., Hamel E. et al.* Troponin I in massive acute pulmonary embolism: results of a prospective series (French). *Presse Med.* 1998; 27: 1627.
73. *Peetz D., Post F., Voigtlander T. et al.* Troponin I as a marker of right ventricular overload in acute pulmonary embolism (German). *Lab. Med.* 1998; 22: 553–558.
74. *Giannitsis E., Muller-Bardorff M., Kurowski V. et al.* Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211–217.
75. *Meyer T., Binder L., Hruska N. et al.* Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 1632–1636.
76. *Douketis J.D.* Elevated cardiac troponin levels in patients with submassive pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 79–81.

77. Konstantinides S., Geibel A., Olschewski M. et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002; 106: 1263–1268.
78. Janata K., Holzer M., Laggner A.N. et al. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *Br.Med.J.* 2003; 326: 312–313.
79. Iwade K., Tanno K., Doi M. et al. Two cases of right ventricular ischemic injury due to massive pulmonary embolism. *Forens. Sci. Int.* 2001; 116: 189–195.
80. Tverskaya M.S., Karpova V.V., Virganskii A.O. et al. Structural and metabolic changes in cardiac conducting system during massive pulmonary embolism. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2001; 130: 940–944.
81. Dieter R.S., Ernst E., Ende D.J. et al. Diagnostic utility of cardiac troponin-levels in patients with suspected pulmonary embolism. *Angiology* 2002; 53: 583–585.
82. Sanson B.J., Lijmer J.G., MacGillavry M.R. et al. Comparison of a clinical probability estimate and two clinical models in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2000; 83: 199–203.
83. Leclercq M.G., Lutsan J.G., van Marwijk Kooy M. et al. Ruling out clinically suspected pulmonary embolism by assessment of clinical probability and D-dimer levels: a management study. *Thromb. Haemost.* 2003; 89: 97–103.
84. Wells P.S., Ginsberg J.S., Anderson D.R. et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 1998; 129: 997–1005.
85. Miniati M., Prediletto R., Formichi B. et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 864–871.
86. Perrier A., Miron M.J., Desmarais S. et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 512–516.
87. Righini M., Goehring C., Bounameaux H. et al. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am. J. Med.* 2000; 109: 357–361.
88. Lukaschek J., Schmid H.R., Vorburger C. et al. Critical appraisal of the diagnostics of 270 consecutive cases of suspected venous thromboembolism and established consequences at a non-university centre. *Swiss. Med. Week.* 2001; 131: 653–658.
89. Wicki J., Perneger T.V., Junod A.F. et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 92–97.
90. Chagnon I., Bounameaux H., Aujesky D. et al. Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patients with suspected pulmonary embolism. *Am. J. Med.* 2002; 113: 269–275.
91. Musset D., Parent F., Meyer G. et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002; 360: 1914–1920.
92. Rosen M., Sands D., Morris J. et al. Does a physician's ability to accurately assess the likelihood of pulmonary embolism increase with training? *Acad. Med.* 2000; 75: 1199–1205.
93. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M. et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb. Haemost.* 2000; 83: 416–420.
94. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M. et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 98–107.
95. Bova C., Greco F., Ferrari A. et al. The usefulness of the association of clinical probability, rapid plasma measurement of D-dimer, compression echography of the lower limbs and echocardiography in the diagnosis of acute pulmonary embolism (Italian). *Ital. Heart. J.* 2000; 1: 116–121.
96. Campo J.F., Hernandez M.J., Anta M. et al. Concordance in the clinical diagnosis of pulmonary embolism (Spanish). *Med. Clin. (Barc.)* 1998; 111: 121–124.
97. Egermayer P., Town G.L., Turner J.G. et al. Usefulness of D-dimer, blood gas, and respiratory rate measurements for excluding pulmonary embolism. *Thorax* 1998; 53: 830–834.
98. Kline J.A., Nelson R.D., Jackson R.E. et al. Criteria for the safe use of D-dimer testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism, a multicenter US study. *Ann. Emerg. Med.* 2002; 39: 144–152.
99. Miron M.J., Perrier A., Bounameaux H. et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalised patients. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1365–1370.
100. Ghirardini G., Battioni M., Bertellini C. et al. D-dimer after delivery in uncomplicated pregnancies. *Clin. Exp. Obstetr. Gynecol.* 1999; 26: 211–212.
101. De Monye W., Sanson B.J., MacGillavry M.R. et al. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 345–348.
102. Kline J.A., Johns K.L., Colucciello S.A. et al. New diagnostic tests for pulmonary embolism. *Ann. Emerg. Med.* 2000; 35: 168–180.
103. Ginsberg J.S., Wells P.S., Kearon C. et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 1998; 129: 1006–1011.
104. MacGillavry M.R., Lijmer J.G., Sanson B.J. et al. Diagnostic accuracy of triage tests to exclude pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2001; 85: 995–998.
105. Chunilal S.D., Brill-Edwards P.A., Stevens P.B. et al. The sensitivity and specificity of a red blood cell agglutination D-dimer assay for venous thromboembolism when performed on venous blood. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 217–220.
106. Perrier A., Desmarais S., Miron M.J. et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190–195.
107. Freyburger G., Trillaud H., Labrousse S. et al. D-dimer strategy in thrombosis exclusion: a gold standard study in 100 patients suspected of deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 1998; 79: 32–37.
108. Anderson D., Wells P. D-dimer for the diagnosis of venous thromboembolism. *Curr. Opin. Hematol.* 2000; 7: 296–301.
109. Pacouret G. Association between D-dimer and helical CT scanning in the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective study of 106 ambulatory patients (French). *Presse Med.* 2002; 31: 13–18.
110. Bates S.M., Grand Maison A., Johnston M. et al. A latex D-dimer reliably excludes venous thromboembolism. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 447–453.

111. Kovacs M.J., MacKinnon K.M., Anderson D. et al. A comparison of three rapid D-dimer methods for the diagnosis of venous thromboembolism. *Br. J. Haematol.* 2001; 115: 140–144.
112. Reber G., Bounameaux H., Perrier A. et al. Performances of a new, automated latex assay for the exclusion of venous thromboembolism. *Blood Coag. Fibrinol.* 2001; 12: 217–220.
113. Burkill G.J., Bell J.R., Chinn R.J. et al. The use of a D-dimer assay in patients undergoing CT pulmonary angiography for suspected pulmonary embolus. *Clin. Radiol.* 2002; 57: 41–46.
114. Palareti G., Legnani C., Cosmi B. et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb. Haemost.* 2002; 87: 7–12.
115. Nilsson T., Mare K., Carlsson A. Value of structured clinical and scintigraphic protocols in acute pulmonary embolism. *J. Intern. Med.* 2001; 250: 213–218.
116. Prologo J.D., Glauser J. Variable diagnostic approach to suspected pulmonary embolism in the ED of a major academic tertiary care center. *Am. J. Emerg. Med.* 2002; 20: 5–9.
117. Lemb M., Pohlabein H. Pulmonary thromboembolism: a retrospective study on the examination of 991 patients by ventilation / perfusion SPECT using Technegas. *Nucl. Med.* 2001; 40: 179–186.
118. Gottschalk A. New criteria for ventilation-perfusion lung scan interpretation: a basis for optimal interaction with helical CT angiography. *Radiographics* 2000; 1206–1210.
119. Itti E., Nguyen S., Robin F. et al. Distribution of ventilation / perfusion ratios in pulmonary embolism: an adjunct to the interpretation of ventilation / perfusion lung scans. *J. Nucl. Med.* 2002; 43: 1596–1602.
120. Worsley D.F., Alavi A. Radionuclide imaging of acute pulmonary embolism. *Radiol. Clin. N. Am.* 2001; 39: 1035–1052.
121. Burkill G.J., Bell J.R., Padley S.P. Survey on the use of pulmonary scintigraphy, spiral CT and conventional pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism in the British Isles. *Clin. Radiol.* 1999; 54: 807–810.
122. Hagen P.J., van Strijen M.J., Kieft G.J. et al. The application of a Dutch consensus diagnostic strategy for pulmonary embolism in clinical practice. *Neth J. Med.* 2001; 59: 161–169.
123. Chan W.L., McLean R., Carolan M.G. What happens after a lung scan? Management and outcome of patients in a regional hospital. *Australas. Radiol.* 2002; 46: 375–380.
124. Khorasani R., Gudas T.F., Nikpoor N. et al. Treatment of patients with suspected pulmonary embolism and intermediate-probability lung scans: is diagnostic imaging underused? *Am. J. Roentgenol.* 1997; 169: 1355–1357.
125. Kuijter P.M., Turkstra F., van Beek E.J. et al. A survey of the diagnostic and therapeutic management of patients with suspected pulmonary embolism in the Netherlands. *Neth. J. Med.* 1997; 50: 261–266.
126. Broekhuizen-de Gast H.S., Tiel-van Buul M.M., Ubbink M. et al. The value of the 'non-diagnostic' lung scan — further classification as to the risk of pulmonary embolism is not reliable (Dutch). *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2000; 144: 1537–1542.
127. Rosen M.P., Sands D.Z., Kuntz K.M. Physicians' attitudes toward misdiagnosis of pulmonary embolism: a utility analysis. *Acad. Radiol.* 2000; 7: 14–20.
128. Walsh G., Jones D.N. Subsequent investigation and management of patients with intermediate-category and — probability ventilation-perfusion scintigraphy. *Australas. Radiol.* 2000; 44: 424–427.
129. Berghout A., Oudkerk M., Hicks S.G. et al. Active implementation of a consensus strategy improves diagnosis and management in suspected pulmonary embolism. *Quart. J. Med.* 2000; 93: 335–340.
130. Gray H.W., Bessent R.G., McKillop J.H. A preliminary evaluation of diagnostic odds in lung scan reporting. *Nucl. Med. Commun.* 1993; 19: 113–118.
131. Rajendran J.G., Jacobson A.F. Review of 6-month mortality following low-probability lung scans. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 349–352.
132. Van Beek E.J.R., Brouwers E.M.J., Song B. et al. Lung scintigraphy and helical computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2001; 7: 87–92.
133. Hartmann I., Hagen P., Melissant C. et al. Diagnosing acute pulmonary embolism: effect of chronic obstructive pulmonary disease on the performance of D-dimer testing, ventilation / perfusion scintigraphy, spiral computed tomographic angiography, and conventional angiography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 2232–2237.
134. Infante J.R., Torres-Avisbal M., Gonzales F.M. et al. Effect of different observers on the interpretation of pulmonary perfusion scintigraphy (Spanish). *Rev. Esp. Med. Nucl.* 2002; 21: 93–98.
135. Forbes K.P., Reid J.H., Murchison J.T. Do preliminary chest X-ray findings define the optimum role of pulmonary scintigraphy in suspected pulmonary embolism? *Clin. Radiol.* 2001; 56: 397–400.
136. Wilson H.T., Meagher T.M., Williams S.J. Combined helical computed tomographic pulmonary angiography and lung perfusion scintigraphy for investigating acute pulmonary embolism. *Clin. Radiol.* 2002; 57: 33–36.
137. British Nuclear Medicine Society. Quality guidelines for ventilation / perfusion imaging for pulmonary embolic disease, <http://www.bnms.org.uk/bnms.htm>; 2001.
138. Bastuji-Garin S., Schaeffer A., Wolkenstein P. et al. Pulmonary embolism, lung scanning interpretation: about words. *Chest* 1998; 114: 1551–1555.
139. Gray H.W., Neilly J.B. The role and value of ventilation perfusion imaging in pulmonary embolism. In: Oudkerk M., van Beek E.J.R., ten Cate J.W., eds. *Pulmonary embolism: epidemiology, diagnosis and treatment*. Oxford. Blackwell Science, 1999; 84–123.
140. Clarke S.E.M., Burwood R., Cox C. Reaudit lung scintigraphy: ventilation and perfusion imaging for the investigation of possible acute pulmonary embolism. London. South Thames Region Nuclear Medicine Audit Group; 2001.
141. Turkstra F., Kuijter P.M., van Beek E.J. et al. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126: 775–781.
142. Torres J.A., Aracil E., Puros E. et al. Role of venous duplex imaging of lower extremity for pulmonary embolism diagnostic. *Angiologia* 1999; 51: 71–76.
143. MacGillavry M., Sanson B., Buller H. et al. Compression ultrasonography of the leg veins in patients with clinically suspected pulmonary embolism: is a more extensive assessment of compressibility useful? *Thromb. Haemost.* 2000; 84: 973–976.
144. Barrellier M., Lezin B., Landy S. et al. Prevalence of duplex ultrasonography detectable venous thrombosis in patients with suspected or acute pulmonary embolism. *J. Mal. Vasc* 2001; 26: 23–30.

145. Girard P., Musset D., Parent F. *et al.* High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1999; 116: 903–908.
146. Daniel K.R., Jackson R.E., Kline J.A. Utility of lower extremity venous ultrasound scanning in the diagnosis and exclusion of pulmonary embolism in outpatients. *Ann. Emerg. Med.* 2000; 35: 547–554.
147. Meyerovitz M.F., Mannting F., Polak J.F. *et al.* Frequency of pulmonary embolism in patients with low-probability lung scan and negative lower extremity venous ultrasound. *Chest* 1999; 115: 980–982.
148. Elias A., Mallard L., Elias M. *et al.* A single complete ultrasound investigation of the venous network for the diagnostic management of patients with a clinically suspected first episode of deep venous thrombosis of the lower limbs. *Thromb. Haemost.* 2003; 289: 22–227.
149. Hull R.D., Raskob G.E., Ginsberg J.S. *et al.* A noninvasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 289–297.
150. Wells P.S., Ginsberg J.S., Anderson D.R. *et al.* Utility of ultrasound imaging of the lower extremities in the diagnostic approach in patients with suspected pulmonary embolism. *J. Intern. Med.* 2001; 250: 262–264.
151. Diffin D.C., Leyendecker J.R., Johnson S.P. *et al.* Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *Am. J. Roentgenol.* 1998; 171: 1085–1089.
152. Baile E.M., King G.G., Muller N.L. *et al.* Spiral computed tomography is comparable to angiography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1010–1015.
153. Van Rossum A.B., Bongaerts A.H.H., Woodard P.K. Helical computed tomography and pulmonary embolism. In: Oudkerk M.B.E., ten Cate J.W., eds. *Pulmonary embolism: epidemiology, diagnosis and treatment*. Oxford: Blackwell Science; 1999:192–225.
154. Remy-Jardin M., Remy J., Mayo J.R. *et al.* Acute pulmonary embolism. In: *CT angiography of the chest*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 51–66.
155. Mayo J.R., Remy-Jardin M., Muller N.L. *et al.* Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy. *Radiology* 1997; 205: 447–452.
156. Garg K., Welsh C.H., Feyerabend A.J. *et al.* Pulmonary embolism: diagnosis with spiral CT and ventilation-perfusion scanning — correlation with pulmonary angiographic results or clinical outcome. *Radiology* 1998; 208: 201–208.
157. Van Rossum A.B., Pattynama P.M., Mallens W.M. *et al.* Can helical CT replace scintigraphy in the diagnostic process in suspected pulmonary embolism? A retrospective-prospective cohort study focusing on total diagnostic yield. *Eur. Radiol.* 1998; 8: 90–96.
158. Blachere H., Latrabe V., Montaudon M. *et al.* Pulmonary embolism revealed on helical CT angiography: comparison with ventilation-perfusion radionuclide lung scanning. *Am. J. Roentgenol.* 2000; 174: 1041–1047.
159. Cueto S.M., Cavanaugh S.H., Benenson R.S. *et al.* Computed tomography scan versus ventilation-perfusion lung scan in the detection of pulmonary embolism. *J. Emerg. Med.* 2001; 21: 155–164.
160. Bankier A.A., Janata K., Fleischmann D., *et al.* Seventy assessment of acute pulmonary embolism with spiral CT: evaluation of two modified angiographic scores and comparison with clinical data. *J. Thorac. Imag.* 1997; 12: 150–158.
161. Mastora I., Remy-Jardin M., Masson P. *et al.* Severity of acute pulmonary embolism: evaluation of a new spiral CT angiographic score in correlation with echocardiographic data. *Eur. Radiol.* 2003; 13: 29–35.
162. Van Rossum A.B., van Erkel A.R., van Persijn van Meerten E.L. *et al.* Accuracy of helical CT for acute pulmonary embolism: ROC analysis of observer performance related to clinical experience. *Eur. Radiol.* 1998; 8: 1160–1164.
163. Chartrand-Lefebvre C., Howarth N., Lucidarme O. *et al.* Contrast-enhanced helical CT for pulmonary embolism detection: inter- and intra-observer agreement among radiologists with variable experience. *Am. J. Roentgenol.* 1999; 172: 107–112.
164. Domingo M.L., Marti-Bonmati L., Dosda R. *et al.* Interobserver agreement in the diagnosis of pulmonary embolism with helical CT. *Eur. J. Radiol.* 2000; 34: 136–140.
165. Remy-Jardin M., Remy J., Baghaie F., *et al.* Clinical value of thin collimation in the diagnostic workup of pulmonary embolism. *Am. J. Roentgenol.* 2000; 175: 407–411.
166. Perrier A., Howarth N., Didier D. *et al.* Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 88–97.
167. Qanadli S.D., El Hajjam M., Vieillard-Baron A. *et al.* New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *Am. J. Roentgenol.* 2001; 176: 1415–1420.
168. Bourriot K., Couffinhall T., Bernard V. *et al.* Clinical outcome after a negative spiral CT pulmonary angiogram in an in-patient population from cardiology and pneumology wards. *Chest* 2003; 123: 359–365.
169. Mullins M.D., Becker D.M., Hagspiel K.D. *et al.* The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 293–298.
170. Rathbun S.W., Raskob G.E., Whitsett T.L. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132: 227–232.
171. Safriel Y., Zinn H. CT pulmonary angiography in the detection of pulmonary emboli: a meta-analysis of sensitivities and specificities. *Clin. Imag.* 2002; 26: 101–105.
172. Harvey R., Gefter W., Hrun J. *et al.* Accuracy of CT angiography versus pulmonary angiography in the diagnosis of acute pulmonary embolism: evaluation of the literature with summary ROC curve analysis. *Acad. Radiol.* 2000; 7: 786–797.
173. Remy-Jardin M., Remy J., Artaud D. *et al.* Spiral CT of pulmonary embolism, diagnostic approach, interpretive pitfalls and current indications. *Eur. Radiol.* 1998; 8: 1376–1390.
174. Howling S.J., Hansell D.M. Spiral computed tomography for pulmonary embolism. *Hosp. Med.* 2000; 61: 41–45.
175. Stein P.D., Henry J.W. Prevalence of acute pulmonary embolism in central and subsegmental pulmonary arteries and relation to probability interpretation of ventilation/perfusion lung scans. *Chest* 1997; 111: 1246–1248.
176. Qanadli S., Hajjam M., Mesurolle B. *et al.* Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology* 2000; 217: 447–455.

177. Remy-Jardin M, Tillie-Leblond I, Szapiro D, et al. CT angiography of pulmonary embolism in patients with underlying respiratory disease: impact of multi-slice CT (MSCT) on image quality and negative predictive value. *Eur. Radiol.* 2002; 12: 1971–1978.
178. De Monye W, van Strijen M.J., Huisman M.V. et al. Suspected pulmonary embolism: prevalence and anatomic distribution in 487 consecutive patients. *Radiology* 2000; 215: 184–188.
179. Raptopoulos V, Boiselle P.M. Multi-detector row spiral CT pulmonary angiography: comparison with single-detector row spiral CT. *Radiology* 2001; 221: 606–613.
180. Schoepf U.J., Holzknecht N., Helmberger T.K. et al. Subsegmental pulmonary emboli: improved detection with thin-collimation multi-detector row spiral CT. *Radiology* 2002; 222: 483–490.
181. Reid J.H., Murchison J.T. Acute right ventricular dilatation; a new helical CT sign of massive pulmonary embolism. *Clin. Radiol.* 1998; 53: 694–698.
182. Wintersperger B.J., Stabler A., Seemann M. et al. Evaluation of right ventricular performance in patients with acute pulmonary embolism by helical CT (German). *Rofo Fortschr.* 1999; 170: 542–549.
183. Ferretti G.R., Bosson J.L., Buffaz P.D. et al. Acute pulmonary embolism: role of helical CT in 164 patients with intermediate probability at ventilation-perfusion scintigraphy and normal results at duplex US of the legs. *Radiology* 1997; 205: 453–458.
184. Garg K., Sieler H., Welsh C.H. et al. Clinical validity of helical CT being interpreted as negative for pulmonary embolism: implications for patient treatment. *Am. J. Roentgenol.* 1999; 172: 627–631.
185. Lomis N.N., Yoon H.C., Moran A.G. et al. Clinical outcomes of patients after a negative spiral CT pulmonary arteriogram in the evaluation of acute pulmonary embolism. *J. Vasc. Intervent. Radiol.* 1999; 10: 707–712.
186. Lorut C., Ghossains M., Horellou M. et al. A non-invasive diagnostic strategy including spiral computed tomography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1413–1418.
187. Goodman L.R., Lipchik R.J., Kuzo R.S. et al. Subsequent pulmonary embolism risk after a negative helical CT pulmonary angiogram; prospective comparison with scintigraphy. *Radiology* 2000; 215: 535–542.
188. Gottsater A., Berg A., Centergard J. et al. Clinically suspected pulmonary embolism: is it safe to withhold anticoagulation after a negative spiral CT? *Eur. Radiol.* 2001; 11: 65–72.
189. Nilsson T., Olsson A., Johnsson H. et al. Negative spiral CT in acute pulmonary embolism. *Acta Radiol* 2002; 43: 486–491.
190. Novelline R.A., Baltarowich O.H., Athanosoulis C.A. et al. The clinical course of patients with suspected pulmonary embolism and a negative pulmonary arteriogram. *Radiology* 1978; 126: 561–567.
191. Cheely R., McCartney W.H., Perry J.R. et al. The role of non-invasive tests versus pulmonary angiography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am. J. Med.* 1981; 70: 17–22.
192. Henry J.W., Relyea B., Stein P.D. Continuing risk of thromboemboli among patients with normal pulmonary angiograms. *Chest* 1995; 107: 1375–1378.
193. Von Beek E.J., Kuijter P.M., Bulter H.R. et al. The clinical course of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 2593–2598.
194. Swensen S.J., Sheedy P.F., Ryu J.H. et al. Outcomes after withholding anticoagulation from patients with suspected acute pulmonary embolism and a negative computed tomogram: a cohort study. *Mayo Clin. Proc.* 2002; 77: 130–138.
195. Ginsberg M.S., Oh J., Welber A. et al. Clinical usefulness of imaging performed after CT angiography that was negative for pulmonary embolism in a high-risk oncologic population. *Am. J. Roentgenol.* 2002; 179: 1205–1208.
196. Cham M.D., Yankelevitz D.F., Shaham D. et al. Deep venous thrombosis: detection by using indirect CT venography. The Pulmonary Angiography-Indirect CT Venography Cooperative Group. *Radiology* 2000; 216: 744–751.
197. Duwe K., Shiao M., Budorick N., et al. Evaluation of the lower extremity veins in patients with suspected pulmonary embolism: a retrospective comparison of helical CT venography and sonography. *Am. J. Roentgenol.* 2000; 173: 1525–1531.
198. Garg K., Kemp J.L., Wojcik D. et al. Thromboembolic disease: comparison of combined CT pulmonary angiography and venography with bilateral leg sonography in 70 patients. *Am. J. Roentgenol.* 2000; 175: 997–1001.
199. Ghaye B., Szapiro D., Willems V. et al. Combined CT venography of the lower limbs and spiral CT angiography of pulmonary arteries in acute pulmonary embolism: preliminary results of a prospective study. *J. Belg. Radiol.* 2000; 83: 271–278.
200. Au V.W., Walsh G., Fon G. Computed tomography pulmonary angiography with pelvic venography in the evaluation of thrombo-embolic disease. *Australas. Radiol.* 2001; 45: 141–145.
201. Loud P.A., Katz D.S., Bruce D.A. et al. Deep venous thrombosis with suspected pulmonary embolism: detection with combined CT venography and pulmonary angiography. *Radiology* 2001; 219: 498–502.
202. Nicolas M., Debeile L., Laurent V. et al. Incremental lower extremity CT venography, a simplified approach for the diagnosis of deep venous thrombosis in patients with pulmonary embolism. *J. Radiol* 2001; 82: 251–256.
203. Peterson D.A., Kazerooni E.A., Wakefield T.W. et al. Computed tomographic venography is specific but not sensitive for diagnosis of acute lower-extremity deep venous thrombosis in patients with suspected pulmonary embolism. *J. Vasc. Surg.* 2001; 34: 798–804.
204. Wildberger J.E., Mahnken A.H., Sinha A.M. et al. A differentiated approach to the diagnosis of pulmonary embolism and deep venous thrombosis using multi-slice CT (German). *Rofo Fortschr.* 2002; 174: 301–307.
205. Jonetz-Mentzel L., Eger C., Basche S. CT venography and CT angiography of the pulmonary arteries in acute pulmonary embolism (German). *Zbl. Chir.* 2002; 127: 755–759.
206. Rademaker J., Griesshaber V., Hidajat N., et al. Combined CT pulmonary angiography and venography for diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis: radiation dose. *J. Thorac. Imag.* 2001; 16: 297–299.
207. Velmahos G.C., Vassiliu P., Wilcox A. et al. Spiral computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism in critically ill surgical patients, a comparison with pulmonary angiography. *Arch. Surg.* 2001; 136: 505–511.
208. Tillie-Leblond I., Mastora I., Radenne F. et al. Risk of subsequent pulmonary embolism after a negative spiral angiogram in patients with underlying pulmonary disease: a one-year clinical follow-up study. *Radiology* 2002; 232: 461–467.
209. Kasper W., Konstantinides S., Geibel A. et al. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997; 77: 346–349.

210. *Serafini O., Bisignani G., Greco F. et al.* The role of 2D-Doppler electrocardiography the early diagnosis of massive acute pulmonary embolism and therapeutic monitoring (Italian). *G. Ital. Cardiol.* 1997; 27: 462–469.
211. *Jackson R.E., Rudoni R.R., Hauser A.M. et al.* Prospective evaluation of two-dimensional transthoracic echocardiography in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *Acad. Emerg. Med.* 2000; 7: 994–998.
212. *Miniati M., Monti S., Pratali L. et al.* Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am. J. Med.* 2001; 110: 528–535.
213. *Vieillard-Baron A., Page B., Augarde R. et al.* Acute cor pulmonale in massive pulmonary embolism: incidence, echocardiographic pattern, clinical implications and recovery rate. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 1481–1486.
214. *Comess K., DeRook F., Russell M. et al.* The incidence of pulmonary embolism in unexplained sudden cardiac arrest with pulseless electrical activity. *Am. J. Med.* 2000; 109: 351–356.
215. *Krivec B., Voga G., Zuran I. et al.* Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transoesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest* 1997; 112: 1310–1316.
216. *Antakly-Hanon Y., Vieillard-Baron A., Qanadli S.D. et al.* The value of transoesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale (French). *Arch. Mal. Coeur.* 1998; 91: 843–848.
217. *Otmani A., Tribouilloy C., Leborgne L. et al.* Diagnostic value of echocardiography and thoracic spiral CT angiography in the diagnosis of acute pulmonary embolism (French). *Ann. Cardiol. Angeiol.* 1998; 47: 707–715.
218. *Pruszczyk P., Torbicki A., Kuch-Wocial A. et al.* Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001; 85: 628–634.
219. *Mathis G., Bitschnau R., Gehmacher O., et al.* Chest ultrasound in diagnosis of pulmonary embolism in comparison to helical CT. *Ultraschall Med.* 1999; 20: 54–59.
220. *Reissig A., Heyne J.P., Kroegel C.* Sonography of lung and pleura in pulmonary embolism: sonomorphologic characterisation and comparison with spiral CT scanning. *Chest* 2001; 120: 1977–1983.
221. *Lechleitner P., Riedl B., Raneburger W. et al.* Chest sonography in the diagnosis of pulmonary embolism; a comparison with MRI angiography and ventilation perfusion scintigraphy (German). *Ultraschall Med.* 2002; 23: 373–378.
222. *Coche E.E., Muller N.L., Kim K.I. et al.* Acute pulmonary embolism: ancillary findings at spiral CT. *Radiology* 1998; 207: 753–758.
223. *Shah A.A., Davis S.D., Gamsu G. et al.* Parenchymal and pleural findings in patients with and patients without acute pulmonary embolism detected at spiral CT. *Radiology* 1999; 211: 147–153.
224. *Meaney J.F., Weg J.G., Chenevert T.L. et al.* Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1422–1427.
225. *Gupta A., Frazer C.K., Ferguson J.M. et al.* Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR angiography. *Radiology* 1999; 210: 353–359.
226. *Bock J.C., Lehmann J.* MR imaging of experimental pulmonary embolism using a macromolecular contrast medium (German). *Rofo Fortschr* 1997; 167: 516–520.
227. *Li K.C., Pelc L.R., Napel S.A. et al.* MRI of pulmonary embolism using Gd-DTPA-polyethylene glycol polymer enhanced 3D fast gradient echo technique in a canine model. *Magn. Reson. Imag.* 1997; 15: 543–550.
228. *Hurst D.R., Kazerooni E.A., Stafford-Johnson D. et al.* Diagnosis of pulmonary embolism: comparison of CT angiography and MR angiography in canines. *J. Vasc. Intervent. Radiol.* 1999; 10: 309–318.
229. *Reittner P., Coxson H.O., Nakano Y. et al.* Pulmonary embolism: comparison of gadolinium-enhanced MR angiography with contrast-enhanced spiral CT in a porcine model. *Acad. Radiol.* 2001; 8: 343–350.
230. *Oudkerk M., van Beek E.J.R., Wielopolski P. et al.* Comparison of contrast-enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1643–1647.
231. *Ong Y.E., Crowther A., Miller A.* Rapid diagnosis of massive pulmonary embolism in a district general hospital. *Int. J. Clin. Pract.* 2000; 54: 144–146.
232. *Oliver T.B., Reid J.H., Murchison J.T.* Interventricular septal shift due to massive pulmonary embolism shown by CT pulmonary angiography: an old sign revisited. *Thorax* 1998; 53: 1092–1094.
233. *Wood K.E.* Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121: 877–905.
234. *Smulders Y.M.* Contribution of pulmonary vasoconstriction to haemodynamic instability after acute pulmonary embolism. Implications for treatment? *Neth. J. Med.* 2001; 58: 241–247.
235. *Daniels L.B., Parker J.A., Patel S.R. et al.* Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 184–188.
236. *Arcasoy S.M., Kreit J.W.* Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a comprehensive review of current evidence. *Chest* 1999; 115: 1695–1707.
237. *Thabut G., Thabut D., Myers R. et al.* Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 1660–1667.
238. *Jerjes-Sanchez C., Ramirez-Rivera A., Garcia M. de L. et al.* Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomised controlled trial. *J. Thromb. Thrombolys* 1995; 2: 227–229.
239. *Rose P.S., Punjabi N.M., Pearse D.B.* Treatment of right heart thromboemboli. *Chest* 2002; 121: 806–814.
240. *Konstantinides S., Geibel A., Olschewski M. et al.* Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation* 1997; 96: 882–888.
241. *Grifoni S., Olivetto I., Cecchini P. et al.* Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 2817–2822.
242. *Hamel E., Pacouret G., Vincentelli D. et al.* Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilation: results from a 128-patient monocenter registry. *Chest* 2001; 120: 120–125.
243. *Konstantinides S., Geibel A., Heusel G. et al.* Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1143–1150.

244. Serra-Prat M., Jovell A.J., Aymerich M. Efficacy and safety of thrombolytic therapy in pulmonary embolism: meta-analysis of randomised controlled trials (Spanish). *Med. Clin. (Barc)* 1999; 112: 685–689.
245. Agnelli G., Becattini C., Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 2537–2541.
246. Gisselbrecht M., Diehl J.L., Meyer G., et al. Comparison of efficacy and tolerability of a thrombolytic treatment with rt-PA in acute massive pulmonary embolism in the elderly and patients under 75 years of age (French). *Rev. Med. Interne* 1997; 18: 521–527.
247. Kanter D.S., Mikkola K.M., Patel S.R. et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997; 111: 1241–1245.
248. Mikkola K.M., Patel S.R., Parker J.A. et al. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am. Heart J.* 1997; 134: 69–72.
249. Pacouret G., Barnes S.J., Hopkins G. et al. Rapid haemodynamic improvement following streptokinase in recent massive pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1998; 79: 264–267.
250. Tebbe U., Graf A., Kamke W. et al. Haemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am. Heart. J.* 1999; 138: 39–44.
251. Meneveau N., Schiele F., Vuilleminot A. et al. Streptokinase vs alteplase in massive pulmonary embolism. A randomised trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur. Heart J.* 1997; 18: 1141–1148.
252. Meneveau N., Schiele F., Metz D. et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and haemodynamic outcome and one-year follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 1057–1063.
253. Schmitz-Rode T., Kilbinger M., Gunther R.W. Simulated flow pattern in massive pulmonary embolism: significance for selective intrapulmonary thrombolysis. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 1998; 21: 199–204.
254. Verstrate M., Miller G.A., Bounameaux H. et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 1988; 77: 353–360.
255. Meyer G., Gisselbrecht M., Diehl J.L. et al. Incidence and predictors of major hemorrhagic complications from thrombolytic therapy in patients with massive pulmonary embolism. *Am. J. Med.* 1998; 105: 472–477.
256. Fava M., Loyola S., Flores P. et al. Mechanical fragmentation and pharmacologic thrombolysis in massive pulmonary embolism. *J. Vasc. Intervent. Radiol.* 1997; 8: 261–266.
257. Murphy J.M., Mulvihill N., Mulcahy D. et al. Percutaneous catheter and guidewire fragmentation with local administration of recombinant tissue plasminogen activator as a treatment for massive pulmonary embolism. *Eur. Radiol.* 1999; 9: 959–964.
258. Voigtlander T., Rupprecht H.J., Nowak B. et al. Clinical application of a new rheolytic thrombectomy catheter system for massive pulmonary embolism. *Catheter. Cardiovasc. Intervent.* 1999; 47: 91–96.
259. Fava M., Loyola S., Huete I. Massive pulmonary embolism: treatment with the hydrolyser thrombectomy catheter. *J. Vasc. Intervent. Radiol.* 2000; 11: 1159–1164.
260. Schmitz-Rode T., Janssens U., Duda S.H., et al. Massive pulmonary embolism; percutaneous emergency treatment by pigtail rotation catheter. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 375–380.
261. Muller-Hulsbeck S., Brossmann J., Jahnke T. et al. Mechanical thrombectomy of major and massive pulmonary embolism with use of the Amplatz thrombectomy device. *Invest. Radiol.* 2001; 36: 317–322.
262. De Gregorio M.A., Gimeno M.J., Mainar A. et al. Mechanical and enzymatic thrombolysis for massive pulmonary embolism. *J. Vasc. Intervent. Radiol.* 2002; 13: 163–169.
263. Zwaan M., Kripke N., Lorch H. et al. In-vitro evaluation of different embolectomy catheters for the treatment of acute pulmonary embolism (German). *Rofo Fortschr* 1999; 171: 485–491.
264. Doerge H., Schoendube F.A., Voss M. et al. Surgical therapy of fulminant pulmonary embolism: early and late results. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999; 47: 9–13.
265. Chartier L., Michon P., Loubeyre C. et al. Mobile right heart thrombi in pulmonary embolism (French). *Arch. Mal. Coeur.* 1997; 90: 1471–1476.
266. Casazza F., Agostoni O., Mandelli V., et al. The cardiologist facing pulmonary embolism: the experience of 160 cases of acute cor pulmonale (Italian). *Ital. Heart J.* 2000; 1: 520–526.
267. Courtney D.M., Sasser H.C., Pincus C.J. et al. Pulseless electrical activity with witnessed arrest as a predictor of sudden death from massive pulmonary embolism in outpatients. *Resuscitation* 2001; 49: 265–272.
268. Kurkciyan I., Meron G., Sterz F. et al. Pulmonary embolism as a cause of cardiac arrest: presentation and outcome. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 1529–1535.
269. Ruiz-Bailen M., Aguayo-de-Hoyos E., Serrano-Corcoles M.C. et al. Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator during cardiopulmonary resuscitation in fulminant pulmonary embolism. A case series. *Resuscitation* 2001; 51: 97–101.
270. Kawahito K., Murata S., Adachi H. et al. Resuscitation and circulatory support using extra corporeal membrane oxygenation for fulminant pulmonary embolism. *Artif. Organs* 2000; 24: 427–430.
271. Simonneau G., Sors H., Charbonnier B. et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 663–669.
272. Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G. et al. Heparin and low-molecular-weight heparin mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119: 64S–94S.
273. Hyers T.M., Agnelli G., Hull R.D. et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; 119: 176S–193S.
274. Wells P.S., Kovacs M.J., Bormanis J. et al. Expanding eligibility for outpatient treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with low-molecular-weight heparin: a comparison of patient self-injection with home-care injection. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1809–1812.
275. Dolovich L.R., Ginsberg J.S., Douketis J.D. et al. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 181–188.
276. Kovacs M.J., Anderson D., Morrow B. et al. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. *Thromb. Haemost.* 2000; 83: 209–211.

277. Merli G., Spiro T.E., Olsson C.G. et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 191–202.
278. Van den Belt A.G., Prins M.H., Lensing A.W. et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; CD001 100.
279. Hull R.D., Raskob G.E., Brant R.F. et al. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. American-Canadian Thrombosis Study Group. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 229–236.
280. Couturaud F., Julian J.A., Kearon C. Low molecular weight heparin administered once versus twice daily in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2001; 86: 980–984.
281. Wahlander K., Lapidus L., Olsson C-G. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical effects of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in acute treatment of patients with pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Thromb. Res.* 2002; 107: 93–99.
282. British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992; 340: 873–876.
283. Hirsh J. The optimal duration of anticoagulant therapy for venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1710–1711.
284. Schulman S., Rhedin A.S., Lindmarker P. et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1661–1665.
285. Agnelli G., Prandoni P., Santamaria M.G. et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 165–169.
286. Pinede L., Ninet J., Duhaut P. et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001; 103: 2453–2460.
287. Schulman S., Granqvist S., Holmstrom M. et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 393–398.
288. Hirsh J., Dalen J.E., Anderson D.R. et al. Oral anticoagulants, mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119: 8S–21S.
289. Palareti G., Leali N., Coccheri S. et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment an inception-cohort, prospective collaborative study. *Lancet* 1996; 348: 423–428.
290. Bigaroni A., Perrier A., de Moerloose P. et al. Risk of major bleeding in unselected patients with venous thromboembolism. *Blood Coagul. Fibrinolys.* 2000; 11: 199–202.
291. Levine M.N., Raskob G., Landefeld S. et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001; 119: 10S–21S.
292. Stein P., Hull R., Raskob G. Withholding treatment in patients with acute pulmonary embolism who have a high risk of bleeding and negative serial non-invasive leg tests. *Am. J. Med.* 2000; 109: 301–306.
293. Oden A., Fahlen M. Oral anticoagulation and risk of death, a medical record linkage study. *Br. Med. J.* 2002; 325: 1073–1075.
294. Haire W.D. Vena caval filters for the prevention of pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 463–464.
295. Decousus H., Leizorovicz A., Parent F. et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 409–415.
296. White R., Zhou H., Kim J. et al. A population-based study of the effectiveness of inferior vena cava filter use among patients with venous thromboembolism. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 2033–2041.
297. Geffroy S., Furber A., L'Hoste P. et al. Very long term outcome of 68 vena caval filters implanted percutaneously (French). *Arch. Mal. Coeur Vaiss* 2002; 95: 38–44.
298. Asch M.R. Initial experience in humans with a new retrievable inferior vena cava filter. *Radiology* 2002; 225: 835–844.
299. Sing R.F., Jacobs D.G., Heniford B.T. Bedside insertion of inferior vena cava filters in the intensive care unit. *J. Am. Coll. Surg.* 2001; 192: 570–575.
300. De Swiet M. Management of pulmonary embolus in pregnancy. *Eur. Heart. J.* 1999; 20: 1378–1385.
301. Ginsberg J.S., Greer I., Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001; 119: 12S–31S.
302. Greer I.A. The acute management of venous thromboembolism in pregnancy. *Curr. Opin. Obstetr. Gynecol.* 2001; 13: 569–575.
303. Laurent P., Dussarat G.V., Bonal J. et al. Low molecular weight heparins. a guide to their optimum use in pregnancy. *Drugs* 2002; 62: 463–477.
304. Douketis J., Foster G., Crowther M. et al. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 3431–3436.
305. Hutten B.A., Prins M.H., Gent M. et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3078–3083.
306. Lee A.Y. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb. Res.* 2001; 102: 195–208.
307. Jarrett B.P., Dougherty M.J., Calligaro K.D. Inferior vena cava filters in malignant disease. *J. Vasc. Surg.* 2002; 36: 704–707.
308. Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)/Clinical practice guideline 92-0032. Rockville, Maryland: Agency for Healthcare Policy and Research Publications, 1992.

Поступила 09.08.05
УДК 616.131-005.6/.7-08(075)



ПУЛЬМОМЕД

Производство лекарственных препаратов
для базисной терапии бронхиальной астмы

СВОБОДНОЕ ДЫХАНИЕ - ПОЛНОЦЕННАЯ ЖИЗНЬ!

Биастен®
БУДЕСОНИД + САЛЬБУТАМОЛ

ПОРОШОК ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ
для дозирования от 100 мкг будесонида
и 200 мкг сальбутамола



РМ-000000000

Сальтос®
САЛЬБУТАМОЛ

ТАБЛЕТКИ
20 таблеток по 2 мг



РМ-04227781-2000

Бенакорт®
БУДЕСОНИД

ПОРОШОК ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ



РМ-000000000

РАСТВОР ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ
100 мкг будесонида/2 мл



РМ-000000000

Сальгим®
САЛЬБУТАМОЛ

ПОРОШОК ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ
100 мкг сальбутамола/200 мкг



РМ-000000000

РАСТВОР ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ
2,5 мг сальбутамола/20 мл



РМ-000000000

ТАБЛЕТКИ
40 таблеток по 2 мг



РМ-000000000

Бенарин®
БУДЕСОНИД

КАПЛИ НАЗАЛЬНЫЕ
0,5 мг будесонида/мл



РМ-000000000

Дополнительную информацию можно получить в компании "ПУЛЬМОМЕД", 119071, Москва, Ленинский проспект, дом 33, строение 3, офис 31-39.

Тел/факс (095) 954-6550, 952-4922, www.pulmomed.ru

Эдуардъ Изаксонъ

О патолого-анатомическихъ измѣненіяхъ легочныхъ сосудовъ при эмфизематозномъ процессѣ въ легкихъ

Диссертация на степень доктора медицины, Санктпетербургъ, 1870

Edward Izaxon

About morphological changes of pulmonary vessels in lung emphysema

Литература о патологическихъ измѣненіяхъ тканей легкаго при эмфиземѣ довольно богата изслѣдованіями, но результаты, полученные и описанные нижепоименованными авторами представляются далеко не во всѣхъ отношеніяхъ ясными и оконченными. Всего же менѣе извѣстны измѣненія въ сосудахъ. Главное вниманіе изслѣдователей: было обращено на измѣненія интестиціальной основы легкихъ и отчасти эпителія пузырьковъ, а о сосудахъ обыкновенно говорится какъ бы вскользь, — специальныхъ же работъ объ участіи ихъ въ этой болѣзни и о происходящихъ въ нихъ гистологическихъ измѣненіяхъ вовсе не имѣется. Но если вспомнимъ, что патологическая анатомія волоснаго отдѣла сосудистой системы, хотя послѣдній, какъ мѣсто обмѣна веществъ между кровью и тканями съ одной, и внѣшнимъ міромъ съ другой, и играетъ весьма важную роль въ организмѣ, по настоящее время, сколько мнѣ извѣстно, еще крайне бѣдно изслѣдованіями, то не будемъ удивляться, что патологическая анатомія легочныхъ капилляровъ въ частности почти вовсе не подвергалась специальнымъ изслѣдованіямъ и такъ, мало разработана. Должно полагать, что причиною такого важнаго пробѣла въ патологической анатоміи сосудовъ служить то обстоятельство, что анатомическое строеніе нормальныхъ волосныхъ сосудовъ, только въ послѣднее время, точнѣе изслѣдовано, благодаря *Эби*¹, *Эберту*², *Гойеру*³, *Ауэрбаху*⁴, *Хржонцевскому*⁵ и *Славянскому*⁶, обнародовавшимъ свои изысканія почти въ одно время. Не вдаваясь здѣсь въ изло-

женіе исторіи ученія о нормальныхъ волосныхъ сосудахъ, скажу только, что хотя изысканія продолжаются до сихъ поръ и новые способы изслѣдованія капилляровъ еще не всѣми авторами признаны (*Штрикеръ*⁷, *Федернъ*⁸) за совершенные, — однако новое ученіе вышеупомянутыхъ авторовъ (*Эбертъ* и пр.) почти окончательно вытѣснило прежнее убѣжденіе о безструктурномъ строеніи капилляровъ, и въ настоящее время становится господствующимъ.

Результаты изслѣдованія легочной ткани при эмфиземѣ до 1850 г., по *Piedagnal*⁹, *Budd*¹⁰, *Louis*¹¹, *Brizzio Cocchi*¹², *Bonino*¹³, *Andral*¹⁴, *Rochoux*¹⁵, *Fuchs*¹⁶ и др., сводятся къ тому, что сосуды легкихъ при эмфиземѣ частью сужены (*Br. Cocchi*), частью сдавлены, частью непроходимы, частью вовсе исчезли при одновременномъ дальнѣйшемъ разстройствѣ легочной ткани. О постепенныхъ же гистологическихъ измѣненіяхъ въ сосудахъ до окончательнаго запустѣнія и исчезанія ихъ никто не упоминаетъ. Правда, въ то время изслѣдователи пользовались при своихъ изысканіяхъ грубыми способами, и при томъ производили ихъ при небольшомъ увеличеніи посредствомъ плохихъ микроскоповъ, — обстоятельства, вѣроятно побудившія ихъ основывать свои результаты болѣе на теоріяхъ и догадкахъ, но мы увидимъ далѣе, что и позднѣе, не смотря на постепенное улучшеніе средствъ и способовъ изслѣдованія сосудовъ, вопросъ объ измѣненіяхъ послѣднихъ при эмфиземѣ въ существѣ дѣла почти нисколько не подвинулся. Такъ *Rossignol*¹⁷ и *Rainey*¹⁸ пришли къ тѣмъ же заключеніямъ, выразивъ

¹ *Aeby*. Centraltblatt für die med. Wiss., 1865 стр. 209.

² *Eberth*. Würzburg. naturw. Zeitschrift. Bd. 6.

³ *Гойеръ*. См. Дисс. Голубева — Мат. къ физ., анат. и ист. разв. волосныхъ сосудовъ 1868, Сиб., стр. 2.

⁴ *Auerbach*. Virchow's Arch. Bd. 33, Heft 3, стр. 340. 1865.

⁵ *Хржонцевскій*. Ueber die feinere Structur der Blutcapillaren. Virch. Arch, Bd. 35, Heft 1, 1866.

⁶ *Славянскій*. Мед. Вѣстникъ 1863, № 7.

⁷ *Strieker*. Handbuch und Lehre v. d. Geweben. Leipzig 1868, стр. 145.

⁸ *Federn*. Untersuch. der Blutcap. Wien. LIII Sitzungsbd. d. Acad. d. Wiss. 1866.

⁹ *Piedagnal*. Rech. anat. et phys. sur l'emphyseme des poumons. Paris, 1829. Journ. de phys. T. IV, 1829.

¹⁰ *Budd*. Canst. Jhrb. 1841, Bd. 1, стр. 15.

¹¹ *Louis*. Rech. sur l'emphyseme des poum, Mem. d. l. soc. d'observations. T. I, стр. 160, 1836.

¹² *Brizzio Cocchi*. Canst. Jhrb. 1842, Bd. 2, стр. 278.

¹³ *Bonino*. Gaz. med. de Paris, 31, 32, 1845 (Schm. Jhrb. Bd. 51, стр. 32).

¹⁴ *Andral*. G. Precis d'anatomie pathol. 1829.

¹⁵ *Rochoux*. Canst. Jhrb. 1843. Bd. 2, стр. 345.

¹⁶ *Fuchs*. Abhdl. über d. Lungenemphysem, 1845.

¹⁷ *Rossignol*. Canst. Jhrb. 1850. Bd. 3, стр. 259.

¹⁸ *Rainey*. Ibidem 1849. Bd. 3, стр. 212.

их только иными словами. По *Gluge*¹⁹ "волосные сосуды при эмфиземе легких уменьшены в числѣ, но не закрыты, какъ многіе ошибочно думаютъ". Результаты изслѣдованій *Леберта*²⁰, *Цимсена*²¹, *Рокитанскаго*²², *Шкоды*²³ тоже не подвинули вопроса. По *Waters*²⁴, въ первомъ періодѣ эмфиземы волосные сосуды расположены дальше другъ отъ друга, чѣмъ въ здоровомъ легкомъ, а при дальнѣйшемъ теченіи болѣзни, когда стѣнки легочныхъ пузырьковъ продырявлены и сами легочныя ячейки растянуты, можно видѣть *разрывы* и сморщиваніе капилляровъ, такъ что въ позднѣйшихъ періодахъ болѣзни сосудистое сплетеніе постепенно болѣе и болѣе уменьшается и рѣдѣетъ. *Вирховъ*²⁵ наблюдалъ "атрофію перегородокъ легочныхъ пузырьковъ, но не разрывъ ихъ и если бы были разрывы перегородокъ, то не обошлось бы и безъ разрыва волосныхъ сосудовъ и кровотеченія при жизни у больныхъ эмфиземою; съ дальнѣйшимъ теченіемъ атрофіи, въ прочихъ тканяхъ исчезаютъ и сосуды". *Foerster*²⁶ тоже кромѣ запусканія допускаетъ и разрывы сосудовъ, согласно съ *Waters'омъ*²⁷. — *Biermer*²⁸, *Villemin*²⁹, въ своихъ изслѣдованіяхъ вкратцѣ упоминаютъ о сосудахъ тоже, что уже сказано. *Oppolzer*³⁰ въ своихъ лекціяхъ упоминаетъ, что еще по необнародованному въ то время, но частно сообщенному ему, открытію *Klob'a* "волосные сосуды при эмфиземѣ запусканію оттого что въ adventitia ихъ происходитъ обильное размноженіе клѣточекъ (соединительной ткани) совершенно закрывающихъ сосудецъ, — но сколько мнѣ извѣстно, *Клобъ* своего открытія и въ послѣдствіи не обнаружилъ. По *Rindfleisch*³¹ при эмфиземѣ количество крови, протекающей въ единицу времени въ сосудахъ, уменьшается. Сосуды постепенно и равномерно стягиваются до уменьшенія калибра, теченіе крови прекращается временно и потомъ окончательно, послѣ чего стѣнки сосуда тѣсно прилегаютъ другъ къ другу и, наконецъ, отъ сосуда остается только одна тѣснообразная полоска, въ которой можно узнать облитерированный сосудъ только потому, что при проходящемъ свѣтѣ, онъ представляется свѣтлѣе темной, часто пигментированной, паренхимы и соединяется съ подобными же полосками въ извѣстныя анастомотическія сѣти.

Вотъ все, что я могъ отыскать въ литературѣ объ измѣненіяхъ сосудовъ легочной ткани при эмфиземѣ.

Этихъ краткихъ выписокъ однако совершенно достаточно для того, чтобы показать, что измѣненія капилляровъ при эмфиземѣ легкихъ до настоящаго времени остаются совершенно неизвѣстными. Правда всѣ авторы и изслѣдователи согласились между собою въ томъ, что сосуды легкихъ при эмфиземѣ *уменьшены* въ числѣ, запусканію и подъ конецъ *исчезаютъ*, но какіе до окончательнаго исчезанія ихъ происходятъ въ нихъ существенные патологоанатомическіе процессы, остается нерѣшеннымъ.

Въ виду этого, по предложенію *проф. Руднева*, я занялся изслѣдованіемъ сосудовъ легкихъ при эмфиземѣ, и производя свою работу въ патолого-анатомическомъ кабинетѣ М.-Х. Академіи, пользовался его руководствомъ, благодаря которому и могу въ настоящее время сообщить нѣкоторые результаты моихъ изслѣдованій по этому предмету.

Инъекція сосудовъ легкихъ

Изслѣдованіе сосудовъ какъ физиологическихъ, такъ и патологическихъ тканей, какъ извѣстно, доступно только посредствомъ инъекціи ихъ жидкими массами, употребляемыми для того, чтобы сосуды ясно среди прочихъ тканей выступали и давали бы точныя изображенія своего анатомическаго состоянія.

Инъекція же сосудовъ сопряжена съ значительными трудностями, какъ въ отношеніи приготовленія приличной и въ высшей степени нѣжной массы, такъ и въ отношеніи техники. Она часто, какъ извѣстно, не смотря на соблюденіе всѣхъ предосторожностей, выходитъ не вполне удовлетворительной или даже вовсе не удается. Потому мы здѣсь позволили себѣ сдѣлать нѣсколько замѣчаній относительно подробностей, повидимому маловажныхъ, несоблюденіе которыхъ обыкновенно бываетъ, однако, причиною неудачнаго налитія сосудовъ.

Цѣль моей задачи не позволяетъ мнѣ подробно изложить здѣсь какимъ измѣненіямъ и усовершенствованіямъ подвергались въ разное время всѣ способы наливаанія сосудовъ. Они подробно описаны у *Фрея*³², *Гиртля*³³ и другихъ. Способы приготовленія инъекціонныхъ массъ также прекрасно изложены *Фреемъ* и затѣмъ болѣе подробно описаны *Э. Брюкке*³⁴ и *Тириемъ*³⁵. Такимъ образомъ мы ограничимся

¹⁹ *Gluge*. Atlas der path. Anat. Lief. XI.

²⁰ *Lebert*. Phys. path. Atl. T. 6, 1857. Traite d'anat. path. gen. T. I, стр. 628.

²¹ *Ziensen*. Deutsche Klinik № 16, 1858.

²² *Rokitansky*. Lehrb. d. path. Anat. T. III, стр. 50, 1859

²³ *Шкода*. Allgem. Wiener Zeit. № 11, 1861, стр. 535.

²⁴ *Waters*. Canst. Jhrb. 1860. Bd. III, стр. 215.

²⁵ *Virchow*. Ueber d. Lungenemphysem. Deut. Klinik № 47, 1860.

²⁶ *Foerster*. Hnbd. d. sp. path. Anat. 2. Aufl. Leipzig, 1863, стр. 268.

²⁷ *Waters*. l. c.

²⁸ *Biermer*. Hbd. d. spec. Path. u. Ther., red. v. Virchow, 5 т., 1 отд. 5 вын.

²⁹ *Villemin*. Sur la vesicule p. et l'ephys. Arch. gen. Oct. et Nov. 1866.

³⁰ *Оппольцеръ*. Клин. лекц. вып. III. Перев. Крылова и Ольшевскаго 1869. Стр. 458

³¹ *Риндфлейшъ*. Нат. Гистология, перев. Дмитриева III, вып. 1869.

³² *Фрей*. Микроскопъ 1860, стр. 90.

³³ *Hyrtl*. Hbd. d. Zergliederungskunst. Wien, 1860

³⁴ *Brucke*. Arch. f. microsk. Anat. Max. Schultze 1866. Bd. II Hft. 1, стр. 87.

³⁵ *Thiersch*. Ibidem. Bd. I, стр. 148.

нѣсколькими замѣчаніями изъ собственныхъ наблюденій касательно способовъ приготовленія инъекціонной массы поименованныхъ авторовъ, слѣдую которымъ, мы получили удачныя и тонкія инъекціи.

Синяя инъекціонная масса, приготовленная по способу³⁶ *проф. Тириша*, имѣетъ то достоинство, что налитые ею сосуды долго сохраняютъ интензивный цвѣтъ. Недостатки же ея слѣдующіе: когда клеевой растворъ получаетъ синій цвѣтъ отъ смѣшенія составленныхъ по рецепту *Тириша* растворовъ сѣрнистой окиси желѣза, желтой кровяной соли и щавелевой кислоты, то онъ превращается въ довольно плотный комокъ, который, только при весьма возвышенной температурѣ (+70 °Р), опять разжижается (°Р — *шкала Реомюра*: °С = 0,8 °Р — *От ред.*). Но при этомъ синяя масса, лишаясь значительнаго количества воды, очень скоро застываетъ, такъ что, при фильтрованіи чрезъ обыкновенный холстъ, масса не вся проходитъ, а большая часть ея остается на холстѣ. Понятно, что подобный, недостатокъ весьма затрудняетъ инъекцію, потому что органъ, который мы наливаемъ, долженъ скоро согрѣваться во время инъекціи, отчего самыя ткани измѣняются, и кроме того, ткани глубже лежащія (въ центрѣ органа) не могутъ одновременно быть нагрѣты до той же температуры, какъ и наружныя, безъ ущерба для послѣднихъ. Послѣ нѣсколькихъ опытовъ я убѣдился, что во время приготовления этой массы, именно, когда образуется плотный комокъ, этотъ недостатокъ удобнѣе всего устраняется, если добавлять по немногу кипятку, послѣ чего масса снова дѣлается жидкою и затѣмъ уже не такъ скоро застываетъ. Однако и при этомъ упомянутая масса имѣла еще другой и очень важный недостатокъ, побудившій меня вовсе оставить способъ *Тириша*. Этотъ главный недостатокъ заключается въ томъ, что, при микроскопическихъ изслѣдованіяхъ препаратовъ, нерѣдко попадаютъ зерна нерастворенной берлинской лазури, препятствующія прохожденію инъекціонной массы въ тончайшіе капилляры.

Больше удачи я имѣлъ отъ употребленія синей массы, приготовленной по способу *Э. Брюкке*³⁷.

Въ виду того, что подробнаго описанія этой истинно замѣчательной инъекціонной массы на русскомъ языкѣ не имѣется, считаю необходимымъ изложить здѣсь способъ приготовленія этой массы нѣсколько подробнѣе. Первый, говоритъ *Брюкке*, употреблялъ растворимую берлинскую лазурь *Шредеръ фанъ-деръ Колькъ*; *Брюкке* же самъ учился ея употребленію у *Людвига* въ Цюрихѣ. Но после многихъ опытовъ онъ усовершенствовалъ ее и приготовляетъ въ послѣдніе 8 лѣтъ следующимъ образомъ. Онъ предварительно

приготовляетъ 2 раствора: одинъ изъ 217 граммовъ желтой кровяной соли на литру воды и другой изъ 1 части полуторнохлористаго желѣза на 10 частей воды.

Къ каждому изъ этихъ растворовъ, въ равныхъ объемахъ взятыхъ, *Брюкке* прибавляетъ крѣпкій растворъ сѣрнистой окиси натрия въ двойномъ количествѣ. Потомъ онъ беретъ растворъ желтой кровяной соли и постепенно прибавляетъ къ нему желѣзистый растворъ. Такимъ образомъ получается довольно густая масса темносиняго цвѣта, которую *Брюкке* совѣтуетъ процедить чрезъ фланелевой мѣшокъ (*Spitzbeutel*). Протекающую сквозь него жидкость онъ обратно вливаетъ въ мѣшокъ до тѣхъ поръ, пока не покажется свѣтложелтая жидкость. Затѣмъ къ осадку въ мѣшкѣ онъ прибавляетъ по немногу воды до тѣхъ поръ, пока послѣдняя не окрасится въ синій цвѣтъ. Тогда весь мѣшокъ завертываютъ въ пропускную бумагу и прессуютъ, при чемъ осадокъ выжимается досуха и послѣ сушится на воздухѣ. Полученные такимъ путемъ сухіе темносиніе куски, по мнѣнію *Брюкке*, совершенно растворимы въ водѣ. Но я при своихъ опытахъ убѣдился, что полученная такимъ образомъ синяя масса не вся способна растворяться въ водѣ. Если мы разведемъ водою куски сухой синей массы и пропустимъ растворъ чрезъ фильтръ, то сначала дѣйствительно покажется жидкость, окрашенная въ синій цвѣтъ, но затѣмъ показываются капли свѣтлоголубаго цвѣта, и наконецъ совершенно прозрачныя. Для устраненія этого недостатка я вторично, иногда и въ третій разъ, пропускалъ этотъ растворъ берлинской лазури чрезъ тотъ же фильтръ, но каждый разъ прибавляя понемногу воды, и только тогда, когда капли проходящія чрезъ фильтръ имѣли сине-фіолетовый цвѣтъ, я собиралъ эту жидкость въ отдѣльную склянку и употреблялъ ее какъ для холодной, такъ и для теплой инъекціи. Такимъ путемъ полученный растворъ берлинской лазури при самомъ сильномъ увеличеніи не представляетъ подъ микроскопомъ какихъ либо зеренъ, очень удобно соединяется съ растворомъ французской желатины и также хорошо съ глицериномъ для холодной инъекціи. Послѣднее соединеніе мы нѣсколько разъ употребляли при нашихъ опытахъ и убѣдились, что она лучше холодной массы, по другимъ способамъ приготовленной. Такъ синяя масса по способу *Билия*³⁸ въ томъ отношеніи хуже синей массы *Брюкке*, что она скорѣе обезцвѣчивается, находясь въ соприкосновеніи съ животными тканями, — впрочемъ, первоначальный цвѣтъ ея опять восстанавливается, когда упомянутыя ткани приходятъ въ соприкосновеніе съ терпептиномъ. Это обезцвѣчиваніе берлинской лазури гораздо скорѣе наступаетъ

³⁶ Сперва *Тиришъ* приготовляетъ слѣдующіе 4 раствора: 1) клеевой: 1 ч. клея. на 2 ч. воды; 2) насыщенный растворъ изъ сѣрнистой окиси желѣза; 3) водян. растворъ желтой кровяной соли и 4) насыщенный водян. растворъ щавелевой кислоты. Затѣмъ онъ смѣшиваетъ 12 куб. сант. желѣзистаго раствора (2) съ 2 лотами клееваго раствора (1) при темпер. 25 °Р. Въ другой посудѣ онъ смѣшиваетъ, при той же темпер. 24 куб. сант. раствора желтой кровяной соли (3) съ 4 лотами клееваго же раствора. Къ этой второй смѣси онъ добавляетъ 24 сант. раствора щавелевой кислоты (4) и, хорошенько помѣшавши, къ полученной смѣси понемногу прибавляетъ желѣзистоклеевую смѣсь темпер. 20-25 °Р., постоянно помѣшивая. Если же образуются хлопья, то въ водяной банѣ повышаютъ температуру до 70 °Р. Послѣ фильтруетъ.

³⁷ *Brucke*, 1. с.

³⁸ *Фрей*. Микроскопъ 1860. См. рец. Билия.

особенно тогда, когда микроскопические препараты сохраняются в глицеринѣ. Впрочемъ, ниже мы еще упомянемъ объ употребленной нами смѣси для сохранения нашихъ микроскопическихъ препаратовъ.

Инъекцію карминовой массою по способу Герлаха³⁹ я дѣлалъ два раза и каждый разъ получалъ неудачные результаты, не смотря на всѣ предпринятые предосторожности, какъ при приготовленіи самой массы, такъ и при инъекціи ею. Красная масса выступала изъ сосудовъ и давала экстравазаты. Больше опытовъ съ этою массою, я не дѣлалъ.

1) Инъекціи сосудовъ крашенною массою

Для инъекціи сосудовъ крашенною массою мы брали легкія, не позже двадцати часовъ до смерти, отъ людей, умершихъ отъ высокой степени эмфиземы или отъ болѣзней другихъ внутреннихъ органовъ, сопряженныхъ съ сильною эмфиземою легкихъ. Кромѣ того для лучшаго изученія сосудовъ эмфизематозныхъ легкихъ чрезъ сравненіе ихъ съ нормальными сосудами того же органа мы инъецировали здоровыя легкія изъ труповъ людей, умершихъ отъ другихъ болѣзней внутреннихъ органовъ. Далѣе нами были изслѣдованы сосуды легкихъ съ естественною инъекціею и наконецъ сушенныя и надутыя эмфизематозныя легкія. Кромѣ того были изслѣдованы легкія лягушекъ съ естественною инъекціею сосудовъ и старыхъ недавно убитыхъ собакъ. Легкія послѣднихъ мы брали только для инъекціи азотнокислымъ серебромъ.

Легкія я отрѣзывалъ у самаго корня дыхательныхъ вѣтвей соблюдая, чтобъ сосуды отрѣзывались ближе къ сердцу съ цѣлю получить достаточно длинные свободные концы ихъ. Вырѣзанное легкое клалось часа на два въ воду (16 °Р.) для облегченія оттока крови изъ сосудовъ. Потомъ для инъекціи выбиралась та доля, которая казалась болѣе эмфизематозною, обыкновенно верхняя или средняя доля⁴⁰. Остальныя доли у вырѣзокъ ихъ иногда не крѣпко обвязывались не толстою, мягкою веревкою съ цѣлю налить только болѣе соотвѣтственную нашей цѣли долю и воспрепятствовать прохожденію инъекціонной массы въ другія доли, чѣмъ достигалось некоторое сбереженіе инъекціоннаго матеріала. Послѣ того ввязывались въ отверстія легочной артеріи и вены двѣ стеклянныя трубки, снабженныя на свободныхъ концахъ эластическими трубочками. Обыкновенно рядомъ съ этими сосудами приходится наглухо перевязать остальные открытыя артеріи, если инъекція производится чрезъ артерію, для воспрепятствованія выступленію чрезъ нихъ инъекціонной массы. Для той же цѣли, если паренхима небольшими мѣстами повреждена, плевро ущемлялась пинцетами или большими серфипами.

Бронхъ въ большей части случаевъ оставался открытымъ. По окончаніи этихъ приготовленій легкое кладется въ воду комнатной температуры въ виду хо-

лодной инъекціи, въ теплую же (+30 — +32 °Р.) для теплой инъекціи. Отверстія эластическихъ трубочекъ до вставленія металлическаго сифона (въ 5 унцій вмѣстимости) должны находиться выше уровня воды. Самый актъ наливаія начинается вставленіемъ сифона въ эластическую трубочку легочной артеріи, куда предварительно вводится небольшое количество инъекціонной массы, но такъ какъ при этомъ всегда попадаетъ немного воздуха, то затѣмъ для удаленія его слѣдуетъ войти зондомъ чрезъ эластическую трубочку въ просвѣтъ сосуда, отчего находящійся тамъ воздухъ обыкновенно выступаетъ наружу въ видѣ мелкихъ пузырьковъ. Послѣ того можно продолжать инъекцію, производя ее медленно, равномерно, не употребляя никакого усилія при нажиманіи на поршень. Появленіе сперва красноватой кровяной жидкости, а потомъ чистой инъекціонной массы изъ эластической трубки ввязанной въ вену не указываетъ еще на то, что инъекція окончена, напротивъ того мы должны, перевязавъ вену, продолжать инъекцію, обращая вниманіе на равномерное окрашивание поверхности мѣстами еще блѣднаго эмфизематознаго легкаго, что впрочемъ обыкновенно скоро обнаруживается. Мы убѣдились при нашихъ опытахъ, что для опредѣленія момента окончанія инъекціи должно руководствоваться слѣдующими правилами: слѣдуетъ прекратить введеніе инъекціонной жидкости, какъ скоро легкое получило достаточную и равномерную плотность, когда острые края его умѣренно округились, когда поверхность его, въ особенности около краевъ, равномерно окрасилась въ цвѣтъ инъекціонной массы, и слѣдовательно инъекція достигла тѣхъ частей легкаго, въ которыхъ эмфизема обыкновенно всего болѣе развита и которыя имѣютъ особенную важность для нашей цѣли, и когда наконецъ дальнѣйшее нажиманіе на поршень встрѣчаетъ нѣкоторое препятствіе.

По окончаніи теплой инъекціи легкое переносится въ ледяную воду и по остываніи его, не больше какъ чрезъ часть, должно его изрѣзать на небольшіе куски и положить часть послѣднихъ въ некрѣпкій спиртъ (60°), часть въ Мюллеровскую жидкость. Легкое, инъецированное холодною массою, мы по перевязкѣ эластическихъ трубочекъ, ввязанныхъ въ сосуды, клали въ такой же спиртъ часа на четыре и потомъ уже, по удаленіи неинъецированныхъ долей его, изрѣзывали на небольшіе куски и поступали съ ними какъ въ предъидущемъ случаѣ.

Не лишнимъ будетъ здѣсь сказать нѣсколько словъ объ одномъ непріятномъ обстоятельстве, которое вѣроятно выпадаетъ на долю всякаго, занимающагося изготовленіемъ микроскопическихъ препаратовъ изъ налитыхъ крашенною массою органовъ. Всѣмъ извѣстно, что подобные препараты, сохраненные въ глицеринѣ, редуцируются, то есть, берлинская лазурь въ этихъ препаратахъ уже по истеченіи нѣсколькихъ недѣль блѣднѣетъ и затѣмъ совершенно теряетъ синій

³⁹ Герлахъ. Ib.

⁴⁰ Эмфизема большею частію поражаетъ верхнія или среднія доли.

цвѣтъ. Правда, отъ первоначальнаго добавленія уксусной кислоты къ глицерину синій цвѣтъ не много дольше сохраняется, но за то элементарныя органическія ткани, какъ извѣстно, измѣняются отъ уксусной кислоты. По совѣту Фрея⁴¹ я приготовилъ смѣсь изъ равныхъ частей глицерина и воды, добавилъ 10 % раствора лучшаго клея (gelatine) и на унцѣ этой смѣси бралъ десять капель слабой уксусной кислоты. Такъ какъ эта смѣсь при обыкновенной комнатной температурѣ (16 °Р.) застываетъ, то каждый разъ предъ употребленіемъ слѣдуетъ согрѣть ее. Препараты, сохраняемые въ этой смѣси и въ темномъ мѣстѣ, долго удерживаютъ красивый синій цвѣтъ. Такъ самые старые изъ моихъ препаратовъ, хорошо сохранились въ этой смѣси уже мѣсяцовъ пять, — впрочемъ будущее должно рѣшить: заслуживаетъ ли этотъ способъ сохраненія крашенныхъ препаратовъ подражанія. Что же касается сохраненія такихъ же препаратовъ въ канадскомъ бальзамѣ, то сосуды нѣкоторое время хорошо сохраняются, но за то отъ предварительной обработки отрѣзка абсолютнымъ спиртомъ и терпентиномъ прочія ткани дѣлаются со временемъ прозрачнѣе и наконецъ совершенно исчезаютъ отъ продолжительнаго дѣйствія канадскаго бальзама. По истеченіи нѣкотораго времени препараты обыкновенно представляютъ скелетъ однихъ кровяныхъ сосудовъ. Впослѣдствіи же при пересмотрѣ препаратовъ, мы убѣдились, что сохраненіе ихъ въ канадскомъ бальзамѣ не годится, такъ какъ сосуды сморщились и просвѣтъ ихъ до того сѣзился, что изученіе ихъ можетъ вести къ ошибочнымъ заключеніямъ.

Микроскопическіе отрезки я дѣлалъ частью бритвою, частью двойнымъ ножомъ (*Doppelmesser*), но, сознаюсь, преимущественно послѣднимъ, особенно если ткани, не долго пролежавшія въ спиртѣ или Мюллеровской жидкости, были еще мягки. Отрѣзки съ помощію этого ножа получались весьма тонкіе, большіе, гораздо скорѣе и въ большемъ числѣ въ данную единицу времени, чѣмъ при разрѣзахъ бритвою — обстоятельства, побудившія меня очень часто работать съ нимъ, тѣмъ болѣе, что, какъ извѣстно, работа съ бритвою надъ мягкою легочною тканью очень мучительна и потеря времени велика, пока получится тончайшій отрѣзокъ. Впрочемъ двойной ножъ имѣетъ одну важную экономическую невыгоду. Врѣзы имѣе въ ткань должны быть болѣе или менѣе глубокими, отчего она скоро дѣлается негодною для дальнѣйшаго изслѣдованія, словомъ, гдѣ изъ даннаго куска можно было бы изготовить бритвою нѣсколько сотенъ отрѣзковъ, тамъ двойнымъ ножомъ, при совершенномъ навыкѣ въ установкѣ его, наврядъ ли можно сделать такихъ больше двухъ, трехъ десятковъ. Это обстоятельство однако насъ не смущало, такъ какъ количествомъ изслѣдуемаго матеріала мы не имѣли причинъ много дорожить.

2) Инъекція растворомъ азотнокислаго серебра

Способъ изслѣдованія эпителія помощію слабыхъ серебряныхъ растворовъ, впервые введенный Реклинггаузеномъ⁴², и впослѣдствіи примѣненный къ изслѣдованіямъ строенія волосныхъ сосудовъ (Гиссъ, Эберъ, Эби и пр.) эпителиальное строеніе которыхъ положительно доказано, считается въ настоящее время столь важнымъ, что точное и вѣрное изслѣдованіе какъ физиологическихъ, такъ и измѣненныхъ патологическими процессами сосудовъ безъ него едва ли мыслимо. Въ виду этого мы сделали цѣлый рядъ инъекцій нижеописаннымъ растворомъ серебра въ сосуды эмфизематозныхъ легкихъ изъ труповъ людей, не позже пяти часовъ по смерти ихъ, и свѣжеубитыхъ (разрѣзомъ брюшной аорты) большихъ старыхъ собакъ, если у послѣднихъ легкія были въ состояніи эмфиземы. Частыя неудачи этихъ инъекцій вынуждаютъ насъ подробно упомянуть о способѣ приготовленія серебрянаго раствора, техники инъекціи и способѣ обхожденія съ инъецированнымъ органомъ сейчасъ послѣ окончанія инъекціи. Инъекціонную смѣсь я приготовлялъ по рецепту Хржоншевскаго⁴³, растворяя одну драхму и пять гранъ азотнокислаго серебра въ шести унціяхъ воды. Въ то же время въ фарфоровой чашкѣ на плитѣ расплавлялась безъ воды одна унція изрѣзанной на мелкіе куски французской желатины, предварительно промытой въ продолженіе около 15-ти минутъ въ холодной водѣ и слѣдовательно довольно разбухшей. Потомъ снявъ чашку съ растворомъ клея съ плиты, я медленно вливалъ въ него растворъ азотнокислаго серебра при постоянномъ помѣшиваніи стеклянною палочкою. Затѣмъ во все время инъекціи чашка съ этой массою, во избѣжаніе остыванія послѣдней, находилась въ другой большей величины чашкѣ, наполненной кипяткомъ. Предъ инъекціею этимъ смѣшаннымъ растворомъ серебра и клея легкое инъецировалось двупроцентнымъ растворомъ азотнокислаго кали, по совѣту г. Славянскаго⁴⁴, съ цѣлію удалить кровь изъ сосудовъ, что вполне удастся. Самое производство инъекціи растворомъ серебра ничѣмъ не отличается отъ такой же синей массою, только здесь употребляется конечно не металлическій, а стеклянный сифонъ. По окончаніи инъекціи легкое кладется въ неглубокую чашку съ ледяною водою и подвергается дѣйствию свѣта въ теченіи около 20 минутъ, а въ пасмурный день и болѣе, смотря по надобности. Потомъ она изрѣзывается острою бритвою на небольшіе куски, при чемъ нужно тщательно избѣгать не только выдавливанія изъ сосудовъ, но и самаго легкаго перемѣщенія клеевой массы въ просвѣтахъ послѣднихъ. Полученные такимъ образомъ куски сохраняются въ спиртѣ. Микроскопическіе препараты дѣлались сейчасъ по инъекціи, если обстоятельства тому благопріятствовали, или

⁴¹ Гистологія и Гистохимія Фрея, пер. Янсона. Спб. 1865.

⁴² *Recklinghausen*. Die Lymphgefäße u. ihre Beziehung zum Bindegewebe, 1862, стр. 5.

⁴³ *Хржоншевскій*. Virch. Arch. T. XXXV. т. 1, стр. 170.

⁴⁴ *Славянскій*. 1. с.

на другой день. Но изготовленные препараты из обработанной описанным способом легочной ткани обыкновенно не сразу давали возможность видеть изображения сосудов. Требовалось еще, чтобы микроскопический отрѣзок и на объективном стеклѣ подвергался дѣйствию свѣта, по крайней мѣрѣ въ теченіе трехъ или четырехъ часовъ въ несолнечный день, послѣ чего, если препаратъ достаточно побурѣлъ, уже получались ясныя изображения сосудовъ. Удавшіеся препараты мы сохраняли въ глицеринѣ и непремѣнно въ темномъ мѣстѣ. Однако, не смотря на послѣднюю предосторожность, они скоро стали портиться; изображения сосудовъ сдѣлались неясными, грязно-бурыми и нерѣзко очерченными, а слѣдовательно негодными для дальнѣйшей демонстраціи. Поэтому снятіе рисунковъ съ серебряныхъ препаратовъ нужно дѣлать сейчасъ или въ очень скоромъ времени по изготовленіи ихъ.

Изслѣдованіе всѣхъ микроскопическихъ препаратовъ производилось нами при помощи обыкновеннаго госпитальнаго Гартнаковскаго микроскопа, по отчетливости картинъ, какъ мы убѣдились, вполне удовлетворяющаго цѣли.

Изследование легочныхъ сосудовъ при эмфиземе въ легкихъ

Легочные пузырьки больного легкаго представляются мѣстами значительно объемистѣе нормальныхъ и кромѣ различной величины они отличаются еще крайне неправильною формою, между тѣмъ какъ въ нормальномъ легкомъ мы всегда наблюдаемъ систематичную правильность въ величинѣ и формѣ пузырьковъ и въ расположеніи и объемѣ окружающихъ ихъ стенокъ. Въ очень большихъ пузырькахъ, безъ сомненія образовавшихся изъ слившихся между собою мелкихъ, нерѣдко видны остатки альвеолярныхъ перегородокъ (межъячеистыхъ стѣнокъ), вдающихся въ полость пузырьковъ въ видѣ мысовъ различной величины и формы; тамъ же, гдѣ альвеолярныя перегородки еще сохранились, они крайне истончены и представляются въ видѣ одиночныхъ или нѣсколькихъ, однако весьма немногочисленныхъ, пробѣгающихъ чрезъ полость пузырьковъ нитей. Эти нити, если особенно они одиночны, въ нѣкоторыхъ пузырькахъ до того тонки, что кажутся состоящими изъ одного, двухъ волоконъ, а гдѣ ихъ нѣсколько больше иногда еще виднѣнъ пробѣгающій между ними окрашенный въ синій цвѣтъ сосудецъ. Сосредоточивая главное свое вниманіе на всемъ, что касается сосудовъ, я замѣчалъ, согласно съ наблюденіями вышеупомянутыхъ авторовъ, что число сосудовъ эмфизематознаго легкаго, въ сравненіи съ таковымъ же здороваго уменьшено, а мѣстами до крайности. Правда, попадаются и въ эмфизематозномъ легкомъ такія мѣста, гдѣ сосуды весьма незначительно уменьшены въ числѣ, но это относится къ глубже (центрально) лежащимъ частямъ легкаго.

Вмѣсто правильной и густой, петливой сѣти сосудовъ нормальнаго легкаго, мы наблюдаемъ въ эмфизематозномъ, что правильность этой сѣти сильно нарушена недостающими тамъ и сямъ петлями сосудовъ, такъ что въ иныхъ альвеоляхъ находится только по одному сосудцу съ идущимъ отъ него въ стороны небольшимъ числомъ вѣточекъ. Въ альвеолярныхъ же перегородкахъ, болѣе или менѣе истонченныхъ, мы видимъ вмѣсто густой, извилистой сѣти нерѣдко только два или одинъ сосудецъ, которые въ иныхъ мѣстахъ доходятъ только до середины перегородки, оканчиваясь здѣсь глухимъ концемъ (мѣшкомъ, *cul de sac*). Въ тончайшихъ же нитеобразныхъ перекладинахъ мы часто вовсе не встрѣчаемъ сосудовъ. Вообще картина производить такое впечатлѣніе, которое позволяетъ заключить о крайней (малочисленности) сосудовъ въ эмфизематозномъ легкомъ, тогда какъ нормальное легкое, какъ извѣстно, есть одинъ изъ органовъ наиболѣе богатыхъ сосудами. При такомъ уменьшеніи числа сосудовъ, они представляются дальше другъ отъ друга отстоящими⁴⁵; далѣе вмѣсто петлистаго и извилистаго расположенія съ выступами изъ уровня поверхности легочнаго пузырька и петлеобразнаго изгиба въ самую полость альвеоля въ нормальномъ легкомъ, сосуды эмфизематознаго легкаго въ полость альвеоля вовсе не загибаются, альвеолярной стѣнки не обвиваютъ, а пробѣгаютъ то прямыми трубочками, часто безъ связи помощію соединительныхъ отпрысковъ, то представляютъ неполную, не цѣлую, мѣстами какъ бы разъединенную сосудистую сѣть, то наконецъ лучеобразно или вѣтвисто, но не густо расположенныя и какъ бы растянутыя въ длину, трубочки, которыя, иногда, не вступая въ анастомозы между собою, теряются въ окружающей легочной ткани. Что касается, далѣе, ширины сосудовъ того же больнаго легкаго, то нельзя не убѣдиться, что діаметръ ихъ, особенно тамъ, гдѣ ихъ численность значительно уменьшена, и если при этомъ еще сосуды представляются въ видѣ прямолинейно пробѣгающихъ трубочекъ, — замѣтно малъ въ сравненіи съ нормальными капиллярами, и просвѣтъ абсолютно суженъ. Замѣчательно, что въ пользу послѣдняго убѣжденія изъ всѣхъ наблюдателей высказались только *Brizzio Cocchi* и *Gluge*; всѣ же прочіе умалчиваютъ объ этомъ или допускаютъ, что сосуды сдавливаются стѣнками растянутыхъ воздухо-мъ легочныхъ пузырьковъ, что анатомически, наврядъ ли возможно доказать.

Приступая теперь къ описанію найденныхъ измененийъ въ самыхъ капиллярахъ эмфизематознаго легкаго, для ясности предмета, мы считаемъ необходимымъ предпослать краткое описаніе нормальныхъ сосудовъ. При нашихъ изслѣдованіяхъ какъ нормальныхъ, такъ и эмфизематозныхъ легкихъ, мы имѣли случай вполне убѣдиться въ справедливости господствующаго воззрѣнія, по которому элементы, составляющіе стѣнки этихъ сосудовъ, содержатся какъ клѣтки эпителиальнаго типа.

⁴⁵ *Waters*, 1. с.

Нормальные волосные сосуды инъецированные серебряным раствором, представляются состоящими из плоских эпителиальных клеток (*epitheliale Plattenzellen* по Эберму), резко раздвоенных одна от другой темными, вследствие действия упомянутого раствора, полосками так называемого связывающего вещества (*Kittsubstanz*), которое вездѣ одинаково сильно развито и нигдѣ не имѣет утолщений. Мы постоянно замѣчали, что сказанныя клетки своими длинными размѣрами располагались по длинѣ сосудов, стѣнки которых представлялись состоящими въ поперечномъ разрѣзѣ изъ одной въ тончайшихъ капиллярахъ и — до трехъ клетокъ въ болѣе широкихъ. Въ каждой клеткѣ обыкновенно находится по одному круглому или овальному, нѣсколько блѣдному зерну. Рядъ такихъ зеренъ, ясно видимыхъ на мѣстѣ контуровъ сосуда, рассматриваемого на протяжении, представляетъ собою такъ называемыя ядра капилляровъ. Дѣленія этихъ ядеръ, которыя замѣчалъ Эбертъ⁴⁶ въ маленькихъ венахъ и волосныхъ сосудахъ гребешка курицы и голубей, я здѣсь не встрѣчалъ. Въ углахъ спаекъ отдѣльныхъ эпителиальныхъ элементовъ, которые образуются соединеніемъ или пересѣченіемъ двухъ темныхъ полосокъ (*Kittsubstanz*), иногда же въ самыхъ полоскахъ, нерѣдко помѣщаются очень маленькіе, съ прозрачнымъ центромъ, довольно правильные, почти черныя кружечки, принимаемыя Конгеймомъ, Эбертомъ⁴⁷ и другими за отверстія (*stomata*). И такъ, полоски связывающаго вещества, ядра клетокъ и такъ называемыя отверстія (*stomata*) — главные признаки эпителиальнаго строения стѣнки, — составляютъ явленія, которыя нами постоянно замѣчались какъ въ нормальныхъ капиллярахъ, такъ и въ переходныхъ сосудахъ. Кромѣ этихъ явленій, въ нормальныхъ волосныхъ сосудахъ на серебряныхъ препаратахъ мы еще замѣчали иногда разбросанныя, темныя, очень мелкія, точечныя крапинки, которыя весьма характеристичны; онѣ также постоянны въ очень маленькихъ артеріяхъ и венахъ, гдѣ обыкновенно представляются нѣсколько болѣе крупными. Эти крапинки, мы думаемъ, безъ ошибки можно принять за тѣ зернышки или крупинки, о которыхъ нѣкоторые авторы говорятъ, какъ объ искусственныхъ продуктахъ, происходящихъ отъ действия серебра при умирании клетокъ или какъ о продуктахъ вліянія жидкостей и механическаго раздраженія при обработкѣ препарата⁴⁸. Какъ бы то ни было, онѣ для насъ важны постольку, поскольку могли-бы быть смѣшаны съ другими явленіями въ измѣненныхъ волосныхъ сосудахъ, совершенно отличными отъ нихъ.

Найденныя нами измѣненія сосудовъ легкихъ при эмфиземѣ, мы, для ясности предмета, изложимъ въ порядкѣ постепеннаго перехода этихъ измѣненій отъ самыхъ незначительныхъ до конечной высоты разрушенія и исчезанія капилляровъ.

Измѣненія эти могли быть прослѣжены нами съ нѣкоторою легкостію и достаточною ясностью лишь при весьма тонкихъ и удачныхъ инъекціяхъ серебрянымъ растворомъ и крашеною массою; но при этомъ, кромѣ сравненія съ сосудами неизмѣненныхъ легкихъ, для точнаго и безошибочнаго изученія волосной кровеносной системы эмфизематозныхъ легкихъ съ ея измѣненіями, мы считали нужнымъ обращать вниманіе почти исключительно на тѣ измѣненные участки капилляровъ, которые находились въ ясной и непрерывной связи съ петлями ихъ, сохранявшими нормальное строение.

Патолого-анатомическія измѣненія волосныхъ сосудовъ занимаютъ или весьма ограниченныя, едва замѣтныя мѣста въ стѣнкѣ сосуда на любомъ мѣстѣ ея, или извѣстную часть окружности на протяжении послѣдняго. Въ послѣднемъ случаѣ одна часть окружности сосудистой стѣнки представляется нормальной, хорошо окрашенной инъекціонною смѣсью, съ яснымъ и неповрежденнымъ контуромъ, а другая блѣдно-зернистою, съ неравномерно преломляющимъ свѣтъ и неоднороднымъ контуромъ, или даже распавшеюся на мелко-зернистую массу. Нерѣдко наконецъ измѣненія распространяются на всю окружность стѣнокъ одного капилляра на болѣе или менѣе значительномъ протяжении, или же въ извѣстномъ участкѣ волосной сѣти занимаютъ нѣсколько отдѣльныхъ вѣточекъ, и въ такомъ случаѣ часто обнаруживаютъ въ различныхъ мѣстахъ разныя степени развитія.

Стѣнки измѣненныхъ сосудовъ, какой бы то ни было величины, состоятъ изъ матовоблѣднаго, чрезвычайно мелкозернистаго вещества. Въ сосудахъ, которые были инъецированы крашеною массою, оно принимаетъ довольно слабый синій цвѣтъ, а при обработкѣ азотно-кислымъ серебромъ является неравномерно бурымъ. Контуръ, ограничивающіе просвѣтъ этихъ мелко-зернистыхъ трубокъ, представляются не непрерывно и резко очерченными линиями, но также состоящими изъ отдѣльныхъ, блѣдно-матовыхъ мелкихъ зернышекъ. Въ этихъ зернистыхъ контурахъ иногда видны рѣдко разбросанныя блестящія зернышки. Серебряныя инъекціи дали намъ еще болѣе точныя изображенія анатомическаго состоянія измѣненныхъ сосудистыхъ стѣнокъ. На границахъ съ нормальными капиллярами, въ стѣнкахъ зернисто-измѣненныхъ сосудовъ еще можно видѣть слабые признаки характеристическихъ черныхъ полосокъ связывающаго вещества (*Kittsubstanz*), въ видѣ короткихъ черточекъ. Нѣсколько далѣе полоски эти вовсе исчезли, такъ что границы составляющихъ стѣнку эпителиальныхъ клетокъ, а съ ними и упомянутые выше контуръ отверстій (*stomata*) въ стѣнкахъ, изглаживаются ядра также частію или вовсе распадаются. Наконецъ измѣненный капилляръ представляетъ по всей окружности мелкозернистую трубку, слабо

⁴⁶ Eberth, 1. с.

⁴⁷ Stricker. Handbuch d. Lehre v. d. Geweben. Leipzig. 1868, стр. 194.

⁴⁸ А. Голубевъ. 1. с.

и неравномерно окрашенную в желтобурый цвет, которая уже теряет таким образом все признаки, свойственные изображениям нормальных сосудов. Так как сказанное окрашивание зернисто измененных капилляров ясно доказывает, что серебряный раствор проник в них, то мы убеждены, что инъекционная смесь не может обнаруживать в них характеристических признаков, свойственных нормальным капиллярам, по той причине, что элементарный состав эпителиальных клеток, составлявших стенки сосудов, в описанных участках последних патологически изменен, и мелкозернистая масса представляет собою продукт распада. Крѣпкій раствор кармина, послѣ трехчасоваго дѣйствія, хорошо, какъ показали повторные опыты, окрашивалъ въ яркочерный цветъ стенки нормальныхъ сосудов, между тѣмъ какъ стенки измененныхъ вышеописаннымъ образомъ трубокъ остаются блѣдно-прозрачными, что въ особенности хорошо видно на тѣхъ мѣстахъ, гдѣ, на протяженіи одного и того же сосуда, яркочерная нормальная часть его рѣзко переходитъ въ трубку съ матово-блѣдными, безцвѣтными зернистыми стенками. Здѣтъ я долженъ еще упомянуть о вышесказанныхъ зернышкахъ или крапинкахъ, происходящихъ будто бы отъ искусственнаго дѣйствія серебра на эпителий или отъ вліянія различныхъ механическихъ условій, служащихъ причиною изменений при обработкѣ препарата. Эти зернышки обыкновенно встрѣчаются въ видѣ мелкихъ, очень темныхъ точечныхъ крапинокъ, какъ-бы насаженныхъ на внутренней поверхности стѣнокъ волоснаго сосуда, который однако сохранилъ при этомъ все признаки, характеризующіе нормальное строеніе. Мелкозернистая масса, напротивъ, проникаетъ, въ измененныхъ участкахъ, однообразно и равномерно всю толщ стѣнки, не исключая даже, если можно такъ выразиться, и наружнаго контура, вслѣдствіе чего послѣдній становится неяснымъ и иногда видимо неровнымъ. При этомъ капилляръ въ мѣстѣ нахожденія этой массы неизбѣжно лишается всехъ признаковъ эпителиальнаго строенія, свойственныхъ нормальнымъ волоснымъ сосудамъ. Поэтому, кто хотя разъ увидитъ описанныя нами изменения капилляровъ, тотъ никогда не найдетъ сходства между зернистымъ веществомъ измененныхъ сосудистыхъ стѣнокъ и сейчасъ описанными черными крапинками, которыя, какъ извѣстно, вездѣ встрѣчаются на нормальномъ эпителиѣ, послѣ дѣйствія серебрянаго раствора.

Постоянство описанныхъ нами картинъ на очень многихъ тончайшихъ и большихъ отрѣзкахъ удачно инъецированныхъ человѣческихъ легкихъ и тождественность ихъ какъ на синихъ, такъ и на серебряныхъ препаратахъ убѣдили насъ въ томъ возрѣніи, что изменения стѣнокъ волосныхъ сосудовъ при эмфизематозномъ процессѣ въ легкихъ начинаются появленіемъ въ веществѣ стѣнокъ, обыкновенно въ началѣ, на ограниченныхъ мѣстахъ, едва замѣтной мелкозернистости. Но вслѣдъ за нею, цѣлымъ рядомъ другихъ анатомичес-

кихъ изменений, какъ мы увидимъ ниже, болѣзненное состояніе волосныхъ сосудовъ доходить до полного распада ихъ стѣнокъ на мелкозернистую массу.

Рядомъ съ волосными сосудами, которые обнаруживали описанныя изменения въ своихъ стѣнкахъ, при нашихъ изслѣдованіяхъ, мы имѣли случай часто наблюдать, что инъекционная смесь въ нѣкоторыхъ капиллярахъ, какъ на черенныхъ, такъ и на серебряныхъ препаратахъ, не выполняетъ всего просвѣта ихъ, а обходитъ мѣстами плотно прилегающіе къ стѣнкѣ сосуда, отдѣльные, бѣлые кровяные шарики. Что нахожденіе здѣсь бѣлаго кровянаго шарика, приставаго къ внутренней поверхности стѣнки сосуда, не есть случайное, доказывается другими мѣстами, гдѣ видно около такого шарика нарашеніе какой-то прозрачной блѣдной массы, такъ что все вмѣстѣ представляетъ осадокъ или свертокъ, плотно прилегающій къ внутренней поверхности стѣнки сосуда и неизмененный инъекціонною смѣсью. При этомъ чѣмъ больше нарашенія, тѣмъ неотчетливѣе и неправильнѣе становятся контуры заключенныхъ въ нихъ шариковъ, вслѣдствіе чего часто, наконецъ, совершенно теряется возможность опредѣлить помощію микроскопа границы отдѣльныхъ кровяныхъ шариковъ по всей ихъ окружности. Поэтому въ настоящее время мы отказываемся съ положительностію рѣшить — представляютъ ли упомянутыя нарашенія на кровяномъ шарикѣ наслойку аморфнаго вещества изъ протекающей еще по данному сосуду кровяной жидкости и слѣдовательно суть свертки, или же ихъ нужно рассматривать какъ продукты измененія протоплазмы бѣлыхъ шариковъ, или же наконецъ нарашенія эти суть агрегаты измененныхъ составныхъ частей крови и какихъ либо патологическихъ отложеній въ вещество самой стѣнки капилляра. Рѣшенія этихъ вопросовъ вѣроятно можно надѣяться достигнуть посредствомъ такихъ реактивовъ, которые бы давали возможность для сколько нибудь точнаго сужденія о химическомъ составѣ осадковъ. Морфологически эти нарашенія представляются подъ микроскопомъ въ видѣ скопленій, имѣющихъ большею частію неправильныя очертанія и часто нерѣзкія, и состоящихъ изъ блѣдной, то матовой, то совершенно прозрачной, сильно мелкозернистой массы, въ которой заложены одинъ, два, рѣдко больше, бѣлые кровяные шарики съ слабыми и часто неполными контурами, иногда также въ состояніи болѣе или менѣе сильнаго мелкозернистаго измененія. Эти скопленія отъ весьма незначительной величины достигаютъ такихъ размеровъ, что выполняютъ, весь просвѣтъ сосуда на большемъ или меньшемъ протяженіи, и находятся заключенными между дошедшею до нихъ съ обоихъ концовъ инъекціонною смѣсью, т. е. дѣлаютъ ту часть сосуда, въ которой онъ лежитъ, вовсе непроходимую.

Что касается анатомическаго состоянія той части сосудистой стѣнки, къ которой прилегаютъ описанныя скопленія или свертки, то на препаратахъ инъецированныхъ синею массою она представлялась намъ, мѣстами, въ состояніи зернистаго распа-

денія, мѣстами, прозрачною. Инъекціи серебрянымъ растворомъ и здѣсь дали намъ болѣе положительные результаты, и позволяютъ высказать нѣсколько болѣе опредѣленное сужденіе о дальнѣйшихъ, происходящихъ въ стѣнкахъ капилляровъ, измененіяхъ. На серебряныхъ препаратахъ тѣ части сосудистыхъ стѣнокъ, къ которымъ прилегаютъ эти свертки, вездѣ представляются въ состояніи зернистаго перерожденія, степень распространенія и развитія котораго однако не всегда соотвѣтствуетъ величинѣ участка, занятаго описанными скопленіями. Это послѣднее обстоятельство весьма ясно выступаетъ на видъ при обработкѣ препаратовъ крѣпкимъ растворомъ (нейтральнымъ) кармина, который и здѣсь также не окрашиваетъ ни зернисто-измѣненныхъ отдѣловъ сосудистыхъ стѣнокъ, ни осадковъ на нихъ сидящихъ. Такимъ образомъ мы склонны, на основаніи данныхъ, добытыхъ изъ наблюденій на серебряныхъ препаратахъ, и изъ обработки измѣненныхъ сосудовъ карминомъ, признать, что зернистое измѣненіе сосудистой стѣнки есть первичное явленіе, за которымъ слѣдуетъ прилипаніе къ ней белыхъ шариковъ и, вполнѣдствіи, образованіе описанныхъ выше зернистыхъ скопленій, заключенныхъ въ просвѣтъ сосуда. Такой выводъ, какъ кажется, не только не пойдетъ въ разрѣзъ съ современными научными воззрѣніями, но еще и подтверждается фізіологическими опытами *Брюкке*⁴⁹, *А. Шмидта*⁵⁰ и *О. Вебера*⁵¹.

При дальнѣйшемъ изученіи цѣлый рядъ микроскопическихъ препаратовъ крашенныхъ и серебряныхъ показалъ намъ еще болѣе рѣзкія изображенія измѣненнаго состоянія сосудовъ, при чемъ открылась возможность составить болѣе опредѣленные понятія о дальнѣйшей судьбѣ какъ измѣненныхъ сосудистыхъ стѣнокъ, такъ и заключенныхъ въ сосудахъ свертковъ. Въ мѣстахъ, соотвѣтствующихъ такимъ изображеніямъ, сосуды представляются непроходимыми на большемъ протяженіи. Всматриваясь внимательно въ извѣстный отдѣлъ волосной сѣти, мы замѣчаемъ, что, въ некоторыхъ участкахъ ея, крашенная смѣсь не вполнѣ заняла просвѣты сосудистыхъ вѣточекъ. Мы видимъ именно, что эта смѣсь въ данномъ сосудѣ вдругъ, или немного обходя лежащій въ просвѣтѣ разбухшій и зернистый бѣлый шарикъ, остановилась на своемъ пути и не окрасила лежащій позади отдѣлъ сосуда. Просвѣтъ остальной части подобнаго капилляра выполненъ матовоблѣднымъ и прозрачнымъ осадкомъ, мѣстами еще сохранившимся, мѣстами въ состояніи зернистаго распада. Нерѣдко далѣе онъ совершенно набитъ на большемъ протяженіи одною мелкозернистою массою, среди которой, мѣстами, почти всегда, замѣчается по одному или по два, рѣдко болѣе, неправильно очерченныхъ, разбухшихъ и зернистыхъ въ центрѣ бѣлыхъ шариковъ. Малочисленность бѣлыхъ шариковъ и почти совершенное от-

сутствіе красныхъ, всегда заложенныхъ въ описанной выше мелкозернистой массѣ, были постояннымъ явленіемъ, какъ въ сосудахъ, непроходимыхъ на большемъ протяженіи, такъ и въ небольшихъ сверткахъ. Отходящія отъ закупореннаго сосуда вѣточки или представляютъ такую же картину, то, есть, блѣдно-матовыя и неокрашенныя трубки съ зернисто измѣненными стѣнками и набитыя мелкозернистымъ распадомъ, или же продолжаютъ въ видѣ очень блѣдныхъ, слегка зернистыхъ и, повидимому, совершенно пустыхъ трубокъ, безъ какихъ либо признаковъ, свойственныхъ нормальнымъ капиллярамъ. Въ самыхъ стѣнкахъ непроходимаго отдѣла сосудовъ, набитаго мелкозернистою массою, также всегда замѣчается большее или меньшее количество мелкозернистой массы, иногда же онѣ проникнуты на всемъ протяженіи свертка и какъ бы находятся въ состояніи полнаго распада. При всемъ томъ, закупоренный капилляръ, въ большинствѣ случаевъ, сохраняетъ форму трубки. Но часто онъ представляется, мѣстами, не одинаковаго діаметра, — то нѣсколько суженнымъ, то — болѣе редкое явленіе — растянутымъ, съ незначительными выпячиваніями стѣнки, въ видѣ утолщеній, соотвѣтственно которымъ въ просвѣтѣ капилляра всегда замѣчается, среди зернистой массы, разбухшій и обыкновенно полураспавшійся бѣлый кровяной шарикъ.

И такъ изображенія сейчасъ описанныхъ препаратовъ показываютъ намъ, что свертокъ или осадокъ въ различныхъ мѣстахъ имѣетъ различную величину и, съ достиженіемъ большихъ размѣровъ, подвергается постепенному распаденію, пока, наконецъ, не превратится весь въ мелкозернистую массу. Подобный же дегенеративный процессъ мы наблюдали и на сосудистыхъ стѣнкахъ, хотя не всегда въ соотвѣтственныхъ степеняхъ развитія. Относительно рѣдко стѣнка была измѣнена на большемъ протяженіи, чѣмъ мѣсто, занимаемое зернистыми скопленіями въ просвѣтѣ сосуда; кромѣ того онъ чаще представляютъ различныя переходныя степени отъ зернистаго помутнѣнія до образованія мелкозернистой массы въ большемъ или меньшемъ количествѣ.

Что касается дальнѣйшихъ степеней развитія описанныхъ нами гистологическихъ измѣненій, то нужно сказать, что онѣ достигаютъ совершеннаго разрушенія и запусканія закупоренной части сосуда или цѣлаго участка волосной сѣти, съ окончательнымъ исчезаніемъ распавшихся свертковъ. Въ тѣхъ мѣстахъ, гдѣ измѣненія достигаютъ вышеупомянутыхъ степеней, среди мелкозернистой массы распавшагося свертка мы уже почти вовсе не могли отличить кровяныхъ шариковъ; отъ заключавшихъ его сосудистыхъ стѣнокъ точно также остаются лишь слѣды, иногда весьма неясные. Зернистый распадъ стѣнокъ сливается съ распадомъ свертка, такъ что все вмѣстѣ

⁴⁹ *Brucke*. Virchow's Archiv, XII, 1.

⁵⁰ *A. Schmidt*, въ *Dubois* и *Reichert's Archiv*, 1861, стр. 545; 1862, стр. 563.

⁵¹ *О. Веберъ*. Руков. къ общей и частной хирургіи, т. 1, ч. 1, стр. 103.

представляет высшую степень разрушения сосудистого отдела, который узнается лишь по расположению мелкозернистой массы в видѣ полосокъ, неодинаковаго поперечника, частью представляющихъ, въ различныхъ мѣстахъ своего протяженія болѣе или менѣе обширные дефекты. Среди такихъ мѣстъ можно видѣть иногда ближайшую ступень къ окончательно исчезанію распавшейся части закупореннаго капилляра, при чемъ, между остатками упомянутыхъ полосокъ, замѣчаются неправильныя кучки мелкозернистой пыли, безъ всякихъ признаковъ форменныхъ элементовъ. Что закупоренная часть капилляра или цѣлый участокъ волосной сѣти, претерпѣвши онисанныя измѣненія, въ послѣдствіи вовсе исчезаетъ, доказывается большимъ количествомъ, въ эмфизематозныхъ легкихъ, такихъ капилляровъ, которые представляются прерванными на своемъ протяженіи недостающими частями. Кромѣ того, такіе капилляры съ дефектами на своемъ протяженіи очень нерѣдко наблюдались и въ тѣхъ именно участкахъ волосной сѣти, гдѣ были находимы различныя степени развитія вышесказанныхъ измѣненій.

Въ этомъ состояніи капилляровъ, на болѣе убѣдительныхъ мѣстахъ, ограничивающіе исчезнувшій свертокъ концы ихъ обращены другъ къ другу и представляютъ округленные или заостренно-вытянутые *глухіе мышки* (*cul de sac*). Просвѣтъ этихъ концевыхъ мѣшковъ, какъ и прилежащихъ къ нимъ проходимыхъ частей капилляра обыкновенно выполненъ инъекціонною массою. Такимъ образомъ мы видимъ, что слѣпыя мѣшки замкнуты линейными контурами, которые вездѣ имѣютъ одинаковый видъ съ контурами, ограничивающими просвѣтъ сосуда на протяженіи послѣдняго и находятся съ ними въ непрерывной связи. Слѣдовательно изображенія такихъ концевыхъ мѣшковъ оставляютъ представленіе о трехъ стѣнкахъ мѣшка, изъ коихъ двѣ совершенно параллельны другъ другу и составляютъ продолженіе контуровъ неизмѣнной части капилляра, а третья, не параллельная направленію сосуда, но находящаяся, какъ сказано выше, въ непрерывной связи съ двумя первыми стѣнками, составляетъ дно мѣшка, или замыкаетъ свободный, вытянутый конецъ волосной трубки. Въ некоторыхъ мѣстахъ можно видѣть нѣсколько блѣдныхъ зернышекъ, прилежающихъ къ внутренней поверхности замыкающей глухой мѣшокъ стѣнки, но, большею частью, ихъ не бываетъ, такъ-что стѣнка представляется однородною. Что, по исчезаніи распавшихся свертковъ и прилежавшихъ къ нимъ стѣнокъ сосуда, образовавшихся концевые мѣшки разъединеннаго на своемъ протяженіи капилляра наглухо замкнуты новообразовавшеюся тканью, — едва ли можно сомнѣваться. Ткань-же, составляющая третью, то есть замыкающую стѣнку концеваго мѣшка, представляетъ ли собою продуктъ прогрессивнаго измѣненія самой стѣнки капилляра, или окружающихъ его другихъ тканей, или, наконецъ, можетъ быть, бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ — должны

рѣшить дальнѣйшія изысканія въ области патологической анатоміи волосныхъ сосудовъ.

Принимая во вниманіе всѣ данныя, полученныя при повторныхъ изслѣдованіяхъ эмфизематозныхъ легкихъ, можно сдѣлать слѣдующіе *выводы*:

Патолого-анатомическія измѣненія волосныхъ сосудовъ при эмфиземѣ легкихъ начинаются появленіемъ въ веществѣ стѣнокъ ихъ, въ началѣ на ограниченныхъ мѣстахъ, едва замѣтныхъ мелкозернистыхъ помутнѣній, которыя постепенно могутъ, при дальнѣйшемъ теченіи болѣзненнаго процесса, распространяться на всю окружность стѣнки. Въ этомъ состояніи измѣненный отдѣлъ капилляра представляетъ матовоблѣдную, мелкозернистую трубку безъ какихъ либо признаковъ, свойственныхъ нормальному капилляру.

Къ внутренней поверхности зернисто-измѣненныхъ стѣнокъ прилипаютъ, какъ мы видѣли, бѣлые кровяные шарики, что и должно быть разсматриваемо какъ начало образованія запирающаго просвѣтъ сосуда пристѣннаго свертка или капиллярнаго тромба. На бѣлый кровяной шарикъ нарастаетъ прозрачная и матовоблѣдная масса, такъ-что пристѣнный тромбъ, сначала очень небольшой, мало по малу, выполняетъ просвѣтъ капилляра и, подъ конецъ, вовсе его закупориваетъ.

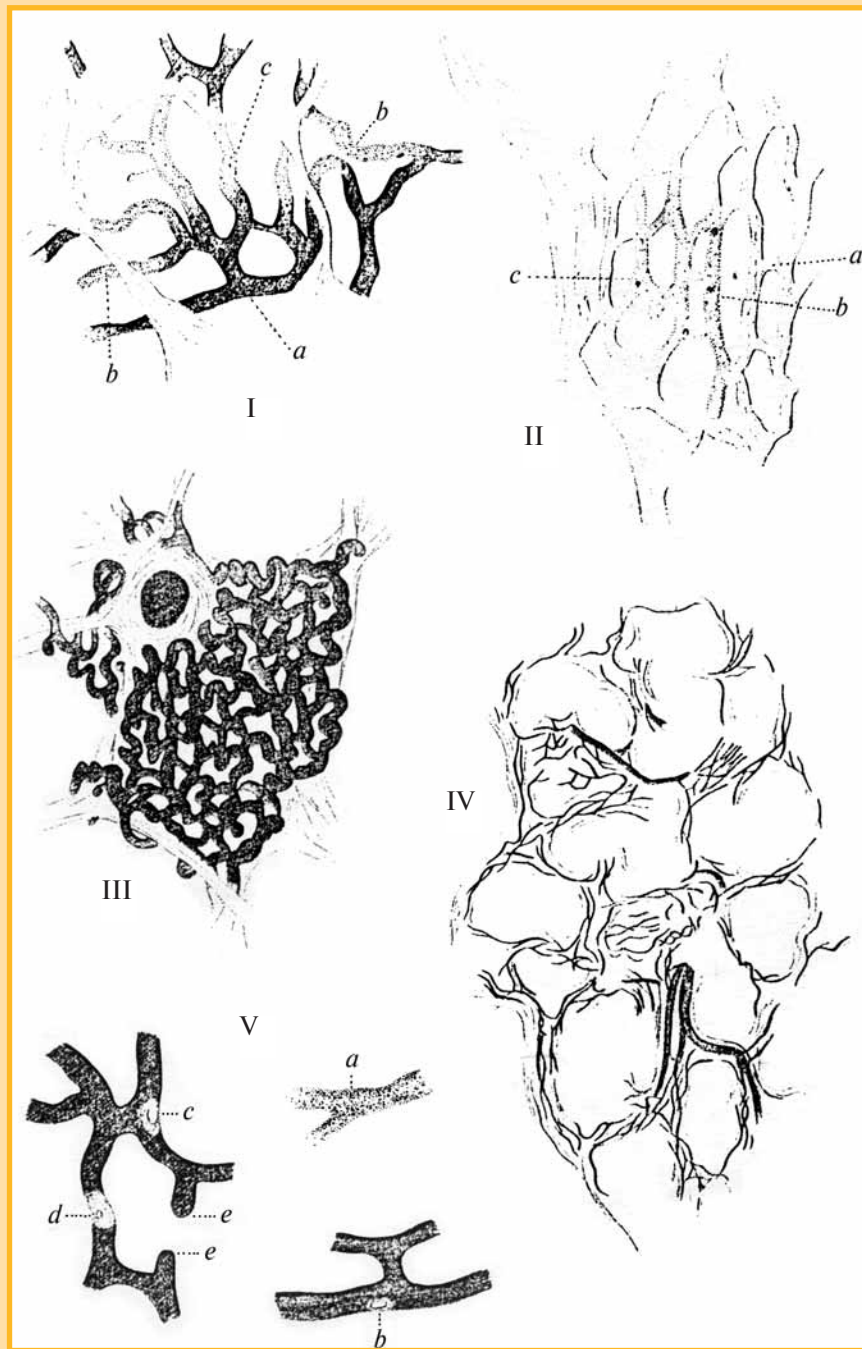
Одновременно съ распаденіемъ тромба, сосудистыя стѣнки претерпѣваютъ болѣе сильныя измѣненія и, въ дальнѣйшемъ періодѣ болѣзни, представляются все болѣе и болѣе разрушенными и распавшимися. Капиллярный тромбъ, по мѣрѣ его увеличенія, распадается на мелкозернистую массу.

Распавшійся капиллярный тромбъ, вмѣстѣ съ послѣдовательными измѣненіями сосудистой стѣнки, подъ конецъ, вовсе исчезаетъ, и при значительномъ распространеніи болѣзненнаго процесса, ведетъ къ совершенному запусѣнію большихъ участковъ волосной сѣти.

По исчезновеніи тромба, капилляръ остается разъединеннымъ на своемъ протяженіи, причемъ вновь образовавшіеся концы капилляра, на границахъ исчезнуваго тромба, представляются *слепыми и непроходимыми концевыми мышками* (*cul de sac*). По мѣрѣ запусѣнія и уменьшенія числа легочныхъ сосудовъ, соотвѣтственно атрофируется и легочная ткань.

И такъ, на основаніи этихъ выводовъ, мы приходимъ къ тому окончательному заключенію, что уменьшеніе, вслѣдствіе запусѣнія, числа волосныхъ сосудовъ легкихъ, при эмфиземѣ, происходитъ по причинѣ образованія въ нихъ капиллярныхъ тромбовъ, вслѣдъ за мелкозернистымъ перерожденіемъ стѣнокъ.

Заканчивая тѣмъ свою статью, я сознаюсь, что остается еще пополнить многіе пробѣлы, но, по недостаточности врѣмени въ настоящую пору, надѣюсь дополнить работу свою въ послѣдствіи.



Объяснение рисунковъ

Рис. I. Эмфизематозное легкое инъецированное крашеною массою (7 сист. 3 ок. Гартнака).

а Нормальные капилляры. б. Зернисто-измѣненные сосуды. с. Капиллярный тромбъ

Рис. II. Эмфизематозное легкое инъецированное серебрянымъ растворомъ (7 сист. 3 ок. Гартнака).

а Петля нормальныхъ капилляровъ. б. Капиллярный тромбъ. с. Зернисто-измѣненные сосуды

Рис. III. Здоровые легочные сосуды инъецированные крашеною массою (7 сист. 3 ок. Гартнака)

Рис. IV. Легочные сосуды эмфизематознаго легкаго инъецированные крашеною массою (4 сист. 3 ок. Гартнака)

Рис. V. а Измѣненный капилляръ. б. Приставшій къ внутренней поверхности зернисто-измѣненной стѣнки капилляра бѣлый кровяной шарикъ. с. Капиллярный пристѣнный тромбъ. d. Полный капиллярный тромбъ. е. Слепые концевые мѣшки (*cul de sac*) по исчезаніи тромба (7 сист. 3 ок. Гартнака)

Рисунки вѣрны съ натурыо

Прибавление⁵²

Съ цѣлю узнать участіе сердца, одновременныя измѣненія большихъ сосудовъ и сосудовъ мозга при эмфизематозномъ процессѣ въ легкихъ, мы просмотрѣли 100 протоколовъ вскрытій по книгамъ патологическаго кабинета академіи. Представляю здѣсь слѣдующія небезынтересныя данныя:

На 100 случаевъ эмфиземы легкихъ приходилось съ измѣненіями:

Сосудовъ ріае и основанія мозга, сердца, <i>aortae</i> и <i>ar. pulmon</i>	49 случ.
Сосудовъ ріае и основанія мозга и сердца.	21 “
Сосудовъ ріае и основанія мозга, <i>aortae</i> и <i>ar. pulmon</i>	5 “
Сердца, <i>aortae</i> и <i>ar. pulmon</i>	14 “
<i>Aortae</i> и <i>ar. pulmon</i>	2 “
Сердца.	9 “
На 100 человекъ:	
Съ увеличеніемъ праваго желудоч. сердца приходится.	79 “
Съ увеличеніемъ лѣваго желудоч. сердца приходится.	10 “
Съ уменьшеніемъ обоихъ желудоч. сердца	4 “
Съ нормальнымъ сердцемъ	7 “

Измененія въ ріа. *Pia* была большею частію мутна и отечна. Сосуды основанія мозга склерозированы, рѣже атероматозны и въ состояніи известковаго перерожденія; иногда стѣнки ихъ проникнуты мелкими зернами жира и пигмента.

Измѣненія въ аортѣ. *Intima* ея была часто утолщена и склерозирована, нерѣдко атероматозна и, мѣстами, въ состояніи омѣлѣнія. Полулунные клапаны были утолщены на свободныхъ краяхъ, сморщены, иногда сращены межъ собою, и съ атероматозными гнѣздами.

Измененія въ сердцѣ. Недостаточность трехстворчатыхъ клапановъ встрѣчалась относительно рѣдко; митральныя — гораздо чаще. *Orificium atrio-ventriculare sinistrum* нередко было суженымъ. *Endocardium* желудочковъ часто находимо было утолщеннымъ.

Въ 9, на 100 случаевъ, сердце найдено жирно-перерожденнымъ. Жирная инфильтрація сердца, преимущественно праваго, замѣчалась очень часто. Особенное вниманіе обращаетъ на себя правый желудочекъ сердца. На 100 приходится 79 случаевъ частью съ пассивной, частью съ настоящею гипертрофіею праваго желудочка. Это явленіе объясняется трудностями, которыя встрѣчаетъ теченіе крови въ легкихъ при эмфиземѣ. Въ 4-хъ случаяхъ атрофіи сердца, найдены и прочіе паренхиматозныя органы анемичными и отчасти атрофированными. Во всѣхъ этихъ 4-хъ случаяхъ больные имѣли раковыя опухоли.

На 100 случ. приходится страдающихъ эмфиземою легкихъ:

<i>моложе</i> 50 л.	31 ч.
<i>старше</i> 50	57
<i>неизвестнаго возраста</i>	12

Положенія

1) Капиллярный тромбъ есть ближайшая причина атрофіи легочной ткани.

2) Теорія о механическомъ происхожденіи эмфиземы легкихъ, послѣ того какъ нами указано постоянное развитіе капиллярныхъ тромбовъ въ легкихъ, предшествующее образованію эмфиземы, — должна терять значеніе.

3) Измѣненія въ стѣнкахъ волосныхъ сосудовъ легкихъ, при эмфиземѣ легкихъ, предшествуютъ образованію тромба.

4) Мелкозернистый распадъ капиллярнаго тромба въ послѣдствіи всасывается окружающими тканями.

5) Лечение эмфиземы сжатымъ воздухомъ заслуживаетъ преимущества предъ другими способами леченія этой болѣзни.

6) Сифилисъ новорожденныхъ дѣтей и младенцевъ не старше года скоро и вѣрно уступаетъ теплымъ ваннамъ съ растворомъ сулемы (отъ 4 до 8 гранъ на ванну).

Поступила 18.08.05

УДК 616.24-007.63-07:[616.131+616.141]-091

⁵² См. статистическія данныя *Chamber'a* въ *Virch. spec. Path. Und Ther.* 5 Bd. I. Abth. 5 Lief. 1867, стр. 794.

Chamber нашелъ въ 258 случаяхъ легочной эмфиземы страданія:

Одной мускулатуры сердца въ 30 = 11,6%

Мускулатуры и клапановъ въ 58 = 22,4%

Однихъ клапановъ 18 = 6,9%

Мускулатуры и аорты 15 = 5,8%

Аорты (атерома) 19 = 17,3%

По *Chamber'y*, страданія клапановъ сердца предшествуютъ развитію эмфизематознаго процесса въ легкихъ.

Н.А.Дидковский, М.А.Жарова

Наследственные факторы при болезнях органов дыхания

ФГУ "НИИ физико-химической медицины Росздрава"

N.A.Didkovsky, M.A.Zharova

Hereditary factors in respiratory pathology

Наследственность — это свойство организмов повторять в ряду поколений сходные признаки и свойства.

Завершившийся недавно Международный проект "Геном человека" ответил на вопросы о количестве генов и об устройстве генома человека в целом, однако до полного понимания механизмов реализации наследственной информации и биологических функций продуктов отдельных генов еще далеко. В настоящее время известно > 5 000 наследственных заболеваний [1, 2], из них > 1 000 — моногенные, т. е. заболевания, связанные с нарушениями в одном конкретном гене. Считается, что около 5 % новорожденных, появляясь на свет, несут с собой моногенное заболевание. И все же большинство распространенных наследственных болезней человека относится к так называемым мультифакторным заболеваниям (МФЗ), которые развиваются при одновременном воздействии повреждающих факторов внешней среды и нарушений в нескольких генах [3]. Концепция наследственного предрасположения была сформулирована в 1965 г. D.S.Falconer [4]. Согласно этой концепции, предрасположенность к той или иной болезни обусловлена сочетанием в генотипе индивида определенных аллельных вариантов генов, формирующих неблагоприятный наследственный фон, который реализуется при взаимодействии с экзогенными факторами риска заболевания. В настоящее время благодаря успехам молекулярной генетики появилась возможность определить хромосомную локализацию и полиморфизм конкретных генов, ответственных за формирование предрасположенности к тем или иным МФЗ у отдельного пациента.

Как известно, МФЗ характеризуются клиническим полиморфизмом симптоматики. При этом в популяции имеется определенное число клинически здоровых лиц с подпороговым уровнем нарушений [5]. Патогенные мутации в этих генах не всегда приводят к заболеванию, но риск его развития повышен. МФЗ отличаются от моногенных заболеваний тем, что связь между генетическими особенностями и вероятностью развития патологии для них гораздо сложнее. В разных популяциях болезнь может вызываться своеобразной комбинацией генетических и средовых факторов. Проявление генетических факторов во многом зависит от условий среды и об-

раза жизни человека. Таким образом, для понимания наследственных основ МФЗ необходимо установить, какое именно "неблагоприятное" сочетание полиморфных вариантов генов предрасположенности приводит к высокой вероятности развития патологии. В настоящее время благодаря информационному прорыву в генетике в целом не оставляет сомнений тот факт, что врожденные аномалии и наследственные заболевания легких встречаются значительно чаще, чем это предполагалось ранее.

Бронхиальная астма

Одним из широко распространенных мультифакторных заболеваний является бронхиальная астма (БА). Еще в XIX в. рассматривалось влияние наследственности в случаях "семейной" БА и родственных аллергических заболеваний (аллергического ринита, экземы). Сегодня достоверно показано, что частота астмы у родственников пробандов существенно выше, чем у родственников здоровых лиц [6]. Также отмечается, что по сравнению с потомками здоровых лиц риск развития БА у детей выше, если один или оба родителя имеют это заболевание. Таким образом, важность семейного анамнеза в развитии БА была неоднократно показана, однако для доказательства роли наследственности этого было недостаточно, т. к. развитие заболевания было возможно объяснить общностью внешних провоцирующих агентов в семье (особенностями питания, проживания и т. д.). И лишь близнецовые исследования, предпринятые для разделения генетической составляющей, факторов влияния внешней среды и оценки их относительного вклада в этиологию и патогенез БА, подтвердили, что заболевание имеет генетическую основу [5].

Многочисленные исследования типов наследования БА дали весьма противоречивые результаты [5, 7], что обусловлено выраженной генетической гетерогенностью, лежащей в основе выраженного клинического полиморфизма заболевания. По мнению P.J.Barnes, одним из подходов к решению этой проблемы является анализ не комплексного фенотипа в целом, а наиболее существенных признаков,

составляющих его. Для БА такими показателями в первую очередь являются атопия — предрасположенность к IgE-опосредованному ответу на антигены, и гиперреактивность бронхов (ГБ) на физико-химические воздействия. Установлено, что тип наследования атопии и ГБ полигенный, причем гены, участвующие в их контроле, различаются или перекрываются лишь частично. Предполагается наличие 3 групп генов, 1-я из которых обуславливает подверженность к атопии, 2-я — контролирует сократительную способность бронхов, а 3-я — ответственна за связь "атопия-ГБ" [5]. Пока остаются неясными их вклад в патогенез БА и особенности взаимодействия между собой и факторами внешней среды.

В настоящее время для поиска конкретных генов, играющих роль в патогенезе БА, используют методы позиционного и кандидатного картирования. Принцип кандидатного картирования основан на выборе из огромного спектра известных генов тех, продукты экспрессии которых вовлечены в развитие заболевания. Астма — это МФЗ со сложным патогенезом, поэтому число генов-кандидатов заболевания достаточно велико [1]. Метод кандидатного картирования позволяет работать только с уже известными генами. В случае применения позиционного картирования анализируется сцепление заболевания и любых маркеров с установленным хромосомным положением. Это дает возможность картировать гены болезней, для которых не известны не только гены-кандидаты, но даже механизм развития. На сегодняшний день с помощью позиционного картирования выявлены 8 хромосомных локусов БА: 5q31.1-33, 6p12-21.2, 11q12-13, 12q14-24.1, 13q12-22, 14q11-12, 16p12.1-11.2 и Xq28 / Yq12 [5, 8, 9]. С помощью "полногеномного" поиска генов (расширенного позиционного картирования) было показано, что количество, а также относительная важность генов и эффектов окружающей среды или генов-модификаторов в развитии БА варьируются в зависимости от этнического фона (межпопуляционной вариабельности).

Известно, что в патогенезе аллергической БА главную роль играет взаимодействие повышенного уровня антиген-специфичного IgE с рецептором FcεRI [5]. Полный рецептор FcεRI состоит из 4 субъединиц, однако только ген, кодирующий β-субъединицу, был признан кандидатным по следующим 2 причинам: 1) функция его белкового продукта заключается в значительном (до 7 раз) усилении проведения сигнала γ-цепями; 2) он локализован на хромосоме 11q13 вблизи маркера D11S97, проявившего тесное генетическое сцепление с гипотетическим локусом астмы / атопии, методом прямого секвенирования в FcεRI-β был выявлен ряд замен (Glu237Gly, Leu183Val, Leu181Ile), которые оказались ассоциированы с атопией [5]. Механизм ассоциаций полиморфных вариантов гена FcεRI-β с астмой пока не вполне ясен, но уже сейчас, видимо, можно констатировать, что этот ген является важной частью на-

следственной составляющей предрасположенности к атопической форме заболевания.

Была установлена существенная связь БА с полиморфизмом по транзиции С-703Т в промоторной области гена IL-5. Кроме того, обнаружено, что замена Ile50Val в рецепторе к IL-4 ассоциирована с атопией [5]. Интерлейкины (IL) играют существенную роль в контроле всех стадий развития и поддержания аллергических реакций и воспаления, поэтому анализ регуляции их активности имеет очень большое значение для понимания молекулярных основ патогенеза БА. Как указывалось выше, было установлено сцепление БА с локусом 5q31-33 [10]. Интересен тот факт, что наиболее важные в развитии астмы гены IL (IL-4, -5, -9, -13) расположены тандемно, в одном кластере, на этой же хромосоме.

Известно, что β₂-адренергический рецептор (ADRB2) локализован на гладкомышечных клетках бронхов, нейтрофилах, эозинофилах и макрофагах; стимуляция этого рецептора β₂-агонистами и циркулирующими катехоламинами приводит к дилатации дыхательных путей. ADRB2 играет важную роль в сократимости дыхательных путей, поэтому мутации кодирующего его гена могут вносить вклад в развитие астмы [10]. Важным также является тот факт, что ген ADRB2 расположен на хромосоме 5q31 вблизи кластера генов IL. Идентифицированы 9 полиморфизмов в кодирующей части гена ADRB2, из которых 4 приводят к аминокислотным заменам в белковой последовательности [10]. Несомненно, интересной для клиницистов является информация о быстрой потере чувствительности к β₂-агонистам пациентов, гомозиготных по Gly16 аллелю гена ADRB2 [5].

По данным некоторых авторов, число генов-кандидатов атопической БА составляет около 2 тыс. [11], в то время как изучено не более 50. Таким образом, несмотря на явные успехи в этой области, до полного понимания механизмов взаимодействия генетических и средовых факторов в детерминации астмы все еще далеко.

Муковисцидоз

Одним из наиболее распространенных из моногенных заболеваний является муковисцидоз (МВ), наследуемый по аутосомно-рецессивному типу. Нарушения в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР) приводят к продукции дефектного белка, функцией которого является обеспечение транспорта ионов хлора через апикальную часть мембраны эпителиальной клетки. Анионы хлора задерживаются в клетке, усиливают абсорбцию катионов натрия и воды, происходят дегидратация, и, как следствие, сгущение секретов, продуцируемых экзокринными железами. Поражаются те органы, в эпителиальных клетках которых может быть нарушена функция хлорных каналов. Это — верхние и нижние дыхательные пути, потовы-

водящие протоки, выводные протоки поджелудочной железы и слюнных желез, желчевыводящие пути, кишечник, семявыносящие протоки. Из-за блокады хлорных каналов не происходит реабсорбция ионов хлора и натрия в потовыводящих протоках, что приводит к значительному повышению концентрации этих ионов в поте. Исследование концентрации ионов хлора и натрия используется для диагностики МВ. Еще в старинных немецких сказаниях отмечалось, что, если при поцелуе ребенка ощущается соленый привкус, ребенок обречен. Однако лишь в 1938 г. патологоанатом *D. Andersen* впервые описала кистозный фиброз (*Cystic Fibrosis*) [12], а в 1946 г. *Farber* предложил для этого заболевания термин "муковисцидоз". По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно рождается 45 000–50 000 больных МВ, а число гетерозиготных носителей гена насчитывает многие десятки млн [13]. Средняя продолжительность жизни больного с МВ в России — 25 лет [13], в США — > 40 лет [14]. Частота заболеваемости МВ в разных популяциях существенно варьируется [15]. Муковисцидоз крайне редко встречается среди коренного населения Азии и Африки (< 1 : 100 000), а в Центральной Европе рождается 1 больной ребенок на 2 000 родов [29]. Согласно литературным данным, частота случаев МВ в России варьируется среди новорожденных от 1 : 3860 до 1 : 12 300 [13]. Ген муковисцидоза (МВТР) был картирован в сентябре 1989 г. в области q32 хромосомы 7. Ген МВТР состоит из 250 тыс. пар оснований, его смысловая часть, кодирующая иРНК, представлена 27 экзонами общей протяженностью 6129 пар оснований [16]. Как правило, клинические проявления МВ развиваются только у гомозигот по аномальному гену МВТР, у его гетерозиготных носителей обычно не выявляются симптомы МВ. К настоящему времени идентифицированы около 1 200 мутаций в гене МВТР [17, 13]. Спектр и относительные частоты МВ мутаций существенно различаются в разных популяциях. По данным Международного консорциума, в гене МВТР наиболее часто встречаются около 10 мутаций [15]. Несколько мутаций с высокой частотой выявляются только в определенных популяциях: W1282X — у евреев-ашкенази, 2143delT — в Германии, Y122X — в Исландии, T338I — в Сардинии, а 2183AA>G и R1162X — в Северо-Восточной Италии [13, 18, 19]. В России наиболее часто встречаются следующие МВ мутации: F508del (52 %), CFTRdels2,3 (6,3 %), N1303K (2,4 %), 2184insA (1,8 %), 2143delT (2,0 %), W1282X (2,7 %), G542X (1,9 %), 3849+10kbC-T (1,5 %) [13]. Наиболее распространенная в Европе и России мутация, получившая название ΔF508 [10], обусловлена делецией 3 нуклеотидов в 10-м экзоне, приводящей к потере остатка фенилаланина в 508-м положении молекулы белка МВТР. Данная мутация превалирует у всех изученных групп белой расы (кроме евреев-ашкенази), однако существенно варьируется по частоте в различных популяциях (в Дании и Великобритании —

80–85 %, на юге Европы — до 50 %, на Ближнем Востоке — около 30 %). Существует мнение, что мутация ΔF508 возникла однократно примерно 10 000 лет назад [14] и со временем распространилась по Европе и всему миру. Интересен тот факт, что, несмотря на особенно тяжелые клинические проявления муковисцидоза при данной мутации у гомозигот, она так стойко сохраняется в популяции. Предполагают, что фактором отбора гетерозигот мутации ΔF508 могли быть эпидемии холеры. Считается, что благодаря изменению электролитного баланса на поверхности эпителиальных клеток (устойчивость к обезвоживанию) гетерозиготы по мутации ΔF508 имеют также повышенную резистентность к туберкулезу, тифу, гриппу, малярии, бубонной чуме и даже сифилису [14]. Согласно классическим представлениям медицинской генетики, столь высокая частота МВ могла быть следствием серии мутаций этого гена в доисторическую эпоху (но уже после выделения рас) с последующей селекцией и генетическим дрейфом этих наследственных изменений в процессе миграции населения и формирования этнических групп [17].

Надо подчеркнуть, что большое число мутаций, воздействующих на количество и качество белка МВТР в эпителиальных клетках, определяет разнообразие клинических проявлений МВ (табл. 1).

В последние годы активно идет изучение взаимосвязи "генотип / фенотип". Так, на сегодняшний день не вызывает сомнений, что наиболее тяжелая и ранняя манифестация наблюдается у больных гомозигот по ΔF508. В то же время больные, не имеющие этой мутации, отличаются наибольшим клиническим полиморфизмом, т. е. наряду с тяжелыми формами, ранними манифестацией и неблагоприятным исходом наблюдаются относительно благоприятные формы болезни, диагностируемые в старшем детском и подростковом возрасте [13, 16]. При относительно благополучном течении болезни МВ может длительно протекать бессимптомно, в некоторых случаях диагноз ставится при обследовании по поводу хронического синусита или мужского бесплодия.

При ранней манифестации МВ клинические проявления болезни со стороны бронхолегочной

Таблица 1
Классификация мутаций МВТР по тяжести фенотипического проявления (Keret, 1996)

Мутации		
"тяжелые"	"мягкие"	"варьирующие"
ΔF508	R117H	G85E
G542X	3849+10kbC→T	R334W
G551D	R 374P	5T
R553X	T338I	
W128 2X	G551S	
N1303K		
1677delTA		
621+1G-A		
1717-1G-A		

системы начинаются с младенчества в виде гипертрофии бронхиальных слизистых желез и гиперплазии бокаловидных клеток, что влечет за собой обтурацию периферических дыхательных путей. Вследствие дегидратации бронхиальный секрет становится очень вязким и концентрированным, что тормозит движения ресничек мерцательного эпителия бронхов, при этом компоненты секрета легко выпадают в осадок. В результате нарушается механизм самоочищения бронхов, что способствует росту патогенной флоры и развитию хронического воспаления, бронхоолитов и бронхоэктазов. Хроническая респираторная инфекция играет определяющую роль в заболеваемости и смертности, являясь причиной летального исхода более чем у 90 % больных младенческого и детского возраста [17]. В клинической картине у взрослых больных МВ доминирует следующая патология органов дыхания: хронический гнойный или гнойно-обструктивный бронхит, бронхиоло- и бронхоэктазы, буллезная эмфизема легких, диффузный пневмофиброз, хроническое легочное сердце. На этом фоне развивается тяжелая дыхательная недостаточность, кроме того, могут присоединяться аллергический бронхолегочный аспергиллез, эмпиема плевры.

До настоящего времени остаются неясными причины выраженных различий в тяжести поражения легких у дизиготных близнецов и у сибсов [18]. С этой целью проведено изучение роли ряда других генетических факторов — предполагаемых модификаторов степени поражения легких при МВ. Так, было показано, что мутации в гене глутатион-S-трансферазы М1, которые ответственны за низкий уровень фермента, обеспечивающего детоксикацию образующихся в результате оксидативного стресса гидропероксидов, ассоциированы с тяжелым поражением легких у больных МВ [17]. Более тяжелое поражение легких описано также у больных МВ, имеющих аллель (-308 А), ассоциированный с высокой экспрессией ФНО- α . Тяжелые поражения легких описаны у МВ больных, имеющих низкие уровни маннозо-связывающего лектина 2 (MBL2) и протеина, участвующего в опсонизации и фагоцитозе микроорганизмов. Таким образом, тяжесть поражения легких может определяться также действием других генетических факторов, которые наследуются независимо от МВТР-генотипа [18].

Представляется важным вопрос клинической роли (в патологии человека) гетерозиготного носительства МВ, в частности, при облигатном носительстве гена (родителями больных МВ). Согласно законам Менделя мутантный ген МВ фенотипически проявляться не может, и его гетерозиготные носители должны быть здоровы. Однако ряд авторов считают, что патология дыхательной и пищеварительной систем у облигатных гетерозигот — это "мягкие" формы МВ, а разнообразие клинической картины объясняют различной экспрессией мутантного гена. Существует и другая точка зрения, согласно которой носители редких аутосомно-рецессивных мутаций могут

быть предрасположены к проявлениям родственных мультифакторных заболеваний [5]. Возникает закономерный вопрос: что представляет собой данная патология — самостоятельные нозологические формы или "мягкие" проявления МВ с нормальными хлоридами потовой жидкости?

Дефицит α_1 -антитрипсина

Дефицит α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ) — первичная или семейная эмфизема легких — представляет собой наследственное заболевание с рецессивным, а в ряде случаев кодоминантным типом наследования.

Дефицит α_1 -АТ обусловлен мутацией гена Pi (*protease inhibitor*). Ген Pi локализуется на 14-й хромосоме (14q31-32) [20, 21], и к настоящему времени известно > 100 его мутаций [22]. Аллели гена Pi принято подразделять на 4 группы: нормальные — обеспечивающие физиологический уровень α_1 -АТ в сыворотке крови; дефицитные — ответственные за снижение концентрации до 65 % от нормальной; нулевые — у больных с этими вариантами ингибитор в сыворотке не определяется, и, наконец, аллели, обуславливающие синтез α_1 -АТ с измененными свойствами [23]. Номенклатура Pi-аллелей основана на электрофоретической подвижности продуктов этих аллелей. Варианты α_1 -АТ,двигающиеся к аноду, названы первыми буквами латинского алфавита, в то время как медленнодвигающиеся в геле и детектирующиеся у катода обозначаются последними буквами латинского алфавита. Нормальный аллель гена α_1 -АТ обозначается буквой М, а нормальный фенотип — ММ или PiMM. Основную долю в популяции (> 95 %) составляют 3 подтипа нормального аллеля: М-М1, -М2, -М3 [24]. Среди дефицитных аллелей наиболее часто встречаются Z- и S-аллели, которые обуславливают снижение концентрации α_1 -АТ в сыворотке крови. Концентрация α_1 -АТ в плазме составляет (% от нормы): при фенотипе PiSM — 70; PiSS — 60; PiSZ — 30; PiZZ — 10 [25]. Предполагается, что PiZ-аллель появился около 6 000 лет назад на Севере Европы вследствие замены Glu342Lys. Существует определенная этническая специфичность распределения аллелей, так, Z-аллель встречается у европеоидов и практически отсутствует у негров и монголоидов. В европеоидных популяциях также чаще встречается PiS-аллель с заменой Glu264Val. В среднем каждый 10-й житель Европы является гетерозиготным по PiS или PiZ аллелю. Нулевыми (null) принято называть аллели, продукты которых невозможно детектировать в сыворотке крови. Сформировавшиеся в результате различных нарушений в гене Pi нулевые аллели ассоциированы с резким снижением концентрации α_1 -АТ у гетерозигот и практически полным отсутствием α_1 -АТ у гомозигот [23].

Основной функцией α_1 -антитрипсин-гликопротеина, синтезирующегося преимущественно в печени, является инактивация широкого спектра протеаз: трипсина, химотрипсина, тканевого калликреина, фактора Хагемана, плазминогена [26], а также элас-

тазы нейтрофилов. В норме концентрация α_1 -АТ в плазме в крови составляет 2,0–4,0 г / л [26, 27]. При активном воспалительном процессе содержание α_1 -АТ может увеличиваться в несколько раз, что позволяет использовать его определение в качестве маркера острофазного воспаления.

Причиной развития эмфиземы легких при дефиците α_1 -АТ, по мнению большинства исследователей, является дисбаланс в системе протеолиз-антипротеолиз [26, 27]. Альвеолярные макрофаги и мигрировавшие в альвеолярное пространство нейтрофилы при воздействии инородных компонентов (поллютантов, бактерий) реагируют выбросом большого количества биологически активных веществ, в т. ч. эластазы нейтрофилов. При нормальном содержании α_1 -АТ в сыворотке крови (при фенотипе PiMM) избыток эластазы инактивируется адекватным увеличением продукции α_1 -АТ, в то время как при дефиците α_1 -АТ этого не происходит и избыток эластазы приводит к необратимой деструкции эластических волокон легочной ткани. Со временем легкие теряют свою эластичность, развиваются обструктивные явления, формируется эмфизема, как правило, панацинарная.

Впервые дефицит α_1 -АТ был описан в 1963–1965 гг. Eriksson и Lourell [26]. Первое описание больного с дефицитом α_1 -АТ в нашей стране было сделано нами в 1974 г. [28]. Клиническая манифестация легочных проявлений дефицита α_1 -АТ, как правило, наступает в возрасте от 20 до 40 лет, причем у курильщиков достоверно раньше. По нашим данным [совместно с М.Г. Гамбарян, 2005], у курящих установлена достоверная обратная зависимость показателей ФВД от уровня α_1 -АТ в крови. При недостаточности α_1 -АТ эмфизема может возникать как первично, так и на фоне хронического бронхита или другого хронического неспецифического заболевания легких [23]. Для таких больных типичны одышка (68–97 %), кашель (37 %), отхождение мокроты (38 %), хрипы в грудной клетке без признаков простуды (44 %) [26]. Около 20 % гомозигот по PiZ имеют симптомы БА, что является одной из причин более быстрого развития эмфиземы. Также у больных с дефицитом α_1 -АТ чаще диагностируются бронхоэктазы [26].

Развитие эмфиземы у лиц с фенотипом PiSZ, как правило, наблюдается в более позднем возрасте, чем у больных с PiZZ и PiZNull [29]. Под нашим наблюдением находился больной Ш.С. 44 лет с первичной эмфиземой легких с фенотипом PiSZ, у которого клинические проявления со стороны респираторного тракта, несмотря на длительный анамнез курения и работу в условиях повышенной запыленности (контакта с мучной пылью), начались лишь в возрасте 40 лет. Однако в дальнейшем у него развилась быстро прогрессирующая резистентная к терапии легочная и сердечная недостаточность, приведшая к смерти пациента (рисунок).

В настоящее время обнаружен ряд аллелей, которые продуцируют нормальное количество α_1 -АТ, но

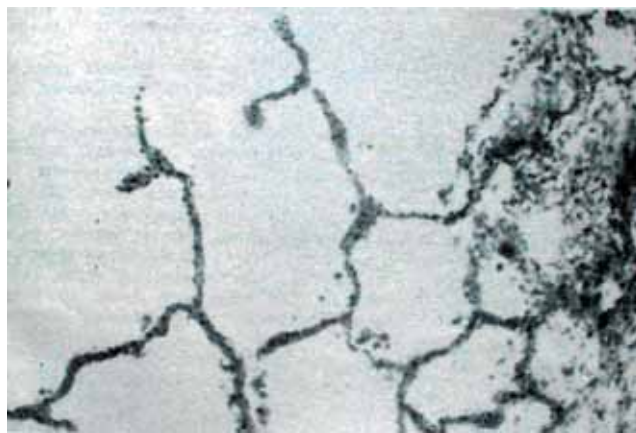


Рис. Гистологическая картина легких больного Ш.С. с PiSZ фенотипом: выраженное истончение и разрыв альвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 90 × 7

свойства и функции продуктов этих аллелей отличаются от "неизмененного" α_1 -АТ. Так, например, мутация в гене Pi Pittsburg [ATG]358Arg[AGG] приводит к тому, что продукт данного гена приобретает свойства антитромбина, сохраняя при этом и свои антиэластазные свойства [26]. α_1 -АТ и антитромбин III относятся к семейству серпинов, имеют схожую структуру, ингибируют протеолитические ферменты. При воспалительном процессе концентрация α_1 -АТ растет, в то время как концентрация антитромбина остается неизменной. У пациентов имеющих мутацию Pittsburg в ответ на травму или инфекцию также наблюдается стремительный рост α_1 -АТ (продукта этого дефектного гена), который, как уже отмечалось, обладает антитромбиновыми свойствами [26]. Клинически данное нарушение проявляется гемморрагическим синдромом, утяжеленными проявлениями гемморрагического шока, повышенным риском смерти при нетяжелых травмах, в то время как повышенный риск развития эмфиземы отсутствует. Клиническая сложность ситуации заключается в том, что в таких случаях невозможно установить причину нарушения гемостаза и пациентам обычно ставится диагноз гемморрагического синдрома неясного генеза.

Другая мутация гена Pi (*Kalsheker–Poller*) затрагивает область, в которой находится т. н. энхансер гена Pi, реагирующий увеличением продукции α_1 -АТ на повышение концентрации в крови IL-6. В обычных условиях у индивидов с этой мутацией в крови определяется нормальная концентрация α_1 -АТ, однако при воспалительном процессе, несмотря на повышение уровня IL-6 (а также и эластазы нейтрофилов!), содержание α_1 -АТ не изменяется (отсутствует IL-6-индуцируемый рост α_1 -АТ). Баланс в системе протеолиз-антипротеолиз нарушается в данном случае вследствие относительной недостаточности α_1 -АТ. Важно отметить, что подобные случаи первичной эмфиземы легких остаются недиагностированными даже при определении уровня α_1 -АТ в крови и при исследовании его функциональной активности.

Клинические проявления у гомозигот дефицитом α_1 -АТ чаще развиваются у подростков и взрослых. Однако есть семьи, где дефект обнаруживает себя в первые годы жизни в виде легочной или сочетанной легочно-печеночной патологии [30]. Со стороны печени клиническая картина дефицита α_1 -АТ может проявляться как в младенчестве в виде затяжной гипербилирубинемии, так и у взрослых увеличением риска развития цирроза печени. Установлено, что основной причиной поражения печени при данной патологии являются агрегация плохо растворимого PiZ белка и отложение его в виде глыбок в эндоплазматическом ретикулуле гепатоцитов [25].

Согласно литературным данным, больные с дефицитом α_1 -АТ склонны к инфицированию вирусом гепатита С и В и имеют повышенный риск развития гепатокарциномы [26].

Лечение α_1 -АТ недостаточности включает в себя как собственно заместительную терапию экзогенным α_1 -АТ, так и целый комплекс профилактических и общеукрепляющих мероприятий. Также применяются хирургические методы лечения, такие как трансплантация легкого и редукция объема легочной ткани. Больным с дефицитом α_1 -АТ противопоказаны курение (в т. ч. и пассивное), проживание в районах с загрязненным воздухом, воздействие поллютантов (диоксидов серы и азота), профессиональные вредности (кадмий, кремний) и необходимо полноценное питание, адекватные физические нагрузки, своевременное лечение и профилактика заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, проведение профилактических вакцинаций [28].

К сожалению, на сегодняшний день в нашей стране существуют проблемы со своевременной диагностикой данной патологии. Как правило, диагностируются лишь случаи с яркими клиническими проявлениями. Несмотря на давно подтвержденную генетическую основу данного заболевания, не проводятся ни генотипирование родственников больных с недостаточностью α_1 -АТ, ни скрининговые исследования, направленные на выявление данного генетического дефекта, и больные не получают необходимую медицинскую помощь и информационную поддержку.

Первичная цилиарная дискинезия

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) представляет собой наследственную гетерогенную патологию с аутосомно-рецессивным типом наследования. Ее распространенность составляет 1 : 20 000–30 000 [20, 31]. В основе ПЦД лежит генетически детерминированное изменение ультраструктуры мерцательного реснитчатого эпителия, которое и обуславливает нарушение его цилиарной функции. "Синдром неподвижных ресничек" — так первоначально было названо это заболевание. Однако дальнейшие исследования показали, что при наличии ультраструктурных дефектов далеко не всегда наблюдается полная утрата подвижности ресничек, а лишь нарушается

активность биения, оно становится замедленным, хаотичным. В связи с этим, первоначальное определение было заменено термином "первичная цилиарная дискинезия". Известно, что цилиарный эпителий выстилает среднее и внутреннее ухо, эпендиму желудочков, фаллопиевы трубы [32]. Жгутики сперматозоидов также имеют аналогичное строение, вследствие чего у большинства мужчин, страдающих ПЦД, наблюдается бесплодие. Не исключен также риск бесплодия и внематочных беременностей у больных женщин. ПЦД иногда сочетается с врожденными пороками сердца, легких, почек, агенезией лобных пазух и врожденной тугоухостью [31]. Отиты и синуситы длительного течения, тяжело поддающиеся терапии, также специфичны для больных ПЦД. Однако более всего страдает респираторная система. Изменение структуры и нарушение функции ресничек приводят к нарушению мукоцилиарного транспорта и застою бронхиального содержимого, что создает предпосылки для наложения инфекции и формирования хронического бронхолегочного процесса [33]. У больных развиваются рецидивирующие и хронические бронхолегочные заболевания — бронхиты, затяжные пневмонии. Классический вариант — наличие бронхоэктазов, хотя иногда у этих больных диагностируется деформирующий или хронический без деформации бронхов бронхит [33]. Помимо этого, считается, что нормальная колебательная функция ресничек ответственна за ротацию внутренних органов во внутриутробном периоде [32]. Нарушение этой функции и является причиной обратного расположения внутренних органов. Триада, включающая в себя бронхоэктазы, синуситы и *situs viscerus inversus* получила название синдрома Картагенера (синдрома Зиверта—Картагенера). В 1902 г. в журнале "Русский врач" А. Зиверт впервые описал сочетание бронхоэктазов с обратным расположением внутренних органов и синуситом [34]. В 1933 г. М. Картагенер детально описал данную патологию и ее семейные формы [21]. И лишь в 70-х гг. прошлого столетия R. Eliasson (1977) и B. Afzelius (1978) выявили у этих больных дефект строения аксоном ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки респираторного тракта [31].

К настоящему времени описаны свыше 20 различных генетически детерминированных нарушений ультраструктуры ресничек мерцательного эпителия, присущих ПЦД [32]. Применяя метод кандидатного картирования, 3p, 4q, 5p, 7p, 8q, 10p, 11q, 13q, 15q, 16p, 17q и 19q хромосомы были обозначены как геномные регионы, которые могут быть ассоциированы с ПЦД [32, 33]. Облигатными признаками патологии считается отсутствие или недоразвитие динеиновых ручек, отсутствие радиальных спиц, нексиновых связок, нарушение числа дублетов и синглетов. Динеиновые ручки являются носителями АТФ-активности, превращающей химическую энергию АТФ в механическую энергию движения ресничек. Утрата динеиновых ручек (а это происходит

в 70–80 % случаев ПЦД [35]) определяет неподвижность ресничек. В последние годы динеиновые дефекты связывают с мутацией в области короткого плеча 9-й хромосомы (9p21-p13), а причину "дефицита" динеиновых ручек с 8q и 16pter [32]. Анализ семей с наследственной декстропозицией указывает на связь с 8q и 19q хромосомами [32].

При своевременном выявлении и адекватном лечении ПЦД имеет относительно благоприятный прогноз в отношении нарушения легочной функции [33].

Первичные иммунодефициты

Известно, что бронхолегочные поражения являются неотъемлемой составляющей симптомокомплекса большинства первичных иммунодефицитов (ПИД). В основе их лежит генетически обусловленная неспособность организма реализовать какие-либо звенья иммунного ответа. Бронхолегочные поражения, как правило, являются основными клиническими проявлениями и часто определяют прогноз при ПИД. В большинстве своем бронхолегочные поражения при ПИД возникают в раннем возрасте и характеризуются тяжестью течения, склонностью к рецидивированию и быстрому формированию хронического процесса. Типичными являются пневмония с обширным поражением обоих легких, наличием гнойного эндобронхита и бронхоэктазов. Поражения легких при ПИД часто сочетаются с очагами хронической гнойной инфекции (отитами, синуситами, фурункулезом и др.), полиартритом, диспептическими расстройствами, неврологическими нарушениями и другими синдромами, а также пороками различных органов и систем. В настоящее время насчитывается > 70 форм ПИД [36].

Около 50 % всех случаев ПИД представлены дефицитом иммуноглобулинов, среди которых агаммаглобулинемия Брутона, врожденная гипогаммаглобулинемия с нормальными или повышенными (> 3 г / л) уровнями концентраций IgM, общая вариабельная иммунологическая недостаточность, недостаточность специфических антител, отдельных подклассов (субклассов IgG), селективная недостаточность (IgA); 30 % приходится на дефекты клеточного иммунитета — синдром Вискотта—Олдрича, тяжелая комбинированная иммунологическая недостаточность, атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи—Бар); 18 % — на наследственные нарушения фагоцитоза — синдром гипериммуноглобулинемии Е (синдромы Джоба—Бакли и Чедиака—Хигаси, хронические кожно-слизистый кандидоз и гранулематозная болезнь); 2 % — на нарушения в системе комплемента [37].

Наследственный спонтанный пневмоторакс

Наследственный спонтанный пневмоторакс (СП) — это синдром, возникающий при ряде наследственных болезней, для которых характерно развитие первичной эмфиземы легких (наследственный дефицит

α_1 -АТ, прогерия, синдромы Марфана, Черногубова—Элерса—Данлоса и др.). Причинами СП являются истончение стенок и разрыв субплеврально расположенных эмфизематозных булл.

Синдром Марфана — это наследственное системное заболевание структурных белков соединительной ткани, наследуемое по аутосомно-доминантному типу и характеризующееся полиморфизмом проявлений. Изменения легких отмечаются в 10–20 % случаев. Наиболее типичны медленно прогрессирующая эмфизема, рецидивирующий СП, могут выявляться кистозная гипоплазия легких и склонность к деструктивным пневмониям. Синдром Черногубова—Элерса—Данлоса представляет собой наследственное заболевание, характеризующееся молекулярным дефектом коллагена. Тип наследования аутосомно-доминантный, хотя возможно существование и аутосомно-рецессивной формы. Генный дефект, по-видимому, связан с X-хромосомой. Все варианты заболевания характеризуются истончением, дряблостью и повышенной ранимостью кожи, соединительнотканых структур, повышенной ранимостью сосудов (склонность к петехиям, кровоподтекам и т. д.). В легких рано формируется эмфизема, нередко отмечается рецидивирующий СП. Часто возникают пневмониты с склонностью к деструкции легочной ткани, формирование кист, абсцессов, бронхоэктазий [38].

Несомненно, наследственную природу имеет и ряд других, значительно реже встречающихся, заболеваний легких с недостаточно изученным характером генетических нарушений и патогенезом — наследственный идиопатический фиброз легких, первичная легочная гипертензия, идиопатический гемосидероз легких.

Литература

1. Altmuller J., Palmer L.J., Fischer G. et al. Genomewide scans of complex human diseases: True linkage is hard to find. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 69: 936–950.
2. Фогель Ф., Мопульски А. Генетика человека: Пер. с англ. под ред. Ю.П.Алтухова, В.М.Гиндилиса. М.: Мир; 1989; т. 1.
3. Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. Новосибирск: Наука; 1997.
4. Falconer D.S. The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. *Ann. Hum. Genet.* 1965; 29: 51–76.
5. Фрейдин М.Б. Генетические основы подверженности к бронхиальной астме. В кн.: Масленникова А.Б. (ред.) Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Новосибирск: Изд. дом "Манускрипт". 2001. 130–141.
6. Sibbald B. Familial inheritance of asthma and allergy. In: Kay A.B., ed. Allergy and allergic diseases. Oxford: Blackwell Science; 1997. 1177–1186.
7. Immervoll T., Loesgen S., Dutsch G. et al. Fine mapping and single nucleotide association results of candidate genes for asthma and related phenotypes. *Hum. Mutat.* 2001; 18: 327–336.

8. Harkonarson H., Bjornsdottir U., Halapi E. et al. A major susceptibility gene for asthma maps to chromosome 14q24. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71(3): 483–491.
9. Palmer L., Barnes K., Burton P. et al. Meta-analysis for linkage to asthma and atopy in the chromosome 5q31-33 candidate region. *Hum. Mol. Genet.* 2001; 10: 891–899.
10. Hall I. β_2 -adrenoreceptor polymorphisms and asthma. *Monogr. Allergy* 1996; 33: 153–168.
11. Polvi A., West A., Kinos R. et al. Development of asthma-immuno chip for gene expression studies of asthma and other immune mediated diseases. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 67 (suppl. 1): 382.
12. Andersen D.H. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am.J.Dis.Child.* 1938; 56: 344–399.
13. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Петрова Н.В. Муковисцидоз. Достижения и проблемы на современном этапе. *Мед. генетика* 2004; 9: 398–412.
14. Koch C. Early infection and progression of cystic fibrosis lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34: 232–236.
15. Аряев Н.Л., Старец Е.А. Муковисцидоз у детей. Киев; 2004.
16. Wilschanski M., Yahav Y., Yaacov Y. et al. Gentamicin-induced correction of CFTR function in patients with cystic fibrosis and CFTR stop mutations. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349, (15): 1433–1441.
17. Гембицкая Т.Е., Петрова М.А., Купина Е.А., Воронина О.В. Фенотипические и иммунологические особенности облигатных гетерозиготных носителей гена муковисцидоза. *Пульмонология* 2001; 11, (3): 65–68.
18. Hull J., Thomson A. Contribution of genetic factors other than CFTR to disease severity in cystic fibrosis. *Thorax* 1998; 53 (12): 1018–1021.
19. Salvatore F., Scudiero O., Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: The role of modifier genes. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 111: 88–95. 20.
20. Kispiert A., Petry M., Olbrich H. et al. Genotype-phenotype correlations in PCD patients carrying DNAH5 mutations. *Thorax* 2003; 58(6): 552–554.
21. Kartagener M. Zur Pathogenese der Bronchiektasien. *Beitr. Klin. Erforsch. Tuberk. Lungenkr.* 1933; 83: 489–501.
22. Lander E., Schork N. Genetic dissection of complex traits. *Science* 1994; 265 (5181): 2037–2048.
23. Luisetti M., Seersholm N. 1-Antitrypsin deficiency. 1: Epidemiology of 1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2004; 59: 164–169.
24. Seersholm N., Wilcke J., Kok-Jensen A. et al. Risk of hospital admission for obstructive pulmonary disease in alpha(1)-antitrypsin heterozygotes of phenotype PiMZ. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 81–84.
25. Tobin M., Cook P., Hutchison D. Alpha 1 antitrypsin deficiency: the clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for Pi type Z. A survey by the British Thoracic Association. *Br. J. Dis. Chest* 1983; 77: 14–27.
26. Carrel R. Alpha1-antitrypsin deficiency — a model for conformational diseases. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346. 1: 45–53.
27. de Serres F.J. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. *Chest*, 2002; 122: 1818–1829.
28. Дидковский Н.А., Лебедев Ю.А. Наследственный дефицит альфа-1-антитрипсина и хронические неспецифические заболевания легких. *Тер. арх.* 1974; 11: 30–33.
29. Seersholm N., Kok-Jensen A. Intermediate alpha 1-antitrypsin deficiency PiSZ: a risk factor for pulmonary emphysema? *Respir. Med.* 1998; 92: 241–245.
30. Mahadeva R, Lomas DA. Genetics and respiratory disease. 2. Alpha 1-antitrypsin deficiency, cirrhosis and emphysema. *Thorax* 1998; 53: 501–505.
31. Meeks M., Bush A. Primary ciliary dyskinesia. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 29: 307–316.
32. Bush A., O'Callaghan C., Boon A. Primary ciliary dyskinesia. *Arch. Dis. Child.* 2002; 87(5): 363–365.
33. Розинова Н.Н. Первичная цилиарная дискинезия у детей. *Вопросы соврем. педиатр.* 2003; 2. (6): 28–32.
34. Зиверт А.К. Случай врожденной бронхоэктазии у больного с обратным расположением внутренних органов. *Рус. врач* 1902; 1(38): 1361–1362.
35. Holzbaur E., Vallee E. DYNEINS: molecular structure and cellular function. *Annu. Rev. Cell Biol.* 1994; 10: 339–372.
36. Rosen F.S., Wedgwood R.J.P., Eibl M. et al. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO Scientific Group. *Clin. Exp. Immunol.* 1997; 109 (suppl.1): 1–28.
37. Резник И.Б. Современное состояние вопроса о первичных иммунодефицитах. *Педиатрия* 1996; 2: 3–14
38. Risch N. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature* 2000; 405: 847–856.

Поступила 05.09.05
© Дидковский Н.А., Жарова М.А., 2005
УДК 616.2-056.7

Б.Т.Величковский

Молекулярные механизмы нарушения газообменной функции легких на Крайнем Севере

Российский государственный медицинский университет, Москва

B.T.Velichkovsky

Molecular mechanisms of gas exchange disorders in the lung at the Extreme North

Большая продолжительность холодного периода года представляет собой характерную особенность климата значительной части территории нашей страны. На Кольском полуострове время напряженной холодовой терморегуляции составляет в среднем 152 дня, в центральных районах Западной и Восточной Сибири — 210–270 дней, на арктическом побережье Крайнего Севера — 345 дней [1]. При длительном пребывании на Севере у человека развивается комплекс характерных адаптационных изменений органов дыхания. Клинически они проявляются в виде одышки и повышенной утомляемости при выполнении повседневной работы. Указанное состояние получило название "полярной одышки" [2]. Морфологические и функциональные изменения органов дыхания заключаются, прежде всего, в увеличении площади альвеолярной поверхности легких в среднем на 24 % и объема легочных капилляров — на 39 % [3, 4]. Характерной особенностью процесса адаптации к экстремальным условиям Крайнего Севера является повышение систолического давления в легочной артерии выше 30 мм рт. ст., которое выявляется у большинства обследованных здоровых жителей Заполярья [3]. Этому специфичному для высоких широт комплексу изменений были даны различные наименования: "синдром полярного напряжения" [5], "магаданская пневмопатия" [4], "циркумпольный гипоксический синдром" [6], "экзогенная гипоксия Севера" [7]. Были высказаны предположения, что в его развитии, наряду с холодом, играют роль и другие факторы природной среды Крайнего Севера. Однако длительное время их не удавалось определить. Или подозрительный фактор был недостаточно постоянен и характерен для высоких широт (низкое парциальное давление кислорода в атмосфере, сильные ветры), или он не мог быть причиной изменений организма, специфичных для жителей Крайнего Севера (колебания активности геомагнитного поля Земли). Только в конце 80-х гг. был выявлен фактор природной среды, в такой же мере характерный для высоких широт, как и холод. Это — низкое абсолютное содержание водяных паров в атмосфере [8, 9]. Среднегодовое абсолютное содержание влаги в атмосферном воздухе приполярных областей ниже, чем

в воздухе пустынь, т. к. при сильном морозе влага вымерзает. В районах холодного климата низкая абсолютная влажность характерна не только для открытого пространства, но и для жилых, служебных и производственных помещений, т. е. сухость воздуха является постоянным фактором среды обитания [10]. Каким образом холодный сухой воздух ухудшает условия газообмена в легких, до последнего времени остается не выясненным.

Изменение функции внешнего дыхания (ФВД) характерно как для коренного населения Севера, так и для переселенцев. Об этом, в частности, свидетельствуют данные Г.Е.Мироновой и соавт. [1]. Авторы обследовали проживающих в Республике Саха (Якутии) практически здоровых лиц двух основных этнических групп — якутов и русских (табл. 1). Группы были сопоставимы по полу (мужчин — 72–74 %, женщин — 28–26 %), возрасту (20–59 лет) и числу курящих (по 48 человек).

Минутный объем дыхания (МОД) у мужчин и женщин в условиях основного обмена был повышен и составлял в среднем $144,6 \pm 5,0$ % и $142,8 \pm 4,8$ % соответственно, что указывает на наличие гипервентиляции и заставляет искать причины ее развития. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) при сопоставлении с должными величинами для населения средней полосы России имела тенденцию к более высоким показателям, близким к верхним границам нормы. Так, при нормативах ЖЕЛ для средней полосы России — $84,1 \pm 2,4$ % (Н), у коренного населения Севера этот показатель соответствовал $90,8 \pm 1,6$ %, а у русских, проживающих в Якутии, — $96,3 \pm 1,4$ %. Соотношение составляющих ЖЕЛ было обычным.

Показатели максимальной вентиляции легких, пневмотахометрии и резерва дыхания соответствовали верхним границам европейской нормы или несколько превышали ее. Индекс Тиффно у мужчин и женщин в среднем соответствовал $81,8 \pm 1,9$ % и $80,8 \pm 0,5$ %, свидетельствуя об отсутствии нарушения бронхиальной проходимости или изменений эластичности легочной ткани. В старших возрастных группах, как у мужчин, так и у женщин отмечалась тенденция к снижению этого показателя. Так, у мужчин в возрастной группе 40–49 лет индекс

Таблица 1
Показатели ФВД у практически здоровых людей
различных этнических групп, проживающих
в Республике Саха (Якутия)

Показатели ФВД	Якуты (n = 197)	Русские (n = 242)
МОД, %	144,6 ± 5,0	142,8 ± 4,8
ЖЕЛ, %	90,8 ± 1,6	96,3 ± 1,4
Индекс Тиффно, %	81,8 ± 1,9	80,8 ± 0,5
Минутная вентиляция легких, %	103,9 ± 3,2	127,6 ± 1,7
Резерв дыхания, %	91,6 ± 0,6	87,6 ± 1,0
Пневмотахометрия, л / с		
Вдох	4,31 ± 0,10	3,38 ± 0,04
Выдох	4,31 ± 0,12	4,52 ± 0,06
КИО ₂ , мл / л	29,5 ± 1,3	28,9 ± 1,2

Тиффно соответствовал $77,4 \pm 1,7$ %, у женщин в возрасте 50–59 лет — $76,0 \pm 4,1$ %, что, вероятно, связано с изменением эластичности соединительнотканых структур легкого в пределах возрастных физиологических колебаний. Для оценки эффективности легочной вентиляции определялся коэффициент использования кислорода (КИО₂), отражающий количество миллилитров кислорода, потребляемого организмом из каждого литра воздуха, поступающего в легкие. Как у якутов, так и у русских, проживающих на Севере, он оказался < 35, что свидетельствует о низкой эффективности газообмена.

Таким образом, у практически здоровых лиц были выявлены развитие гипервентиляции и низкий коэффициент использования кислорода при отсутствии статистически достоверных различий сравниваемых показателей ФВД в двух сопоставимых по возрасту и полуэтнических группах населения Республики Саха (Якутия).

Типичную гипервентиляцию с гипокапнией (парциальным давлением кислорода в альвеолах 110 мм рт. ст. и понижением парциального давления диоксида углерода до 30–34 мм рт. ст.) и снижением коэффициента использования кислорода (до $30,7 \pm 1,1$ мл / л в условиях основного обмена и до $26,8 \pm 1,9$ мл / л при работе на наружном воздухе) наблюдал И.И.Диденко на Таймыре [9]. Снижение значения КИО₂ у жителей Севера отмечено и другими исследователями [7, 13].

А.П.Авцин и соавт. [3] установили, что адаптация к экстремальным климатическим условиям Севера проходит несколько этапов. В период начальной адаптации к холоду происходит наращивание функциональных резервов за счет дополнительного раскрытия альвеол в верхних и средних зонах легких. При длительном проживании на Севере, более 10–15 лет, увеличение площади газообмена и расширение "рабочей зоны" диффузии осуществляются уже, главным образом, за счет морфологических изменений: увеличения размеров альвеол, а также количества, диаметра и объема капилляров, к тому же выбухающих в просвет альвеол. У этой группы населения давление крови в малом кругу значительно

превышает нормальную величину, частота легочной гипертензии достигает 80 %. Вместе с тем, возможность дальнейшего повышения морфофункциональных адаптационных резервов у них оказывается уже достаточно исчерпанной. Поэтому большие физические перегрузки, чрезмерное курение, простуда вызывают нарастание гипоксемии и развитие деструктивных изменений легочной ткани. Это, в свою очередь, обуславливает частое возникновение и тяжелое течение острых и хронических патологических процессов в органах дыхания.

В физиологических условиях защита органов дыхания от неблагоприятных воздействий осуществляется несколькими взаимосвязанными системами и механизмами. На Крайнем Севере особое напряжение испытывает система кондиционирования вдыхаемого воздуха. В кондиционировании температуры и влажности вдыхаемого холодного воздуха важная роль принадлежит верхним дыхательным путям. При носовом дыхании температура воздуха, поступающего в трахею, лишь на 1–2 °С ниже температуры тела, и не зависит от температуры атмосферного воздуха. Процесс согревания регулируется рефлекторно. Чувствительные окончания тройничного нерва раздражаются струей холодного воздуха. Импульс через продолговатый мозг переключается на парасимпатические центры и достигает носовых раковин. Кавернозные ткани носовых раковин расширяются и переполняются кровью. Через сузившийся просвет носовых проходов воздух движется тонкой струей, омывая теплую поверхность слизистой оболочки. Благодаря этому согревание вдыхаемого воздуха осуществляется весьма интенсивно. Для сокращения потерь тепла в верхних дыхательных путях на холоде изменяется характер дыхания: возникает частое поверхностное дыхание, иногда с явлениями ларингоспазма.

Увлажнение вдыхаемого воздуха также в основном происходит в полости носа за счет насыщения его влагой, покрывающей слизистую оболочку. Достаточная влажность воздуха необходима для оптимального функционирования мерцательного эпителия трахеи и бронхов, а также дыхательной поверхности альвеол. Дегидратация слизистого слоя, покрывающего реснички, увеличивает вязкость секрета, что снижает активность мерцательного эпителия. В средней полосе России для увлажнения вдыхаемого воздуха за сутки со слизистой оболочки носа здорового человека испаряется порядка 500 мг воды. На Севере в условиях чрезмерно низкого содержания влаги в воздухе происходит повышение влагопотерь с поверхности как верхних дыхательных путей, так и легких. Суточные потери воды с выдыхаемым воздухом достигают 1 500 мл. Теплопотери испарением с поверхности легких составляют 42 % всех теплопотерь организма за счет испарения, вместо типичных для средней полосы 30 % [7].

В нагревании и увлажнении вдыхаемого воздуха принимает участие и ротовая полость. Однако в отсут-

ствие носового дыхания ротовая полость не может обеспечить его полноценное кондиционирование.

В связи с повышением потерь влаги через легкие и кожу у полярников происходит сокращение диуреза в среднем до 600 мл / сут., тогда как у жителей умеренной климатической зоны объем диуреза колеблется от 1 200 до 1 600 мл. Одновременно наблюдается увеличение водопотребления, получившее название "жажда Севера" [10]. Количество жидкости, потребляемой участниками высокоширотных экспедиций, повышается до 2 500 мл в сутки, что примерно в 1,5 раза больше, чем средний уровень водопотребления у населения, проживающего в зоне умеренного климата — 1 800 мл / сут. [13].

Для понимания механизма адаптационных изменений в легких важны результаты исследований, проведенных *И.И.Деденко* и *Б.В.Устюшиным* в ФНЦ "Институт гигиены им. Ф.Ф.Эрисмана" [14]. Они показали, в частности, что 8-часовое пребывание здоровых добровольцев в комфортных температурных условиях (+20 °C), но при сниженной абсолютной влажности воздуха до значений, характерных для регионов Крайнего Севера (2 г / м³), вызывает увеличение кровенаполнения легких и повышение сосудистого тонуса. В условиях проводимого эксперимента выявленные изменения могли быть обусловлены только потерями влаги в альвеолах. Они, по-видимому, преследуют цель ограничить потерю влаги для сохранения нормальной текучести крови в легочных капиллярах. Результаты исследований позволили авторам определить физиологически оптимальную и допустимую величину абсолютной влажности вдыхаемого воздуха: 9,6 г / м³ и 5,7 г / м³ соответственно.

Основная причина снижения содержания кислорода в артериальной крови — гипоксемии — в условиях Севера заключается в нарушении диффузии газов (O₂ и CO₂) через альвеоларно-капиллярную мембрану легких. На снижение гипоксемии направлены, в конечном счете, все компенсаторные механизмы системы дыхания. Согласно закону Фика, диффузионная способность легких прямо пропорциональна градиенту концентрации газов (O₂ и CO₂), площади аэрогематического барьера, коэффициенту растворимости газов в водной фазе альвеоларно-капиллярной мембраны и обратно пропорциональна толщине аэрогематического барьера [15]. Ни концентрация газов, ни растворимость их не нарушаются в условиях Севера, а площадь аэрогематического барьера даже возрастает. Следовательно, причину надо искать в увеличении толщины или, в общем виде, ухудшении проницаемости аэрогематического барьера. Подобные изменения аэрогематического барьера может вызвать интерстициальный отек, при котором практически не нарушается структура альвеоларно-капиллярной мембраны: вода, фильтрующаяся в интерстиций легких, бедна протеинами, а функциональная способность в наибольшей мере понижена в нижних и базальных отделах легких

в связи с влиянием силы тяжести. В норме легочная ткань содержит мало воды. Это обусловлено дренажной функцией лимфатической системы легких и постоянством соотношения онкотического давления крови и проницаемости легочных капилляров. Классическими причинами развития интерстициального отека служат нарушения функции сердца, заболевания почек, гипопроотеинемия, вызванная циррозом печени. Но ни в одном из этих случаев не наблюдается такой большой влагопотери с выдыхаемым воздухом, как на Севере. Поэтому и при анализе причин развития интерстициального отека в легких необходимо определить молекулярный механизм, специфичный для высоких широт.

Движение воды и растворенного в ней кислорода и диоксида углерода через клеточные мембраны осуществляется путем диффузии в направлении меньшей концентрации. Возможности регулирования этого, по своей сути, физического процесса у организма крайне ограничены. Вместе с тем, направление этих диффузионных потоков в альвеоларной области легких в условиях высоких широт прямо противоположное. Вода из легочных капилляров просачивается на поверхность слизистой оболочки альвеол, а растворенный в ней кислород с поверхности альвеол перемещается в легочные капилляры. Указанная встречная диффузия, в конечном счете, снижает скорость перемещения кислорода. Тем самым понижается диффузионная способность альвеоларной поверхности по отношению к кислороду и уменьшается коэффициент использования кислорода (КИО₂). Наоборот, односторонняя диффузия воды и диоксида углерода, усиливает гипоканию. В разнонаправленной диффузии воды и газов в альвеоларноклеточной мембране, по нашему мнению, и заключается скрытая молекулярная первопричина характерного для Крайнего Севера ухудшения газообменной функции легких, возникновения интерстициального отека в нижних и базальных зонах легких, развития гипоксемии и гипокании.

Следует отметить, что принципиально аналогичные адаптационные изменения в альвеолах развиваются не только в условиях высоких широт. Они постоянно наблюдаются после резекции доли легкого при развитии компенсаторных процессов улучшения газообмена в оставшейся легочной ткани [16].

На Севере, по-видимому, возможен и дополнительный механизм затруднения газообмена, связанный с нарушением теплового гомеостаза в глубоких отделах легких. Испарение влаги с поверхности альвеол вызывает дополнительные потери тепла. На испарение 1 мл воды, как известно, требуется 2,4 кДж. Усиленного кровенаполнения существующей капиллярной сети альвеол может быть недостаточно для поддержания необходимого уровня как газообмена, так температурного гомеостаза. Обе указанные причины обуславливают развитие односторонних адаптационных морфологических изменений в легких, заключающихся в образовании в альвео-

лярных стенках новых капилляров, увеличении их диаметра и общей объемной плотности на единицу площади альвеолярных перегородок.

В физиологии и клинике исследуется дыхание при повышенном и пониженном атмосферном давлении. Для нашей страны не менее актуальным является изучение дыхания при нормальном атмосферном давлении, но пониженной абсолютной влажности воздуха. Необходима оценка изменений функции внешнего дыхания у больных и здоровых лиц, проживающих на Крайнем Севере с учетом как уровня гипоксемии, так и гипокапнии, снижающей чувствительность дыхательного центра. Постоянный интерстициальный отек со временем приводит к развитию фиброзных изменений и понижению функции в нижних и базальных отделах легких. Лица с подобными изменениями органов дыхания должны подлежать переводу с работы на наружном воздухе. Длительная гипоксемия, усиливающаяся в холодное время года, повышает свободнорадикальные процессы и снижает содержание антиоксидантов в организме, в частности, витаминов С и Е, не столько вследствие дефицита их в пище, сколько благодаря повышенной утилизации. Как показала Г.Е. Миронова и соавт. [11], в условиях Крайнего Севера оправдано проведение кратковременных двухнедельных курсов приема высоких доз пищевых антиоксидантов: аскорбиновой кислоты (по 25 мг на кг массы тела) и α -токоферола (по 4 мг на кг массы тела) совместно в два приема утром и вечером. Целесообразно проведение двух таких курсов в год в зимний период, особенно лицам, злоупотребляющим курением табака, представляющего собой фактор высокого риска в условиях Севера. Не менее велико на Севере отрицательное влияние и другой пагубной привычки — злоупотребления алкоголем. Легкие представляют собой самую большую мембрану нашего организма. Ухудшение функционального состояния печени, синтезирующей как фосфолипиды, необходимые для построения клеточных мембран, так и антиоксидантные ферменты и низкомолекулярные антиоксиданты (мочевую кислоту и др.), необходимые для нейтрализации избытка свободных радикалов, ведет к ослаблению устойчивости органов дыхания к внешним воздействиям. Именно по этой причине пневмония алкоголика на Крайнем Севере представляет собой смертельное заболевание.

В северных районах в жилых и производственных помещениях следует поддерживать оптимальными

не только температурный, но и влажностный режим воздуха, а одежда и средства индивидуальной защиты органов дыхания должны предотвращать пагубное влияние как холода, так и низкого абсолютного содержания влаги в атмосферном воздухе.

Литература

1. Кандрор И.С. Очерки по физиологии и гигиене человека на Крайнем Севере. М.: Медицина; 1968.
2. Авцын А.П. Введение в географическую патологию. М.: Медгиз; 1972.
3. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. М.: Медицина; 1985.
4. Милованов А.П. Адаптация малого круга кровообращения человека в условиях Севера. Новосибирск: Наука; 1981.
5. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. Новосибирск: Наука; 1980.
6. Авцын А.П., Марачев А.Г., Матвеев А.Н. Циркумпольный гипоксический синдром. Вестн. АМН СССР 1979; 6: 32–39
7. Бобров Н.И., Ломов О.П., Тихомиров В.П. Физиолого-гигиенические основы акклиматизации человека на Крайнем Севере. Л.: Медицина; 1979.
8. Диденко И.И. Изучение теплообмена человека на Крайнем Севере в различных микроклиматических производственных условиях. Гиг. и сан. 1979; 3: 75–78.
9. Гигиена микроклимата и физиология теплообмена в процессе труда на Крайнем Севере / Диденко И.И., Устюшин Б.В., Лыткин Б.Г. и др. М.: ВНИИМИ; 1983.
10. Чащин В.П., Диденко И.И. Труд и здоровье человека на Севере. Мурманск: НПО "Гигиена и профпатология"; 1990.
11. Миронова Г.Е., Васильев Е.П., Величковский Б.Т. Хронический обструктивный бронхит в условиях Крайнего Севера. (Значение антиоксидантного статуса и антиоксидантной терапии). Красноярск: Сибирь; 2003.
12. Нефедов В.Б. Газообменные функции легких. В кн.: Клеточная биология легких в норме и при патологии. М.: Медицина; 2000. 44–56.
13. Деряпа Н.Р., Рябинин И.Ф. Адаптация человека в полярных районах Земли. Л.: Медицина; 1977.
15. Ткаченко Б.И. (ред.) Основы физиологии человека. Т. 3 Клинико-физиологические аспекты. М.: Литера; 1998.
14. Устюшин Б.В. Физиолого-гигиенические аспекты труда человека на открытых территориях Крайнего Севера: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. М.; 1991.
16. Романова Л.К. Регенерация легких в эксперименте и клинике. М.: Медицина; 1971.

Поступила 16.09.05
© Величковский Б.Т., 2005
УДК 616.24-008.7-092

А.Л. Черняев, М.В. Самсонова

Диффузное альвеолярное повреждение: этиология, патогенез и патологическая анатомия

ГУ НИИ пульмонологии Росздрава

A.L. Chernyaev, M.V. Samsonova

Diffuse alveolar lesion: etiology, pathogenesis, pathology

Под термином "диффузное альвеолярное повреждение" (ДАП) понимают схожую реакцию легких при остром повреждении дыхательных путей различной этиологии за счет действия токсических агентов [1]. В основе этой реакции лежит некроз эндотелиальных и эпителиальных клеток, приводящий к коллапсу (спадению) альвеол с последующим развитием фиброза разной степени выраженности [2]. Известно, что с гистологических позиций острое повреждение легких проявляется либо как ДАП, либо как облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией (ОБОП), возможно также сочетание ДАП и ОБОП. Повреждение легких захватывает эпителий, эндотелий и интерстициальную ткань альвеол. Такие изменения могут носить распространенный характер (вовлечение обоих легких) или локальный [3]. Однако, с клинической точки зрения, распространенный ДАП является наиболее важным синдромом для диагностики, интерпретации причин и лечения больных.

Терминология

Клиническим проявлением морфологии ДАП является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). В литературе существует множество названий этого синдрома, такие как: некардиальный отек легких, шоковое легкое, посттравматическая легочная недостаточность, травматическое влажное (мокрое) легкое, постперфузионная легочная недостаточность, болезнь гиалиновых мембран взрослых, "вентиляционное" легкое. Все эти термины являются синонимами клинического синдрома, характеризующегося остро возникающей одышкой, диффузными легочными инфильтратами и быстро развивающейся легочной недостаточностью. Смерть наступает очень быстро, или больной выздоравливает в течение нескольких дней или недель [4].

Этиология ДАП

Причины возникновения ДАП крайне многообразны, однако по группам их можно разделить следующим образом:

1 — инфекции (прежде всего у иммуносупрессированных больных): чаще пневмоцисты, а

также легионеллы, микопlasма, вирусы — гриппа, герпеса, Ханта-вирус, аденовирус, цитомегаловирус, риккетсии;

2 — ингаляции: аммиак, NO₂, гербициды, кислород, ZnCl₂, SO₂, фосген;

3 — лекарственные препараты: — химиотерапевтические, амидорон, нитрофураны, пенициллины, препараты золота, героин;

4 — аэрозоли: керосин, гербициды, денатурированное репсовое масло;

5 — шок: травматический, геморрагический, нейрогенный, кардиогенный;

6 — сепсис;

7 — радиация;

8 — смешанные причины: острая массивная аспирация, острый панкреатит, высотная гипоксия, контрастирование сосудов, лейкоэмический клеточный лизис, системная красная волчанка, трансфузионная терапия, воздушная эмболия, уремия, кардиолегочный и перитонеально-венозный шунт;

9 — неизвестные причины, в частности острая интерстициальная пневмония — синдром Хаммана—Рича.

В отдельных наблюдениях тяжелая травма в сочетании с гипотензией, тотальной тромбоэмболией, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС-синдром) и / или сепсисом также приводят к ДАП.

Патогенез ДАП

В значительном числе экспериментальных моделей было показано, что при развитии ДАП определяющее значение имеют повреждения эндотелия сосудов и эпителиальных клеток легочной ткани [1].

В общих чертах патогенез ДАП выглядит следующим образом. Действие любого из перечисленных выше токсинов приводит к одновременному повреждению эндотелия сосудов с повышением проницаемости капилляров и некрозу альвеолоцитов I типа. Вследствие этого развивается внутриальвеолярный и интерстициальный отек с появлением большого количества гиалиновых мембран, что расценивается как острая стадия ДАП.

Если в этот период больной не умирает, то развивается стадия организации, характеризующаяся

спадением альвеол, сращением их, приводящим к фиброзу и образованию "сот". В этот период также наблюдаются пролиферация альвеолоцитов II типа и фибробластов с утолщением межальвеолярных перегородок [5–7]. Считается, что нейтрофилы при ДАП играют центральную роль. По одной из теорий, предполагают, что нейтрофилы стимулируют активность системы комплемента или усиливают действие хемотаксических агентов в легочных капиллярах, таких как эластазы или кислородные радикалы, приводя к повреждению эндотелия капилляров и привлечению эффекторных клеток воспаления. Сообщают о токсическом действии пероксинитритов при ДАП [8]. Дополнительными факторами повреждения являются циркуляторные токсины, тромбоцитарные агрегаты, такие цитотоксины, как $\text{TNF-}\alpha$, интерлейкины, различные липидные медиаторы [9].

В развитии фибробластической пролиферации в поздней фазе ДАП важную роль играют тромбоцитарный фактор роста, основной фибробластический фактор роста и фибропектин [10].

Патологическая анатомия ДАП

G. Nash et al. [11] впервые при описании ДАП у больных при токсическом действии кислорода при вентиляции выделили 2 стадии развития патологического процесса. 1-я стадия (ранняя, острая или экссудативная) захватывает 1-ю нед. после повреждения легочной ткани и характеризуется отеком (рис. 1) и наличием гиалиновых мембран (рис. 2). 2-я стадия ДАП (поздняя, пролиферативная или организующаяся) характеризуется преобладанием фиброза и развивается через 1–2 нед. после повреждения. При описании фаз процесса следует помнить, что отек захватывает первые 3 дня с пиком к концу 1-х сут. Гиалиновые мембраны впервые появляются с конца 1-х сут., достигают своего пика к 4–5-м сут. и могут сохраняться до 14 сут. Интерстициальное воспаление, как правило, начинается со 2-х сут., до-

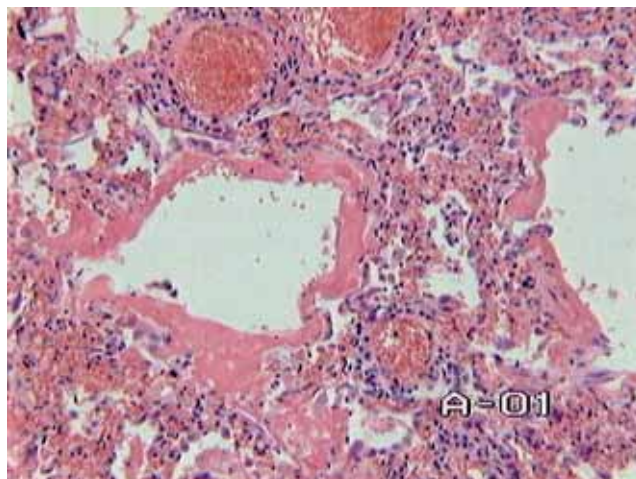


Рис. 2. Ранняя стадия ДАП: гиалиновые мембраны, полнокровие сосудов, кровоизлияние. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

стигая своего максимума на 10–11-е сут. Интерстициальный фиброз начинается не ранее 3-х сут. и неуклонно нарастает в течение 2 нед. [2]. В то же время развитие процесса может останавливаться на любом временном промежутке или привести к смерти больного в 1-ю нед. от момента повреждения. Разделение процесса на раннюю и позднюю стадии позволяет понять патогенез ДАП и его эволюцию. Стадийность процесса описана также в экспериментальных моделях при токсическом действии кислорода.

В первые 12–24 ч отек носит интерстициальный и внутриальвеолярный характер, могут иметь место кровоизлияния и скопления фибрина (рис. 3). Такие изменения довольно часто встречаются при пневмококковой пневмонии в стадии прилива. При электронно-микроскопическом исследовании описаны цитоплазматические выпячивания и другие дегенеративные изменения эндотелиальных клеток капилляров и эпителиальных клеток альвеол при наличии интерстициального отека. Гиалиновые мембраны в виде гомогенных эозинофильных лент, состоящие из фиб-

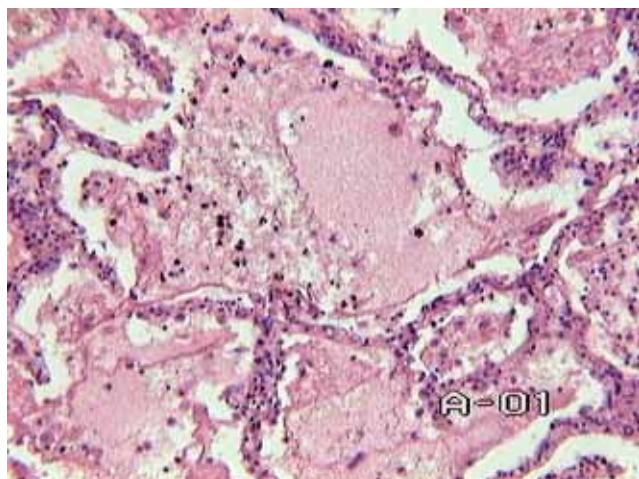


Рис. 1. Ранняя стадия ДАП: внутриальвеолярный отек с умеренным числом лейкоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

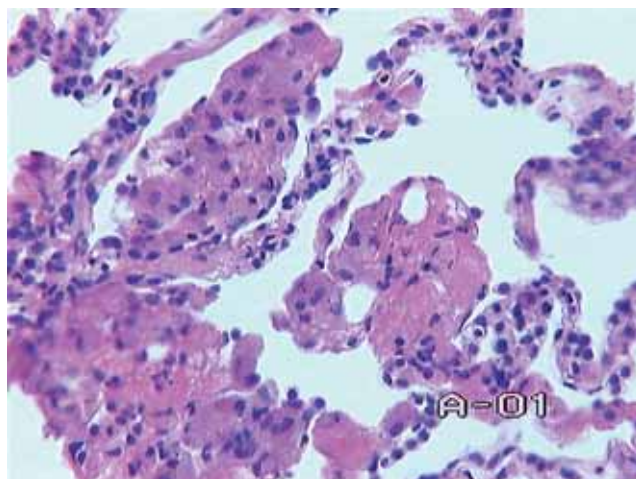


Рис. 3. Ранняя стадия ДАП: скопление фибрина в альвеолах. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

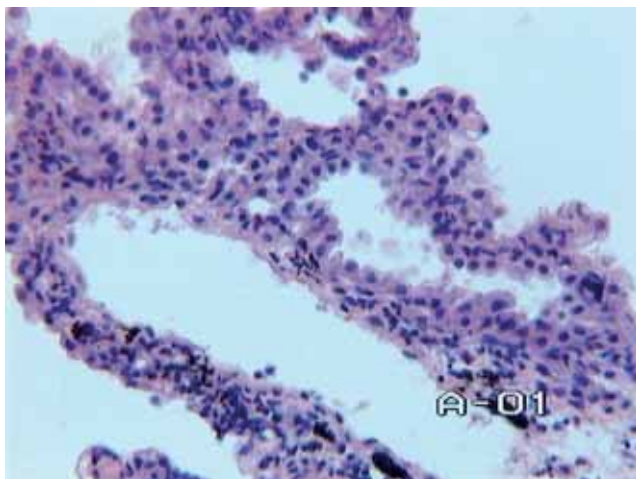


Рис. 4. Поздняя стадия ДАП: пролиферация альвеолоцитов II типа, утолщение межальвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

рина и клеточных обломков, повторяют контуры альвеол в сочетании с фибриноидным экссудатом в альвеолах с единичными клетками. При электронной микроскопии видны повреждения или полное разрушение эпителиальной базальной мембраны, интерстициальный отек. В межальвеолярных перегородках воспалительный инфильтрат содержит лимфоциты, плазматические клетки и макрофаги, что свидетельствует о наличии альвеолита, выраженность которого увеличивается к концу 1-й недели. В этот же период в капиллярах межальвеолярных перегородок и в мелких ветвях легочной артерии встречаются фибриновые тромбы разной степени организации. В последующем в течение 3–7 сут. от момента повреждения развивается гиперплазия альвеолоцитов 2-го типа, наблюдающаяся в конце острой стадии и имеющая место на всем протяжении стадии организации. В этот период большинство альвеол выстланы однородным слоем кубовидных клеток, появление в просвете альвеолярных макрофагов при трансформации моноцитов крови приводит к фагоцитозу гиалиновых мембран и клеточных обломков. Часть альвеолярного экссудата накапливается в межальвеолярных перегородках, имитируя наличие гиалиновых мембран в них, иногда гиалин определяется в цитоплазме альвеолоцитов 2-го типа [2, 7, 12].

В период прогрессирования процесса развивается фиброз вокруг альвеолярных ходов. Этот фиброз вначале характеризуется накоплением фибробластов, миофибробластов, моноцитов при минимальном отложении коллагеновых волокон. При электронной микроскопии описаны преобладание пролиферации фибробластов, коллапс и изменение конфигурации альвеол [5]. Спадение альвеол, резпителизация и пролиферация альвеолоцитов 2-го типа приводят к утолщению межальвеолярных перегородок (рис. 4). В острой фазе встречаются тромбы разной степени организации, которые можно наблюдать и в последующем. Кроме того, в поздней стадии развиваются фиброз интимы и гипертрофия мышечной оболочки

мелких ветвей легочной артерии и артериол с сужением их просветов вплоть до полной облитерации [13, 14]. При тяжелом течении ДАП в течение нескольких недель за счет фиброза происходит реструктуризация легочной ткани вплоть до образования "сот".

В бронхах, но больше в бронхиолах происходит повреждение эпителиальных клеток. В острой стадии развивается некроз эпителиоцитов. В последующем происходит регенерация клеток с возникновением участков плоскоклеточной метаплазии и дисплазии разной степени выраженности. Клеточная атипия может приводить к развитию рака легкого. Атипия клеток альвеолярного эпителия характеризуется увеличением ядер клеток, глыбчатостью хроматина и полиморфизмом клеток. Имеются фигуры митозов и атипичных митозов. В цитоплазме клеток можно обнаружить липидные включения и цитоплазматический гиалин. Были описаны при иммуногистохимическом исследовании наличие в альвеолоцитах 2-го типа $\text{TNF-}\alpha$, а при электронной микроскопии — внутриклеточный отек, расширение эндоплазматического ретикулума, ламилярные тельца различных размеров [15]. Кроме того, наблюдается дифференцировка альвеолоцитов II типа в I тип клеток, что считается основным репаративным феноменом.

В части наблюдений возникает плоскоклеточная метаплазия альвеолярного эпителия (рис. 5), который иногда полностью заполняет просветы альвеол. Такие изменения могут явиться пренеопластическим процессом для развития плоскоклеточного периферического рака легких [16].

Прогноз при ДАП

Смертность при ДАП, клинически проявляющемся как ОРДС, колеблется от 10 до 90 % (в среднем — 50 %) и зависит от степени выраженности морфологических изменений в легких [4, 17]. При гистологических исследованиях показано, что нарастание фи-

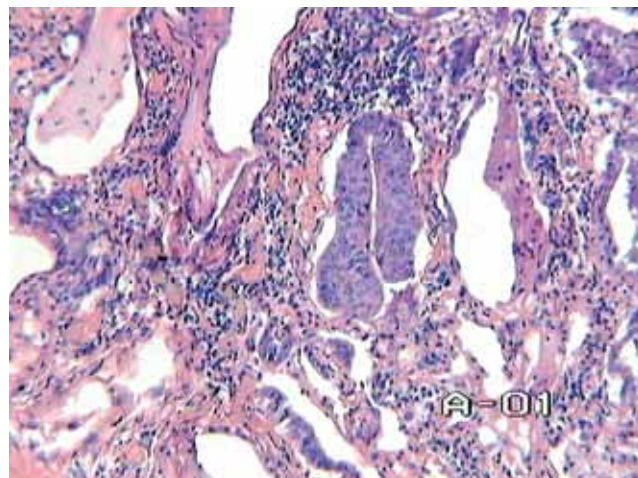


Рис. 5. Поздняя стадия ДАП: внутриальвеолярная плоскоклеточная метаплазия, лимфоидная инфильтрация межальвеолярных перегородок с их утолщением. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

броза приводит к увеличению смертности. Однако не было обнаружено зависимости между морфологическими изменениями и степенью выраженности нарушений функций внешнего дыхания [18].

Острая интерстициальная пневмония

Морфологические изменения, описанные при ДАП, сходны с изменениями, возникающими при острой интерстициальной пневмонии — одной из форм идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП), или синдромом Хаммана—Рича (*ATS / ERS*, 2002), быстро прогрессирующего заболевания. С морфологической точки зрения, в основе этой формы ИИП лежат изменения, характерные для ДАП, однако при острой интерстициальной пневмонии (ОИП) одновременно могут иметь место обе стадии процесса, что связано со стремительным течением болезни. При этом термин "острая интерстициальная пневмония" используют для наблюдений с неизвестной этиологией. Клинически ОИП чаще развивается у лиц около 50 лет и не связана с курением, предположительно сочетается с респираторной вирусной инфекцией и, возможно, с сепсисом и шоком. Через несколько дней от начала заболевания происходит нарастание одышки, при рентгенологическом исследовании выявляются инфильтраты. При этом возникают озноб, миалгии и артралгии, лихорадка и недомогание. При гистологическом исследовании имеют место как экссудативная, так и организующаяся фазы ДАП, иногда могут быстро формироваться "соты". Поражение легких носит диффузный однообразный характер, организация фибрина в альвеолах и гиалиновые мембраны могут носить локальный и распространенный характер. При этом никогда не наблюдается гранулем, очагов некроза, пневмоний, абсцессов, скоплений нейтрофилов и эозинофилов.

Морфологические признаки ДАП встречаются при обострении другого варианта ИИП — обычной интерстициальной пневмонии [19]. При этом наряду с типичной морфологической картиной обычной интерстициальной пневмонии описывают признаки типичного ДАП без наличия гиалиновых мембран, фибробластических фокусов, организующейся пневмонии и капиллярных кровоизлияний [20]. В бронхоальвеолярном лаваже преобладают нейтрофилы [21]. Эти авторы приводят 5 наблюдений, где соотношение морфологических признаков ДАП к обычной интерстициальной пневмонии колеблется от 3 : 1 до 1 : 1,5. При этом ни в одном из представленных наблюдений не было инфекции или других причин, что побудило авторов считать появление ДАП обострением ИИП. Однако некоторые исследователи полагают, что появление морфологических признаков ДАП при ИИП связано с внутри- и внегочной инфекцией (6,5 %), тромбоэмболией легочной артерии (3,4 %), поражением сердца (14,4 %), центральным раком легкого (10,4 %), ишемической болезнью

сердца (9,5 %) и травмой [22]. Наше мнение совпадает с мнением *R. Dallari et al.* [23], что причиной развития ДАП при ИИП является обострение процесса, связанное с действием внешних факторов, прежде всего, с вирусной инфекцией. Эти же авторы сообщают, что ДАП локализуется чаще в верхней доле, а обычная интерстициальная — в нижней. При этом появление признаков ДАП резко ухудшает прогноз при ИИП и быстро приводит больных к смерти.

Заключение

Морфологическая картина ДАП соответствует клиническим проявлениям ОРДС, который может возникать при различных заболеваниях легочной и внегочной природы. ДАП гистологически характеризуется ранней экссудативной и поздней организующейся фазами. При возникновении ДАП смертность больных в среднем составляет 50 %. Продолжает дискутироваться вопрос об этиологии и патогенезе ДАП при ИИП.

Литература

1. Katzenstein A.-L.A., Bloor C., Libow A. Diffuse alveolar damage. The role of oxygen, shock, and related factors. *Am. J. Pathol.* 1976; 85: 210.
2. Katzenstein A. In: Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease. 3rd ed. Toronto: W.B. Saunders Company; 1997. ch. 2, 14—47.
3. Yardy A., Tomaszefski I., Yagan R., Klienerman I. Regional alveolar damage (RAD). A localized counterpart of diffuse alveolar damage. *Am. J. Clin. Pathol.* 1989; 92: 10.
4. Sloane P.I., Gee M.H., Gottlieb I.E. et al. A multicenter registry of patients with acute respiratory distress syndrome. Physiology and outcome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 419.
5. Katzenstein A.L.-A. Pathogenesis of "fibrosis" in interstitial pneumonia. An electron microscopic study. *Hum. Pathol.* 1985; 16: 1015.
6. Fukuda Y., Ishizaki M., Masuda Y. et al. The role of inter-alveolar fibrosis in the process of pulmonary structural remodeling in patients with diffuse alveolar damage. *Am. J. Pathol.* 1987; 126: 171.
7. Kuhn C. Patterns of lung repair; a morphologist's view. *Chest* 1991; 99 (suppl.): 11s.
8. Kooy N.W., Royall I.A., Ye Y.Z. et al. Evidence for in vivo peroxynitrite production in human acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1250.
9. Repine Y.E. Scientific perspectives on adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1992; 339: 466.
10. Henke C., Marineili W., Jessurun I. et al. Macrophage production of basic fibroblast growth factor in the fibroproliferative disorder of alveolar fibrosis after lung injury. *Am. J. Pathol.* 1993; 143: 1189.
11. Nash G., Blennerhassett Y., Pontoppidan H. Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. *N. Engl. J. Med.* 1967; 276: 368.
12. Takahashi T., Takahashi Y., Nio M. Remodeling of the alveolar structure in the paraguat lung of humans: a morphometric study. *Hum. Pathol.* 1994; 25: 702.

13. *Snow R., Davies P., Pontoppidan H. et al.* Pulmonary vascular remodeling in adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 126: 887.
14. *Homma S., Jones R., Gvist I. et al.* Pulmonary vascular lesions in the adult, respiratory distress syndrome caused by inhalation of zinc chloride smoke: a morphometric study. *Hum. Pathol.* 1992; 23: 45.
15. *Nash J.R.G., McLaughlin P.J., Hoyle C., Roberts D.* Immunolocalization of tumor necrosis factor α in lung tissue from patients dying with adult respiratory distress syndrome. *Histopathology* 1991; 19: 395.
16. *Kogan E.A., Dengin V.V., Jagues G. et al.* Idiopathic fibrosing alveolitis (IFA) as a background for the lung cancer development. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (suppl. 38): 479, P 3019.
17. *Greene R.* Adult respiratory distress syndrome: acute alveolar damage. *Radiology* 1987; 163: 57.
18. *Suchyta M.R., Clemmer T.P., Elliott C.G. et al.* The adult respiratory distress syndrome; a report of survival and modifying factors. *Chest* 1992; 101: 1074.
19. American Thoracic Society / European Respiratory Society. The international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 277–304.
20. *Travis W.D., Colby T.V., Koss M.N., et al.* Non neoplastic disorders of the lower respiratory tract. In: West King D., ed. *Atlas of non tumor pathology*. Washington D.C.: American Registry of Pathology and Armed Forces, Institute of Pathology; 2002. 68–69.
21. *Ambrosini V., Cancellieri A., Chilosi M. et al.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 821–826.
22. *Panos R.J., Mortenson R.L., Niccoli S.A., King T.E.* Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: cause and assessment. *Am. J. Med.* 1990; 4: 396–404.
23. *Dallari R., Foglia M., Paci M., Cavazza A.* Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 792.

Поступила 17.05.05
© Черняев А.Л., Самсонова М.В., 2005
УДК 616.235-091/092

Lassamed

Москва, ул. М. Трубецкая, д.8 (здание ММА им. Сеченова), левое крыло, эт.12
Тел./факс: (095) 956-26-88; E-mail: sales@lassamed.com, www.lassamed.ru

НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРИБОРОВ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Спирометры
Пикфлоуметры
Газоанализаторы

- Ручные и портативные
- Модели для детей и взрослых
- Простые в эксплуатации
- Отображают все основные показатели до и после приема бронходилататоров
- Оснащены турбинным датчиком, не требующим калибровки
- Возможность сохранения и архивации данных на ПК
- Доступные цены



Micro Medical Limited
PO Box 6, Rochester, Kent, ME1 2AZ, UK
www.micromedical.co.uk

Micro
Medical

С.Н.Авдеев, З.С.Эттеева, Н.А.Вознесенский, Н.Н.Мещерякова, А.Г.Чучалин

Симбикорт у больных со стероидо-зависимой бронхиальной астмой: возможность снижения дозы системных стероидов

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

S.N.Avdeev, Z.S.Etteeva, N.A.Voznesensky, N.N.Mesheriakova, A.G.Chuchalin

Symbicort in steroid-dependent asthma: reduction of oral steroids requirements

Summary

Objective: to study the ability of inhaled Symbicort to reduce daily oral steroids (OS) requirements in patients with severe steroid-dependent asthma. **Methods:** 16 patients with severe steroid-dependent asthma were included into the study (5 males, 11 females, mean age 53 ± 8 years, mean dose of OS 10.9 ± 5.2 mg / day, mean OS treatment duration 9.3 ± 4.1 years, mean FEV₁ $59.3 \pm 15.1\%$). All patients received Symbicort administered by means of a multidose powder inhaler 4.5 / 160 mkg 2 inhalations twice daily, every 2 weeks patients underwent controlled OS reduction on the basis of predetermined asthma stability criteria.

Results: OS was eliminated or reduced in 14 patients (87.5 %), the OS dose was reduced to 3.3 ± 6.8 mg / day ($p < 0.001$). At the end of 12 weeks of Symbicort therapy FEV₁ and FVC increased by 18.6 % and 8.9 %, respectively. Daytime and nighttime asthma symptom severity scores improved in average by 1 point ($p < 0.001$). The number of inhalations of short-acting β_2 -agonists reduced from 3.4 ± 1.7 to 1.5 ± 1.3 puffs / day ($p < 0.001$). Statistically and clinically significant improvements were seen in all 4 domains of quality of life scores (AQLQ) ($p < 0.001$). The level of NO_{ex} reduced significantly from 18.6 ± 11.4 ppb at baseline to 7.9 ± 2.8 ppb after 12 weeks ($p = 0.001$). The side effects of OS were reduced to the end of study.

Conclusion: in patients with severe steroid-dependent asthma therapy with Symbicort allows to eliminate or reduce OS therapy with improved lung function, improved daytime and nighttime asthma symptoms, improved asthma-specific quality of life, reduction of short-acting β_2 -agonists use and reduction of side effects of OS.

Резюме

Цель исследования — изучение возможности снижения дозы системных глюкокортикостероидов (сГКС) на фоне приема Симбикорта у больных со стероидо-зависимой бронхиальной астмой (БА).

Методы. В исследование были включены 16 больных со стероидо-зависимой БА (5 мужчин и 11 женщин, средний возраст — 53 ± 8 лет, средняя доза сГКС — $10,9 \pm 5,2$ мг / сут., средний срок приема сГКС — $9,3 \pm 4,1$ лет, ОФВ₁ — $59,3 \pm 15,1$ %). В течение 12 нед. больные получали Симбикорт в дозе 4,5 / 160 мкг 2 ингаляции 2 раза / сут., каждые 2 нед. проводилось ступенчатое уменьшение дозы сГКС.

Результаты. На фоне Симбикорта уменьшение дозы или полная отмена сГКС было достигнуто у 14 (87,5 %) больных, доза сГКС снизилась до $3,3 \pm 6,8$ мг / сут. ($p < 0,001$). Средний прирост данных показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ к концу 12 нед. терапии составил 18,6 и 8,9 % соответственно. Выраженность дневных и ночных симптомов уменьшилась в среднем на 1 балл ($p < 0,001$). Число ингаляций β_2 -агонистов уменьшилось от $3,4 \pm 1,7$ до $1,5 \pm 1,3$ раз / сут. ($p < 0,001$). Отмечено значительное клинически значимое улучшение общего качества жизни у больных БА (опросник AQLQ): прирост во всех доменах около 2,0 баллов ($p < 0,001$). Уровень NO_{ex} значительно уменьшился: исходно — $18,6 \pm 11,4$ ppb, через 12 нед. — $7,9 \pm 2,8$ ppb ($p = 0,001$). К концу исследования наблюдалось значительное уменьшение выраженности "стероидных" осложнений.

Выводы. У больных со стероидо-зависимой БА терапия Симбикортом приводит к полной отмене или значительному снижению дозы сГКС, что сопровождается улучшением показателей ФВД, дневных и ночных симптомов, качества жизни, снижением потребности в β_2 -агонистах и уменьшению выраженности "стероидных" осложнений.

Введение

В настоящее время доказано, что в патогенезе бронхиальной астмы (БА) основное место занимает процесс воспаления слизистых бронхов, и БА рассматривается как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей [1]. Глюкокортикостероиды (ГКС) являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами, используемыми в терапии БА. Основную роль при длительном лечении БА играют ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), которые по сравнению с системными глюкокортикостероидами (сГКС) имеют более безопасный клинический профиль, т.е. при сравнимой высокой клинической эффективности обладают значительно меньшим числом побочных эффектов [2]. По мне-

нию ведущих экспертов, внедрение иГКС в клиническую практику стало революционным событием в терапии БА [2], и согласно национальным и международным согласительным документам иГКС являются препаратами первой линии при всех формах хронической персистирующей БА [1, 3–5].

Однако около 4–5 % всех больных БА плохо "отвечают" на терапию иГКС, и контроль БА у них достигается только при использовании сГКС [6]. Несмотря на то что сГКС являются высокоэффективными противовоспалительными препаратами, риск развития тяжелых, инвалидизирующих осложнений очень высок, поэтому всегда надо стремиться к полной отмене или максимально возможному сни-

жению дозы сГКС [7]. Для уменьшения дозы сГКС было предложено использование "стероидо-сберегающих" препаратов, к числу которых относятся метотрексат, циклоспорин, соли золота, внутривенный иммуноглобулин, колхицин, дапсон [8]. Однако эффективность данных препаратов в плане снижения дозы сГКС не очень велика, а риск развития новых побочных эффектов, связанных с их приемом, довольно высок [9–14]. Недавно проведенные исследования показали, что современные иГКС (будесонид, флутиказона пропионат, мометазона фураат) в высоких дозах позволяют значительно снизить дозы сГКС у больных с тяжелой стероидо-зависимой БА [15–18]. Данные иГКС характеризуются низкой оральной биодоступностью и высокими топической активностью, липофильностью и афинностью к ГКС-рецепторам [2].

Крупные хорошо спланированные рандомизированные исследования доказали, что добавление β_2 -агонистов длительного действия (БАДД) к иГКС у больных с персистирующей БА любой степени тяжести является более эффективной схемой терапии по сравнению с увеличением дозы иГКС, и такая комбинация является новым "золотым стандартом" терапии БА [19, 20]. Научное обоснование комбинации иГКС и БАДД вытекает из комплементарных эффектов препаратов: иГКС повышают экспрессию гена β_2 -рецептора и уменьшают потенциал для развития его десенситизации, в то время как β_2 -агонисты активируют неактивные ГКС-рецепторы, делая их более чувствительными для стероидо-зависимой активации [21]. Высокая эффективность при БА комбинированной терапии иГКС / БАДД послужили предпосылкой к созданию фиксированных комбинаций препаратов.

Целью настоящего исследования явилось изучение возможности снижения дозы сГКС на фоне приема комбинированного препарата Симбикорт Турбухалер у больных с тяжелой стероидо-зависимой БА.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование были включены больные со стероидо-зависимой БА (диагноз БА подтвержден данными анамнеза, клинической картины и функциональными методами диагностики [1]).

Все пациенты отвечали следующим критериям:

- возраст — 18–65 лет;
- длительность заболевания — более 2 лет;
- потребность в приеме β_2 -агонистов короткого действия (БАКД) — ежедневная;
- объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) < 80 % от должных величин (после приема БАКД);
- прирост ОФВ₁ на БАКД (сальбутамол 400 мкг через спейсер) > 12 %;

- прием сГКС в дозе более 2,5 мг / сут. (в пересчете на преднизолон) — более 6 мес.

Из исследования исключались следующие больные:

- госпитализированные в стационар менее чем за 30 дней до начала исследования;
- использовавшие инъекционные и назальные ГКС, БАДД, кромоны, метотрексат, циклоспорин, препараты золота;
- с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), застойной сердечной недостаточностью, раком легкого, тромбоэмболией ветвей легочной артерии;
- не способные правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД) и правильно использовать порошковые ингаляторы (Турбухалер);
- принимающие участие в других исследованиях.

Во время исследования разрешалось использование:

- β_2 -агонистов короткого действия;
- антихолинергических препаратов;
- теофиллинов;
- коротких курсов антибиотикотерапии (при подозрении на бактериальную инфекцию).

Дизайн исследования

Исследование имело проспективный, открытый, несравнительный дизайн, общую продолжительность 14 нед. и состояло из 2 периодов:

- 1) вводного (*run-in*) длительностью 2 нед.;
- 2) терапии — 12 нед.

Во время вводного периода, необходимого для первичной оценки больных и подтверждения их комплайенса к уже проводимой терапии, пациенты принимали привычные дозы сГКС и иГКС. Затем на протяжении последующих 12 нед. (периода терапии) больные получали ингаляционный Симбикорт Турбухалер в дозе 4,5 / 160 мкг 2 ингаляции 2 раза в сут. Во 2-м периоде исследования больные прекращали принимать иГКС, которые назначались до начала исследования.

Снижение дозы сГКС проводилось во 2-м периоде исследования каждые 2 нед. по следующей схеме:

- при дозе сГКС > 10 мг / сут. (в пересчете на преднизолон) — на 5 мг / сут.;
- при дозе сГКС ≤ 10 мг / сут. — на 2,5 мг / сут.

Ступенчатое уменьшение дозы сГКС проводилось каждые 2 нед. при соблюдении следующих условий:

- ПСВ — ± 20 % от исходного уровня;
- прием БАКД — не более 4 добавочных вдохов от исходного уровня;
- стабильные значения дневных и ночных симптомов заболевания по дневнику самоконтроля;
- отсутствие необходимости повышения дозы сГКС в предшествующие 7 дней.

Если одно из 4 условий не выполнялось, больные продолжали получать те же дозы сГКС.

Визиты больных осуществлялись каждые 4 нед. в течение периода терапии. Во время каждого визита проводились: клиническая оценка больных, контроль ведения больными учета дневных и ночных симптомов заболевания и мониторингирования ими пиковой скорости выдоха (ПСВ), учет потребности больных в ингаляциях БАКД, исследование ФВД, оценка уровня оксида азота выдыхаемого воздуха (NO_{ex}) и цитологического состава индуцированной мокроты, оценка качества жизни и осложнений терапии.

Измерения

Клиническое исследование на визитах больных включало оценку одышки по шкале Борга (от 0 — "нет одышки", до 10 баллов — "максимальная одышка") [22], частоты дыхательных движений (ЧДД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД).

Пациенты ежедневно самостоятельно оценивали свои дневные и ночные симптомы, потребность в ингаляции БАКД и пиковую скорость выдоха (ПСВ) с помощью пик-флоуметра 2 р. / сут. Эти сведения вносились в дневники самоконтроля. Ежедневная оценка больными дневных и ночных симптомов БА проводилась по 4-балльной шкале: 0 — нет жалоб; 1 — легкие симптомы: заметные, но не нарушающие нормальной жизнедеятельности и не требующие ингаляции БАКД; 2 — умеренные симптомы: нарушающие нормальную жизнедеятельность и требующие ингаляции БАКД; 3 — тяжелые симптомы: значительно нарушающие нормальную жизнедеятельность.

Оценка функции внешнего дыхания проводилась путем анализа кривой "поток—объем" на компьютерном спироанализаторе *Flowscreen* ("Erich Jaeger", Германия). При измерениях больной находился в положении сидя и использовал носовой зажим. При анализе спирометрии учитывались следующие показатели: объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ_1), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), максимальный средне-эспираторный поток ($\text{МОС}_{25-75\%}$). Оценка полученных результатов проводилась при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского Сообщества стали и угля [23]. Также во время каждого визита оценивалось насыщение крови кислородом (SpO_2) с помощью пульс-оксиметра *OxyShuttle* ("Sensor Medics", США).

Исследование оксида азота в выдыхаемом воздухе (NO_{ex}) проводили хемилюминесцентным анализатором *Logan Research 2149* (Великобритания) согласно рекомендациям Американского торакального пульмонологического общества (ATS) [24]. Пациент находился в покое в положении сидя. Для измерения выдыхаемого оксида пациент после максимального вдоха производил 1 выдох с постоянной скоростью (10–15 л / мин), ориентируясь на показания устройства обратной связи. Ограничитель потока создавал небольшое (5–20 см вод. ст.) положительное давле-

ние, при этом мягкое небо закрывало вход в носоглотку. Воздух для анализа забирался через Т-образно подсоединенную трубку. Уровень выдыхаемого NO измерялся в фазе плато, следующей за начальным пиком и совпадающей по времени с максимумом углекислого газа при одновременном измерении.

Для оценки цитологического состава мокроты использовался метод индуцированной мокроты [25]. Перед началом процедуры пациенту проводилась ингаляция сальбутамолом в дозе 200 мкг с помощью дозированного аэрозольного ингалятора со спейсером. Затем пациент с помощью ультразвукового небулайзера последовательно ингалировал гипертонические солевые растворы (3-, 4- и 5%-ные), каждый сеанс ингаляции длился 7 мин. При получении удовлетворительного образца мокроты процедуру прекращали. До и после каждого сеанса ингаляции проводилась оценка показателя ОФВ_1 . При снижении ОФВ_1 на 20 % и более или при появлении респираторных симптомов (удушья, свистящего дыхания) ингаляцию прекращали.

Оценка качества жизни (КЖ) больных в начале и в конце периода терапии проводилась с помощью русскоязычной версии астма-специфического опросника *Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)*. Критериями оценки качества жизни являлись следующие показатели: активность, симптомы, эмоции, окружающая среда, также оценивалось общее качество жизни [26].

Оценка осложнений проводилась во время каждого визита больных. Особое внимание уделялось таким осложнениям, как лунообразное лицо, васкулопатия, мышечно-скелетные боли, кандидоз полости рта и др. Также оценивались изменения общего и биохимического анализов крови, ЭКГ.

Статистический анализ

Все численные данные представлены как *mean* $\pm$ *SD* или *median* (25–75 %) (при ненормальном распределении). Достоверность различий одноименных показателей определялась с помощью теста *ANOVA*. Для оценки различий показателей по сравнению с исходными данными были использованы парный *t*-критерий *Student* и непараметрический тест *Wilcoxon* (при ненормальном распределении). Достоверность качественных различий вычислялась с помощью *Fisher's exact test*. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов была проведена с помощью пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Release 6.0, "StatSoft Inc."*.

Результаты

Характеристика больных

В исследование были включены 16 больных со стероидо-зависимой БА. Основные исходные демографические и функциональные показатели пациентов

Таблица 1
Общая характеристика больных БА

Показатели	Mean $\pm$ SD	Range
Возраст, лет	52,5 $\pm$ 7,7	38–64
Пол: м / ж	5 / 11	–
Рост, см	165,9 $\pm$ 5,5	158–177
Вес, кг	76,6 $\pm$ 12,8	49–96
BMI, кг / м ²	28,6 $\pm$ 4,9	20–35
Длительность заболевания, лет	15,2 $\pm$ 6,7	2–31
Число обострений / год	3,8 $\pm$ 1,6	1–7
Курильщики, п (%)	5,0 (31 %)	–
Стаж курения, пачко-лет (у курильщиков)	5,0 $\pm$ 4,1	2–11
Системные ГКС, исходная доза, мг / сут.	10,9 $\pm$ 5,2	5–20
Системные ГКС, длительность приема, лет	9,3 $\pm$ 4,1	2–16
Сопутствующие заболевания	ГБ – 5 ИБС – 4 ЯБ – 5 СД – 3 ХХ – 2	– – – – –
Терапия		
Ингаляционные β_2 -агонисты	16 (100 %)	–
Ингаляционные стероиды	15 (94 %)	–
Ингаляционный ипратропиум	5 (31 %)	–
Теofilлины	8 (50 %)	–

Примечание: BMI — индекс массы тела; ГКС — глюкокортикостероиды; ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЯБ — язвенная болезнь желудка; СД — сахарный диабет; ХХ — хронический холецистит.

представлены в табл. 1 и 2. Все больные, включенные в исследование, отвечали критериям тяжелой БА (ступень IV по GINA, 2002 [1]). У большинства больных длительность заболевания БА составляла более

15 лет. Средняя доза сГКС на момент включения больных в исследование составляла $10,9 \pm 5,2$ мг / сут. (в перерасчете на преднизолон), средний срок приема сГКС — $9,3 \pm 4,1$ лет. Кроме того, 87,5 % больных БА до начала исследования использовали иГКС (будесонид, беклометазона дипропионат (БДП), флутиказона пропионат) в средних дозах 791 ± 463 мг / сут. (в перерасчете на БДП).

Все больные завершили исследование, ни один больной не закончил его преждевременно по причине развития серьезных побочных эффектов и из-за развития тяжелого обострения БА.

Клиническая эффективность

На фоне приема ингаляционного Симбикорта уменьшение дозы или полная отмена сГКС были достигнуты у 14 (87,5 %) больных. При этом полной отмены сГКС удалось добиться у 12 (75 %) пациентов, снижение дозы сГКС было достигнуто у 1 больного на 25 %, и еще у 1 — на 75 %. В целом, к концу исследования доза сГКС снизилась до $3,3 \pm 6,8$ мг / сут. (медиана: 0; 25–75 %: 0–1,3 мг / сут.) ($p < 0,001$). Динамика уменьшения дозы сГКС представлена на рис. 1.

Изменения параметров ФВД больных БА на фоне приема Симбикорта представлены в табл. 2. Отмечено улучшение показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ и МОС_{25–75} %. (все изменения статистически достоверны). Средний прирост данных показателей ФВД к концу 12-й нед. терапии составил 18,6; 8,9 и 58,4 % соответственно.

Значительную положительную динамику также претерпели показатели ПСВ в утреннее и вечернее

Таблица 2
Клинические и функциональные показатели больных БА

Показатели	H ₀	H ₄	H ₈	H ₁₂
ЧДД, мин ⁻¹	22,1 $\pm$ 1,7	21,4 $\pm$ 1,5	21,5 $\pm$ 0,9	20,9 $\pm$ 1,3
<i>p</i> *		0,180	0,548	0,062
ЧСС, мин ⁻¹	78,9 $\pm$ 3,7	78,9 $\pm$ 3,2	79,3 $\pm$ 2,4	77,5 $\pm$ 3,7
<i>p</i>		0,906	0,534	0,488
Диспноэ (Borg), баллы	5,3 $\pm$ 1,4	4,6 $\pm$ 1,5	3,6 $\pm$ 1,1	3,2 $\pm$ 1,0
<i>p</i>		< 0,001	< 0,001	< 0,001
ОФВ ₁ , л	1,77 $\pm$ 0,49	1,89 $\pm$ 0,43	2,10 $\pm$ 0,38	2,38 $\pm$ 0,51
<i>p</i>		0,209	0,013	0,002
ОФВ ₁ , %	59,3 $\pm$ 15,1	66,6 $\pm$ 13,7	75,2 $\pm$ 14,5	82,8 $\pm$ 13,1
<i>p</i>		0,067	< 0,001	< 0,001
ФЖЕЛ, л	2,92 $\pm$ 2,74	2,95 $\pm$ 0,60	3,18 $\pm$ 0,55	3,33 $\pm$ 0,51
<i>p</i>		0,896	0,149	0,061
ФЖЕЛ, %	83,1 $\pm$ 21,3	86,5 $\pm$ 11,4	92,0 $\pm$ 10,2	98,9 $\pm$ 11,3
<i>p</i>		0,535	0,066	0,003
МОС _{25–75} %, л / мин	0,89 $\pm$ 0,29	1,00 $\pm$ 0,42	1,41 $\pm$ 0,51	1,53 $\pm$ 0,54
<i>p</i>		0,223	< 0,001	< 0,001
МОС _{25–75} %, %	26,6 $\pm$ 8,2	29,8 $\pm$ 12,5	42,8 $\pm$ 16,9	46,8 $\pm$ 15,7
<i>p</i>		0,258	0,001	< 0,001
SpO ₂ , %	94,2 $\pm$ 1,5	95,3 $\pm$ 1,5	95,5 $\pm$ 1,1	96,1 $\pm$ 1,1
<i>p</i>		0,006	< 0,001	< 0,001

Примечание: * — представлены различия по сравнению с исходными данными.

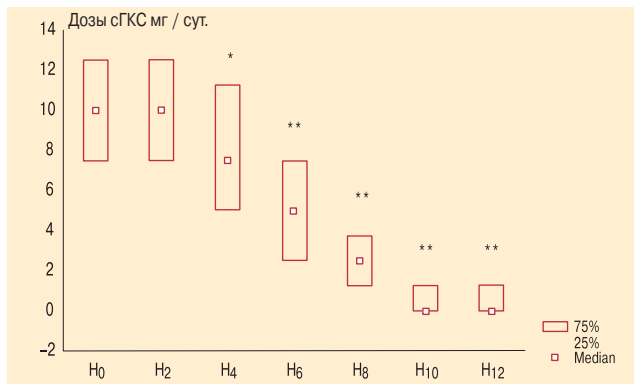


Рис. 1. Динамика дозы сГКС в ходе исследования (дозы в перерасчете на преднизолон). Данные представлены как *median* (25–75 %): H₀, H₂... — нед. терапии; * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$

время ($p < 0,01$). Наилучшие показатели ПСВ достигались к 6-й нед. терапии и с этого времени практически не менялись (рис. 2).

По данным дневников самоконтроля у больных наблюдалось достоверное улучшение дневных и ночных симптомов (рис. 3). В среднем к концу 12-й недели исследования выраженность дневных и ночных симптомов уменьшилась на 1 балл ($p < 0,001$). Отмечено также клинически значимое уменьшение одышки, оцененной по шкале Борга, — к концу исследования выраженность одышки снизилась приблизительно на 2,1 балла ($p < 0,001$) (табл. 2).

Число ингаляций БАКД также значительно уменьшилось в период исследования. Среднее число ингаляций БАКД составляло (раз /сут.): перед началом исследования — $3,4 \pm 1,7$, через 4 нед. — $2,3 \pm$

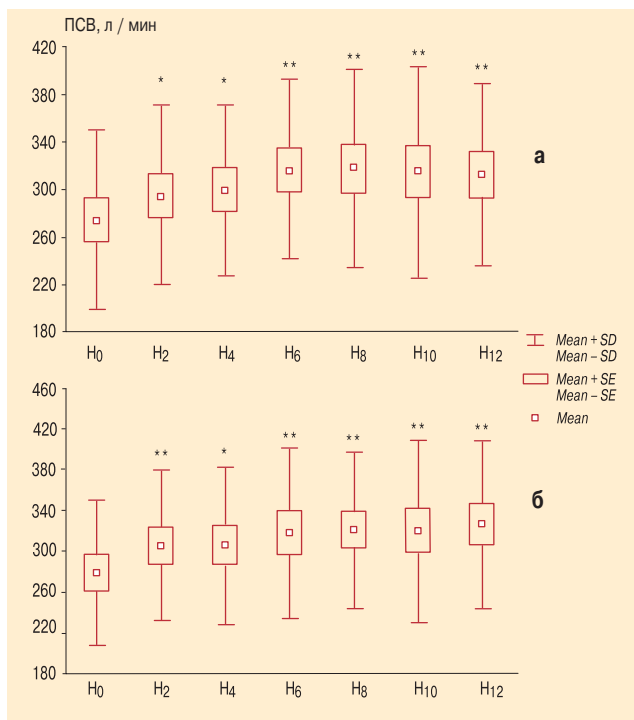


Рис. 2. Динамика утренней (а) и вечернего (б) ПСВ в ходе исследования:

H₀, H₂... — нед. терапии; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$

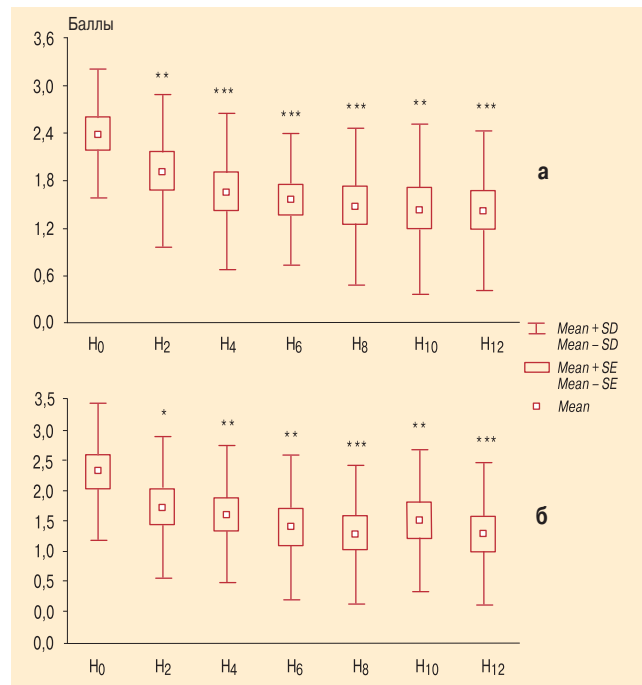


Рис. 3. Динамика дневных (а) и ночных (б) симптомов БА в ходе исследования:

H₀, H₂... — нед. терапии; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$

1,3 ($p = 0,004$), через 8 нед. — $1,8 \pm 1,2$ ($p = 0,002$), через 12 нед. — $1,5 \pm 1,3$ ($p < 0,001$).

Со стороны показателей ЧСС и ЧДД клинически и статистически значимых изменений отмечено не было, наблюдалось небольшое, но достоверное повышение SpO₂ (табл. 2). Влияние терапии на качество жизни больных

К концу периода исследования было отмечено значительное, клинически значимое (т. е. изменение более чем на 0,5 балла) улучшение общего КЖ у больных БА, оцененного с помощью опросника AQLQ: прирост данного показателя составил около 2,0 баллов ($p < 0,001$) (рис. 4). Кроме того, наблюдались достоверные и клинически значимые улучшения всех 4 доменов КЖ, таких как активность, симп-

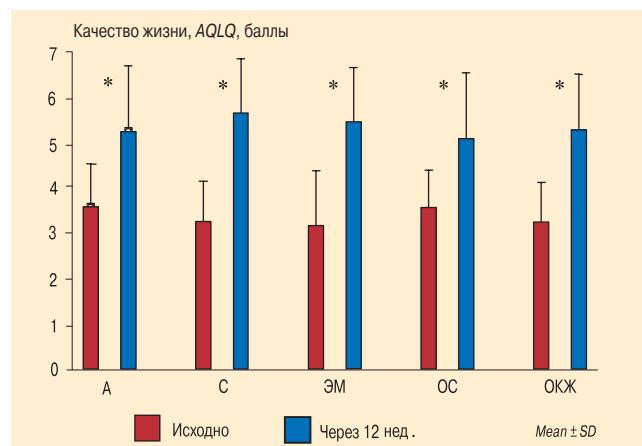


Рис. 4. Изменения со стороны качества жизни во время терапии Симбиортом:

ОКЖ — общее качество жизни; А — активность; С — симптомы; Э — эмоции; ОС — окружающая среда; * — $p < 0,001$

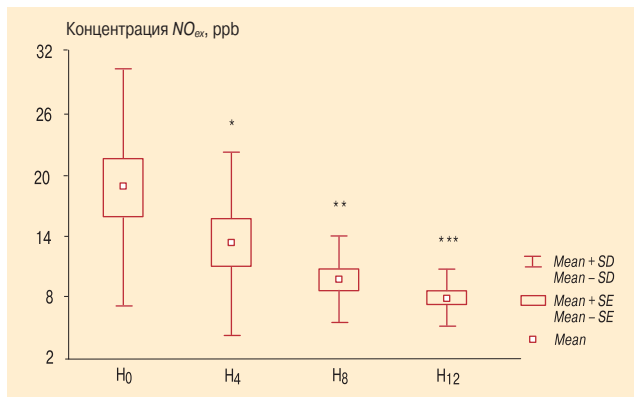


Рис. 5. Динамика концентрации NO_{ex} в ходе исследования: H₀, H₄... — нед. терапии; * — $p = 0,026$; ** — $p = 0,003$; *** — $p = 0,001$

томы, эмоции, окружающая среда: прирост на 1,7; 2,4; 2,3 и 1,5 балла соответственно (для всех изменений: $p < 0,001$) (рис. 4).

Изменения маркеров воспаления

Во время терапии Симбикортом отмечена положительная динамика со стороны маркеров воспаления дыхательных путей. Показатель NO_{ex} к 12 нед. терапии уменьшился приблизительно в 2 раза ($p = 0,001$) (рис. 5). Кроме того, к концу исследования наблюдалось небольшое, но статистически значимое снижение эозинофилов индуцированной мокроты — от $1,6 \pm 1,4$ до $0,4 \pm 0,8$ % ($p = 0,002$), и эозинофилов крови — от $1,4 \pm 1,3$ до $0,4 \pm 0,5$ % ($p = 0,005$).

Безопасность

В ходе исследования обострение БА наблюдалось лишь у одного больного, на 3-й нед. приема Симбикорта. Данное обострение было предположитель-

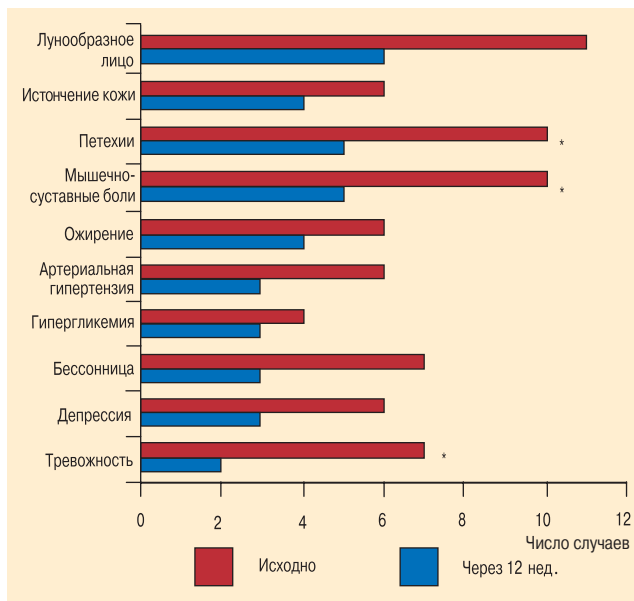


Рис. 6. Побочные эффекты терапии сГКС до и после терапии Симбикортом: * — $p < 0,05$

но связано с вирусной инфекцией и потребовало повышения дозы сГКС в течение 6 дней. В дальнейшем больной продолжил участие в исследовании. Ни один из участников исследования по какой-либо причине не был госпитализирован в стационар.

В начале исследования побочные эффекты, связанные с приемом сГКС, были отмечены у 15 больных (93,8 %). Наиболее частыми "стероидными" осложнениями были: лунообразное лицо (68,8 %), петехии (62,5 %), мышечно-суставные боли (62,5 %), бессонница (43,8 %), тревожность (43,8 %). К концу 12-й нед. периода исследования наблюдалось значительное уменьшение выраженности данных осложнений (рис. 6). Число таких побочных эффектов, как петехии и мышечно-суставные боли, сократилось приблизительно в 2 раза.

Среди побочных эффектов, возможно связанных с приемом Симбикорта, необходимо отметить проходящую дисфонию (у 1 больного) и кандидоз полости рта (у 2 больных). Других серьезных побочных эффектов в ходе исследования отмечено не было.

На фоне приема Симбикорта и снижения дозы сГКС не было отмечено значимых изменений показателей общего и биохимического анализов крови и параметров ЭКГ.

Обсуждение

Наше исследование показало, что Симбикорт Турбухалер в дозе 4,5 / 160 мкг 2 ингаляции 2 раза в сут. является эффективным "стероидо-сберегающим" препаратом для терапии больных со стероидо-зависимой БА. Данная терапия позволила добиться полной отмены или снижения дозы сГКС у 87,5 % больных со стероидо-зависимой БА. Кроме того, вместе со значительным уменьшением дозы сГКС у больных БА наблюдались улучшение функциональных показателей, дневных и ночных симптомов, качества жизни и снижение потребности в ингаляциях БАКД. Терапия Симбикортом привела к уменьшению уровня маркеров воспаления дыхательных путей и выраженности "стероидных" осложнений.

Полученные нами результаты о возможности полной отмены сГКС в 75 % на фоне приема Симбикорта схожи с данными исследований по эффективности применения иГКС у больных со стероидо-зависимой БА [16–18]. В исследовании *Nelson et al.* терапия ингаляционным будесонидом в дозах 800 и 1 600 мкг / сут. в течение 20 нед. привела к полной отмене сГКС у 68 и 64 % больных БА соответственно [16]. *О.Суточкина* также показала возможность прекращения приема сГКС у 50 % больных БА на фоне терапии ингаляционным будесонидом в дозе 800 мкг / сут. в течение 12 нед. [27]. При использовании флутиказона пропионата в виде порошкового ингалятора в дозах 1 000 и 2 000 мкг / сут. в течение 16 нед. полное прекращение приема сГКС может быть достигнуто у 75 и 89 % больных соответственно [17]. В исследовании *Fish et al.*, посвященном изучению

Простой способ надежного контроля бронхиальной астмы Простой, потому что:



- Один ингалятор вместо двух
- Контроль над астмой достигается на меньших дозах стероидов
- Турбухалер
- Быстрое облегчение симптомов
- Гарантированный прием базисной терапии и ГКС
- Гибкое дозирование
- Возможность однократного приема



СИМБИКОРТ®
будесонид/формотерол
ТУРБУХАЛЕР®

ОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Симбиорт® Турбухалер®
Порошок для ингаляций
180/4,5 мг / доза, 80/4,5 мг / доза

СОСТАВ: Каждая дозированная доза (доза, выходящая из мундштука) содержит активные компоненты: будесонид 180 мкг/дозу и формотерол фумарат дигидрат 4,5 мкг/дозу. Дополнительные ингредиенты: моногидрат лактозы.

Симбиорт Турбухалер 180/4,5 мкг/дозу ингаляции доставляет такое же количество будесонида и формотерола, как и соответствующая монотерапия в Турбухалере, т.е. будесонид 200 мкг/дозу ингаляции (оптимальная доза) и формотерол 6 мкг/дозу ингаляции (оптимальная доза), соответствующая доза формотерола указана на этикетке как 4,5 мкг/дозу ингаляции (дополненная доза).

ПОКАЗАНИЯ: Бронхиальная астма. Симбиорт Турбухалер показан для терапии бронхиальной астмы в тех случаях, когда клинически обосновано использование комбинации препаратов (ингаляционный кортикостероид и β_2 -агонист длительного действия), в частности: пациентам, состояние которых недостаточно контролируется приемом ингаляционных кортикостероидов и ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия, используемых в качестве препаратов неотложной помощи "по необходимости" в таких случаях, состояние которых уже адекватно контролируется ингаляционными кортикостероидами и β_2 -агонистами длительного действия.

ДОЗЫ. Симбиорт Турбухалер у пациентов с легкой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) < 50% от расчетного нормального уровня) и с повторными обострениями в течение, которые имеют выраженные симптомы заболевания, при недостаточной эффективности терапии бронходилататорами длительного действия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: Бронхиальная астма.

Взрослые и подростки (12 лет и старше): Симбиорт Турбухалер 80/4,5 мг / доза и 180/4,5 мг / доза: 1-2 ингаляции два раза в день. После достижения оптимального контроля симптомов бронхиальной астмы на фоне приема препарата два раза в день, возможно снижение дозы до наименьшей эффективной, вплоть до приема один раз в день.

Дети старше 6 лет: Симбиорт Турбухалер 80/4,5 мг / доза: 1-2 ингаляции два раза в день. **ХОБЛ.** Взрослые: 2 ингаляции Симбиорта Турбухалера 180/4,5 мг / доза два раза в день.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Так как Симбиорт Турбухалер содержит будесонид и формотерол, можно ожидать такие же побочные эффекты, которые стимулирует в случае использования этих препаратов в отдельности. На фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются тахикардия, фармакологическое сходство для β_2 -агонистов: нежелательные побочные явления, как тремор и учащенное сердцебиение. Эти симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней лечения.

ФОРМА ВЫПУСКА: Турбухалер, ингалятор сухого порошка, содержащий 60 доз препарата, упакован в картонную коробку.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению.

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании:



119021 Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, корп. 2-5. Тел.: (095) 799 56 99

эффективности нового иГКС — мометазона фууроата, полная отмена сГКС достигнута у 40 и 37 % больных со стероидо-зависимой БА, принимавших мометазона фууроат в дозах 800 и 1 600 мкг / сут. на протяжении 12 нед. [18]. Необходимо отметить, что во всех приведенных выше работах проводилось ступенчатое уменьшение дозы сГКС по определенной схеме, обычно с интервалами 2 нед. Нельзя исключить, что у ряда больных при использовании регулярного мониторинга и четкого плана терапии прекращение сГКС может быть достигнуто даже без использования схем "стероидо-сберегающих" препаратов, о чем говорят данные, полученные в плацебо-контролируемых исследованиях: в исследовании *Noonan et al.* в группе плацебо отмена сГКС была достигнута у 3 % больных БА [15]; в работе *Nelson et al.* — у 9 % больных БА [17]; и в другом исследовании *Nelson et al.* — у 27 % больных БА [16]. Тем не менее доля больных, прекративших прием сГКС на фоне плацебо, всегда была намного меньше доли больных в группах, получавших режимы "стероидо-сберегающих" препаратов.

Очень важно подчеркнуть, что снижение дозы сГКС больных, включенных в наше исследование, не сопровождалось ухудшением контроля БА. Практически все параметры, используемые в современных схемах контроля БА [1, 28], претерпели положительные изменения. К концу исследования был отмечен средний прирост: ОФВ₁ — на 18,6 %, ФЖЕЛ — на 8,9 %, МОС_{25–75%} — на 58,4 %, ПСВ — на 13,8 % (утреннего) и на 17,2 % (вечернего). Возможно, что отчасти такая положительная динамика показателей ФВД может быть связана не только с противовоспалительным эффектом Симбикорта, но с его бронхолитическим действием (благодаря БАДД формотеролу). Но подобное улучшение функциональных показателей было отмечено и в других работах, например, в исследовании *Nelson et al.*, на фоне приема будесонида 1 600 мкг / сут. наблюдалось повышение утреннего ПСВ на 16 % и ОФВ₁ — на 25 % [16], что подтверждает роль противовоспалительного эффекта иГКС в приросте показателей ФВД. Об улучшении контроля БА у наших больных также свидетельствуют положительные изменения со стороны дневных и ночных симптомов, а также снижение потребности в использовании БАКД более чем в 2 раза.

Важным методом изучения эффективности терапии у больных является такой инструмент, как оценка качества жизни, т. к. данный показатель отражает степень адаптации больного к болезни и возможность выполнения им своих привычных функций [29]. В нашем исследовании в качестве метода оценки КЖ мы выбрали специфический опросник *AQLQ*, который был специально разработан и адаптирован для больных БА [26, 30]. Как и ожидалось, перед началом исследования больные со стероидо-зависимой БА имели выраженные нарушения КЖ, которые сравнимы с данными, полученными у пациентов с тяжелой стероидо-зависимой БА в исследовании ИКАР [31]. На фоне терапии Симбикортом к концу

исследования наблюдалось значительное улучшение общего КЖ, а также всех доменов КЖ (активность, симптомы, эмоции, окружающая среда). При этом все изменения были не только статистически достоверны, но и клинически значимы — в среднем прирост показателей составил около 2,0 баллов (изменения КЖ по шкале *AQLQ* считаются клинически значимыми при изменениях более 0,5 балла).

Значительный интерес представляют данные о динамике уровней маркеров воспаления дыхательных путей во время снижения дозы сГКС на фоне схем "стероидо-сберегающих" препаратов. К сожалению, за редким исключением, в большинстве известных исследований эти маркеры вообще не оценивались. Только в работе *О.Сутчиной* представлены данные о том, что на фоне терапии будесонидом 800 мкг / сут. и уменьшения дозы сГКС наблюдалось снижение доли эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже на 37,5 % [27]. В качестве маркеров воспаления дыхательных путей мы выбрали уровень NO_{ex} и число эозинофилов в индуцированной мокроте, оценка данных маркеров используется в новых алгоритмах терапии больных БА [32, 33]. Интересно отметить, что, несмотря на прием значительных доз сГКС перед началом исследования, у наших больных было отмечено повышение уровней и NO_{ex}, и эозинофилов в индуцированной мокроте. Однако при терапии Симбикортом, несмотря на одновременное снижение доз сГКС, уровень данных маркеров значительно уменьшился (NO_{ex} снизился в среднем в 2 раза). Полученные результаты подтверждают справедливость положения о том, что в ряде случаев при БА иГКС (в т. ч. и комбинация иГКС / БАДД) позволяют добиться результатов, которые не могут быть достигнуты при терапии сГКС [2].

Терапия Симбикортом хорошо переносилась больными БА. Серьезных побочных эффектов отмечено не было, в ходе исследования наблюдалось лишь одно обострение БА, предположительно связанное с вирусной инфекцией. Более того, т. к. терапия Симбикортом позволила добиться полной отмены или уменьшения дозы сГКС у большинства больных БА, то закономерным результатом нашего исследования явилось значительное уменьшение выраженности осложнений, связанных с приемом сГКС. Близкие результаты были получены в исследовании *Higgenbottam et al.*: терапия будесонидом в дозе 2 мг / сут. через небулайзер в течение 12 нед. позволила существенно снизить число "стероидных" осложнений, а у 21 % больных БА отмечено полное их исчезновение [34].

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало, что у больных с тяжелой стероидо-зависимой БА использование комбинированного препарата Симбикорт Турбухалер позволяет значительно уменьшить дозу сГКС, приводя вместе с тем к улучшению контроля БА и качества жизни, снижению уровня маркеров воспаления дыхательных путей и уменьшению выраженности "стероидных" осложнений.

Литература

- Global strategy for asthma management and prevention NHLBI / WHO Workshop Report: NIH Publication No 02-3659. The 2002 report updated in 2004 is available on www.ginasthma.com.
- Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled cortico-steroids. New developments. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: S1–S53.
- NAEPP (National Asthma Education and Prevention Program) Expert Panel. NAEPP expert panel report: Guidelines for the diagnosis and management of asthma — update on selected topics 2002. Bethesda, Md.: National Institutes of Health, July 2002a. NIH Publication №. 02-5075.
- British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network Guidelines on Asthma. *Thorax* 2003; 58 (suppl. I): i1–i94.
- Lemiere C., Bai T., Balter M. et al, on behalf of the Canadian Adult Consensus Group of the Canadian Thoracic Society. Adult asthma consensus guidelines update 2003. *Can. Respir. J.* 2004; 11(Suppl. A): 9A–18A.
- Leone F.T., Grana J.R., McDermott P., et al. Pharmaceutically-based severity stratification of an asthmatic population. *Respir. Med.* 1999; 93: 788–793.
- Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 149–160.
- Niven A.S., Argyros G. Alternate treatments in asthma. *Chest* 2003; 123:1254–1265.
- Davies H., Olson L., Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; Issue 2: CD000391.
- Evans D.J., Cullian P., Geddes D.M. Cyclosporin as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; Issue 2: CD002993.
- Evans D.J., Cullian P., Geddes D.M. Gold as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; Issue 2: CD002985.
- Landwehr L.P., Jeppson J.D., Katlan M.G., et al. Benefits of high-dose i.v. immunoglobulin in patients with severe steroid-dependent asthma. *Chest* 1998; 114: 1349–1356.
- Dewey A., Dean T., Bara A. et al. Colchicine as an oral corticosteroid sparing agent for asthma. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2003, Issue 3: CD003273.
- Dewey A., Bara A., Dean T., Walters H. Dapsone as an oral corticosteroid sparing agent for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; Issue 4: CD003268.
- Noonan M., Chervinsky P., Busse W.W., et al. Fluticasone propionate reduces oral prednisone use while it improves asthma control and quality of life. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1467–1473.
- Nelson H.S., Bernstein I.L., Fink J. et al. Oral glucocorticosteroid-sparing effect of budesonide administered by Turbuhaler: a double-blind, placebo-controlled study in adults with moderate-to-severe chronic asthma. *Pulmicort Turbuhaler Study Group. Chest* 1998; 113: 1264–1271.
- Nelson H.S., Busse W.W., deBoisblanc B.P. et al. Fluticasone propionate powder: oral corticosteroid-sparing effect and improved lung function and quality of life in patients with severe chronic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 267–275.
- Fish J.E., Karpel J.P., Craig T.J. et al. Inhaled mometasone furoate reduces oral prednisone requirements while improving respiratory function and health-related quality of life in patients with severe persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: 852–860.
- Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Postma D.S. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1405–1411.
- Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *Br. Med. J.* 2000; 320: 1368–1373.
- Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 182–191.
- Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1982; 14: 377–381.
- Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (suppl. 16): 5–40.
- American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 2104–2117.
- Авдеев С.Н., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Применение метода индуцированной мокроты для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей. *Пульмонология* 1998; 2: 81–87.
- Juniper E.F., Guyatt G.H., Epstein R.S. et al. Evaluation of impairment of health-related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992; 47: 76–83.
- Суточкинова О.А., Самсонова М.В., Черняк А.В. и др. Влияние отечественного ингаляционного глюкокортикостероида будесонида на воспаление и гиперреактивность бронхов при длительном лечении бронхиальной астмы. *Тер. арх.* 1996; 68(3): 48–50.
- Bateman E.D., Bousquet J., Braunstein G.L. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 589–595.
- Jones P.W. Interpretation of health status measurements: from clinical trials to routine practice. *Eur. Respir. Rev.* 2002; 12: 83, 87–91.
- Juniper E.F., Guyatt G.H., Ferrie P.J., Griffith L.E. Measuring quality of life in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 832–838.
- Алексеева Я.Г., Лещенко И.В., Трофимов В.И., и др. Влияние терапии на качество жизни у взрослых пациентов с бронхиальной астмой. В кн.: Чучалин А.Г.: Качество жизни у больных с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких. Ред М., Атмосфера; 2004: 129–153.
- Green R.H., Brightling C.E., McKenna S. et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1715–1721.
- Smith A.D., Cowan J.O., Brassett K.P. et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2163–2173.
- Higgenbottom T.W., Clark R.A., Luksha A.R. et al. The role of nebulised budesonide in permitting a reduction in the dose of oral steroid in persistent severe asthma. *Eur. J. Clin. Res.* 1994; 5: 1–10.

Поступила 20.08.05

© Коллектив авторов, 2005

УДК 616.248-085.357.45+615.357.45.015.3

Неправильное использование ингаляторов: оценка ингаляционной техники и предпочтений пациентов при сравнении семи различных ингаляционных устройств

Респираторное функциональное отделение, блок респираторной медицины; Вестерн Джeneral госпиталь, Эдинбург, Великобритания

J.Lenney, J.A.Innes, G.K.Crompton

Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices

Summary

Inefficient inhaler technique is a common problem resulting in decreased disease control and increased inhaler use. The aim of this study was to assess patients' use of different inhaler devices and to ascertain whether patient preference is indicative of ease of use and whether current inhaler use has any influence on either technique or preference. We also wished to define the most appropriate method of selecting an inhaler for a patient, taking into account observed technique and device cost. One hundred patients received instruction, in randomized order, in the use of seven different inhaler devices. After instruction they were graded (using predetermined criteria) in their inhaler technique. After assessment patients were asked which three inhalers they most preferred and which, if any, they currently used. Technique was best using the breath-actuated inhalers; the Easi-Breathe and Autohaler, with 91 % seen to have good technique. The pressurized metered dose inhaler (pMDI) fared poorly, in last position with only 79 % of patients showing good technique, despite being the most commonly prescribed. The Easi-Breathe was by far the most popular device with the patients. The Autohaler came in second position closely followed by the Clickhaler and Accuhaler. The majority of patients (55 %) currently used the pMDI but the pMDI did not score highly for preference or achieve better grades than the other devices. Only 79 % of patients tested could use the pMDI effectively even after expert instruction yet it continues to be commonly prescribed. This has important repercussions for drug delivery and hence disease control. Prescribing a patient's preferred device increases cost but can improve efficiency and therefore be cost effective in the long term. Using an inexpensive device (pMDI) when technique is good and the patient's preferred inhaler device when not is one way to optimize delivery and may even reduce cost.

Резюме

Неправильная техника ингаляций — частая проблема, приводящая к плохой доставке лекарства в дыхательные пути, снижающая контроль над болезнью и увеличивающая частоту применения ингаляторов. Цель данного исследования — оценить технику использования больными ингаляционных устройств различных видов и сделать вывод, являются ли предпочтения пациентов в выборе ингалятора показателем правильности его использования, и влияет ли постоянное применение ингалятора на технику ингаляций и предпочтения пациента. Мы также хотели определить наиболее приемлемый способ подбора ингалятора для конкретного больного с учетом техники использования и стоимости ингалятора. 100 пациентам в рандомизированном порядке были даны инструкции по применению 7 различных ингаляционных устройств. Затем была оценена техника ингаляций по заранее определенным критериям. Далее пациентам было предложено выбрать 3 наиболее предпочитаемых ими ингалятора, и задан вопрос, какими ингаляторами они пользуются постоянно. Лучшая техника ингаляций наблюдалась при использовании активируемых вдохом ингаляционных устройств, ингаляционной системы "Легкое Дыхание" и Аутохалера — 91 % больных показали хорошую технику их применения. Техника использования дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) была на последнем месте — только 79 % больных показали хорошую технику ингаляций, несмотря на то, что эти ингаляторы назначаются наиболее часто. Ингалятор "Легкое Дыхание" был наиболее популярным среди пациентов. Аутохалер занял второе место, близко к нему оказались Кликхалер и Аккухалер.

Большинство больных (55 %) постоянно пользуются обычными дозированными аэрозольными ингаляторами (ДАИ), но не отдают им предпочтения перед другими ингаляционными устройствами. Только 79 % обследованных пациентов могли эффективно использовать ДАИ даже после инструкции экспертов, хотя эти ингаляторы остаются наиболее часто назначаемыми. Это имеет большое значение для доставки лекарства в дыхательные пути и, следовательно, контроля над болезнью. Назначение больному того ингалятора, который он предпочитает, увеличивает стоимость, но зато может улучшить эффективность лечения и, таким образом, стать экономически более выгодным при длительном применении. Использование недорогих ингаляционных устройств ДАИ целесообразно при хорошей технике ингаляций и положительном отношении больного к этим ингаляторам; в противном случае необходимо оптимизировать доставку лекарства в дыхательные пути, что также может снизить стоимость лечения.

Введение

Ингаляционная терапия бронходилататорами часто назначается при лечении как хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей, так и бронхиальной астмы. Однако при использовании обычных дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) неправильное их применение является проблемой для многих больных, неспособных координировать

активацию ингалятора с дыханием [1]. Это, в свою очередь, может привести к плохой доставке лекарства в дыхательные пути, снижению контроля над болезнью и повышению потребности в препарате. Очевидно, что эта проблема имеет экономическую сторону: стоимость лекарственных препаратов, визитов к врачу, госпитализации. При обучении пациен-

тов правильной технике ингаляций стоимость может уменьшиться [2]. Учитывая, какое из ингаляционных устройств пациент может использовать наиболее эффективно, и назначая именно этот препарат, можно максимально увеличить эффективность доставки лекарственного препарата в дыхательные пути. Также при выборе ингалятора желательно учитывать и предпочтения пациента.

Методы

В период с марта по декабрь 1998 г. в Респираторную функциональную лабораторию было направлено 100 пациентов (52 мужчины, 48 женщин, возраст — 22–88 лет) для анализа использования ими ингаляторов. Больные были направлены из разных отделений больницы (64 человека) и Службой врачей общей практики открытого доступа (36 человек). Всем пациентам был выставлен клинический диагноз обструкции дыхательных путей разной степени тяжести, при этом 33 % больных имели объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) не более 1 л. Информация об ингаляционных устройствах, которой владели пациенты до настоящего исследования, была весьма различной. Некоторые пациенты были направлены на это исследование в связи с трудностями при использовании ими их постоянных ингаляторов, другие не имели предшествующего опыта применения ингаляционных устройств.

Для оценки правильности использования ингаляторов были выбраны 7 различных ингаляционных устройств: ДАИ, ДАИ + спейсер Волюматик ("Allen & Hanburys"), "Легкое Дыхание"* ("Allen & Hanburys"), Аутохалер* ("3M Healthcare"), Турбохалер** ("Astra"), Мультидиск** ("Allen & Hanburys") и Кликхалер* ("Evans Medical"). Больным были даны устные инструкции и продемонстрировано каждое устройство, а затем была оценена правильность использования ими этих ингаляторов.

Оценка проводилась всем штатом лаборатории. Для унифицированного подхода сотрудники лаборатории заранее разработали протокол, в котором было оговорено, какие ошибки соответствуют конкретной оценке использования ингаляционных устройств. Критерии оценки приведены в табл. 1. Кроме того, ингаляторы демонстрировались в рандомизированном порядке во избежание систематических ошибок. Техника ингаляций оценивалась следующим образом: А — хорошая техника ингаляций, обуславливающая хорошую доставку лекарства в дыхательные пути; В — плохая техника ингаляций, обуславливающая частичную доставку лекарства в дыхательные пути; С — очень плохая техника ингаляций, при которой препарат попадает в дыхательные пути в очень малом количестве либо не попадает совсем.

* — ДАИ, активируемый вдохом;

** — порошковые ингаляторы.

В конце исследования пациентов спрашивали, каким ингаляционным устройством они предпочли бы пользоваться, и предлагали выбрать 3 ингалятора (1, 2 и 3-й выбор). Для оценки предпочтений была использована следующая система градации: 1-й выбор — 3 балла, 2-й выбор — 2 балла, 3-й выбор — 1 балл. Затем пациентов спросили, какие ингаляторы помимо продемонстрированных, они используют постоянно, чтобы оценить влияние этого фактора на правильность ингаляций и выбор ингаляционного устройства.

Результаты

В табл. 2 приведена оценка правильности ингаляций при использовании различных ингаляционных устройств. 91 % больных получили оценку А при использовании системы "Легкое Дыхание" и Аутохалера. Наиболее частыми проблемами были неправильное нажатие на ингалятор и кашель. Для порошковых ингаляторов меньшее число пациентов получили оценку А при использовании Турбохалера, чем Мультидиска и Кликхалера, хотя эти различия были статистически недостоверными из-за небольшого числа пациентов, получивших оценку В и С. Наиболее распространенными проблемами при использовании порошковых ингаляторов были неправильная подготовка ингалятора к работе и медленный вдох. ДАИ, несмотря на то, что являются наиболее часто назначаемыми ингаляторами, характеризовались плохой техникой применения: только 79 % больных получили оценку А сразу после инструкций экспертов, по сравнению с 91 % — для активируемых вдохом системы "Легкое Дыхание" и Аутохалера ($p < 0,02$ в обоих случаях в тесте МакНемара). Наиболее частыми ошибками были плохая координация, когда больные были не способны координировать активацию ингалятора с вдохом. Эта ошибка была исправлена у некоторых пациентов применением спейсера большого объема — Волюматика, который увеличил число больных, получивших оценку А, до 87 %. Однако комбинация ДАИ и Волюматика была непопулярна среди больных (табл. 3).

В табл. 3 проиллюстрированы предпочтения больных в применении различных ингаляционных устройств. Наиболее популярным стала система "Легкое Дыхание", 2-е место занял Аутохалер, близко к нему оказались Кликхалер и Мультидиск. Объяснения такого выбора не получены, но наблюдение показало, что пациенты предпочитают тот ингалятор, который им легче использовать.

Для порошковых ингаляторов не было получено статистически достоверных различий в технике ингаляций, но пациенты предпочитали пользоваться Мультидиском и Кликхалером, а не Турбохалером.

Из 100 обследованных больных 87 высказали свои предпочтения, из них 64 пациента смогли вы-

Таблица 1
Критерии оценки техники ингаляций

Ингаляционное устройство	А — оптимальная техника ингаляций	В — частичная доставка лекарства в дыхательные пути	С — низкая доставка лекарства либо отсутствие его попадания в дыхательные пути
ДАИ	Снять крышку с мундштука и встряхнуть баллончик. Сделать плавный выдох. Поместить мундштук ингалятора между губами. Нажать на баллончик одновременно с началом медленного и максимально глубокого вдоха. Задержать дыхание на 10 с	Нажатие на баллончик во 2-й половине вдоха. Быстрый вдох. Отсутствие задержки дыхания на высоте вдоха	Плохая координация, нажатие на баллончик до начала вдоха либо в конце его. Вдох через нос. Пропеллент вызывает либо усиливает кашель
ДАИ + Волюматик	Снять крышку с мундштука и встряхнуть баллончик. Вставить мундштук ингалятора в спейсер. Поместить мундштук спейсера между губами и сделать плавный выдох. Нажать на баллончик и сделать медленный, максимально глубокий вдох. Задержать дыхание на 10 с на высоте вдоха. Затем повторить маневр	Многочасное нажатие на баллончик за 1 маневр. Пауза перед началом вдоха	Физическая слабость либо проблемы с координацией. Поверхностное дыхание, недостаточное для открывания клапана. Закрывание губами отверстий в корпусе ингалятора, необходимых для создания воздушного потока. Вдох через нос. Пропеллент вызывает либо усиливает кашель
"Легкое Дыхание" и Аутохалер	Встряхнуть ингалятор. Снять крышку с мундштука. Подготовить ингалятор (поднять рычаг для Аутохалера, открыть мундштук для системы "Легкое Дыхание"). Дальнейшие действия, — как для гДАИ	Неплотное обхватывание мундштука губами. Частичное закрывание губами отверстий для воздушного потока	Больные забывают подготовить ингалятор. Закрывание отверстий для воздушного потока, при этом система доставки лекарства не активируется. Воздушный поток на входе недостаточен для активации системы доставки. Вдох через нос. Пропеллент вызывает либо усиливает кашель
Турбохалер	Снять крышку с мундштука. Подготовить ингалятор поворотом дна до щелчка при вертикальном положении ингалятора $\pm 45^\circ$. Сделать плавный выдох. Поместить мундштук ингалятора между губами и сделать быстрый и максимально глубокий вдох. Задержать дыхание на 10 с	Медленный вдох. Частичное закрывание губами отверстий для воздушного потока. Порошок вызывает кашель	Не снята крышка. Ингалятор не подготовлен к применению. Подготовка ингалятора в неправильном его положении. Выдох в ингалятор. Вдох через нос
Мультидиск	Повернуть крышку для освобождения мундштука. Подготовить ингалятор, отведя рычаг назад до хлопка. Дальнейшие действия — как для Турбохалера	Медленный вдох. Выдох в ингалятор. Порошок вызывает кашель	Неправильная подготовка ингалятора либо ее отсутствие. Вдох через нос
Кликхалер	Снять крышку с мундштука. Держать ингалятор вертикально, нажать до щелчка для подготовки ингалятора. Дальнейшие действия — как для Турбохалера	Медленный вдох. Выдох в ингалятор. Порошок вызывает кашель	Не снята крышка. Неправильная подготовка ингалятора либо ее отсутствие. Вдох через нос

брать 3 ингалятора в порядке убывания предпочтений, 20 человек выбрали только 2 ингалятора и 3 человека смогли назвать только 1 предпочитаемый ими ингалятор. 13 пациентов не смогли отдать предпочтение конкретному ингалятору, оценив все устройства одинаково. Среди них многие использовали все ингаляционные устройства одинаково хорошо,

но несколько человек, которые ранее не смогли овладеть правильной техникой применения назначенных им ингаляторов, в настоящем исследовании также не смогли отдать предпочтение ни одному из предложенных ингаляционных устройств, хотя и использовали их более правильно.

В табл. 4 представлено постоянное использование ингаляторов в данной выборке больных. Из 100 человек 67 знали, каким ингалятором они пользуются постоянно, из них 16 использовали более

Таблица 2
Градации оценок правильности применения ингаляционной техники больными, %

Ингаляционное устройство	А — оптимальная техника ингаляций	В — частичная доставка лекарства в дыхательные пути	С — низкая доставка лекарства либо отсутствие его попадания в дыхательные пути
ДАИ	79	6	15
ДАИ + Волюматик	87	6	7
"Легкое Дыхание"	91	5	4
Аутохалер	91	3	6
Турбохалер	87	3	10
Мультидиск	90	4	6
Кликхалер	90	4	6

Таблица 3
Число ингаляторов, выбранных пациентами (3 ингаляционных устройства из 7 предложенных)

Ингаляционное устройство	Выбор			Баллы
	1-й	2-й	3-й	
"Легкое Дыхание"	30	15	7	127
Аутохалер	12	18	14	86
Кликхалер	13	15	12	81
Мультидиск	11	16	12	77
ДАИ	12	10	9	65
Турбохалер	7	8	12	49
ДАИ + Волюматик	2	0	0	6

Таблица 4
Постоянное использование (неиспользование)
ингаляционных устройств больными

Ингаляционное устройство	Число пациентов, использующих ингаляционное устройство
ДАИ	55
ДАИ + Волюматик	7
"Легкое Дыхание"	4
Аутохалер	2
Турбохалер	10
Мультидиск	3
Кликхалер	0
Другой ингалятор (Дискхалер, Ротахалер)	3
Не пользуются ингалятором	28
Не знают	5

Примечание: 16 пациентов использовали более 1 ингалятора.

1 ингалятора. Большинство больных (55) на момент исследования использовали ДАИ.

Влияло ли постоянное применение ингаляторов на предпочтения больных? Табл. 5 показывает предпочтения в 2 группах больных. Пациенты 1-й группы использовали только 1 ингалятор, пациенты 2-й группы ранее не лечились ингаляторами. Для обеих групп ингалятором выбора стала система "Легкое Дыхание". Факт постоянного применения ДАИ не заставил пациентов сделать выбор в пользу этого ингаляционного устройства, как и других аэрозольных ингаляторов. Наоборот, ДАИ был значительно более популярен в группе больных, ранее не лечившихся ингаляторами. Эти данные суммированы в табл. 6, чтобы проанализировать, влияло ли предшествовавшее применение ингаляторов на правильность ингаляционной техники. Как видно из этой таблицы, больные, ранее использовавшие ДАИ, показали более плохую технику по сравнению с больными, не применявшими ингаляторов.

Обсуждение

Из всех ингаляционных устройств большинство больных выбирает модели, активируемые вдохом.

Таблица 5
Влияние постоянного использования ингалятора
на предпочтения пациента

Ингаляционное устройство	Число пациентов, выбравших данное ингаляционное устройство, чел. (%)	
	Постоянно использующие только ДАИ (n = 41)*	Не использующие постоянно никаких ингаляторов (n = 28)
"Легкое Дыхание"	8 (19,5)	13 (46,4)
Кликхалер	6 (14,6)	4 (14,3)
Турбохалер	5 (12,2)	1 (3,6)
ДАИ	4 (9,8)	5 (17,9)
Мультидиск	4 (9,8)	4 (14,3)
Аутохалер	3 (7,3)	1 (3,6)
ДАИ + Волюматик	2 (4,9)	0 (0)

Примечание: * — 9 пациентов не отдали предпочтение никакому ингалятору.

Ими пользуется приблизительно 90 % больных. Низкая скорость воздушного потока, необходимая для активации ингалятора (20 л / мин — для "Легкого Дыхания", 30 л / мин — для Аутохалера [3, 4]) означает, что пациенты с тяжелой обструкцией дыхательных путей могут использовать эти ингаляторы, даже когда их инспираторный поток недостаточен для других ингаляционных устройств [4]. Ингаляторы, активируемые вдохом, применялись гораздо правильнее, чем традиционные ДАИ, несмотря на тот факт, что 55 % больных использовали ДАИ ранее и непосредственно перед исследованием получили инструкции по их применению. Это было подтверждено предыдущими исследованиями, которые показали, что эффективность обучения больных правильному использованию активируемых вдохом ингаляторов гораздо выше, чем обычных ДАИ [5–7]. Из 55 человек, применявших ДАИ, только 40 получили оценку А (эффективное использование) и 15 были неспособны эффективно применять ингаляционное устройство (3 человека получили оценку В и 12 — оценку С). Однако 10 человек из них могли использовать активируемый вдохом ингалятор в соответствии с оценкой А.

Конечно, в условиях стационара результаты имели бы больший разброс, поскольку в данной выборке часть пациентов была направлена в связи с имевшимися трудностями в технике ингаляций, а целью направления других был подбор более удобного ингаляционного устройства, чем те, что были назначены ранее. Из табл. 6 видно, что больные, использовавшие только ДАИ, испытывали больше затруднений в применении ингалятора, чем группа, не лечившаяся ранее никакими ингаляторами. Это иллюстрируется количеством больных в обеих группах, получивших оценку А при использовании ДАИ.

Выявлена корреляция между правильностью ингаляционной техники и предпочтениями больных, т. е. 4 наиболее популярных ингаляционных устройства получили также высшую оценку по правильности использования. Кроме того, когда мы наблюдали за техникой применения постоянно используемых

Таблица 6
Влияние постоянного использования ингалятора
на правильность ингаляционной техники

Ингаляционное устройство	Число пациентов, получивших оценку А, чел. (%)	
	Постоянно использующие только ДАИ (n = 41)*	Не использующие постоянно никаких ингаляторов (n = 28)
"Легкое Дыхание"	36 (88)	26 (93)
Мультидиск	36 (88)	25 (89)
Аутохалер	35 (85)	27 (96)
Кликхалер	34 (83)	27 (96)
Турбохалер	33 (80)	26 (93)
ДАИ + Волюматик	31 (76)	22 (79)
ДАИ	29 (71)	25 (89)

Примечание: * — 9 пациентов не отдали предпочтение никакому ингалятору.

ингаляторов, только в 64 из 80 случаев ингаляционные устройства применялись эффективно (оценка А). И наоборот, при оценке предпочтений больных все пациенты получили оценку А, когда пользовались выбранным ими ингалятором. Вместе с тем следует внимательно отнестись к пациентам, которые не смогли отдать предпочтение ни одному устройству, поскольку 5 из 11 таких пациентов, постоянно использовавших ингаляторы, использовали их неэффективно.

Какова стоимость лечения при назначении пациенту выбранного им ингалятора? Мы рассчитали стоимость 100 доз для взрослых (только для β_2 -агонистов короткого действия) для каждого ингаляционного устройства с учетом постоянного использования ингалятора и предпочтений участвовавших в исследовании пациентов. Пациенты, находящиеся на постоянной терапии ингаляторами, не представленными в данном исследовании, были исключены из этого анализа. Для пациентов, не отдавших предпочтение ни одному устройству, была выбрана система "Легкое Дыхание". Стоимость выбранных ингаляционных устройств была рассчитана как процент от стоимости 100 доз ингалятора, используемого пациентом до исследования. При этом назначение предпочитаемого больным ингалятора повышало стоимость на 81 % [8]. Однако важно помнить, что хотя при расчетах для короткого периода времени расходы действительно возрастают, любое увеличение эффективности лечения будет экономически выгодным при долговременном применении благодаря снижению частоты использования препарата "по требованию".

Альтернативный подход состоит в назначении ДАИ больным с правильной техникой их использования (оценка А) и ингалятора, предпочитаемого пациентом, в тех случаях, когда они неправильно используют другие устройства. Это снизит стоимость на 14 %, в основном потому, что некоторые больные, использующие дорогостоящие ингаляторы, обладают хорошей техникой применения и обычных ДАИ. Улучшение доставки лекарства в дыхательные пути также снизит стоимость лечения при долговременном расчете.

Хорошая техника ингаляций крайне необходима для эффективного лечения и, учитывая большое разнообразие препаратов для лечения респираторной

патологии (β_2 -агонисты, антихолинергики, кортикостероиды), стоимость лечения при неправильном их использовании может быть значительной. Если пациент неправильно пользуется ингалятором, возникает необходимость в повышении дозы препарата, назначении системных стероидов и регулярных визитах к врачу.

Только 79 % обследованных больных могут эффективно пользоваться ДАИ даже после получения инструкций, но эти ингаляторы по-прежнему остаются наиболее часто назначаемыми. Большую роль при назначении этих ингаляционных устройств играет обучение пациентов. Если после обучения пациент отдает предпочтение конкретному ингаляционному устройству, это, как правило, коррелирует с хорошей техникой ингаляций и может улучшить эффективность лечения и взаимопонимание между пациентом и врачом. Во всех случаях техника ингаляций должна оцениваться после обучения при непосредственном наблюдении эксперта.

Литература

1. Crompton G.K. Problems patients have using their pressurised aerosol inhalers. *Eur. J. Respir. Dis.* 1982; 63 (suppl. 119): 101–104.
2. King D., Earnshaw S.M., Delaney J.C. Pressurised aerosol inhalers: the cost of misuse. *Br. J. Clin. Pract.* 1991; 45: 48–49.
3. Hardy J.G., Jasuja A.K., Frier M., Perkins A.C. A small volume spacer for use with a breath-operated pressurized metered dose inhaler. *Int. J. Pharmaceut.* 1996; 142: 129–133.
4. Fergusson R.J., Lenney J., McHardy G.J., Crompton G.K. The use of a new breath-actuated inhaler by patients with severe airflow obstruction. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 172–174.
5. Crompton G.K., Duncan J. Clinical assessment of a new breath-actuated inhaler. *Practitioner* 1989; 233: 268–269.
6. Newman S.P., Weisz A.W., Talaei N., Clarke S.W. Improvement of drug delivery with a breath-actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique. *Thorax* 1991; 46: 712–716.
7. Chapman K.R., Love L., Brubaker H. A comparison of breath-actuated and conventional metered-dose inhaler inhalation techniques in elderly subjects. *Chest* 1993; 104: 1332–1337.
8. Monthly Index of Medical Specialities. 1999; Jan.

Поступила 08.08.05
УДК 615.032.23+615.473

Саламол Эко Легкое Дыхание®

Препарат первого выбора для снятия приступа
бронхообструкции у пациентов с БА и ХОБЛ

- быстрая и эффективная
бронхолитическая терапия
- оптимальный профиль безопасности
- простота использования для всех
категорий пациентов

ДОЗИРОВКА:

**1–2 ингаляции
«по потребности»
не более 8 ингаляций
в день**

100 мкг/1 доза, 200 доз

Сальбутамол
в бесфреоновом дозированном
аэрозольном ингаляторе,
активируемом вдохом



Регистрационный номер П № 014097/01-2002 от 7 июня 2002 г.

«Айвакс фармасьютикалс с.р.о.» (Чехия), входит в состав **IVAX Corporation** (США).
103031 г. Москва, Дмитровский пер., 9, Бизнес-Центр «Столешники», 5-й этаж.
Телефон: (095) 234-97-13. Факс: (095) 234-97-11. e-mail: moscow_office@ivax-cz.com

IVAX

Эффективность 6-месячной терапии хронической обструктивной болезни легких Серетидом

Иркутский институт усовершенствования врачей

В.А.Черняк, И.Н.Трофименко

Efficacy of 6-month therapy with Seretid of chronic obstructive lung disease

Summary

The efficacy of salmeterol/fluticasone propionate (S / FP) (Seretid, GlaxoSmithKline) was studied in a randomized open comparative trial in parallel groups. The study involved 36 patients with severe COPD (GOLD, 2003). The 1st group patients ($n = 18$) received S / FP 50 / 500 mcg daily using dose-metered aerosol inhaler 25 / 250 mcg and salbutamol (Ventolin, GlaxoSmithKline) if needed for 6 months. The 2nd group patients ($n = 18$) kept receiving short-acting beta-2-agonists alone (salbutamol, Berotec, Berodual, or Atrovent) in the mode as before the study. The efficacy of the treatment was evaluated with regards to severity of dyspnea and cough, sputum production, FEV₁, physical tolerability (6-minute walk test — 6MWT), quality of life (QoL). The QoL was assessed using a Russian version of the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). The study showed a high efficacy of S / FP for treatment in severe COPD resulted in significant reduction in the COPD signs and symptoms, bronchial obstruction, exacerbation rate, improvement of the physical tolerability and the QoL when compared both to the baseline parameters and to the control group.

Резюме

В открытом рандомизированном сравнительном в параллельных группах исследовании изучена эффективность сальметерола / флутиказона пропионата (С / ФП) (Серетид, "GlaxoSmithKline") у 36 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) тяжелого течения (GOLD, 2003). В 1-й группе ($n = 18$) пациенты получали С / ФП в дозе 50 / 500 мкг 2 раза в сут. с помощью дозирующего аэрозольного ингалятора (25 / 250 мкг) и сальбутамола (Вентолин, "GlaxoSmithKline") по требованию в течение 6 мес., во 2-й группе ($n = 18$) больные продолжали прием только короткодействующих бронходилататоров (сальбутамола, беротека, беродуала, атровента) в том же режиме, что и перед исследованием. Эффективность лечения в сравниваемых группах оценивалась с учетом выраженности одышки, кашля и продукции мокроты, динамики объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), толерантности к физической нагрузке (6-минутный шаговый тест — 6-МШТ), показателей качества жизни (КЖ), определяемых с помощью русскоязычной версии "Респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия" (St. George's Respiratory Questionnaire). Результаты исследования, проведенного в условиях, максимально приближенных к реальной клинической практике, продемонстрировали высокую эффективность С / ФП в терапии тяжелой ХОБЛ. Критериями эффективности лечения явились достоверное уменьшение выраженности симптомов ХОБЛ и бронхиальной обструкции, повышение толерантности к физической нагрузке, снижение количества обострений заболевания и улучшение КЖ больных по сравнению не только с исходными показателями, но и с таковыми в контрольной группе.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — широко распространенное заболевание, характеризующееся прогрессирующим течением и обуславливающее низкое качество жизни, инвалидность, преждевременную смертность больных [1, 2]. В настоящее время одним из основных направлений в лечении ХОБЛ является длительная бронходилатирующая терапия, позволяющая уменьшить выраженность симптомов заболевания, снизить частоту и тяжесть обострений, улучшить толерантность к физической нагрузке и показатели качества жизни больных [1, 3–5]. Однако, несмотря на определенные успехи, возможности бронхолитической терапии ХОБЛ, в т. ч. и длительно действующими препаратами, остаются достаточно ограниченными, существенно не влияющими на естественную эволюцию заболевания. Это объясняется неуклонным прогрессированием бронхиальной обструкции и хронической дыхательной недостаточности, ключевым звеном патогенеза которых является персистирующее воспаление и ремоделирование бронхоле-

гочного аппарата, на которые современные бронхорасширяющие средства оказывают недостаточное влияние [1].

В связи со сказанным представляются обоснованными и заслуживающими серьезного внимания исследования, в которых изучается эффективность лечения ХОБЛ противовоспалительными лекарственными средствами и, в частности, ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС). С этой точки зрения, обнадеживающие результаты получены K.L.Hattotuwa et al. [6], показавшими снижение числа нейтрофилов, эозинофилов, тучных и CD8+ Т клеток, уменьшение соотношения лимфоцитов CD8+ / CD4+ в биоптатах бронхов и мокроте больных ХОБЛ, получающих флутиказона пропионат (ФП). Результаты 36-недельных многоцентровых контролируемых исследований (Isolde study) подтвердили клиническую эффективность ФП в суточной дозе 1 000 мкг у больных со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ [7]. В частности, у больных, лечившихся иГКС, были достоверно более высокими

постбронходилатационные показатели $ОФВ_1$, лучше качество жизни, а частота обострений — ниже на 25 % по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

С учетом доказанного синергизма между длительно действующими β_2 -агонистами и ИГКС изучалась эффективность 52-недельной терапии ХОБЛ фиксированной комбинацией сальметерола и ФП по сравнению с монотерапией каждым из этих препаратов (*Tristan study*) [8]. Результаты этого исследования показали, что при ХОБЛ эффективность сальметерола / ФП в дозе 50 / 500 мкг 2 раза в день значительно превосходит монотерапию сальметеролом и ФП в тех же дозах. Так, через 52 нед. лечения разница между показателями $ОФВ_1$ у больных, получавших сальметерол / ФП, плацебо, сальметерол или ФП составила соответственно 133, 73 и 95 мл ($p < 0,001$). В группе комбинированной терапии число дней было достоверно большим, когда больные не нуждались в β_2 -агонистах короткого действия (β_2 -аг. к. д.), а количество обострений ХОБЛ, требующих назначения системных кортикостероидов, — существенно меньшим по сравнению с пациентами, получающими монотерапию сальметеролом или ФП. Наконец, комбинация сальметерол / ФП способствовала большему повышению КЖ по сравнению с ФП. Важно подчеркнуть, что частота нежелательных явлений была сопоставима во всех исследуемых группах [8].

Научные факты, полученные за последние годы в широкомасштабных контролируемых исследованиях, послужили основанием для одного из ключевых положений, сформулированных экспертами GOLD, согласно которому добавление к бронхолитической терапии планового лечения ИГКС может применяться для больных ХОБЛ со значимой клинической симптоматикой при $ОФВ_1 < 50\%$ долж. (тяжелая и крайне тяжелая ХОБЛ) и при повторяющихся обострениях (уровень доказательности А) [1].

Несмотря на то, что клиническая эффективность и безопасность сальметерола и ФП при лечении ХОБЛ продемонстрирована в ряде исследований и имеет высокий уровень доказательности, опыт их комбинированного применения в реальной клинической практике при данном заболевании в нашей стране остается до настоящего времени недостаточным. В связи с этим целью настоящей работы явилось изучение эффективности 6-месячной терапии сальметеролом / ФП больных с тяжелой ХОБЛ в условиях пульмонологического кабинета городской поликлиники.

Материал и методы исследования

В открытое рандомизированное сравнительное в параллельных группах исследование были включены 36 амбулаторных больных ХОБЛ тяжелого течения (GOLD, 2003) в соответствии со следующими критериями: возраст ≥ 40 лет; индекс курения ≥ 10 пачко-

лет; $ОФВ_1$ — в диапазоне 30–49 % долж. и увеличивающийся в пробе с сальбутамолом не более чем на 12 %; $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ (форсированная жизненная емкость легких) $< 70\%$; отсутствие обострений в течение последних 4 нед. Исключающими критериями являлись: аллергические заболевания дыхательных путей, бронхоэктатическая болезнь, туберкулез легких, онкологические заболевания, признаки декомпенсации легочного сердца, сопутствующие хронические заболевания (декомпенсированные на момент исследования), лечение ингаляционными или системными кортикостероидами в течение последнего месяца. Больные были рандомизированы в 2 равные группы ($n = 18$): в 1-й — пациенты получали сальметерол / ФП (Серетид, "GlaxoSmithKline") в дозе 50 / 500 мкг 2 раза в сут. с помощью дозирующего аэрозольного ингалятора (25 / 250 мкг) и β_2 -аг. к. д. по требованию в течение 6 мес.; во 2-й группе больные продолжали прием только короткодействующих бронходилататоров (сальбутамола, беротека, беродуала, атровента) в том же режиме, что и перед исследованием.

Клинико-функциональные показатели и параметры КЖ оценивались в обеих группах исходно, через 3 и 6 мес. терапии. Выраженность одышки измерялась по 5-балльной шкале Медицинского исследовательского центра (MRC) [9]: 0 — отсутствие одышки (за исключением интенсивных нагрузок); 1 — одышка при ходьбе ускоренным шагом по ровной местности, при подъеме на небольшую возвышенность; 2 — одышка обуславливает медленную ходьбу или заставляет останавливаться при ходьбе в обычном темпе по ровной местности; 3 — одышка, заставляет останавливаться при ходьбе в пределах 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной местности; 4 — одышка делает невозможным выход за пределы квартиры или возникает при одевании (и раздевании). Кашель и продукция мокроты характеризовались по 4-балльной шкале [9]: 0 — отсутствие симптомов; 1 — легкий кашель, малая продукция мокроты; 2 — умеренный кашель, умеренная продукция мокроты; 3 — выраженный кашель, большая продукция мокроты. Кроме того, учитывалась ежедневная потребность в короткодействующих бронходилататорах в течение недели, предшествующей каждому визиту. Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) ($ОФВ_1$, $ФЖЕЛ$ и $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$) определялись с помощью спирометрии до и через 20 мин после ингаляции вентолина (400 мкг через спейсер). Толерантность к физической нагрузке анализировалась в 6-минутном шаговом тесте (6-МШТ), в конце которого оценивались пройденная дистанция в метрах и выраженность одышки по 10-балльной визуально-аналоговой шкале Borg.

Исследование КЖ проводилось с использованием русскоязычной версии "Респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия" (*St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ*), согласно которому оценивали следующие домены: "симптомы", "активность",

Таблица 1
Исходная характеристика больных ($M \pm m$)

Признак	1-я группа	2-я группа	p
Возраст, лет	59,8 ± 1,3	62,4 ± 1,5	0,11
Длительность заболевания, лет	17,6 ± 1,7	13,9 ± 1,6	0,87
Курение, пачко-лет	23,1 ± 8,0	24,5 ± 4,0	0,12
Одышка, баллы	3,00 ± 0,20	3,17 ± 0,13	0,48
Кашель, баллы	2,17 ± 0,15	2,11 ± 0,13	0,76
Мокрота, баллы	1,67 ± 0,11	1,41 ± 0,12	0,07
ОФВ ₁ , л	1,27 ± 0,08	1,14 ± 0,05	0,19
ΔОФВ ₁ в тесте с β ₂ -аг. к. д., %	5,2 ± 2,3	8,5 ± 1,7	0,25
6-МШТ: дистанция, м	401,8 ± 20,1	398,1 ± 19,3	0,90
6-МШТ: одышка, баллы	3,83 ± 0,26	3,77 ± 0,27	0,87

"влияние" и "общее КЖ". Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы *Statistica* 6.0. Определяли средние значения, стандартные отклонения. Достоверность различий сравниваемых показателей определяли по t-критерию Стьюдента, различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Возраст, длительность ХОБЛ, стаж курения и выраженность симптомов у больных в сравниваемых группах исходно существенно не различались (табл. 1).

Больные отмечали одышку при небольшой физической нагрузке, что по шкале MRC соответствует в среднем 3 баллам, в большинстве случаев имелся умеренный кашель (2 балла) с продукцией мокроты от малой до умеренной (1–2 балла). Потребность в короткодействующих бронхолитиках варьировалась от 2 до 6 раз в день, составляя в среднем около 3 раз. Показатели ОФВ₁ свидетельствовали о значительной бронхиальной обструкции, а проба с сальбутамолом — о низкой ее обратимости. Толерантность к физической нагрузке по данным 6-МШТ и показатели КЖ также были близкими в обеих группах больных.

Таблица 2
Клинические и функциональные показатели у больных в процессе 6-месячной терапии ($M \pm m$)

Показатели	Исходно	3 мес.	6 мес.
Одышка, баллы			
1-я группа	3,00 ± 0,20	2,67 ± 0,18**	2,44 ± 0,15***
p	0,48	0,016	0,002
2-я группа	3,17 ± 0,13	3,28 ± 0,16	3,31 ± 0,16
Кашель, баллы			
1-я группа	2,17 ± 0,15	1,89 ± 0,14	1,44 ± 0,12***
p	0,76	0,53	0,001
2-я группа	2,11 ± 0,13	2,00 ± 0,02	2,00 ± 0,02
Мокрота, баллы			
1-я группа	1,67 ± 0,11	1,22 ± 0,13**	0,94 ± 0,06 ***
p	0,07	0,29	0,013
2-я группа	1,41 ± 0,12	1,06 ± 0,07	1,27 ± 0,11
Потребность в β ₂ -аг. к. д.			
1-я группа	2,86 ± 0,58	2,77 ± 0,59	2,43 ± 0,49
p	0,80	0,57	0,05
2-я группа	3,08 ± 0,63	3,25 ± 0,60	3,30 ± 0,40
ОФВ ₁ [^] , л			
1-я группа	1,27 ± 0,08	1,42 ± 0,09**	1,43 ± 0,09*
p	0,19	0,006	0,004
2-я группа	1,14 ± 0,05	1,12 ± 0,05	1,11 ± 0,05
Дистанция, м			
1-я группа	401,8 ± 20,1	414,9 ± 23,6	434,9 ± 24,3*
p	0,90	0,79	0,44
2-я группа	398,1 ± 19,3	406,4 ± 20,6	409,3 ± 22,6
Одышка, шкала Борга			
1-я группа	3,83 ± 0,26	3,28 ± 0,21**	3,38 ± 0,23*
p	0,87	0,09	0,22
2-я группа	3,77 ± 0,27	3,77 ± 0,19	3,77 ± 0,22

Примечание: [^] — постбронходилатационные показатели; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$, по сравнению с исходными значениями.

Сдвинуть кубок
ПОЛНОГО КОНТРОЛЯ

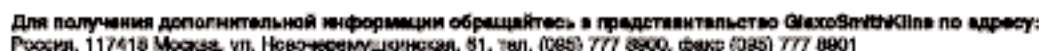
SECRET 145



СЕРЕТИД
сальметерол/флутиказон

Жизнь с астмой без симптомов астмы

Die geschlechtliche Reproduktion



Дальнейшее наблюдение за больными в процессе разных программ лечения выявило существенные различия клинко-функциональных параметров в сравниваемых группах. Так, в 1-й группе больных, терапия которых проводилась сальметеролом / ФП, через 3 мес. зафиксированы достоверное уменьшение одышки и продукции мокроты, увеличение ОФВ₁ и снижение одышки после 6-МШТ (табл. 2). Отмечена отчетливая тенденция к уменьшению кашля и увеличению пройденной дистанции при 6-МШТ. Продолжающееся лечение сопровождалось дальнейшим улучшением в состоянии больных. Через 6 мес. от начала лечения еще в большей степени снизились одышка, кашель и продукция мокроты. Положительной динамике симптомов и снижению бронхиальной обструкции соответствовало и возрастание толерантности к физической нагрузке. В 6-МШТ пройденная дистанция увеличилась по сравнению с исходным значением в среднем на 33,8 м ($p < 0,05$), тогда как выраженность одышки после теста значительно снизилась ($p < 0,05$).

Совершенно иная картина имела место во 2-й группе больных, получающих только короткодействующие бронхолитики. Ни по одному из анализируемых параметров не получено достоверной разницы между показателями не только через 3 мес., но и через 6 мес. по сравнению с их исходными значениями. При этом определялась тенденция, хотя и не достигающая уровня статистически значимой, к увеличению одышки и снижению ОФВ₁.

Еще более наглядными являются различия между анализируемыми клинко-функциональными показателями при их межгрупповом сравнении. Так, одышка, кашель, продукция мокроты, потребность в β_2 -аг. к. д. у больных 1-й группы достоверно снижаются не только по сравнению с исходными показателями, но и относительно таковых во 2-й группе (табл. 2). При этом выраженность одышки и продукция мокроты становятся достоверно меньшими в процессе лечения сальметеролом / ФП по сравнению с контрольной группой уже через 3 мес. Аналогичным образом изменяется и ОФВ₁, показатели которого у больных в 1-й группе были существенно выше, чем во 2-й через 3 и 6 мес. лечения.

Принципиально важным признаком, по которому также были выявлены достоверные различия между сравниваемыми группами, является количество обострений ХОБЛ. Обострения, потребовавшие назначений антибиотиков и / или системных кортикостероидов, в 1-й группе зафиксированы у 4 человек, тогда как во 2-й — у 12. При этом у пациентов, получающих сальметерол / ФП, во всех отмеченных случаях имело место только 1 обострение, тогда как в контрольной группе выявлены 2 обострения у 3 человек. В целом же количество обострений ХОБЛ в 1-й группе больных оказалось почти в 4 раза меньше, чем во 2-й, — 4 и 15 соответственно ($p < 0,05$).

Результаты анкетирования больных с помощью вопросника *SGRQ* в исходном состоянии через 3 и 6 мес.

лечения представлены в табл. 3. Показатели КЖ при использовании данного вопросника оцениваются по 4 шкалам. Шкала "симптомы" характеризует влияние симптомов ХОБЛ на состояние больного, "активность" отражает ограничение физической активности, "влияние" определяет воздействие болезни на психологический статус пациента, и, наконец, "общее КЖ" является суммарной оценкой, показывающей интегральное влияние заболевания на КЖ больных ХОБЛ. Интерпретация количественных параметров КЖ проводится с учетом того, что, чем больше выражен тот или иной признак, тем выше число баллов, и, наоборот, уменьшение количества баллов свидетельствует о меньшем влиянии болезни. Другими словами, чем ниже значения параметров анализируемых шкал, тем выше КЖ, значимым улучшением показателей которого считается снижение каждой шкалы как минимум на 4 балла.

Результаты анкетирования больных в нашем исследовании еще раз продемонстрировали, что КЖ при ХОБЛ в значительной степени зависит от характера проводимого лечения. Как видно из табл. 3, положительный эффект сальметерола / ФП регистрируется уже через 3 мес. и еще в большей степени показатели КЖ возрастают через 6 мес. лечения. Важно, что это касается не только домена "симптомы", но и отрицательного влияния болезни на физическую активность, улучшения психологического состояния больного и в целом, суммарно оцениваемого общего КЖ. У больных, использующих в лечении только коротко действующие бронхолитики, показатели КЖ под их влиянием достоверно не изменились и были существенно ниже по сравнению с пациентами, получающими сальметерол / ФП.

Таким образом, результаты исследования, проведенного в условиях, максимально приближенных к реальной клинической практике, продемонстрировали высокую эффективность сальметерола / ФП

Таблица 3
Показатели качества жизни в процессе 6-месячного лечения, баллы ($M \pm m$)

Показатели КЖ	Исходно	3 мес.	6 мес.
"Симптомы"			
1-я группа	72,6 ± 3,9	65,7 ± 4,8	56,5 ± 4,7**
<i>p</i>	0,55	0,84	0,003
2-я группа	69,6 ± 2,8	66,7 ± 2,2	74,5 ± 3,2
"Активность"			
1-я группа	64,6 ± 4,0	57,4 ± 4,2*	55,40 ± 3,5*
<i>p</i>	0,2	0,04	0,015
2-я группа	71,9 ± 4,4	68,8 ± 3,6	70,5 ± 4,8
"Влияние"			
1-я группа	49,3 ± 3,7	43,7 ± 3,9*	40,1 ± 3,9*
<i>p</i>	0,14	0,86	0,18
2-я группа	40,6 ± 3,2	44,6 ± 2,8	45,7 ± 3,8
"Общее КЖ"			
1-я группа	57,8 ± 3,4	51,5 ± 3,7*	47,4 ± 3,3**
<i>p</i>	0,86	0,36	0,013
2-я группа	56,9 ± 3,4	55,6 ± 2,4	59,9 ± 3,4

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$, по сравнению с исходными значениями.

в терапии тяжелой ХОБЛ. Критериями эффективности лечения явились уменьшение выраженности симптомов ХОБЛ и бронхиальной обструкции, повышение толерантности к физической нагрузке, снижение количества обострений заболевания и улучшение КЖ больных.

Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких. Пересмотр 2003: Пер. с англ. М.; 2003.
2. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. Пульмонология 2004; 1: 7–36.
3. Jarvis B., Markham A. Inhaled salmeterol: a review of its efficacy in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs Aging* 2001; 6: 441–472.
4. Jones P.W., Bosh T.K. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 17: 1283–1289.
5. Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P. et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 22: 209–216.
6. Hattotuwa K.L., Gizycki M.J., Ansari T.W. et al. The effect of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind placebo-controlled biopsy study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 22: 1592–1596.
7. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
8. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–456.
9. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581–586.
10. Paggiaro P.L., Dahle R., Bakran I. et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group. *Lancet* 1998; 357: 773–780.

Поступила 05.07.05
© Черняк Б.А., Трофименко И.Н., 2005
УДК 616.24-036.12-08

Исследование эффективности лечения больных хронической обструктивной болезнью легких препаратом Спирива (тиотропия бромид) в Новосибирской области

Новосибирская государственная областная клиническая больница;

Искитимская центральная районная больница

S.S.Pavlenko, N.S.Pavlenko, L.M.Kudelya, L.Ya.Morozova, A.A.Kaigorodov

Evaluation of efficacy of tiotropium bromide administration to chronic obstructive lung disease patients at Novosibirsk region

Summary

A regional branch programme "Improvement of quality of life of COPD patients" had been developed and adopted at Novosibirsk region. Its content is financial support and organization of COPD treatment using tiotropium bromide.

The study involved 35 COPD patients, 31 of them (28 males and 3 females) completed the treatment. The average age of participants was 53.2 ± 3.9 yrs. We assessed severity of clinical signs using a 3-point scale; spirometry parameters, physical tolerability in 6-minute walk test. We also calculated cost of therapy of COPD patients. The follow-up duration was 6 months. Results demonstrated a significant reduction in clinical severity of COPD, improvement in functional capacity during the treatment with Spiriva. The rate of seeking for aid, number of seek days and length of staying in a hospitals decreased. Medical expenses for COPD treatment increased when used Spiriva due to its high cost but with regards to a total expenditure (direct and indirect) the cost-efficacy was 32.7 %.

Резюме

В Новосибирской области разработана и принята областная отраслевая программа "Повышение качества жизни больных ХОБЛ", содержание которой заключалось в финансировании и организации мероприятий по лечению ХОБЛ препаратом тиотропия бромид.

В исследовании участвовали 35 больных ХОБЛ, из которых завершили лечение 31 человек (28 мужчин и 3 женщины). Средний возраст участников составил $53,2 \pm 3,9$ лет. Оценивали выраженность симптомов заболевания по 3-балльной шкале, показатели спирометрии, толерантность к физической нагрузке — в 6-минутном тесте, рассчитывали затраты на лечение больных ХОБЛ. Длительность наблюдения составила 6 мес. Результаты исследования показали, что лечение препаратом Спирива ведет к достоверному уменьшению выраженности клинических симптомов ХОБЛ, повышению толерантности к физической нагрузке в течение всего курса терапии. За время лечения у больных достоверно снизились частота обращений за медицинской помощью, длительность периодов временной нетрудоспособности и стационарного лечения. Медицинские затраты на лечение ХОБЛ при использовании Спиривы возрастают за счет его стоимости, но при учете всех затрат (прямых и косвенных) экономическая эффективность составила 32,7 %.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся частично необратимым ограничением воздушного потока и имеющее неуклонно прогрессирующий характер, представляет значительную проблему для реализации государственной социальной политики в сфере здравоохранения, направленную на улучшение качества жизни, связанного со здоровьем.

В связи с ростом заболеваемости ХОБЛ увеличиваются экономические потери, обусловленные прямыми затратами на лечение и выплату социальных пособий по временной нетрудоспособности, а также и косвенными затратами, связанными со снижением производительности труда и потерями от недопроизведенной продукции.

Так, в 1993 г. прямые и не прямые экономические затраты, связанные с ХОБЛ, составили в Великобритании 4 090 млн долл., в США — 23 900 млн долл. [1].

Учитывая, что прогрессирующее течение ХОБЛ связано с аномальной воспалительной реакцией легочной ткани на раздражение различными патогенными частицами и газами, наибольшая распростра-

ненность заболевания наблюдается среди курильщиков и лиц, имеющих профессиональные вредности (пыль, химические соединения, дым и др.).

Актуальная проблема здравоохранения заключается в поисках и внедрении эффективных методов профилактики и лечения ХОБЛ.

В соответствии с материалами 14-го конгресса Европейского респираторного общества (Глазго, 2004) к наиболее эффективным современным бронходилататорам, предложенным для терапии ХОБЛ, относится препарат тиотропия бромид (Спирива, "Boehringer Ingelheim"). Результаты многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований показали, что значительный прирост функциональных легочных показателей у больных ХОБЛ на фоне терапии тиотропием сопровождается улучшением клинической картины и качества жизни больных. У больных, принимавших тиотропий, отмечалось урежение числа обострений и госпитализаций [1].

Результаты исследования *MISTRAL* показали влияние терапии тиотропием на использование ресурсов здравоохранения, а именно: снижение числа

госпитализаций в стационар, уменьшение приема лекарственных препаратов, числа незапланированных визитов к врачу [3].

Высокая стоимость препарата в сочетании с распространенностью заболевания среди лиц с низким социально-экономическим статусом и работающих на производствах, имеющих профессиональные вредности, делает решение проблемы лечения ХОБЛ государственной задачей, особенно в РФ с характерными для страны ограниченными ресурсами здравоохранения.

В Новосибирской обл. была разработана и принята областная отраслевая программа "Повышение качества жизни больных ХОБЛ", содержание которой заключалось в финансировании и организации мероприятий по лечению ХОБЛ препаратом тиотропия бромид.

Общая стоимость областной отраслевой программы составила 372 000 р., направленных на централизованный закуп препарата Спирива для лечения больных, работающих на вредном производстве Искитимского района Новосибирской обл.

Больные ХОБЛ наблюдались цеховым терапевтом, районным пульмонологом и специалистами кафедры госпитальной терапии Новосибирской государственной медицинской академии.

Продолжительность наблюдения составила 6 мес.

Цель настоящего исследования заключалась в оценке клинической и экономической эффективности программы.

Методы исследования

В исследовании приняли участие 35 человек, страдающих ХОБЛ, из которых завершили лечение 31 (28 мужчин и 3 женщины). Средний возраст участников составил $53,2 \pm 3,9 \pm 0,7$ лет. Курильщиками были 94 % участников исследования со средним стажем курения $25,8 \pm 11,6 \pm 2,1$ лет. Профессиональная вредность отмечена у 94 % пациентов (пылевой фактор и сварочный аэрозоль), средний стаж работы с профессиональной вредностью — $17,9 \pm 7,4 \pm 1,3$ лет.

Больные ХОБЛ легкой степени тяжести составили 29,0 %, средней — 32,3 %, тяжелой — 38,7 %.

Таблица 1
Значения коэффициента корреляции
тяжести течения ХОБЛ с некоторыми
социально-демографическими факторами

Социально-демографические факторы	Значения коэффициента корреляции Пирсона
Пол	0,17 ns
Возраст	0,33 ns
Стаж курения	0,48*
Продолжительность работы во вредных условиях	0,18 ns
Длительность заболевания	0,06 ns

Примечание: * — уровень достоверности $< 0,05$; ns — уровень достоверности данных незначителен.

В фазе ремиссии находились 58,1 % пациентов, в фазе неполной ремиссии — 25,8 %, в фазе обострения — 16,1 %. Дыхательная недостаточность I ст. (ДН I) наблюдалась у 32,3 %, ДН II — у 67,7 % участников исследования.

Тяжесть течения заболевания не имела достоверной связи с полом и возрастом пациентов, не зависела от длительности болезни и продолжительности работы во вредных условиях. Отмечена достоверная зависимость тяжести течения заболевания только со стажем курения (табл. 1).

Выраженность клинических симптомов заболевания (тахифилаксия, кашель, количество мокроты) оценивалась по 3-балльной шкале. Функциональное состояние дыхательной системы определялось методом компьютерной спирометрии по показателям объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и теста Тиффно (ОФВ₁ / ФЖЕЛ). Учитывалась также толерантность к физической нагрузке методом проведения теста с 6-минутной ходьбой.

Для расчета затрат, связанных с ХОБЛ, использовались данные анализа реализации Новосибирской областной программы государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи за 2004 г., включая затраты на льготное лекарственное обеспечение при амбулаторном лечении больных ХОБЛ:

- средняя стоимость 1 посещения — 131 р.;
- средняя стоимость 1 койко-дня при стационарном лечении — 391,4 р.;
- средние потери по выплатам на 1 день нетрудоспособности — 177 р.;
- средние потери от невыпущенной продукции — 1114 р. за 1 день невыхода на работу по временной нетрудоспособности.

Результаты исследования

Результаты исследования оценивались на промежуточной (через 16–18 нед.) и конечной стадиях лечения (через 6 мес.). Клинические результаты лечения приведены в табл. 2.

Таким образом, позитивные изменения были отмечены через 16–18 нед. после начала терапии и с высокой степенью достоверности увеличились к окончанию курса по всем клиническим симптомам заболевания.

По сравнению с исходными данными достоверно уменьшились клинико-функциональные проявления ХОБЛ (одышка, кашель, выделение мокроты). Толерантность к физической нагрузке увеличилась на 122 м (28,7 %), показатели ОФВ₁ и теста Тиффно возросли на 35,1 и 6,7 % соответственно.

У всех больных не наблюдалось каких-либо признаков лекарственных осложнений и отмечалась хорошая переносимость препарата.

Оценка переносимости и эффективности терапии по 4-балльной шкале врачом ($3,4 \pm 0,7 \pm 0,1$) и пациентами ($3,3 \pm 0,6 \pm 0,1$) была близка и не имела достоверных различий ($p = 0,577$).

Таблица 2
Клинические результаты лечения больных ХОБЛ препаратом Спирива ($M \pm SD \pm m$)

Клинические симптомы	Стадии проведения исследования		
	в начале терапии	через 16–18 нед.	через 6 мес.
Одышка, баллы	$2,2 \pm 0,9 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,9 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,9 \pm 0,2^*$
Кашель, баллы	$2,6 \pm 0,6 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,7 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,4 \pm 0,1^*$
Выделение мокроты, баллы	$2,4 \pm 0,6 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,7 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,5 \pm 0,1^*$
Толерантность к физической нагрузке, м	$424,5 \pm 81,6 \pm 14,7$	$499,4 \pm 85,7 \pm 15,4$	$546,5 \pm 86,0 \pm 15,4^*$
ОФВ ₁ , л / мин	$57,2 \pm 16,8 \pm 3,0$	$70,4 \pm 18,7 \pm 3,4$	$77,3 \pm 16,6 \pm 3,0^*$
Тест Тиффно	$66,5 \pm 5,4 \pm 0,9$	–	$71,0 \pm 3,6 \pm 3,0^*$

Примечание: * — достоверность различий между группами в начале терапии и через 6 мес. — $p < 0,001$.

По оценке частоты случаев, числу дней нетрудоспособности и длительности стационарного лечения за период лечения (2004 г.) и тот же период 2003 г. (6 мес.), приведенных в табл. 3, очевидно, что на фоне и после лечения Спиривой достоверно уменьшились частота и продолжительность обострений заболевания и случаев временной нетрудоспособности (на 50 %).

Длительность временной нетрудоспособности сократилась в среднем на 19,3 дней (на 51,9 %), а продолжительность лечения в стационаре — на 6,1 дня (на 43,0 %).

В табл. 4 отражена структура затрат, связанных с ХОБЛ, у определенной настоящим исследованием группы пациентов, работающих на предприятиях с профессиональной вредностью Искитимского района Новосибирской обл.

Таблица 3
Сравнительная оценка социальных показателей вне и во время лечения препаратом Спирива ($M \pm SD \pm m$) больных ХОБЛ

Социальные показатели	2003 г.	2004 г.
Случаи нетрудоспособности	$2,0 \pm 0,8 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,3 \pm 0,1^{**}$
Дни нетрудоспособности	$37,2 \pm 14,3 \pm 2,6$	$17,9 \pm 5,5 \pm 1,0^{**}$
Длительность стационарного лечения	$14,2 \pm 13,8 \pm 2,5$	$8,1 \pm 8,0 \pm 1,4^*$

Примечание: достоверность различий между группами: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

Расчет затрат включает период проведения исследования 2004 г. и аналогичный период времени 2003 г. (6 мес.).

Таким образом, затраты на лечение больных ХОБЛ, включая затраты бюджета на приобретение препарата Спирива, составили 645 812 р., что лишь на 121 312 р. выше величины затрат за аналогичный период времени 2003 г.

С учетом снижения сроков временной нетрудоспособности выплаты по больничным листам в 2004 г. уменьшились на 110 032 р., а потери работодателя от недовыпущенной в связи с заболеваемостью ХОБЛ продукцией сократились на 667 735 р.

Таким образом, экономия прямых и косвенных затрат, связанных с заболеваемостью и лечением ХОБЛ, составила за 6 мес. 2004 г. 656 455 р. (32,7 %).

При проведении корреляционного анализа отмечено, что снижение затрат прямо пропорционально тяжести течения заболевания (рис. 1) и выраженности основных клинических симптомов ХОБЛ (табл. 5).

Значительно меньшую связь экономическая эффективность лечения препаратом Спирива имеет с другими социально-демографическими факторами — возрастом, стажем курения, продолжительностью работы во вредных условиях и др. (табл. 5).

При расчете затрат на 1 больного отмечено, что общие затраты на 1 больного ХОБЛ за 6 мес. 2004 г. снизились на 21,2 тыс. р. (рис. 2).

Таблица 4
Затраты, связанные с лечением ХОБЛ, у участников исследования за 6 мес. 2003 и 2004 гг.

Источники затрат	Содержание затрат	Сумма, р.		Разность затрат, р. 2004 и 2003 гг.
		2003 г.	2004 г.	
Средства обязательного медицинского страхования	Амбулаторное лечение	90 034	39 056	– 50 098
	Стационарное лечение	172 216	97 850	– 74 366
	Всего	262 250	136 906	– 125 344
Средства бюджета	Областная отраслевая программа	0	372 000	372 000
	Всего медицинских затрат	524 500	645 812	121 312
Средства фонда социального страхования	Выплаты по временной нетрудоспособности	200 498	90 466	– 110 032
Потери работодателя	Недовыпущенная продукция	1 285 551	617 816	– 667 735
	Всего немедицинских затрат	1 486 049	708 282	– 777 767
	Итого	2 010 549	1 354 094	– 656 455



ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Беродуал®Н

комбинированный бронхолитик

Потенцированный эффект,
превосходящий по силе и продолжительности
действия монокомпонентные препараты

Безопасный клинический профиль
за счет снижения дозы симпатомиметика

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

Возможность применения у больных
с сопутствующей сердечно-сосудистой
патологией



Регистрационный номер: П Н 013013/01-2001
Состав: две ингаляционные дозы содержат действующего вещества:
ипратропия бромид — 20 мкг, фенотерол гидробромид — 50 мкг.

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

119040, Москва, ул. Дроздая 29/8, стр. 1
тел: +7 095 411 78 01
факс: +7 095 411 78 01
E-mail: info@mos.boehringer-ingenheim.com

 **Boehringer
Ingelheim**

Таблица 5
Величина коэффициентов корреляции экономической эффективности лечения больных ХОБЛ препаратом Спирива

Социально-демографические факторы	r
Возраст	0,38*
Тяжесть заболевания	0,6*
Стаж курения	0,37*
Продолжительность воздействия профессиональных вредностей	0,26 ns
Одышка	0,6*
Кашель	0,34 ns
Выделение мокроты	0,39*
Толерантность к физической нагрузке	0,54*
ОФВ ₁	0,59*
Тест Тиффно	0,7*

Примечание: * — уровень достоверности < 0,05; ns — уровень достоверности незначителен.

Выводы

1. Лечение препаратом Спирива ведет к достоверному снижению ряда основных клинических проявлений заболевания, повышению толерантности к физической нагрузке в течение первых недель лечения и продолжается в течение всего курса терапии.
2. В течение 6 мес. лечения препаратом Спирива у больных достоверно снижаются частота обращений за медицинской помощью, длительность периодов временной нетрудоспособности и продолжительность стационарного лечения.
3. Медицинские затраты на лечение ХОБЛ препаратом Спирива возрастают за счет его стоимости, но при учете всех затрат (прямых и косвенных) экономическая эффективность лечения составляет около 650,0 тыс. р. за 6 мес. Экономическая эффективность возрастает при тяжелых формах ХОБЛ.



Рис. 1. Корреляция экономии затрат, связанных с лечением ХОБЛ, и тяжести заболевания; $r = 6,0170$

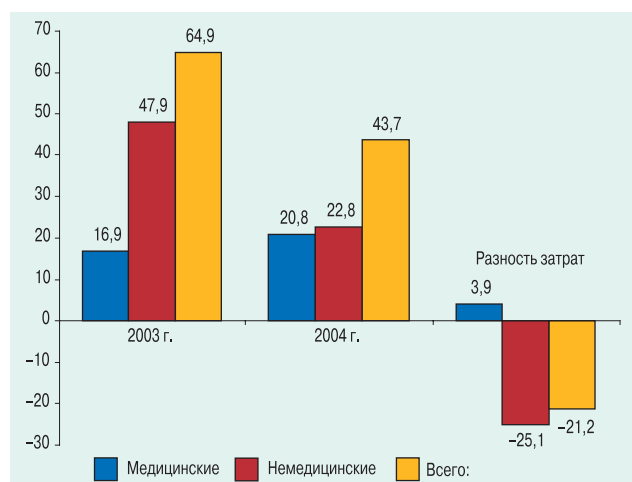


Рис. 2. Величина медицинских и косвенных затрат, связанных с ХОБЛ, на 1 больного за 6 мес. 2004 г. (тыс. р.)

4. Экономическая эффективность областной отраслевой целевой программы лечения ХОБЛ препаратом Спирива составляет на одного пациента около 21,2 тыс. р.

Заключение

Разработка и реализация областной отраслевой программы "Повышение качества жизни больных ХОБЛ" привели к снижению выраженности клинических симптомов заболевания, тяжести его течения, уменьшению обращаемости за медицинской помощью и, несмотря на необходимость привлечения дополнительных финансовых средств из областного бюджета, оказались экономически эффективными.

Опыт создания целевых отраслевых программ, направленных на повышение качества жизни, связанного со здоровьем, может быть распространен и на лечение других заболеваний, нуждающихся в применении дорогостоящих лекарственных средств, что ведет к позитивным как медицинскому, так и социальному эффектам.

Литература

1. Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких. Доклад рабочей группы. Краткое изложение. U.S. Department of Health and Human Services. NIH Publication № 2701. April 2001.
2. Авдеев С.Н. Роль тиотропия в терапии больных хронической обструктивной болезнью легких: новые данные (по материалам 14-го конгресса Европейского респираторного общества, Глазго, 2004). Consilium Medicum: 2004; (10): 1–10.
3. Dussier D., Bravo M.L., Iacono P., on Behalf of the MISTRAL Study Group. Tiotropium reduces health resource utilization associated with COPD exacerbations. Eur. Respir. J. 2004; 24 (suppl. 48): 513 s.

Поступила 24.08.05
 © Коллектив авторов, 2005
 УДК 616.24-036.12-085.23

С.Ю. Чикина

Флуимуцил и современная клиническая практика

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава

S. Yu. Chikina

Fluimucil and recent clinical practice

Предисловие

Обзор формально посвящен одному из наиболее "старых" лекарственных средств — ацетилцистеину. Действительно, его клиническое применение охватывает более чем 30-летний период, в котором можно выделить несколько этапов в изучении механизмов его фармакологической активности. Особое внимание к нему было проявлено в связи с поиском антидотов при радиационном воздействии. Ацетилцистеин вошел в список жизненно необходимых лекарственных средств при радиационном поражении человека. Одним из важных этапов в исследовании его механизмов стало применение в области респираторной медицины. Так, исходно ацетилцистеин был предложен как секретолитик, регулирующий образование муцина и стимулирующий его транспорт по дыхательным путям. В последующем была открыта его способность снижать повреждение клеточных структур свободными радикалами. Дисбаланс в системе оксиданты—антиоксиданты играет ведущую патогенетическую роль при таких заболеваниях, как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), респираторный дистресс-синдром и некоторых других. Необходимо подчеркнуть, что ацетилцистеин с успехом применяется при инфекционных заболеваниях как верхних, так и нижних отделов дыхательных путей. Значительный прогресс был достигнут и при таких прогностически неблагоприятных заболеваниях, какими является разнообразная группа интерстициальных заболеваний легких.

Современный этап клинического применения охватил такие области как кардиология, диабетология, химиотерапия, трансплантация органов и тканей, токсикология и некоторые другие.

Читатель найдет в обзоре С.Ю.Чикиной новую информацию, которая позволит прийти к выводу о том, что ацетилцистеин, начиная с 70-х гг. прошлого столетия, всегда остается современным лекарственным средством.

Академик РАМН профессор А.Г.Чучалин

Н-ацетилцистеин (НАС) известен в клинической практике с 70-х гг. прошлого столетия. Первоначально препарат использовался как муколитик в лечении патологии органов дыхания [1–3]. Позже стало известно, что препарат может использоваться как антидот при остром отравлении ацетаминофеном (парацетамолом) [4, 5]. Наконец, в последнее десятилетие были выявлены антиоксидантные свойства Н-ацетилцистеина, что послужило началом новой эры в применении этого препарата и значительно расширило спектр показаний к его использованию не только в пульмонологии (при хронической обструктивной болезни легких, остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС), респираторных вирусных инфекциях), но и в других областях медицины. Широкое использование препарата продиктовано его химической структурой, обуславливающей его многогранные химические свойства. Антиоксидантная активность Н-ацетилцистеина связана, во-первых, с тем, что препарат является производным аминокислоты цистеина и его тиольные группы напрямую взаимодействуют с электрофильными группами свободных радикалов [6–8, 11]. Во-вторых, являясь предшественником глутатиона, он обладает и непосредственными антиоксидантными свойствами, усиливая активность глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы, глутатион-редуктазы и ряда других ферментов, участвующих в поддержании баланса в системе оксиданты—антиоксиданты, и, возможно,

ускоряет процесс репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [12, 13]. В экспериментах на животных получены данные о способности Н-ацетилцистеина ингибировать различные гистопатологические, цитологические, метаболические процессы и молекулярные повреждения, вызванные мутагенами и / или канцерогенами [3, 8–10]. В настоящее время наиболее изученным является Флуимуцил (Н-ацетилцистеин), производимый фармакологической компанией "Zambon group" (Италия).

Цель данного обзора — проанализировать клинические эффекты Н-ацетилцистеина при различных видах патологии.

Применение Флуимуцила в респираторной медицине

Респираторные вирусные инфекции и противовирусный иммунитет

При вирусных инфекциях происходит активация фагоцитов, в результате чего повышается продукция свободных радикалов и нарушается иммунная противовирусная защита, что ведет к цитотоксическим эффектам, обуславливающим всю клиническую симптоматику острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) [14, 15]. Способность НАС как антиоксиданта предупреждать заболеваемость ОРВИ

и повышать противовирусный иммунитет была изучена в многоцентровом плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании [16]. В исследовании участвовали 262 пациента без хронической респираторной патологии, 78 % из которых были старше 65 лет. NAC назначался в дозе 1 200 мг / сут. перорально в течение полугода (с октября-ноября по апрель-май). Оценивали частоту эпизодов и выраженность симптомов ОРВИ, титр противовирусных антител к вирусу гриппа в парных сыворотках и кожную гиперчувствительность к различным инфекционным антигенам. Авторы показали, что NAC не влиял на противовирусный иммунитет, но в 3 раза снижал частоту манифестных форм ОРВИ, уменьшал выраженность как респираторных, так и общих симптомов (головную боль, миалгию, артралгию). Максимальная эффективность препарата наблюдалась в период наивысшей заболеваемости ОРВИ (частота эпизодов ОРВИ — от $p = 0,001$ до $p = 0,046$). В группе, получавшей препарат, заболевание протекало значительно легче (частота среднетяжелых форм — $p = 0,02$), быстрее наступало выздоровление (длительность постельного режима — от $p < 0,05$ до $p < 0,001$). Эти эффекты NAC авторы объясняют антиоксидантной активностью и регулирующим воздействием на продукцию и высвобождение цитокинов [17]. Препарат при назначении в указанной дозе в течение длительного времени хорошо переносился, частота побочных эффектов не отличалась достоверно от таковой в группе плацебо.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

Термин "ХОБЛ" стал использоваться в мировой медицине с конца 90-х гг. прошлого века. В более ранних исследованиях фигурировал диагноз хронического бронхита, но в силу сходства клинической картины этих состояний такие работы также анализируются в разделе, посвященном воздействию на клинические проявления ХОБЛ NAC.

ХОБЛ — одна из главных причин заболеваемости и смертности среди взрослого населения во всем мире, и число людей, страдающих этим заболеванием, растет с каждым годом [18, 19]. Основной причиной ХОБЛ признано воздействие табачного дыма на дыхательную систему. Курение вызывает тяжелый оксидативный стресс в легких как при непосредственном воздействии табачного дыма, содержащего гидроксильный радикал, пероксид водорода, окись азота и другие свободные радикалы, так и путем активации клеток, участвующих в воспалении. Кроме этого, причиной оксидативного стресса в легких могут быть неблагоприятные производственные факторы, такие как промышленная пыль (угольная, органическая и т. п.), химические газообразные вещества. Оксидативный стресс вызывает множество биологических эффектов, включая клеточное повреждение, окисление и нитрозирование белков, изменения экспрессии генов, стимуляцию секреции

слизи, дисбаланс в системе протеазы-антипротеазы за счет инактивации последних, экспрессию цитокинов, ремоделирование сосудистой стенки, усиление апоптоза [20]. Оксиданты могут выступать как медиаторы ХОБЛ: повышенные концентрации биомаркеров оксидативного стресса (перекиси водорода, 8-изопростана, продуктов ПОЛ, оксида углерода) обнаруживались в конденсате выдыхаемого воздуха и сыворотке крови больных ХОБЛ [20, 21].

Влияние Флуимуцила на симптомы ХОБЛ

Широкое применение Флуимуцила при ХОБЛ связано в первую очередь с его муколитическим эффектом. При назначении препарата 1392 больным ХБ в дозе 600 мг / сут. в течение 2 мес. [22] у 80 % больных существенно снизилась вязкость мокроты, у 71 % — уменьшился кашель, у 74 % больных улучшилось откашливание. Данное исследование носило характер открытого несравнительного. В 2000 г. *C.Stey et al.* [23] опубликовали систематический обзор, подтвердивший хороший клинический эффект NAC у больных ХБ разной этиологии и степени тяжести.

В обзор вошли исследования, выполненные в 1976–1994 гг. у больных ХБ, который авторы определяли как хронический кашель с мокротой на протяжении как минимум 3 мес. в течение 2 лет подряд. Были проанализированы 11 рандомизированных контролируемых исследований с участием 2 011 пациентов, большинство из которых (72–100 %) были курильщиками либо экс-курильщиками. Препарат назначался перорально в суточной дозе от 400 до 600 мг на период от 4 до 32 нед. На фоне приема NAC 61,4 % из 928 больных отмечали значимое улучшение состояния, в то время как в группе, получавшей плацебо, число таких пациентов было вдвое ниже — 34,6 %.

Влияние Флуимуцила на эндобронхиальную колонизацию бактерий

Повреждение реснитчатого эпителия и ухудшение мукоцилиарного клиренса — закономерные явления при ХБ любой этиологии, в т. ч. и у курильщиков без признаков бронхиальной обструкции [24–26]. Результатами этих процессов являются персистирующая колонизация бактерий на слизистой оболочке бронхиального дерева и инфекционно-обусловленные обострения ХБ. Как было показано в исследовании *G.C.Riise et al.* [27], у больных ХБ, как обструктивным, так и без признаков бронхиальной обструкции, после длительного, более года, приема NAC в суточной дозе 400–600 мг число пациентов с высокой степенью колонизации бронхиального дерева было достоверно выше среди тех, кто не принимал NAC ($p < 0,01$). По результатам регрессионного анализа, NAC оказался единственным независимым фактором, влияющим на интенсивность бактериальной обсемененности бронхиального де-

рева, причем эта взаимосвязь была более выражена у пациентов с бронхиальной обструкцией ($p < 0,01$). Авторы объясняют этот факт влиянием препарата на адгезию бактерий к слизистой оболочке ротоглотки, которая является резервуаром эндобронхиальной инфекции. Возможно, это один из механизмов, благодаря которому НАС уменьшает число и продолжительность обострений ХБ (см. ниже).

Влияние Флуимуцила на частоту обострений ХОБЛ

НАС при профилактическом назначении в осенне-зимний период снижает частоту обострений ХОБЛ, уменьшает тяжесть и длительность обострений. В 1988 г. этому эффекту препарата было посвящено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах, в котором участвовали 9 медицинских центров Европы [28]. В исследовании 116 пациентов с ХБ получали НАС в дозе 600 мг / сут. в течение 6 мес. (с декабря по май). Отмечена тенденция к снижению длительности обострений бронхита и числа дней нетрудоспособности по этому поводу, но статистической достоверности между группами, получавшими НАС и плацебо, не получено.

В обзоре *C.Stey et al.* [23] показано, что среди получавших НАС пациентов обострения бронхита развивались на 17,3 % реже, чем в группе плацебо. *E.M.Grandjean et al.* [29] провели мета-анализ 9 проспективных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с участием в общей сложности 1 025 пациентов с ХБ, которым НАС в суточной дозе не менее 400 мг назначался перорально в течение 6 мес. в холодное время года (осень—зима) с профилактической целью. Число обострений заболевания при этом уменьшилось на 37 % по сравнению с больными, не получавшими превентивного лечения либо получавшими плацебо. Та же группа исследователей опубликовала еще один мета-анализ, посвященный превентивному эффекту НАС у больных ХБ. Он включал 8 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с участием в общей сложности 1 408 пациентов, которые получали НАС с профилактической целью в течение 6 мес. в дозе от 600 мг 3 раза в нед. до 400–600 мг в сут. [30]. В результате у больных, получавших НАС, число обострений бронхита было на 23 % меньше, чем в группе плацебо. У пациентов с более тяжелой бронхиальной обструкцией этот эффект был менее выражен.

P.J.Poole et al. [31] по результатам мета-анализа 23 рандомизированных контролируемых исследований, выполненных с 1976 по 1999 гг., также продемонстрировали, что пероральный НАС в суточной дозе от 300 до 1 200 мг при назначении в зимний период на срок от 3 до 6 мес. значительно уменьшает число обострений ХБ ($p < 0,0001$). Обострения ХБ, возникавшие на фоне длительного превентивного

приема препарата, были менее продолжительными (короче на 0,56 дней на 1 пациента в мес., $p < 0,0001$) и требовали меньшей длительности антибактериальной терапии (на 0,53 дня на 1 пациента в мес., $p < 0,0001$).

Уменьшение частоты обострений бронхита ведет к снижению числа госпитализаций, связанных с тяжелыми и осложненными обострениями. Из 1 219 больных, чьи истории были ретроспективно проанализированы *C.M.J.M.Gerrits et al.* [32], только 31,2 % повторно госпитализированных в течение года по поводу обострений ХОБЛ получали НАС, длительность лечения составляла в среднем 4,6 мес., в то время как среди больных, не имевших повторных госпитализаций, НАС получали 40,5 % и средняя продолжительность лечения была больше в 2,5 раза (11,1 мес.). Выявлена четкая зависимость риска повторных госпитализаций от дозы препарата: риск значительно снижался при дозах выше 400 мг / сут.

В 2003 г. было закончено одно из самых крупных исследований, посвященных месту и роли НАС в лечении ХОБЛ, — многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах *BRONCUS* [33]. В исследовании участвовали 523 пациента с ХОБЛ из 50 медицинских центров, которые в течение 3 лет получали 600 мг / сут. НАС либо плацебо наряду со стандартной терапией длительно действующими β -агонистами, холинолитиками, ингаляционными стероидами. Таким образом, оценивали эффективность добавления НАС к традиционной терапии ХОБЛ. У больных ХОБЛ, не использовавших ингаляционные стероиды, НАС значительно снизил риск обострений заболевания ($p = 0,04$) и число среднетяжелых и тяжелых обострений ($p = 0,032$). В исследовании не выявлено побочных эффектов, связанных с приемом препарата.

Таким образом, многочисленные исследования, выполненные с достаточно высоким уровнем доказательности, позитивно оценивают влияние длительного приема НАС на течение ХОБЛ. Вместе с тем высказывается предположение, что использование более высоких доз препарата даст более выраженный положительный результат.

Влияние Флуимуцила на легочную функцию

В исследовании *BRONCUS* [33] пациенты, получавшие НАС и плацебо в течение 3 лет, в целом не различались по среднегодовой скорости снижения объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁). Но исследователи обратили внимание, что в группе, получавшей НАС, значительно уменьшилась функциональная остаточная емкость (ФОЕ) — на 374 мл по сравнению с группой плацебо, где этот показатель увеличился на 8 мл ($p = 0,008$), а у больных тяжелой ХОБЛ (III стадия по *GOLD**), кроме этого, на 36 мл

* *GOLD* — программа “Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ” (*Global Obstructive Lung Diseases*).

в год возрастала жизненная емкость легких (VC). Регрессионный анализ подтвердил достоверное влияние приема препарата на динамику ФОЕ ($p = 0,003$). Это позволило сделать вывод, что НАС уменьшает гиперинфляцию легких у больных ХОБЛ. Этот результат является наиболее значимым, поскольку до сих пор такое свойство было описано только для бронхолитиков [34–36].

Влияние Флуимуцила на качество жизни больных ХОБЛ

Впервые влияние НАС на качество жизни больных хроническим бронхитом исследовали *N.Hansen et al.* [37]. Для мониторингирования качества жизни ("благополучия") в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах авторы использовали психиатрический опросник *General Health Questionnaire (GHQ)* и визуально-аналоговую шкалу (ВАШ). Участвовавшие в исследовании 153 пациента с хроническим бронхитом легкого течения получали НАС перорально в суточной дозе 1 200 мг либо плацебо в течение 22 нед., включая зимние месяцы. Положительный эффект от лечения, оцененный в баллах, был выше в группе, получавшей НАС; этот показатель коррелировал с числом обострений заболевания и выраженностью одышки по ВАШ.

В недавно законченном исследовании *BRONCHUS* в числе других параметров также анализировали качество жизни больных ХОБЛ по респираторному опроснику Св. Георгия (*SGRQ*) и опроснику *Euroqol-5D*. Отмечено достоверное уменьшение выраженности симптомов ХОБЛ по опроснику *SGRQ* у больных, получавших НАС (на 0,62 балла в год по сравнению с 0,14 балла в год в группе плацебо), хотя эти различия не достигли статистической достоверности [33].

Влияние Флуимуцила на дыхательную мускулатуру

В мышцах здоровых людей в состоянии покоя образуются свободные радикалы, концентрация которых увеличивается при сократительной активности, что способствует развитию оксидативного стресса в мышечной ткани и приводит к развитию мышечной утомляемости [38, 39].

Однократное внутривенное введение раствора НАС в дозе 150 мг / кг в плацебо-контролируемом исследовании на 10 здоровых добровольцах увеличивало силу мышечных сокращений, индуцированных низкочастотной электростимуляцией, примерно на 15 % [40]. При высокочастотной стимуляции НАС не влиял на снижение мышечной силы; также не получено различий в скорости восстановления сократительной способности мышц на фоне введения препарата. Эта работа является первой, оценивающей антиоксидантный эффект НАС при развитии утомляемости скелетных мышц у человека. Исследователи наблюдали побочные эффекты препарата: эритему кожи в месте введения, на ладонях, лице, кожный зуд, диспепсию, тошноту, металлический

вкус, сонливость, дисфорию, головокружение, кашель. Эти симптомы были дозозависимыми.

Антиоксидантное воздействие препарата на мышечную ткань и состояние оксидативных процессов в организме в целом было изучено в серии работ *I.Medved et al.* [41–43]. Авторы исследовали антиоксидантный статус плазмы крови, эритроцитов и мышечной ткани при физической нагрузке, а также изменения переносимости нагрузки на фоне внутривенного введения НАС у 8 здоровых добровольцев. Препарат вводился сначала в дозе 125 мг / кг / ч в течение 15 мин для достижения пиковой концентрации его в плазме, затем — в дозе 25 мг / кг / ч в течение 20 мин до физической нагрузки и всего периода выполнения нагрузки, которая создавалась с помощью велоэргометра. Суммарная доза препарата составляла от 3,5 до 5,1 г. Все исследования были двойными слепыми плацебо-контролируемыми перекрестными, одно из них — рандомизированным [41]. Результаты работ подтвердили, что НАС нейтрализует оксидативные сдвиги, возникающие под воздействием интенсивной физической нагрузки (повышает уровень восстановленного глутатиона в эритроцитах и плазме крови, $p < 0,005$ во время нагрузки и $p < 0,05$ в течение восстановительного периода; нормализует соотношение восстановленного глутатиона к общему глутатиону, $p < 0,005$) [41], а также повышает концентрацию восстановленного глутатиона в мышечной ткани ($p < 0,05$) [43]. НАС увеличивал выносливость мышц и, соответственно, период времени до наступления усталости мышц ($p < 0,05$), причем этот эффект напрямую зависел от максимального потребления кислорода на фоне нагрузки и был лучше выражен у более тренированных лиц [43]. Протективное влияние препарата на мышечную ткань авторы объясняли возможным ослаблением ингибирующего воздействия активных форм кислорода на $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФ-азу}$ миоцитов. Переносимость НАС была удовлетворительной, у 1 пациента возникла тошнота, которая исчезла без дополнительных вмешательств после прекращения инфузии препарата.

Аналогичное влияние НАС оказывает и на дыхательную мускулатуру: в перекрестном слепом плацебо-контролируемом исследовании *J.M.Travalline et al.* [44] у 4 здоровых добровольцев однократное внутривенное введение НАС в дозе 150 мг / кг увеличивало выносливость диафрагмы примерно на 50 % по сравнению с плацебо. Мышечную силу диафрагмальной мышцы оценивали, измеряя трансдиафрагмальное давление, затем создавали дыхательную нагрузку и нагрузку путем электрической стимуляции диафрагмального нерва. Препарат препятствовал резкому падению сократительной способности диафрагмы при развитии утомляемости, но не влиял на скорость восстановления мышечной силы после снятия нагрузки. Перед исследованием все пациенты получили премедикацию в виде антигистаминных препаратов и $\text{H}_2\text{-холиноблокаторов}$. Переносимость препарата была в целом удовлетворительной, у двоих испытуе-

мых через 20–35 мин после введения появилась кратковременная тошнота, которая не потребовала дополнительных вмешательств.

Все приведенные выше работы посвящены повышению мышечной выносливости у здоровых людей, имеющих хорошую физическую подготовку. Вместе с тем мышечная дисфункция представляет большую проблему у больных ХОБЛ. В основе феномена утомляемости мышц при ХОБЛ также лежит оксидативный стресс [45–48]. Это одно из системных проявлений болезни захватывает не только дыхательную, но и периферическую скелетную мускулатуру. Именно с ним во многом связано развитие и прогрессирование дыхательной недостаточности у больных тяжелой ХОБЛ. Влияние NAC на мышечную систему у больных ХОБЛ в настоящее время описано только в одной статье — *C.Koechlin et al.* [49]: у 9 больных тяжелой ХОБЛ в стабильном состоянии создавали физическую нагрузку на мышцы нижних конечностей с помощью специального устройства — "нагрузочной скамьи", снабженной динамометром, что позволяло точно дозировать нагрузку. Кроме величины и длительности нагрузки, оценивали маркеры перекисного окисления липидов (ПОЛ) и белков, маркеры антиоксидантной активности, концентрации цистеина в плазме и супероксид-аниона в клетках крови. Исследование носило характер рандомизированного двойного слепого перекрестного плацебо-контролируемого. NAC назначался в дозе 1 800 мг / сут. перорально в течение 4 дней; каждый пациент исследовался дважды: на фоне приема препарата и без него, являясь контролем для самого себя; интервал между этими фазами составлял не менее 15 дней. Такой дизайн помогал избежать индивидуальной вариабельности ответной реакции на антиоксидант. После приема препарата выносливость мышц возрастала в среднем на 25 %, при этом в группе, получавшей NAC, не произошло усиления одышки и чувства усталости в мышцах на фоне нагрузки, в то время как в группе плацебо одышка усилилась на 26 %, ощущение мышечной усталости — на 94 %. Побочных эффектов от приема препарата не наблюдали. При хорошем дизайне данного исследования недостатком является его малая мощность.

Таким образом, в настоящее время получены данные, позволяющие говорить о возможном положительном влиянии NAC на развитие мышечной утомляемости при физической нагрузке, в т. ч. и в дыхательной мускулатуре у больных ХОБЛ. К сожалению, проведенные исследования выполнены на малом числе наблюдений, что не позволяет детализировать механизмы воздействия NAC на оксидативный стресс в мышечной ткани и клинико-фармакологические аспекты этой проблемы.

Идиопатический фиброзирующий альвеолит

Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА), согласно Международному согласительному кон-

сенсусу Американского торакального общества и Европейского Респираторного общества 1999 г., — это особая форма хронической фиброзирующей интерстициальной пневмонии, поражающая только легкие и при хирургической (торакоскопической или открытой) биопсии легочной ткани имеющая гистологическую картину обычной интерстициальной пневмонии [50, 51]. Несмотря на то что ИФА известен почти 70 лет [51], этот вариант интерстициального поражения легких остается наименее изученным.

В патогенезе ИФА ведущая роль отводится дисбалансу в системе оксиданты—антиоксиданты со значительным снижением уровня глутатиона в респираторной системе [52, 53].

NAC, назначенный перорально в дозе 1 800 мг / сут. в течение 5 дней 16 больным ИФА, достоверно повышал исходно низкий уровень глутатиона в бронхо-альвеолярном смыве (БАС) ($p < 0,006$ по сравнению с исходным) [54], причем этот эффект сохранялся и спустя 10 ч после последнего приема NAC в отличие от аналогичного, но более кратковременного эффекта ингаляционного глутатиона [54]. При сравнении антиоксидантной эффективности различных доз NAC (600, 1 800 и 4 800 мг) достоверное повышение уровня общего глутатиона в БАС было получено после внутривенного введения 1 800 мг препарата; дальнейшее увеличение дозы не привело к изменению этого результата. В группе здоровых добровольцев NAC ни в одной из дозировок не изменял исходной концентрации глутатиона в БАС [55].

Позже было показано, что NAC влияет не только на концентрацию внеклеточного глутатиона в респираторной системе у больных с легочным фиброзом, но и на содержание его внутри клеток [53]. При назначении 1 800 мг / сут. NAC перорально 18 пациентам, среди которых 9 чел. страдали ИФА и 9 имели поражение легких как проявление системных васкулитов, через 12 нед. концентрация глутатиона в клеточной взвеси БАС достоверно увеличилась ($p < 0,05$) с положительной корреляцией между концентрацией глутатиона вне- и внутриклеточно ($r = 0,46$; $p < 0,005$).

Кроме антиоксидантного эффекта, получена положительная динамика клинико-функционального статуса больных с ИФА на фоне длительной терапии высокими дозами NAC: у 20 больных с ИФА при добавлении 1 800 мг / сут. NAC к стандартной терапии в течение 12 нед. достоверно улучшилась диффузионная способность легких ($p < 0,01$) и в 50 % наблюдений уменьшилась одышка [56]. Интересно, что эти изменения наблюдались у больных, находившихся на лечении цитостатиками и системными стероидами, и не выявлялись у пациентов, не получавших в момент исследования стандартной противовоспалительной терапии. Среди побочных эффектов препарата описаны: диарея — в 1 случае (5 %); легкая преходящая тошнота, не требовавшая отмены препарата либо дополнительных назначений, — в 4 случаях (20 %); усиление кашля — у 3 пациентов (17 %).

У 3 больных увеличилось количество мокроты в период приема НАС, но это могло быть следствием муколитической активности препарата.

К сожалению, все эти работы не были плацебо-контролируемыми, что явилось их недостатком.

В 2004 г. в 7 странах Европы закончено многоцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование *IFIGENIA*, изучавшее эффект длительного (в течение 3 лет) приема перорального НАС в высоких дозах у 151 больного ИФА. В настоящее время начата частичная публикация результатов этого крупномасштабного исследования [57–62]. Показано, что добавление НАС в суточной дозе 1 800 мг к стандартной терапии системными стероидами (преднизолоном) и цитостатиками (азатиоприном) через 12 мес. лечения вызывало положительную тенденцию к уменьшению одышки на 17,1 % (в группе плацебо — нарастание на 39%), клинико-функциональной и рентгенологической симптоматики на 1,5 % (в группе плацебо — ухудшение на 10,1 %), достоверно улучшало VC (жизненную емкость) — на 8 % ($p = 0,017$) в абсолютных величинах и на 7,9 %_{долж.} ($p = 0,019$) и диффузионную способность легких — на 24 % ($p = 0,003$) и 14 % ($p = 0,011$) соответственно.

За время наблюдения исследователи не отметили развития побочных эффектов высоких доз препарата.

Таким образом, длительная пероральная терапия НАС в дозе 1 800 мг / сут. может рассматриваться как патогенетическое дополнение к иммуносупрессивной терапии при ИФА, усиливающее эффект лечения иммуносупрессорами и, возможно, улучшающее качество жизни таких больных.

Муковисцидоз

Муковисцидоз — генетически обусловленное ауто-сомно-рецессивное заболевание, развивающееся в результате мутации гена, кодирующего трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза. Патологической основой этого заболевания является нарушение транспорта натрия и хлоридов через мембрану эпителиальных клеток, что приводит к системной дисфункции экзокринных желез (потовых, слюнных, бронхиальных, кишечных, поджелудочной железы) и повышению вязкости выделяемого ими секрета [63]. Поражение респираторной системы состоит в скоплении в дыхательных путях большого количества вязкого секрета, резком нарушении мукоцилиарного клиренса с утратой реснитчатого аппарата бронхиального эпителия [64, 65], развитии прогрессирующей бронхиальной обструкции и бронхоэктазов с перманентной колонизацией разнообразной микрофлоры в бронхиальном дереве, поэтому муколитики занимают немаловажное место в лечении таких больных. НАС использовался в ле-

чении муковисцидоза до начала 90-х гг. прошлого века. По сравнению с плацебо он достоверно улучшал легочную функцию и клиническое состояние таких больных [66–69]. Вместе с тем в связи с тяжелым нарушением мукоцилиарного клиренса при муковисцидозе эффективность НАС была недостаточной, и в последние десятилетия в связи с появлением муколитических средств на основе ДНК-азы НАС реже применяется у этих больных.

Острый респираторный дистресс-синдром

ОРДС — это острое диффузное поражение легочной ткани, в основе которого лежит цитотоксическое повреждение, обусловленное оксидативным стрессом. Причинными факторами ОРДС служат множество экзо- и эндогенных воздействий, включая прямое повреждение легких в результате аспирации желудочного содержимого либо ингаляции токсических веществ, а также факторы, оказывающие не прямое воздействие (например, тяжелая пневмония, бактериальный сепсис, острый панкреатит, переливание больших объемов крови) [70, 71]. Активация и повреждение нейтрофилов, макрофагов, эндотелиальных клеток респираторной системы ведет к высвобождению цитокинов и других медиаторов воспаления и образованию токсических активных форм кислорода (супероксид-анион, гидроксильный радикал, перекись водорода, гипохлорит-анион и т. д.). Свободные радикалы, в свою очередь, вызывают повреждения различных структур, в т. ч. деструкцию ДНК, окисление липидов, инактивацию оксида азота, деградацию белков, включая антипротеазные и антиоксидантные ферменты [72]. Однако несмотря на убедительные доказательства того, что свободные радикалы играют ключевую роль в патогенезе ОРДС, антиоксидантная терапия НАС и другими предшественниками глутатиона давала хороший результат только в экспериментах на животных [73]. В клинических исследованиях (фаза II) НАС вызывал положительные тенденции в состоянии больных, но эти результаты были непостоянными у разных исследователей [74–77]. Так, внутривенное введение НАС 32 взрослым больным с легким и среднетяжелым ОРДС в дозе 40 мг / кг / сут. в течение 3 дней в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании достоверно улучшило системную оксигенацию (FiO_2^* и индекс оксигенации $\text{PaO}_2^{**} / \text{FiO}_2$, $p < 0,04$ и $p < 0,05$ соответственно), клиническое состояние больных ($p = 0,003$) и снизило длительность вентиляционной поддержки ($p = 0,01$) по сравнению с группой плацебо [75]. Однако при аналогичном исследовании у больных с тяжелой формой ОРДС эти же авторы не получили дополнительного эффекта от введения препарата, хотя доза НАС была увеличена до 190 мг / кг / сут. [77]. *S.Jepsen et al.* [74] также не получили

* FiO_2 — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе;

** PaO_2 — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови.

достоверного улучшения как в кислородном статусе, так и в выживаемости больных с ОРДС при назначении НАС в дозе 150 мг / кг. *C.D.Spies et al.* [76] объясняют это различие в результатах тем, что не все пациенты с ОРДС одинаково отвечают на терапию НАС. В их собственном проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 58 больных с септическим шоком НАС при внутривенном введении в дозе 150 мг / кг в течение 15 мин с последующим введением 12,5 мг / ч в течение 90 мин в первые 72 ч от начала заболевания в 45 % случаев приводил к увеличению VO_2 , повышению рН слизистой оболочки желудка, снижению парциального напряжения углекислого газа в крови (pCO_2) в смешанной венозно-артериальной крови, улучшению доставки кислорода, увеличению сердечного и ударного индексов и показателей сократительной активности левого желудочка, а также значительному снижению системного сосудистого сопротивления по сравнению с исходным уровнем [76]. При сопоставлении с пациентами, не ответившими на терапию НАС, в этой группе выживаемость была выше на 50 %, а начало лечения — более ранним (через 37 ч от начала заболевания против 61 ч). Несмотря на высокие дозы, НАС хорошо переносился пациентами и не вызвал значимых побочных эффектов.

Таким образом, НАС может оказывать определенный положительный эффект при лечении больных с ОРДС, в частности, с сепсисом, но детальная стратегия его применения при этой патологии требует дальнейшего уточнения [78].

Хемопротективные и онкопротективные свойства Флуимуцила

В мире продолжают активные исследования хемопротективных свойств НАС, в частности, у здоровых курильщиков в целях уменьшения канцерогенного воздействия на легкие компонентов табачного дыма. Такие исследования начаты в 1988–1986 гг., когда изучали воздействие НАС на маркеры воспаления в БАС у здоровых курильщиков на фоне перорального приема 600 мг / сут. НАС [79–81]. Результаты показали, что НАС нормализовал клеточный состав БАС и достоверно увеличивал число лимфоцитов, повышал фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов и секрецию лейкотриена B_4 [80], который является индикатором хемотактической активности и, следовательно, отражает состояние защиты против различных агрессивных воздействий. Кроме того, НАС достоверно снижал концентрацию оксиданона в БАС [78] и уровень таких маркеров воспаления, как эозинофильный катионный протеин, лактоферрин, антихимотрипсин [81].

Выявлено, что НАС способен уменьшать повреждение ДНК клеток респираторного тракта и нестабильность генома эпителиальных клеток ротовой полости, индуцированных табачным дымом, что позволяет говорить о его канцеропротективных

свойствах [82]. Эти результаты были получены у 20 здоровых курильщиков, принимавших препарат в дозе 600 мг 2 раза в день в течение 6 мес. в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Вместе с тем следует отметить значительную вариабельность в чувствительности испытуемых к лечению НАС, что авторы объясняют различным GSTM1-генотипом, обуславливающим активность глутатион-S-трансферазы. Тем не менее исследователи пришли к выводу о способности НАС снижать риск развития злокачественных заболеваний респираторной системы, связанных с воздействием табачного дыма.

Однако Европейское многоцентровое исследование, посвященное профилактическим эффектам ретинола пальмитата и НАС у больных злокачественными новообразованиями различной локализации, не дало положительных результатов [83]. В исследовании, спланированном как открытое рандомизированное, приняли участие 2 592 пациента с раком ротовой полости, гортани и легкого I–III стадии, из них 642 получали НАС в суточной дозе 1 200 мг в течение 2 лет и 643 — НАС в той же дозе вместе с ретинола пальмитатом. Большинство пациентов были курильщиками либо экс-курильщиками. Результат оценивался по выживаемости больных и частоте рецидивов опухоли либо развития второй злокачественной опухоли. Исследование не выявило достоверных различий между пациентами, получавшими ретинол и / или НАС и не получавшими никакого лечения.

Ряд работ по изучению НАС был посвящен коло ректальным аденомам и полипам, риск возникновения которых также связан с курением [84, 85], при этом показано, что НАС в силу своей антимутагенной активности может оказывать превентивное влияние на пролиферативные процессы в толстом кишечнике [86], а в дозе 600 мг / сут. снижает частоту рецидивов аденоматозных полипов толстого кишечника [87]. В другом исследовании у 34 пациентов с полипозом толстого кишечника после 12-месячного лечения НАС в дозе 800 мг / сут. индекс пролиферации значительно снизился, в то время как в группе плацебо он не изменился [88].

Такую разницу в результатах и выводах этих исследований можно объяснить разницей в изучаемых выборках: в первом случае исследование выполнялось с участием здоровых курильщиков и носило превентивный характер, в других — обследовали больных с пренеопластическими состояниями либо с уже развившимися опухолями.

Применение Флуимуцила в нефрологии

В последние годы в литературе появляются сообщения об эффективности Флуимуцила в профилактике нефропатии, индуцированной рентгеноконтрастными веществами. Это состояние характеризуется ост-

рым снижением функции почек после введения рентгеноконтрастных веществ и возникает в основном у лиц с уже имеющейся ренальной патологией. Тяжесть рентгеноконтрастной нефропатии (РКН) варьируется от бессимптомного повышения уровня сывороточного креатинина до жизнеугрожающего состояния, требующего применения гемодиализа [89]. Патогенетические механизмы РКН окончательно не изучены, считается, что важную роль в ее развитии играют ренальная ишемия, токсическое повреждение тубулярного эпителия, интратубулярная обструкция, изменение кривой диссоциации гемоглобина и иммунологические реакции [89]. Большое значение также придается свободно-радикальным процессам и апоптозу [90].

Интерес к NAC как к препарату, способному предотвратить развитие РКН, возрос после публикации результатов исследования *M.Tepel et al.* [91]. В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 83 пациентам с хронической почечной недостаточностью (ХПН) накануне и в день введения рентгеноконтрастного вещества назначался либо NAC перорально в дозе 1 200 мг / сут., либо плацебо. Через 48 ч после введения контраста в группе плацебо уровень креатинина сыворотки достоверно не изменился, а в группе NAC он снизился ($p < 0,001$). Достоверные различия получены и для динамики уровня креатинина в абсолютных цифрах за период исследования ($p < 0,001$). Повышение уровня креатинина не менее чем на 0,5 мг / дл на фоне введения рентгеноконтрастного вещества произошло у 5 из 12 (42 %) пациентов в группе плацебо и ни у одного в группе NAC ($p = 0,02$). Среди побочных эффектов препарата описаны кратковременный дискомфорт в области желудка и кишечника у 10 % и головокружение у 7 % больных. Таким образом, результаты показали высокую эффективность NAC в снижении риска развития РКН.

В 2002 г. *J.D.Durham et al.* [92] повторили исследование *M.Tepel et al.* [91], но при проведении коронароангиографии. Пациенты с исходным повышением сывороточного креатинина принимали NAC перорально в дозе 1 200 мг / сут. за 1 ч до ангиографии и второй раз — через 3 ч после процедуры. Исследование также было рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым. Результаты не выявили достоверной разницы между группами, получавшими плацебо и NAC. Кроме того, у 51 % больных с диабетической нефропатией развилась острая почечная недостаточность, что связано с более высоким риском РКН у больных диабетом [93].

В последующие годы было проведено еще 11 исследований с достаточным уровнем доказательности и аналогичным режимом назначения NAC, результаты которых были весьма противоречивыми: в 4 работах показана высокая эффективность NAC по предупреждению развития РКН [94–97], в 7 — не получено отличий между группами NAC и плацебо [98–104].

Объяснение такому расхождению в результатах при сходном дизайне исследований и размерах выборок дал *R.Brick* [105] в своем мета-анализе вышеперечисленных работ. Он показал, что в исследованиях с негативными результатами частота развития РКН в контрольных группах составляла 11 %, а в исследованиях с положительными результатами — 24,8 %, т. е. пациенты контрольных групп в исследованиях с отрицательным результатом имели более низкий риск развития РКН. Другие причины отрицательных результатов заключались в меньшей продолжительности приема NAC (в некоторых работах он назначался не накануне, а только в день проведения рентгеноконтрастной процедуры [92]), а также в относительно небольших размерах выборок. Таким образом, суммарный позитивный эффект выразился в снижении риска развития РКН на 56 % в группах, получавших NAC. Представляется, что эффект профилактического назначения NAC при проведении рентгеноконтрастных исследований более выражен у лиц с более высоким риском развития РКН. Окончательный вывод о реальной эффективности NAC в предупреждении развития РКН можно будет сделать после проведения рандомизированного контролируемого исследования достаточной мощности.

Применение Флуимуцила в кардиологии

Большую проблему в кардиологии представляет развитие толерантности к нитратам. Потенциальный механизм этого явления включает нарастающий дефицит сульфгидрильных групп, развивающийся в результате биотрансформации нитратов в вазоактивные S-нитротиолы и оксид азота [106]. Способность NAC как донатора сульфгидрильных групп предотвращать развитие либо снижать толерантность к нитратам, усиливать острый эффект нитроглицерина неодинаково оценивается в разных исследованиях. При длительном (4 мес.) лечении трансдермальной формой нитроглицерина 200 больных с нестабильной стенокардией с добавлением перорального NAC в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании получено значительное снижение частоты неблагоприятных исходов (летальных исходов, инфарктов миокарда, рефрактерных форм стенокардии) [107]. Вместе с тем частота непереносимости нитроглицерина возросла почти в 2 раза по сравнению с группой, получавшей нитроглицерин без NAC.

При добавлении к изосорбида динитрату в исследовании *S.Boesgaard et al.* [108] NAC позволил достоверно увеличить переносимость физической нагрузки до появления депрессии сегмента ST на 1 мм и ангинозных болей.

Поддерживая баланс в системе оксиданты-антиоксиданты, NAC потенцирует эффекты оксида азота, в т. ч. его вазодилатирующее воздействие, лежащее в основе действия нитропрепаратов, при отсутствии

Только
Флуимуцил® 600
N-ацетилцистеин
выдержал
экзамен...



Рег. номер. ПН:012975/01-2001

**Единственный муколитик
с доказанными
антиоксидантными свойствами**

 **Zambon**

Представительство АО "Замбон Групп С.П.А." (Италия) в России:
119002 Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17
Тел.: (095) 933-38-32, Факс: (095) 933-38-31,
<http://www.zambon.ru>

толерантности к ним. Это было подтверждено в работах *N.P.Andrews et al.* [109] и *J.D.Horowitz et al.* [110], когда коронарная вазодилатация, оцениваемая при катетеризации коронарных артерий, существенно повышалась при интракоронарном введении НАС одновременно с нитропруссидом натрия либо нитроглицерином по сравнению с больными, которым вводился только нитропрепарат ($p < 0,05$ — в обоих наблюдениях). В то же время в других работах НАС не влиял на развитие толерантности, а при назначении на фоне уже развившейся толерантности к нитратам не улучшил эффекты последних [111, 112].

Другой аспект возможного применения НАС в кардиологической практике связан с острым повреждением миокарда. Внутривенное введение препарата в дозе 100 мг / кг в течение 2 нед. после успешной медикаментозной реканализации тромбированных коронарных артерий уменьшило площадь инфарктной зоны на 58,8 % по сравнению с пациентами, получавшими такую же эффективную тромболитическую терапию без НАС [113].

Следует отметить небольшое число исследований, посвященных месту НАС в лечении коронарной патологии, и малое число наблюдений в этих исследованиях, что не дает возможности однозначно оценить эффективность препарата.

Применение Флуимуцила в токсикологии

Наиболее часто лекарственные токсические эффекты наблюдаются при передозировке парацетамола (ацетаминофена) [114]. При пероральном приеме ацетаминофен быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация его в плазме достигается менее чем через 1 ч. Метаболизм препарата происходит в печени, 95 % метаболитов ацетаминофена представляют собой нетоксичные конъюгаты глюкуронида и сульфата. Токсичность ацетаминофена обусловлена его метаболитом N-ацетил-р-бензохинонимин (NAPQI), который составляет 5 % всех метаболитов. При приеме парацетамола в обычных терапевтических дозах этот метаболит быстро детоксицируется путем необратимого конъюгирования с сульфгидрильной группой глутатиона и выводится почками [115]. НАС является специфическим антидотом ацетаминофена, повышая концентрацию глутатиона плазмы, непосредственно связываясь с NAPQI и усиливая конъюгацию ацетаминофена с сульфатом. Максимальная эффективность препарата (100 %) отмечается при введении его в первые 8–24 ч от приема парацетамола, хотя НАС эффективен и при введении в более поздние сроки, в т. ч. при развитии быстропрогрессирующей печеночной недостаточности [116]. В случае с последней НАС уменьшает частоту развития печеночной энцефалопатии и улучшает внутритканевой транспорт и потребление кислорода (VO_2) [117]. Так, в ретроспективном исследовании *A.J.Makin et al.* [118] на фоне применения НАС часто-

та тяжелой (III–IV степени) печеночной энцефалопатии снизилась с 62 до 40 %, а общая выживаемость больных возросла с 50 до 78 %, хотя число госпитализаций по поводу острого отравления ацетаминофеном за тот же период увеличилось с 58 до 123 случаев в год. *D.A.Kelly* [119] в обзоре литературы, посвященном ведению больных с печеночной недостаточностью различного генеза, также рекомендует назначать НАС внутривенно в суточной дозе 70 мг / кг при передозировке парацетамола, что, по его мнению, предотвращает развитие некроза гепатоцитов.

Рекомендуемая первоначальная доза перорального НАС составляет 140 мг / кг (которая затем снижается до 70 мг / кг каждые 4 ч), максимально назначается 17 доз [115]. Уже через 31 ± 16 ч такой терапии в ретроспективном обсервационном исследовании *O.F.Woo et al.* [120] ацетаминофен в сыворотке крови не определялся. При этом у 33 % больных длительность терапии составила менее 24 ч. В случаях, когда имеется непереносимость перорального НАС, беременность и позднее начало лечения, рекомендуется внутривенное введение НАС в дозе 150 мг / кг в течение 24 ч [121] либо 48 ч, которое также эффективно и безопасно [122, 123], хотя убедительные данные о лучшей эффективности внутривенного НАС по сравнению с пероральным отсутствуют [123].

Применение Флуимуцила в гепатологии

В литературе имеются отдельные сообщения об опыте применения НАС при острых и хронических вирусных гепатитах В и С, основанном, с одной стороны, на исследованиях *in vitro*, продемонстрировавших, что НАС подавляет репликацию вируса гепатита В на посттранскрипционном уровне [124], а с другой — на способности препарата снижать концентрацию свободных радикалов, образующихся в гепатоцитах при воспалении [125, 126]. Результаты этих работ неоднозначны. Часть авторов сообщают, что при добавлении НАС к интерферону- α , по сравнению с лечением только интерфероном, обострения гепатита С развивались реже и позже [127], а у больных хроническим гепатитом В, резистентных к терапии интерфероном- α , добавление 1 200 мг / сут. перорального НАС в течение 1 мес. привело к нормализации интралимфоцитарного глутатиона, выраженному снижению репликации вируса гепатита С в лимфоцитах и уровня вiremии, усилению эффектов интерферона- α [128].

В других исследованиях не было выявлено преимуществ комбинированной терапии НАС и интерфероном в лечении хронических вирусных гепатитов С [129] и В [130, 131], а также острых вирусных гепатитов В и С [132].

Исследования, посвященные эффективности НАС в комплексной терапии вирусных гепатитов, пока немногочисленны и не имеют достаточного уровня доказательности, в них участвовали пациенты с разными вариантами течения гепатита и сте-

пенью тяжести заболевания. Возможно, при дифференцированном анализе и в более однородных группах больных антиоксидантные свойства НАС смогут использоваться в лечении патологии печени.

Применение Флуимуцила в лечении ВИЧ-инфекции

Интерес к использованию НАС в лечении ВИЧ-инфицированных больных появился около 15 лет назад, когда появились первые публикации о выраженном снижении концентрации цистеина и глутатиона в плазме и моноцитах крови и жидкости БАС у этих пациентов [133–136]. С этими процессами связывают прогрессирование болезни даже на ранней (асимптоматической) стадии, поскольку глутатион принимает участие в регуляции функций Т-лимфоцитов [133, 137]. Применение НАС в течение 7 мес. в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у ВИЧ-инфицированных больных как на фоне антиретровирусной терапии, так и без нее, значительно улучшало их иммунный статус [138].

В последние годы высказываются предположения, что добавление НАС к активной антиретровирусной терапии снижает частоту и выраженность ее побочных эффектов, в частности гиперлактатемии, обусловленной токсическим влиянием противовирусной терапии на митохондрии [139], хотя эти выводы требуют подтверждения более доказательными и масштабными исследованиями.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании *S.C. De Rosa et al.* [140] назначали пероральный НАС в суточной дозе от 6 000 до 8 000 мг / сут. 81 пациенту с ВИЧ-инфекцией, при этом концентрация общего глутатиона плазмы достоверно возросла до 89 % его уровня у неинфицированных контрольных лиц, а в группе плацебо осталась прежней.

Повышение уровня глутатиона на фоне назначения НАС увеличило 3-летнюю выживаемость больных СПИДом с 20 до 60–80 % [141].

Несмотря на высокие дозы НАС и относительно большую продолжительность его приема, нежелательные симптомы встречались с минимальной частотой, при этом они не всегда были связаны с приемом препарата [140].

Таким образом, способность НАС участвовать в обмене глутатиона лежит в основе его опосредованных иммуномодулирующих свойств, которые в последние годы активно изучаются и используются в лечении ВИЧ-инфекции.

Заключение

Таким образом, НАС представляет собой лекарственный препарат с уникальным разнообразием свойств. Применение его вышло далеко за рамки

первоначальных показаний, охватив кардиологию, нефрологию, интенсивную терапию, гепатологию, вирусологию. Следует отметить, что, несмотря на доказанную эффективность препарата при многих видах патологии, многие клинические аспекты его использования требуют дальнейшего изучения, как, например, миопатия при ХОБЛ, сепсис, РКН, острый инфаркт миокарда. Большой интерес вызывают канцеропротективные и иммуномодулирующие свойства препарата. Появляются отдельные сообщения об использовании антиоксидантных свойств НАС при лечении эклампсии беременных, инсулинорезистентности, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, гепаторенального синдрома. В пульмонологической практике также открываются новые перспективы применения НАС, как, например, противовоспалительный и антицитокиновый эффекты при ИФА или уменьшение гиперинфляции легких у больных ХОБЛ по недавно опубликованным данным. Таким образом, резервы НАС не исчерпаны, каждый год иницируются крупные исследования, направленные на выявление новых сторон его использования.

Литература

1. Webb W. Clinical evaluation of a new mucolytic agent acetylcysteine. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1962; 44: 330–343.
2. Reas H. The effect of N-acetylcysteine on the viscosity of tracheobronchial secretion in cystic fibrosis of the pancreas. J. Pediatr. 1963; 62: 31–35.
3. De Vries N., De Flora S. N-acetylcysteine. J. Cell Biochem. 1993; suppl. 17F: 270–278.
4. Prescott L.F., Park J., Ballantyne A. et al. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. Lancet 1977; 2: 432–434.
5. Prescott L.F., Illingworth R.N., Critchley J.A. et al. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. Br. Med. J. 1979; 2: 1097–1100.
6. Bonanomi L., Gazzaniga A. Toxicological, pharmacokinetic and metabolic studies of acetylcysteine. Eur. J. Respir. Dis. 1980; 61 (suppl. III): 45–51.
7. De Flora S., Izzotti A., D'Agostini F., Cesarone C.F. Antioxidant activity and other mechanisms of thiols involved in chemoprevention of mutation and cancer. Am. J. Med. 1991; 91 (3C): 122S–130S.
8. De Flora S., Cesarone C.F., Balansy R.M. et al. Chemopreventive properties and mechanisms of N-acetylcysteine. The experimental background. J. Cell Biochem. 1995; 22 (suppl.): 33–41.
9. De Flora S., Astengo M., Serra D., Bennicelli S. Inhibition of urethan-induced lung tumours in mice by dietary N-acetylcysteine. Cancer Lett. 1986; 32: 235–241.
10. Rogers D.F., Jeffery P.K. Inhibition by oral N-acetylcysteine of cigarette smoke-induced "bronchitis" in the rat. Exp. Lung Res. 1986; 10: 267–283.
11. Moldeus P., Cotgreave I.A., Berddren M. Lung protection by a thiol-containing antioxidant N-acetylcysteine. Respiration 1986; 50: 31–42.

12. De Flora S., Bennicelli C., Zancacchi P. *et al.* In vitro effects of N-acetylcysteine on the mutagenicity of direct-acting compounds and procarcinogens. *Carcinogenesis* (Lond.) 1984; 5: 505–510.
13. Hochstein P., Atallah A.S. The nature of oxidants and antioxidant systems in the inhibition of mutation and cancer. *Mutat. Res.* 1988; 202: 363–375.
14. Rouse B.T., Horohov D.W. Immunosuppression in viral infections. *Rev. Infect. Dis.* 1986; 8: 850–873.
15. Maeda H., Akaike T. Oxygen-free radicals as pathogenic molecules in viral diseases. *Proc. Soc. Exp. Biol.* (N.Y.) 1991; 198: 721–727.
16. De Flora S., Grassi C., Carati L. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1535–1541.
17. Peristeris P., Clark B.D., Gatti S. *et al.* N-acetylcysteine and glutathione as inhibitors of tumor necrosis factor production. *Cell. Immunol.* 1992; 140: 390–399.
18. Murray C.J.L., Lopez A.D. Evidence-based health policy — lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274: 740–743.
19. World Health Organization. World health report. Geneva: World Health Organization; 2000.
20. MacNee W. Oxidant / antioxidants and COPD. *Chest* 2000; 117: 303S–317S.
21. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled markers of pulmonary diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1693–1722.
22. Tattersall A.B., Bridgman K.M., Huitson A. Acetylcysteine (Fabrol) in chronic bronchitis — a study in general practice. *J. Intern. Med. Res.* 1983; 11: 279–284.
23. Stey C., Steurer J., Bachmann S. *et al.* The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 253–262.
24. Watson J.H.L., Brinkman G.L. Electron microscopy of the epithelial cells of normal and bronchitic human bronchus. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1964; 90 (6): 851–855.
25. Salvato G. Some histological changes in chronic bronchitis and asthma. *Thorax* 1968; 23: 168–172.
26. Mullen B.J., Wright J.L., Wiggs B.R. *et al.* Structure of central airway in current smokers and ex-smokers with and without mucus hypersecretion: relationship to lung function. *Thorax* 1987; 42: 843–848.
27. Riise G.C., Larsson S., Larsson P. *et al.* The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: a target for N-acetylcysteine therapy. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 94–101.
28. Rasmussen J.B., Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 351–355.
29. Grandjean E.M., Berthet P.H., Ruffinman R., Leuenberger P.H. Cost-effectiveness analysis of oral N-acetylcysteine as a preventive treatment in chronic bronchitis. *Pharmacol. Res.* 2000; 42 (1): 39–50.
30. Grandjean E.M., Berthet P., Ruffinman R., Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin. Ther.* 2000; 22 (2): 209–221.
31. Poole P.J., Black P.N. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *Br. Med. J.* 2001; 322: 1–6.
32. Gerrits C.M.J.M., Herings R.M.C., Leufkens H.G.M., Lammers J.-W.J. N-acetylcysteine reduces the risk of re-hospitalizations among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 795–798.
33. Decramer M., Rutten-van Molken M., Dekhuijzen P.N. *et al.* Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365 (9470): 1552–1560.
34. Belman M.J., Batnick W.C., Shin J.W. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 967–975.
35. Tantucci C., Duguet A., Similowski T. *et al.* Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 799–804.
36. Duranti R., Filippelli M., Bianchi R. *et al.* Inspiratory capacity and decrease in lung hyperinflation with albuterol in COPD. *Chest* 2002; 122: 2009–2014.
37. Hansen N.C., Skriver A., Brorsen-Riis L. *et al.* Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir. Med.* 1994; 88 (7): 531–535.
38. Sen C.K., Atalay M., Hanninen O. Exercise-induced oxidative stress: glutathione supplementation and deficiency. *J. Appl. Physiol.* 1994; 77 (5): 2177–2187.
39. Vassilakopoulos T., Karatsa M.-H., Latsaounou P. *et al.* Antioxidants attenuate the plasma cytokine response to exercise in humans. *J. Appl. Physiol.* 2003; 94: 1025–1032.
40. Reid M.B., Stokic S., Koch S.M. *et al.* N-acetylcysteine inhibits muscle fatigue in humans. *J. Clin. Invest.* 1994; 94: 2468–2474.
41. Medved I., Brown M.J., Bjorksen A.R. *et al.* N-acetylcysteine infusion alters blood redox status but not time to fatigue during intense exercise in humans. *J. Appl. Physiol.* 2003; 94: 1572–1582.
42. Medved I., Brown M.J., Bjorksten A.R., McKenna M.J. Effects if intravenous N-acetylcysteine infusion on time fatigue and potassium regulation during prolonged cycling exercise. *J. Appl. Physiol.* 2004; 96: 211–217.
43. Medved I., Brown M.J., Bjorksen A.R. *et al.* N-acetylcysteine enhances muscle cysteine and glutathione availability and attenuates fatigue during prolonged exercise in endurance-trained individuals. *J. Appl. Physiol.* 2004; 97: 1477–1485.
44. Travaline J.M., Sudarshan S., Roy B.G. *et al.* Effect of N-acetylcysteine on human diaphragm strength and fatigability. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1567–1571.
45. Polkey M.I., Kyroussis D., Hamnegard C.H. *et al.* Diaphragm strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1310–1317.
46. Gosselink R., Troosters T., Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 976–980.
47. Bernard S., LeBlanc P., Whittom F. *et al.* Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 629–634.
48. Couillard A., Maltais F., Saey D. *et al.* Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction.

- tion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1664–1669.
49. Koechlin C., Couillard A., Simar D. et al. Does oxidative stress alter quadriceps endurance in chronic obstructive pulmonary disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 1022–1027.
 50. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 646–664.
 51. Hamman L., Rich A.R. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 1935; 51: 154–163.
 52. Beek K.M., Beier J., Haas I.C. et al. Glutathione deficiency of the lower respiratory tract in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 1119–1123.
 53. Behr J., Degenkolb B., Krombach F., Vogelmeier C. Intracellular glutathione and bronchoalveolar cells in fibrosing alveolitis: effects of N-acetylcysteine. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 906–911.
 54. Meyer A., Buhl R., Magnussen H. The effect of oral N-acetylcysteine on lung glutathione levels in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 431–436.
 55. Meyer A., Buhl R., Kampf S., Magnussen H. Intravenous N-acetylcysteine and lung glutathione of patients with pulmonary fibrosis and normals. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (3): 1055–1060.
 56. Benr J., Maier K., Degenkolb B. et al. Antioxidant and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1897–1901.
 57. Demedts M.G.P., Nicholson A.G., Verbeken E.K. et al. Ifigenia-study on N-acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): comparison of HRCT and lung biopsy. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (suppl. 33): 527s.
 58. Demedts M., Thomeer M., Verschakelen J. et al. IFIGENIA-study: methods, patient characteristics and diagnostic confirmation by independent HRCT and histology committees. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (suppl. 38): 588s.
 59. Thomeer M., Demedts M., Behr J. et al. Survival in idiopathic pulmonary fibrosis: results of the IFIGENIA follow up study. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl. 48): 254s.
 60. Demedts M., Behr J., Buhl R. et al. IFIGENIA-study in IPF: effects of N-acetylcysteine (NAC) on CRP, dyspnea, exercise test and HRCT. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl. 48): 668s.
 61. Demedts M., Behr J., Buhl R. et al. IFIGENIA: effects of N-acetylcysteine (NAC) on primary end points VC and DLco. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl. 48): 668s.
 62. Behr J., Demedts M., Buhl R. et al. IFIGENIA (Idiopathic pulmonary Fibrosis International Group Exploring NAC I Annual): effects of N-acetylcysteine (NAC) on lung function and gas exchange in IPF patients. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl. 48): 668s.
 63. National Institutes of Health (NIH) / National Heart, Lung, Blood Institute. Facts about cystic fibrosis. Bethesda, MD, U.S. Dept of Health and Human Services; 1995. NIH Publication No. 95–3650.
 64. Bedrossian C.W., Greenberg S.D., Singer D.B. et al. The lung in cystic fibrosis. A quantitative study including prevalence of pathologic findings among different age groups. *Hum. Pathol.* 1976; 7: 195–204.
 65. Sheppard M.N. The pathology of cystic fibrosis. In: Hodson M.E., Geddes D.M., eds. *Cystic fibrosis*. London: Chapman & Hall Medical; 1997. 13–22.
 66. Ratjen F., Wonne R., Posselt H.G. et al. A double-blind placebo controlled trial with oral ambroxol and N-acetylcysteine for mucolytic treatment in cystic fibrosis. *Eur. J. Pediatr.* 1985; 144 (4): 374–378.
 67. Stafanger G., Garne S., Howitz P. et al. The clinical effect and the effect on the ciliary motility of oral N-acetylcysteine in patients with cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 1988; 1 (2): 161–167.
 68. Stafanger G., Koch C. N-acetylcysteine in cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical score, spirometry and ciliary motility. *Eur. Respir. J.* 1989; 2: 234–237.
 69. Maayan C., Bar-Yishay E., Yaacobi T. et al. Immediate effect of various treatment on lung function in infants with cystic fibrosis. *Respiration* 1989; 55 (3): 144–151.
 70. Laurent T., Markett M., Feihi F. et al. Oxidant-antioxidant balance in granulocytes during ARDS. Effect of N-acetylcysteine. *Chest* 1996; 109 (1): 163–166.
 71. Pepe P.E. Clinical entity of adult respiratory distress syndrome: definition, prediction, and prognosis. *Crit. Care Clin.* 1986; 2: 377–403.
 72. Repine J.E., Parsons P.E. Oxidant-antioxidant balance in endotoxin-induced oxidative injury and tolerance to oxidative injury. In: Brigham K.L., ed. *Endotoxin and the lung*. New York: Marcel Dekker; 1994. 207–227.
 73. Bernard G.R., Lucht W.D., Niedermeyer M.E. et al. Effect of N-acetylcysteine on the pulmonary response to endotoxin in the awake sheep and upon in vitro granulocyte function. *J. Clin. Invest.* 1984; 73: 1772–1784.
 74. Jepsen S., Herlevsen P., Knudsen P. et al. Antioxidant treatment with N-acetylcysteine during adult respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Crit. Care Med.* 1992; 20 (7): 918–923.
 75. Suter P.M., Domenighetti G., Schaller M.D. et al. N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Chest* 1994; 105: 190–194.
 76. Spies C.D., Reinhart K., Witt I. et al. Influence of N-acetylcysteine on indirect indicators of tissue oxygenation in septic shock patients: results from a prospective, randomized, double-blind study. *Crit. Care Med.* 1994; 22 (11): 1738–1746.
 77. Domenighetti G., Suter P.M., Schaller M.D. et al. Treatment with N-acetylcysteine during acute respiratory distress syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *J. Crit. Care* 1997; 12 (4): 177–182.
 78. Del Sorbo L., Zhang H. Is there a place for N-acetylcysteine in the treatment of septic shock? *Crit. Care* 2004; 8 (2): 93–95.
 79. Bergstrand H., Bjornson A., Eklund A. et al. Stimuli-induced superoxide radical generation in vitro by human alveolar macrophages from smokers: modulation by N-acetylcysteine treatment in vitro. *J. Free Radic. Biol. Med.* 1986; 2: 119–127.
 80. Linden M., Wieslander E., Eklund A. et al. Effects of oral N-acetylcysteine on cell content and macrophage function in bronchoalveolar lavage from healthy smokers. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 645–650.
 81. Eklund A., Eriksson O., Hakansson L. et al. Oral N-acetylcysteine reduces selected humoral markers of inflammatory cell activity in BAL fluid from healthy smokers: correla-

- tion to effects on cellular variables. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 832–838.
82. Schooten F.J.V., Nia A.B., De Flora S. *et al.* Effects of oral administration of N-acetyl-L-cysteine: a multi-biomarker study in smokers. *Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev.* 2002; 11: 167–175.
83. van Zandwijk N., Dalesio O., Pastorino U. *et al.* EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer. *J. Nat. Cancer Inst.* 2000; 92 (120): 977–986.
84. Potter J.D., Bigler J., Fosdick L. *et al.* Colorectal adenomatous and hyperplastic polyps: smoking and N-acetyltransferase 2 polymorphisms. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1999; 8: 69–75.
85. Heineman E.F., Zham S.H., McLaughlin J.K., Vaught J.B. Increased risk of colorectal cancer among smokers: results of a 26-year follow-up of US veterans and a review. *Int. J. Cancer* 1994; 59: 728–738.
86. Greenwald P., Kelloff G.J., Boone C.W., McDonald S.S. Genetic and cellular changes in colorectal cancer: proposed targets of chemopreventive agents. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1995; 4: 691–702.
87. Ponz de Leon M., Roncucci L. Chemoprevention of colorectal tumors: role of lactulose and of other agents. *Scand. J. Gastroenterol.* 1997; 222: 72–75.
88. Estensen R.D., Levy M., Klopp S.J. *et al.* N-acetylcysteine suppression of the proliferative index in the colon of patients with previous adenomatous colonic polyps. *Cancer Lett.* 1999; 147: 109–114.
89. Fishbane S., Durham J.H., Marzo K., Rudnick M. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 251–260.
90. Zager R.A., Johnson A.C., Hanson S.Y. Radiographic contrast media-induced tubular injury: evaluation of oxidant stress and plasma membrane integrity. *Kidney Int.* 2003; 64: 128–139.
91. Tepel M., van der Giet M., Schwarzfeld C. *et al.* Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (3): 180–184.
92. Durham J.D., Caputo C., Dokko J. *et al.* A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int.* 2002; 62: 2202–2207.
93. Weisberg I.S., Kurnik P.B., Kurnik B.R. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int.* 1994; 45 (1): 259–265.
94. Kay J., Chow W.H., Chan T.M. *et al.* Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2003; 289: 553–558.
95. Shyu K.G., Cheng J.J., Kuan P. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 1383–1388.
96. Diaz-Sandonal L.J., Kosowsky B.D., Losordo D.W. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 356–358.
97. Baker C.S., Wragg A., Kumar S. *et al.* A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: The RAPID study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 2114–2118.
98. Allaqaband S., Tumuluri R., Malik A.M. *et al.* Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radio contrast-induced nephropathy. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2002; 57: 279–283.
99. Boccaladno F., Amhad M., Smalling P.W., Sdringola S. Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2003; 58: 336–341.
100. Briguori C., Manganelli F., Scarpato P. *et al.* Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 298–303.
101. Goldenberg I., Jones M., Metetzki S. *et al.* Contrast-associated nephropathy and clinical outcome of patients with chronic renal insufficiency undergoing cardiac catheterization: lack of additive benefit of acetylcysteine to saline hydration. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 537A.
102. Loutrianakis E., Stella D., Hussain A. *et al.* Randomized comparison of fenoldopam and N-acetylcysteine to saline in the prevention of radiocontrast nephropathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 327A.
103. Oldemeyer J.B., Cichowski E.K., Wurdeman R.L. *et al.* Prophylactic acetylcysteine is not effective in preventing contrast-induced nephropathy following coronary angiography. *Am. Heart J.* 2003; 146: E23.
104. Vallero A., Cesano G., Pozzato M. *et al.* Contrast nephropathy in cardiac procedures: no advantages with prophylactic use of N-acetylcysteine (NAC). *G. Ital. Nefrol.* 2002; 19: 529–533.
105. Brick R., Krzossok S., Markowitz F. *et al.* Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 598–603.
106. Ignatto L. Endothelium-derived nitric oxide: pharmacology and relationship to the actions of organic esters. *Pharmacol. Res.* 1989; 6: 651–659.
107. Ardissino D., Merlini P.A., Savonitto S. *et al.* Effect of transdermal nitroglycerin or N-acetylcysteine, or both, in the long-term treatment of unstable angina pectoris. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29 (5): 941–947.
108. Boesgaard S., Aldershvile J., Poulsen H.E. Preventive administration of intravenous N-acetylcysteine and development of tolerance to isosorbide dinitrate in patients with angina pectoris. *Circulation* 1992; 85 (1): 143–149.
109. Andrews N.P., Prasad A., Quyyumi A.A. N-acetylcysteine improves coronary and peripheral vascular function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37 (1): 117–123.
110. Horowitz J.D., Antman E.M., Lorell B.H. *et al.* Potentiation of cardiovascular effects of nitroglycerin by N-acetylcysteine. *Circulation* 1983; 68 (8): 1247–1253.
111. Parker J.O., Farrell B., Lahey K.A., Rose B.F. Nitrate tolerance: the lack of effect of N-acetylcysteine. *Circulation* 1987; 76 (3): 572–576.
112. Winniford M.D., Kennedy P.L., Wells P.J., Hills L.D. Potentiation of nitroglycerin-induced coronary dilatation by N-acetylcysteine. *Circulation* 1986; 73 (1): 138–142.
113. Sochman J., Vrbska J., Musilova B., Pocek M. Infarct size limitation: acute N-acetylcysteine defemse (ISLAND trial): preliminary analysis and report after the first 30 patients. *Clin. Cardiol.* 1996; 19 (2): 94–100.
114. Litovitz T.L., Klein-Schwartz W., White S. *et al.* 2000 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am. J. Emerg. Med.* 2001; 19: 337–395.

115. Moklesi B., Leikin J.B., Murray P., Corbridge T.C. Adult toxicology in critical care. Part II: specific poisoning. *Chest* 2003; 123: 897–922.
116. Smilkstein M.J., Knapp G.L., Kulig K.W. et al. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose: analysis of the national multicenter study (1976–1985). *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 1557–1562.
117. Harrison P.M., Keays R., Bray G.P. et al. Improves outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 1990; 335: 1572–1573.
118. Makin A.J., Wendon J., Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987–1993). *Gastroenterology*. 1995; 109 (6): 1907–1916.
119. Kelly D.A. Managing liver failure. *Postgrad. Med. J.* 2002; 78: 660–667.
120. Woo O.F., Mueller P.D., Olson K.R. et al. Shorter duration of oral N-acetylcysteine therapy for acute acetaminophen overdose. *Ann. Emerg. Med.* 2000; 35: 363–368.
121. Wallace C.I., Dargan P.I., Jones A.L. Paracetamol poisoning: an evidence-based flowchart to guide management. *Emerg. J. Med.* 2002; 19: 202–205.
122. Smilkstein M.J., Bronstein A.C., Linden C. et al. Acetaminophen overdose: a 48-h intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann. Emerg. Med.* 1991; 20: 1058–1063.
123. Buckley N.A., Whyte I.M., O'Connell D.L. et al. Oral or intravenous N-acetylcysteine: which is the treatment of choice for acetaminophen (paracetamol) poisoning? *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1999; 37 (6): 759–767.
124. Weiss L., Hilst E., Hofschneider P.H. Anti-hepatitis B virus activity of N-acetylcysteine, new aspect a well established drug. *Antiviral Res.* 1996; 32: 43–53.
125. Bova P., de la Pena A., Belouqui O. et al. Antioxidant status and glutathione metabolism in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 1999; 31 (5): 808–814.
126. Larrea E., Belouqui O., Munoz-Navas M.A. et al. Superoxide dismutase in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Free Radic. Biol. Med.* 1998; 24 (7–8): 1235–1241.
127. Neri S., Ierna D., Antoci S. et al. Association of alpha-interferon and acetyl cysteine in patients with chronic C hepatitis. *Panminerva Med.* 2000 42 (3): 187–192.
128. Belouqui O., Prieto J., Suarez M. et al. N-acetyl cysteine enhances the response to interferon-alpha in chronic hepatitis C: a pilot study. *J. Interferon Res.* 1993; 13 (4): 279–282.
129. Cimino L., Belisario M.A., Intrieri M. et al. Effect of N-acetylcysteine on lymphomonocyte glutathione and response to interferon treatment in C-virus chronic hepatitis. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998; 30 (2): 189–193.
130. Weidenbach H., Arth M., Adler G. et al. Treatment of chronic hepatitis B with high-dose intravenous N-acetyl-L-cysteine. *Hepatogastroenterology* 2003; 50 (54): 2105–2108.
131. Ideo G., Bellobuono A., Tempini S. et al. Antioxidant drugs combined with alpha-interferon in chronic hepatitis C not responsive to alpha-interferon alone: a randomized, multicentre study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999; 11 (11): 1203–1207.
132. Gunduz H., Karabay O., Tamer A. et al. N-acetyl cysteine therapy in acute viral hepatitis. *Wld J. Gastroenterol.* 2003; 9 (12): 2698–2700.
133. Herzenberg L.A., De Rosa S.C., Dubs J.G. et al. Glutathione deficiency is associated with impaired survival in HIV disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 1997; 94: 1967–1972.
134. Malorni W., Rivabene R., Lucia B.M. et al. The role of oxidative imbalance in progression of AIDS: effect of the thiol supplier N-acetylcysteine. *AIDS Res. Hum. Retrovirus.* 1998; 14 (7): 1589–1596.
135. Droge W., Breitkreutz R. Glutathione and immune function. *Proc. Nutr. Soc.* 2000; 59 (4): 595–600.
136. Nakamura H., Masutani H., Yodoi J. Redox imbalance and its control in HIV infection. *Antioxid. Redox Signal.* 2002; 4 (3): 455–464.
137. Baruchei S., Wainberg M.A. The role of oxidative stress in disease progression in individuals infected by the human immunodeficiency virus. *J. Leukocyte Biol.* 1992; 52 (1): 111–114.
138. Breitkreutz R., Pittack N., Nebe C.T. et al. Improvement of immune functions in HIV infection by sulfur supplementation: two randomized trials. *J. Mol. Med.* 2000; 78 (1): 55–62.
139. Lopez O., Bonnefoni-Rousselot D., Edeas M. et al. Could antioxidant supplementation reduce antiretroviral therapy-induced chronic stable hyperlactatemia? *Biomed and Pharmacother.* 2003; 57 (3–4): 113–116.
140. De Rosa S.C., Zaretsky M.D., Dubs J.G. et al. N-acetylcysteine replenishes glutathione in HIV infection. *Eur. J. Clin. Invest.* 2000; 30 (10): 915–920.
141. James J.S. Stanford NAC study: glutathione level predicts survival. *AIDS Treat. News* 1997; 7 (266): 1–5.

Поступила 14.09.05
 © Чикина С.Ю., 2005
 УДК 615.27.035

Рибосомальная иммуностимуляция.

Обзор исследований, оценивающих ее клиническую значимость в предотвращении инфекций верхних и нижних дыхательных путей у взрослых и детей

1 — Отделение педиатрии и микробиологии-иммунологии, Медицинская школа университета Джорджтауна, Вашингтон, США;

2 — Отделение болезней органов дыхания, Университет Пармы, Парма, Италия;

3 — Отделение ЛОР, шейной и лицевой хирургии, Больница университета Рангей, Тулуза, Франция

Joseph A. Bellanti, Dario Olivieri, Elie Serrano

Ribosomal immune stimulation.

The review of trials evaluating clinical significance of the point in prevention of upper and lower respiratory tract infections in adults and children

Хотя инфекции верхних и нижних дыхательных путей обычно протекают в легкой форме, они иногда могут осложняться синуситом, средним отитом и бронхолегочными (БЛ) инфекциями [1–3]. Кроме того, такие инфекции могут быть рецидивирующими или хроническими, приводить к инвалидизации и представлять значительную сложность для лечения [4–6]. Будучи частым заболеванием, инфекции верхних и нижних дыхательных путей у детей и взрослых являются значительной глобальной проблемой здравоохранения. Например, в развитых странах до 25 % детей младше 1 года и 18 % детей в возрасте от 1 до 4 лет подвержены таким инфекциям [7, 8]. У взрослых обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) часто провоцируются респираторной инфекцией [7]. Кроме того, рецидивирующие инфекции не только становятся причиной заболеваемости и смертности, они также являются частой причиной пропусков школы или работы, что увеличивает социально-экономическое бремя болезни [7, 9–12].

Из-за того, что не всегда удается идентифицировать этиологический фактор этих инфекций [13], в таком качестве, как правило, выступают бактериальные и, чаще, вирусные агенты. Чаще всего бактериальная флора, вызывающая эти инфекции, содержит *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* группы А. Наиболее частыми вирусными этиологическими агентами являются РС-вирус, аденовирус, вирусы парагриппа и гриппа [9].

Большинство инфекций возможно вылечить путем проведения повторных курсов антибактериальной терапии, но ее эффективность в случае с вирусными инфекциями минимальна. Даже при бактериальных инфекциях эффективная антибактериальная терапия не предотвращает возникновение рецидива, а зачастую

приводит также к образованию штаммов, резистентных к антибактериальным лекарственным средствам [14–18]. Таким образом, широкая распространенность подобных заболеваний, их возрастающий негативный социально-экономический аспект, а также проблема антибактериальной резистенции во всем мире стали причиной поиска превентивного подхода.

Несмотря на то что иммуностимулирующие препараты использовались для профилактики инфекций дыхательных путей и в прошлом, последние клинические исследования показали хорошие результаты при профилактике ХОБЛ [19, 20] и рецидивирующих ЛОР-инфекций у взрослых [21], также как и инфекций верхних дыхательных путей у детей в детских учреждениях [22, 23]. Все эти исследования в совокупности возродили интерес к клиническому применению иммуностимуляторов [9, 24].

Рибомунил® является рибосомальной вакциной, воздействующей как на специфический, так и на неспецифический иммунитет. Он разрешен в 60 странах мира для профилактики рецидивирующих бронхитальных и ЛОР-инфекций у детей и взрослых. Препарат состоит из рибосомальных фракций *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* группы А и из мембранной фракции *K. pneumoniae*. Иммуногенные свойства рибосом были впервые описаны для рибосом *Mycobacterium tuberculosis* [25] и впоследствии были подтверждены [26, 27]. Было продемонстрировано, что рибосомальный иммуностимулятор вызывает у людей выработку гуморальных и секреторных специфических антител против 4 бактериальных возбудителей, входящих в состав препарата [28, 30]. При пероральном приеме Рибомунил® стимулирует секреторную иммунную систему [24, 31, 32]. Более того, адъювантные иммуностимулирующие свойства мембранной фракции *K. pneumoniae*

были продемонстрированы в случае поликлональной стимуляции В- [32, 33] и Т-лимфоцитов [34], активизации полиморфноядерных клеток [35–39], а также макрофагов через фагоцитоз [40], образования цитокинов [41–43] и стимуляции натуральных клеток-киллеров [44]. Таким образом, благодаря своему составу Рибомунил® имеет двойной механизм действия, обеспечивающий профилактику как бактериальных, так и вирусных инфекций [24].

Методы

Исследования, включенные в мета-анализ

Далее представлен обзор всех 19 клинических исследований рибосомального иммуностимулятора Рибомунила® в клинической секции международного регистрационного файла продуктов, который включает в себя данные о 2 117 пациентах. Результаты 4 исследований были опубликованы в полном объеме [21, 22, 45, 46]. Все 19 исследований, 11 из которых были международными многоцентровыми двойными слепыми рандомизированными плацебо-контролируемыми, с параллельными группами, и в данной статье ссылки на них делаются в соответствии с номерами из "основных ссылок" (MR), присвоенными им в регистрационном файле (табл. 1) [23, 47].

Наилучшая оценка эффективности иммуностимуляторов осуществляется путем сравнения ответов, полученных в группах пациентов, получавших лечение исследуемым препаратом и плацебо. Проведение двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого исследования этически обосновано, поскольку классические методы лечения, т. е. антибактериальная терапия, возможна в качестве лечебной терапии в случае возникновения острых инфекций в ходе проведения исследования. Из 2 117 включенных пациентов 1 215 были дети (608 рандомизированы для получения рибосомального иммуностимулятора) и 902 — взрослые (из которых 454 были рандомизированы для получения Рибомунила®). В 9 исследованиях выборка пациентов была достаточна для достоверного определения межгрупповых различий. С другой стороны, лечебные группы в 8 исследованиях были небольшими (< 20 пациентов), что могло не обеспечить достаточную статистическую достоверность при сравнении исследуемого препарата и плацебо. Тем не менее результаты некрупных исследований имели корреляцию с результатами крупных и, следовательно, могут рассматриваться как дополнительные доказательства эффективности продукта.

Диагнозы пациентов, включенных в исследование, основывались на предшествующем анамнезе, клинических и рентгенологических обследованиях, в т. ч. отоскопии при среднем отите и определении

Таблица 1
Двойные слепые плацебо-контролируемые исследования рибосомального иммуностимулятора (РИ) в параллельных группах

Номер	Год	Диагноз	Возр. группа	Длительность лечения, мес.	Число больных	
					РИ	Плацебо
MR9 ^a [21]	1994	ЛОР	Взрослые	6	168	160
MR10 ^a	1994	СО	Дети	6	158	162
MR11 ^a [45]	1983	ЛОР	Дети	6	67	69
MR12 ^a [46]	1986	ЛОР	Дети < 5 лет	6	55	56
MR13 ^a [12]	1989	СО / ССО	Дети	3	78	77
MR14 ^a	1989	ЛОР / БЛ	Дети	6	86	86
MR15 [22]	1989	ЛОР	Дети < 5 лет	6	32	32
MR16 ^a	1987	ХОБ	Взрослые	6	58	54
MR17	1988	ЛОР	Дети	4	15	15
			Взрослые		8	8
MR18	1988	ЛОР / БЛ	Взрослые	6	16	18
MR19 ^a	1988	ЛОР / БЛ	Взрослые ^b	6	70	70
MR20 ^a	1988	ЛОР / БЛ	Взрослые	6	88	92
MR21 ^a	1988	ЛОР / БЛ	Дети	6	60	53
MR22	1990	ЛОР	Дети	3	20	20
MR23	1990	ХОБ	Взрослые	3	19	19
MR24 ^a	1990	ЛОР / БЛ	Дети	6	16	17
MR25	1990	ЛОР	Дети	3	13	12
MR26	1990	ЛОР	Дети	3	8	8
			Взрослые		7	7
MR27	1990	ЛОР / БЛ	Престарелые	3	20	20
В целом					1 062	1 055

Примечание: ^a — многоцентровые исследования; ^b — включая престарелых пациентов; БЛ — бронхолегочные инфекции; ХОБ — хронический обструктивный бронхит; ЛОР — ухогорло-нос-инфекции; MR — основная ссылка; СО — средний отит; ССО — секреторный средний отит.

насыщения крови O_2 и исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) при ХОБЛ. Несмотря на то что инфекции дыхательных путей и их симптоматика требуют лучшей диагностики [13, 47], эти объективные параметры обеспечили однородную популяцию. Критерии включения как для детей, так и для взрослых, основывались на частоте предшествующих рецидивных эпизодов заболевания за определенный промежуток времени, а также на корреляции лечения с диагнозом (визитах к врачу, назначенной терапии). Несмотря на то, что рецидивы ЛОР-инфекций или ХОБЛ могут по-разному оцениваться врачом и пациентом, документально подтвержденная медикаментозная терапия, сопровождающая эпизоды обострения, улучшала объективность оценочного критерия. Таким образом, несмотря на известную сложность в точном определении подходящих пациентов, гомогенность целевой популяции наиболее вероятно была достигнута при обеспечении сравнимости лечебных групп в исследовании.

Частота возникновения эпизодов инфекции за определенный период была наиболее последовательным и объективным критерием при оценке профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей. Фактически, это было основным итоговым критерием во всех 19 исследованиях с Рибомунилом®. Возникновение рецидива фиксировалось исследователем как на основе анамнеза ЛОР-заболевания пациента и / или бактериальной суперинфекции, так и на основе определения рецидива острого среднего отита по алгоритму Парадиза [48]. Другим последовательно используемым критерием эффективности были количество и продолжительность курсов антибактериальной терапии. Этот объективный первичный параметр мог быть, тем не менее, предметом различий в практике и назначаемого лечения среди врачей. Иные критерии эффективности, такие как продолжительность госпитализации, число пропусков школы или рабочих дней, а также общие оценки пациентов и врачей, оказались менее достоверными, субъективными оценками результата. Тем не менее двойной слепой дизайн исследований и вероятное случайное распределение вариантов медицинского лечения и клинической оценки, а также поведение пациентов и окружающая среда минимизировали любой дисбаланс при оценке лечебных групп.

Лечение Рибомунилом® назначалось в соответствии со схемами введения, рекомендованными в конкретной стране, где проводилось лечение: 3 таблетки по 0,25 мг, 1 таблетка по 0,75 мг (или 1 пакетик в день в течение 4 дней в нед.) последовательно в течение 3 нед., а затем вспомогательное 4-дневное лечение на протяжении всего исследования (3–6 мес.). Продолжительность лечения, а также схема оценки в течение месяца позволили оценить динамику эффективности, т. е. скорость возникновения ответа, эффективность в течение 3-месячного лечения и потенциал для дальнейшего улучшения или устойчивость клинического ответа после 6 мес.

Принимая во внимание потенциальные сложности в определении гомогенной популяции целевых пациентов, а также отсутствие более четко определенных клинических критериев заболеваний дыхательных путей, методы, использованные в исследованиях с Рибомунилом®, можно считать адекватными для оценки препарата при стандартной продолжительности лечения. Эти методы также позволяют оценить потенциальную социально-экономическую пользу, которую можно ожидать при применении рибосомального иммуностимулятора.

Статистический анализ

В большинстве исследований анализ осуществлялся среди пациентов "по протоколу" или оцениваемых пациентов, за исключением 2 исследований (MR: 9, 10), в которых основной анализ проводился на всех лечившихся пациентах, а также на всех пациентах "по протоколу".

В большинстве исследований применялись одни и те же статистические тесты:

- сравнимость групп определялась по t-тесту Стьюдента для последовательных данных и по непараметрическим тестам (χ^2 -тест, тесты Фишера, Вилкоксона или Манна–Уитни) для ординарных данных;
- изменения параметров в группах и между ними анализировались (для последовательных данных) по t-тесту Стьюдента для парных выборок и (для независимых выборок) по t-тесту Стьюдента или по F-тесту (анализ вариантов в одном направлении), или (для ординарных данных) по χ^2 -тесту, тестам Фишера, Вилкоксона или Манна–Уитни;
- частота наблюдений, распределенных в таблицах сопоставимости, анализировалась по χ^2 -тесту и тесту Фишера.

В некоторых исследованиях использовались специальные анализы и статистические детерминанты с подходящими тестами:

- анализ вариантов проводился в 2 исследованиях (MR: 12, 17) для оценки центра и возраста;
- относительный риск рецидива инфекции в 2 исследованиях (MR: 9, 10) был рассчитан по мультивариантному анализу (генерализация модели Кокса).

Результаты

Исключительно среди детей проводились 9 из 19 клинических исследований (MR: 10–15, 21, 22, 24, 25), 7 — исключительно среди взрослых и / или пожилых (MR: 9, 16, 18–20, 23, 27), 2 включали в себя группы с детьми и взрослыми, в которых дети и взрослые оценивались отдельно (MR17) и совместно (OC26). Результаты, представленные в табл. 2–11, получены в популяции оцениваемых пациентов.

Эффективность у детей

Среди исследований, в которых участвовали дети, 7 включали пациентов с рецидивирующими ЛОР-инфекциями (MR: 11, 12, 15, 17, 22, 25, 26), 3 — с рецидивирующими смешанными ЛОР- и БЛ-инфекциями (MR: 14, 21, 24), а 2 исследования — пациентов со средним отитом (MR: 10, 13).

Как будет показано ниже, Рибомунил® эффективно сократил частоту рецидивов острых инфекционных эпизодов и / или значительно сократил необходимость применения антибактериальных препаратов и иных лекарственных средств (отхаркивающих) или операции у детей при рецидиве острых ЛОР-инфекций, смешанных ЛОР / БЛ инфекций и среднего отита.

ЛОР-инфекции

Профилактика Рибомунилом® рецидива острых ЛОР-инфекций была продемонстрирована в 6 исследованиях, в которые были включены дети (MR: 11, 12, 15, 17, 22, 25) — 406 пациентов (202 — в группу с препаратом, и 204 — в плацебо-группу). В течение 3 мес. терапия Рибомунилом® была более эффективна по сравнению с плацебо-группой у детей с острыми ЛОР-инфекциями по первичному критерию эффективности (табл. 2) при значительно меньшем

среднем числе рецидивов (сокращение на 26–68 %) и меньшей длительности инфекции (сокращение на 28–66 %) на пациента. В группе, получавшей Рибомунил®, последовательно меньше пациентов нуждалось в применении системных антибактериальных препаратов при меньшей средней продолжительности курса на пациента (сокращение на 20–60 %), и средняя продолжительность антибактериальной терапии была меньше (сокращение на 9–43 %) (табл. 3). По итогам 6-месячного курса лечения эти положительные результаты были подтверждены или даже улучшились, особенно в части применения антибактериальных средств (на 38–60 % меньше курсов и на 25–48 % меньше дней их применения).

Исследование MR17 основано на общем числе рецидивов, после терапии антибактериальными препаратами, при этом в 9 из 18 эпизодов в группе применялся рибосомальный иммуностимулятор, а в 27 из 56 эпизодов — плацебо ($n = 15$ на группу). Среднее количество дней симптоматического и / или антибактериального лечения составило 10,3 vs. 25,5 дней в активной и плацебо-группах соответственно. В MR22 по принципу "месяц за месяцем" 55 % пациентов, получавшим Рибомунил®, проводилась антибактериальная терапия по поводу рецидива ЛОР-инфекции в 1-й мес., по сравнению с 75 % пациентов, получавших плацебо ($n = 20$ пациентов на группу). Во 2-й и 3-й мес. исследования лишь 5 % пациентов,

Таблица 2
Оценка эффективности РИ у детей с рецидивирующими ЛОР-инфекциями, количество и продолжительность рецидива

№ исследования	Леч. группа	3-мес. лечение			6-мес. лечение		
		$N (n)^b$	Число рецидивов на пациента ^c (mean $\pm$ SD)	Число дней с инфекцией на пациента (mean $\pm$ SD) ^d	$N (n)^b$	Число рецидивов на пациента ^c (mean $\pm$ SD)	Число дней с инфекцией на пациента (mean $\pm$ SD) ^d
MR11	РИ	52 (44)	2,12 $\pm$ 2,0	14,30 $\pm$ 8,3	47 (43)	4,04 $\pm$ 4,2	25,5 $\pm$ 18,4
	Плацебо	47 (43)	2,89 $\pm$ 2,2	19,90 $\pm$ 15,3	40 (36)	5,38 $\pm$ 3,7	35,0 $\pm$ 27,9
	Сравнение		$p < 0,04$, $\Delta - 27$ %	$p < 0,05$, $\Delta - 28$ %		$p < 0,01$, $\Delta - 25$ %	$p < 0,02$, $\Delta - 27$ %
MR12	РИ	47 (45)	1,94 $\pm$ 1,1	11,30 $\pm$ 6,0	45 (44)	3,24 $\pm$ 2,1	18,20 $\pm$ 22,8
	Плацебо	46 (41)	3,08 $\pm$ 2,5	19,48 $\pm$ 12,8	42 (38)	4,90 $\pm$ 4,3	30,38 $\pm$ 12,5
	Сравнение		$p = 0,05$, $\Delta - 37$ %	$p = 0,002$, $\Delta - 42$ %		NS, $- 34$ %	$p = 0,027$, $\Delta - 40$ %
MR15	РИ	31	1,74 $\pm$ 0,2	NA	31(31)	3,39 $\pm$ 0,4	NA
	Плацебо	30	2,90 $\pm$ 0,2		30 (30)	5,56 $\pm$ 0,4	
	Сравнение		$p = 0,002$, $\Delta - 40$ %			$p = 0,0009$, $\Delta - 39$ %	
MR25	РИ	13 (10)	1,31 $\pm$ 0,2	7,15 $\pm$ 1,9			
	Плацебо	12 (12)	3,25 $\pm$ 0,6	11,08 $\pm$ 1,4			
	Сравнение		$p < 0,01$, $\Delta - 60$ %	$p = NS$, $\Delta - 35$ %			
MR17 ^e	РИ	15 (12)	1,20 $\pm$ 0,86	6,17 $\pm$ 3,81			
	Плацебо	15 (14)	3,73 $\pm$ 2,05	18,00 $\pm$ 7,37			
	Сравнение		$p < 0,001^*$, $\Delta - 68$ %	$p < 0,01$, $\Delta - 66$ %			
MR22	РИ	20	3,00 $\pm$ 1,0	Нет документации			
	Плацебо	20	6,20 $\pm$ 1,4				
	Сравнение		$p < 0,001$, $\Delta - 52$ %				

Примечание: ^a — оценка после 4 мес. в исследовании MR17; ^b — количество оцениваемых пациентов (N) и количество пациентов, у которых был хотя бы 1 рецидив (n); ^c — среднее кумулятивное количество рецидивов на пациента, рассчитанное по оцениваемым пациентам; ^d — среднее кумулятивное количество дней с инфекцией на пациента, рассчитанное по пациентам с хотя бы одним рецидивом; ^e — тест на основе разницы между числом рецидивов в течение исследования и числом рецидивов за предшествующую зиму; MR = основные ссылки; NA = не оценено; NS — не значимо; Δ — указывает на сокращение на фоне терапии РИ.

Таблица 3

Оценка эффективности РИ у детей с рецидивирующими острыми ЛОР-инфекциями; количество и продолжительность курсов антибактериальной терапии

№ исследования	Леч. группа	Число оцениваемых пациентов	Число пациентов, получавших антибактериальное лечение, %		Число антибактериальных курсов, %		Число дней антибактериальной терапии, %	
			3 мес.	6 мес.	3 мес.	6 мес.	3 мес.	6 мес.
MR11	РИ	52 / 47	32 (62)	NA	1,2 ± 1,4	2,3 ± 2,4	13,65 ± 8,3	19,5 ± 16,2
	Плацебо	47 / 40	34 (72)	NA	1,7 ± 1,7	3,7 ± 2,6	16,4 ± 7,9	26,0 ± 12,2
	Сравнение				NS, Δ – 29 %	p = 0,01, Δ – 38 %	p = NS, Δ – 17 %	p = 0,02, Δ – 25 %
MR12	РИ	47 / 45	NA	NA	1,26 ± 1,1	2,0 ± 1,9	11,07 ± 6,5	16,08 ± 11,5
	Плацебо	46 / 42	NA	NA	2,26 ± 2,1	3,48 ± 3,5	19,41 ± 11,9	31,07 ± 20,7
	Сравнение				p = 0,04, Δ – 44 %	NS, – 43 %	p = 0,03, Δ – 43 %	p = 0,034, Δ – 48 %
MR15	РИ	31 / 31	12 (39)	17 (55)	0,74 ± 0,2 ^d	1,32 ± 0,4 ^d	16,17 ± 12,8 ^d	18,8 ± 17,9 ^d
	Плацебо	30 / 30	22 (73)	25 (83)	1,87 ± 0,2	3,29 ± 0,4	17,70 ± 6,1	27,9 ± 10,5
	Сравнение				p = 0,002, Δ – 60 %	p = 0,0009, Δ – 60 %	NS, Δ – 9 %	p = 0,17, Δ – 33 %
MR25	РИ	13	7 (54)	NA	NA	NA	NA	NA
	Плацебо	12	9 (75)	NA	NA	NA	NA	NA

Примечание: ^a — число и процент пациентов, получивших, по крайней мере, 1 курс антибактериальной терапии по поводу ЛОР-инфекции; ^b — кумулятивное число (*mean* ± *SD*) антибактериальных курсов на пациента, рассчитанное по всем оцениваемым пациентам; ^c — кумулятивное число (*mean* ± *SD*) дней антибактериальной терапии, рассчитанной для пациентов, которые получили, по крайней мере, один антибактериальный курс (остальные данные уточнены в табл. 3); ^d — *mean* ± *SEM*; MR = основные ссылки; NA = не оценено; NS = не значимо; SEM = средняя ошибка среднего числа; Δ — указывает на сокращение на фоне терапии РИ.

получавших рибосомальный иммуностимулятор, нуждались в антибактериальной терапии. Для сравнения: 40 % пациентов в плацебо-группе проводилась антибактериальная терапия на 2-м мес. исследования, и 20 % — на 3-м.

Среди других важных различий в пользу преимущества Рибомунила®, по сравнению с плацебо, были следующие: пропорция детей, которым проводились хирургические манипуляции (например, миригнотомия или тонзиллэктомия), в каждой группе (Рибомунил® — 2 %; плацебо — 21 % — в исследовании MR11, *p* = 0,02), среднее число обращений к врачу по поводу острых ЛОР-инфекций (1,32 vs. 3,27 в исследовании MR15, *p* = 0,001), среднее число дней пропуска школы или детского сада (MR: 11, 17, 22) и

среднее число больничных листов родителей по болезни ребенка (MR15). Хотя отдельный анализ исследования, в котором участвовали 16 детей и 14 взрослых (MR26), не проводился, результаты данного исследования (табл. 8) подтверждают результаты 6 исследований, о которых говорилось выше.

ЛОР- и БЛ-инфекции

Эффективность Рибомунила® далее была продемонстрирована на примере 3 исследований, проводившихся с участием детей, страдавших рецидивами острых смешанных ЛОР / БЛ-инфекций (MR: 14, 21, 24). Из 318 включенных в исследование пациентов, 162 получали Рибомунил®, а 156 — плацебо, в течение

Таблица 4

Оценка эффективности РИ у детей с рецидивирующими острыми ЛОР-, БЛ-инфекциями после 6-месячного лечения: число и продолжительность рецидивов

№ исследования	Леч. группа	Число оцениваемых пациентов	Число рецидивов на пациента (<i>mean</i> ± <i>SD</i>)			Общее число рецидивов		Число дней инфекции на пациента (<i>mean</i> ± <i>SD</i>)
			все типы	ЛОР-инфекции	бронхит	все типы	бронхит	
MR24 ^a	РИ	16	0,36 ± 0,5	0,29 ± 0,5	0,71 ± 1,0	NA		0,64 ± 0,8
	Плацебо	17	0,92 ± 0,8	0,46 ± 0,5	1,08 ± 1,0	NA		1,54 ± 1,2
	Сравнение		p < 0,05, Δ – 61 %	p = NS, Δ – 37 %	p = NS, Δ – 34 %			p < 0,05, Δ – 58 %
MR21 ^b	РИ	45	0,54 ± 0,6	0,46 ± 0,5	0,72 ± 1,0	NA		0,97 ± 1,1
	Плацебо	42	0,95 ± 0,5	0,76 ± 0,6	1,38 ± 1,0	NA		1,57 ± 1,1
	Сравнение		p < 0,05, Δ – 43 %	p < 0,01, Δ – 39 %	p < 0,01, Δ – 48 %			p < 0,01, Δ – 38 %
MR14 ^c	РИ	78	1,7 ± 0,2 (60)	NA	NA	131	35	14,3 ± 13
	Плацебо	78	2,5 ± 0,2 (68)			193	82	20,8 ± 17
	Сравнение		p = 0,009, Δ – 32 %					p = 0,018, Δ – 31 %

Примечание: ^a — среднее кумулятивное число рецидивов или дней с инфекцией на пациента через 6 мес.; ^b — отчет "месяц за месяцем"; результаты даны начиная с 6-го мес.;

^c — период времени равен 6 мес.; данные по числу рецидивов включают число (*n*) пациентов, у которых был, по крайней мере, один рецидив; MR = основные ссылки;

NA = не оценено; NS = не значимо; Δ — указывает на сокращение на фоне терапии РИ.

Таблица 5
Оценка эффективности РИ у детей с рецидивирующим острым средним отитом: количество и продолжительность рецидивирующей инфекции

№ исследования	Леч. группа	Лечение 3 мес.			Лечение 6 мес.		
		число оцененных пациентов	число рецидивов на пациента ^a	продолжительность инфекции (d) на пациента ^a	число оцененных пациентов	число рецидивов на пациента ^a	продолжительность инфекции (d) на пациента
MR13	РИ	75 ^b	0,73 ± 0,1	11,80 ± 1,6			
	Плацебо	69	1,54 ± 0,2	17,05 ± 1,8		NA	
	Сравнение		$p = 0,0016, \Delta - 53 \%$			$p = 0,036, \Delta - 31 \%$	
MR10	РИ	158	0,56 ± 0,8	NA	158	1,31 ± 1,2	NA
	Плацебо	161	0,62 ± 0,8		161	1,32 ± 1,4	
	Сравнение		$p = 0,71, \Delta - 10 \%$			$p = 0,031, \Delta - 14 \%$	

Примечание: ^a — среднее кумулятивное число рецидивов или дней (d) инфекции на пациента (*mean* ± *SEM* в MR13; *mean* ± *SD* в MR10); ^b — основной критерий эффективности (число рецидивов инфекций на пациента), рассчитанный по всем леченым пациентам, среди которых исключение из исследования рассматривалось как неудача лечения. Продолжительность инфекции была вторичным критерием эффективности; 144 оцениваемых пациента (75 — в группе РИ; 69 — в плацебо-группе) были включены в сравнения для первого критерия; MR = основные ссылки; NA = не оценено; SEM = средняя ошибка среднего числа; Δ — указывает на сокращение на фоне терапии РИ.

ние 6 мес. И снова число рецидивов всех типов инфекций значительно сократилось (на 32–61 %) на фоне терапии Рибомунилом® по сравнению с плацебо, также как и продолжительность инфекции (31–58 %) (табл. 4). В 1 исследовании антибактериальная терапия была выделена из всех применимых методов лечения (MR14). Продолжительность приема антибактериальных лекарственных средств была ниже в группе, получавшей Рибомунил®, по сравнению с плацебо-группой (5,7 vs. 8,2 дней), хотя разница была незначительна. Другие существенные различия в пользу уменьшения симптомов на фоне рибосомальной иммуностимуляции были следующими: существенно меньший прием отхаркивающих средств (8 vs. 13 в группе плацебо; $p = 0,016$), общее снижение терапии всех видов (MR: 21, 24), сокращение среднего числа дней с подъемом температуры, среднего числа обращений к врачу (MR: 21, 24) и числа пропусков школы (MR21).

Средний отит

При анализе данных по 475 детям, страдавшим рецидивами острого среднего отита, была доказана эф-

фективность рибосомальной иммуностимуляции. Исследование MR13 по поводу секреторного среднего отита проводилось в течение 3 мес., в нем участвовали 78 детей, получавших активный препарат, и 77, получавших плацебо. Во 2-е исследование, которое длилось 10 мес. (MR10), были включены 158 детей в группу рибосомальной иммуностимуляции и 162 ребенка — в плацебо-группу. И снова оценка, основанная на первичном критерии эффективности (число рецидивов инфекции на пациента), была в пользу Рибомунила® по сравнению с плацебо (табл. 5). После 3 мес. лечения число рецидивов инфекции на пациента было меньше в группе с Рибомунилом® (сокращение на 53 и 10 %), несмотря на то, что статистически значимым различие с плацебо было только в исследовании MR13. В этом исследовании продолжительность рецидивирующей инфекции была существенно меньше в группе, получавшей Рибомунил®, по сравнению с плацебо; тем не менее этот пункт не учли в исследовании MR10. По данным детских исследований по поводу иных инфекций, Рибомунил® значительно сократил число курсов антибактериальной терапии на пациента (52 %) и число дней приема этих средств на пациен-

Таблица 6
Оценка эффективности РИ у детей с рецидивирующими острыми средним отитом: назначенная антибактериальная терапия и проведенные местные операции

№ иссле- дования	Леч. группа	Антибактериальная терапия			Местная операция	
		число оцененных пациентов	число курсов на пациента ^b	продолжительность инфекции (d) на пациента ^c	аденоидэктомия n (%)	введение трубки n (%)
MR13	РИ	75	0,73 ± 0,1	13,04 ± 1,7	Нет документации	
	Плацебо	69	1,52 ± 0,2	18,18 ± 1,7		
	Сравнение	p = 0,0018, Δ – 52 % p = 0,04, Δ – 28 %				
MR10	РИ	158	1,4 ± 1,8	12,2 ± 13,9	2 (1,3)	2 (1,3)
	Плацебо	161	1.9 ± 2,1	15,3 ± 17,8	11 (6,8)	5 (3,1)
	Сравнение	p = 0,05, Δ – 26 % p = 0,009, Δ – 27 %			p = 0,01	p = 0,45

Примечание: ^a — продолжительность исследования: 3 мес. — MR13, 6 мес. — MR10; ^b — среднее кумулятивное число курсов на пациента (*mean* ± *SEM* в исследованиях MR13 и MR10), рассчитанное для всех пациентов; ^c — среднее кумулятивное число дней (d) инфекции на пациента, рассчитанное для всех пациентов (MR10; *mean* ± *SD*) или только для пациентов, получавших антибактериальную терапию (MR13; *mean* ± *SEM*); MR = основные ссылки; SEM = средняя ошибка среднего числа; Δ — указывает на сокращение на фоне терапии РИ.

Таблица 7
Оценка эффективности РИ у взрослых с рецидивами острых ЛОР-инфекций:
число и продолжительность рецидивов

№ исследования	Леч. группа	Лечение в течение 3 (4) мес.			Лечение в течение 6 мес.		
		число оцененных пациентов	число рецидивов на пациента [mean ± SD (n)] ^b	продолжительность инфекции (°) на пациента [mean ± SD] ^c	число оцененных пациентов	число рецидивов на пациента [mean ± SD (n)] ^b	продолжительность инфекции (d) на пациента [mean ± SD] ^c
MR19	РИ	168	0,5 ± 0,7	Нет документации	168	1,0 ± 1,1 (103)	Нет документации
	Плацебо	159	1,8 ± 0,8		159	1,5 ± 1,4 (112)	
	Сравнение		p = 0,003, Δ – 38 %			p = 0,001, Δ – 33 %	
MR17	РИ	8	0,37 ± 0,74 (2)	5,0 ± 0,00			
	Плацебо	8	1,87 ± 1,88 (5)	11,8 ± 5,76			
	Сравнение		p < 0,02, Δ – 80 %	NT, Δ – 58 %			

Примечание: ^a — оценка после 3 мес. (MR9) и / или после 4 мес. (MR17); ^b — среднее кумулятивное число рецидивов на пациента, рассчитанное для всех оцениваемых пациентов, у которых был хотя бы один рецидив; ^c — среднее кумулятивное число дней на пациента, рассчитанное для пациентов с хотя бы одним рецидивом; MR = основные ссылки; NT = тест не проводился; Δ — указывает на сокращение на фоне терапии РИ.

та (28 %) в 3-месячном исследовании MR13 и на 26 % и 27 % соответственно в 10-месячном исследовании (MR10) по сравнению с плацебо (табл. 6). Более того, в 6-месячном исследовании значительно снизилось количество хирургических вмешательств (аденоидэктомии) (1,3 % vs. 6,8 % для Рибомунила® и плацебо соответственно).

Заключение об эффективности у детей

Во всех указанных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях среди детей сравнение лечебных групп проводилось на основе демографических данных, медицинского и хирургического анамнеза, предшествующей частоты рецидивов, условия проживания, что позволило провести непредвзятый статистический анализ. Значительные существенные различия в критериях эффективности отражали клинически значимую профилактику рецидивов (меньшая частота), также как и клинически значимое улучшение острых эпизодов заболеваний (меньшая потребность в антибактериальной терапии) на фоне лечения рибосомальным иммуностимулянтном. Эти позитивные изменения стали заметны после 3 мес. лечения, а по прошествии 6 мес. они закрепились или даже улучшились. Иные показатели эффективности последовательно не изучались, но, тем не менее, они отражали сокращение обращений к врачу, пропуски

работы и, что крайне важно, сокращение хирургических вмешательств в 2 исследованиях с рибосомальной иммуностимуляцией (MR: 10, 11).

Эффективность у взрослых и пожилых

С участием взрослых пациентов было проведено 1 исследование по поводу рецидивирующего инфекционного ринита (MR9), а также прошли 6 исследований по поводу рецидивирующих ЛОР- / БИ-инфекции (MR: 16, 18, 19, 20, 23, 27). Среди последних в 2 (MR: 18, 23) включались пациенты с хроническим обструктивным бронхитом, у которых изучались рецидивы острых бронхиальных инфекций.

Как описано ниже, рибосомальная иммуностимуляция эффективно снижает частоту рецидивов острых инфекций, а также значительно снижает потребность взрослых и престарелых пациентов в антибактериальной терапии при рецидиве острой ЛОР-инфекции, смешанных легочных инфекций или хронического обструктивного бронхита.

ЛОР-инфекции

Эффективность рибосомальной иммунотерапии при ЛОР-инфекциях была основательно показана в недавнем 6-месячном исследовании (MR9 с 328 пациентами, из которых 168 получали Рибомунил®, 160 — плацебо (табл. 7). В 2 других исследованиях участво-

Таблица 8
Оценка эффективности РИ у детей и взрослых с рецидивами острых ЛОР-инфекций:
число и продолжительность рецидивов; число пациентов, получавших антибактериальные препараты по поводу ЛОР-инфекций (3-месячное исследование)

№ исследования	Леч. группа	№	ЛОР-инфекции через 3 мес.		Число пациентов, получавших антибактериальные препараты
			число рецидивов на пациента [mean ± SD (n)] ^b	продолжительность инфекции (d) на пациента [mean ± SD] ^c	
MR26	РИ	15	1,20 ± 0,2 (87)	4,00 ± 0,6	2 из 15 (13 %)
	Плацебо	12	3,25 ± 0,5 (100)	7,67 ± 0,8	5 из 12 (42 %)
	Сравнение		p < 0,01, Δ – 63 %	p < 0,01, Δ – 48 %	NT

Примечание: ^a — число оцененных пациентов в РИ группе (8 детей и 7 взрослых) и в плацебо-группе (7 детей и 5 взрослых); ^b — среднее кумулятивное число рецидивов на пациента, рассчитанное для всех оцениваемых пациентов, и процент пациентов, у которых был хотя бы один рецидив; ^c — среднее кумулятивное число дней с инфекцией на пациента, рассчитанное для всех оцениваемых пациентов; MR = основные ссылки; NT = тест не проводился; Δ — указывает на сокращение на фоне терапии РИ.

Таблица 9
Оценка эффективности РИ у взрослых с рецидивами острых ЛОР-инфекций: число и продолжительность антибактериальных курсов, необходимых для ЛОР-инфекций (рассчитано на всех оцениваемых пациентов)

№ иссл.	Леч. группа	Число оцененных пациентов	Число антибактериальных курсов ^а	Число дней антибактериальной терапии ^б
MR9	РИ	168	0,8 ± 1,3	5,61 ± 9,3
	Плацебо	159	1,3 ± 1,6	9,1 ± 12,1
	Сравнение		$p = 0,00011$, $\Delta - 48 \%$	$p = 0,002$, $\Delta - 38 \%$
MR17	РИ	8	2 курса, 1 пациент	9 дней, 1 пациент
	Плацебо	8	8 курсов, 2 пациента	19 дней, 2 пациента
	Сравнение		NT	NT

Примечание: ^а — для MR9 — 6-месячные данные по среднему ($\pm SD$) числу курсов на пациента; для MR17 — 4-месячные данные по общему числу курсов на всех пациентов и число пациентов, прошедший хотя бы один курс антибактериальной терапии; ^б — для MR9 — 4-месячные данные по среднему ($\pm SD$) числу антибактериальных курсов; для MR17 — 4-месячные данные по числу дней лечения для всех пациентов и число пациентов, получавших антибактериальную терапию; MR = основные ссылки; NT = тест не проводился; Δ — указывает на сокращение на фоне терапии РИ.

вало существенно меньшее число пациентов, поэтому их результаты можно рассматривать как дополнение к основному — MR17 (табл. 7) и MR26 (табл. 8). В исследовании MR9 Рибомунил® был существенно эффективнее плацебо при снижении среднего числа рецидивов инфекций (на 38 % после 3 мес., $p = 0,003$, и на 33 % — после 6 мес., $p = 0,001$). Дополнительно сократились средние числа курсов антибактериальных средств и дней приема этих препаратов на 38 % ($p = 0,002$) (табл. 9). Данные исследований с меньшим числом включенных пациентов — MR17 (табл. 7) и MR26 (табл. 8) — соответствовали итогам исследования MR9 (табл. 7).

ЛОР- и БЛ-инфекции

Профилактический эффект Рибомунила® на рецидивы смешанных острых инфекций или суперинфекций верхних и нижних дыхательных путей был показан в 6 исследованиях (MR16, 18–20, 23 27),

в которые были включены 544 пациента (271 получали исследуемый препарат, 273 — плацебо; табл. 10, 11). В 2 исследованиях (MR23, 27) сравнивались небольшие группы пациентов, поэтому эти исследования рассматривают как дополнительные. Во всех этих исследованиях после 3 мес. рибосомальной иммуностимуляции значительно сократились среднее число рецидивов у пациентов (на 54–78 %) и средняя продолжительность инфекции на пациента (на 42–79 %). Два 6-месячных исследования (MR16, 18) подтвердили профилактический эффект препарата существенным сокращением частоты (47–55 %) и продолжительности (43–47 %) эпизодов заболевания ($p < 0,05$). Отчет по частоте показателей в 2 основных исследованиях (MR19, 20; 137 и 177 оцениваемых пациентов, соответственно) по принципу "месяц за месяцем" доказал, что Рибомунил® последовательно и существенно более эффективен ($p < 0,05$), чем плацебо, со 2-й по 6-й мес. лечения (табл. 11). В 6 исследованиях антибактериальная терапия последо-

Таблица 10
Оценка эффективности РИ у взрослых с рецидивами острых инфекций дыхательных путей: число и продолжительность рецидивов

№ исследования	Леч. группа	Лечение в течение 3 мес.			Лечение в течение 6 мес.		
		число оцененных пациентов	число рецидивов на пациента [mean ± SD (n)] ^а	продолжительность инфекции (d) на пациента [mean ± SD] ^б	число оцененных пациентов	число рецидивов на пациента [mean ± SD (n)] ^а	продолжительность инфекции (d) на пациента [mean ± SD] ^б
MR23	РИ	19	0,26 ± 0,1 (26)	2,11 ± 0,9	NA		
	Плацебо	19	1,16 ± 0,3 (53)	10,16 ± 2,7			
	Сравнение		$p < 0,05$, $\Delta - 78 \%$	$p < 0,01$, $\Delta - 79 \%$			
MR27	РИ	20	0,5 (45)	1,25	NA		
	Плацебо	16	1,65 (94)	4,50			
	Сравнение		$p < 0,011$, $\Delta - 70 \%$	$p = NS$, $\Delta - 72 \%$			
MR16	РИ	51	0,39 ± 0,1 (29)	8,53 ± 1,0	49	0,82 ± 0,2 (49)	11,38 ± 1,2
	Плацебо	52	0,85 ± 0,2 (46)	14,83 ± 2,5	49	1,55 ± 0,2 (69)	20,03 ± 2,4
	Сравнение		$p = 0,04$, $\Delta - 54 \%$	$p = 0,03$, $\Delta - 42 \%$		$p = 0,01$, $\Delta - 47 \%$	$p = 0,01$, $\Delta - 43 \%$
MR18	РИ	NA			14	0,5 ± 0,1	1,7 ± 0,2
	Плацебо				16	1,1 ± 0,2	3,2 ± 0,5
	Сравнение					$p < 0,05$, $\Delta - 55 \%$	$p < 0,05$, $\Delta - 47 \%$

Примечание: ^а — среднее число рецидивов на пациента, рассчитанное для всех пациентов, и процент пациентов с хотя бы одним рецидивом; ^б — среднее кумулятивное число дней с острой инфекцией, рассчитанное среди пациентов с хотя бы одним рецидивом; MR = основные ссылки; NA = не оценено; NS = не значимо; Δ — указывает на сокращение на фоне терапии РИ.

вательно не документировалась, и, тем не менее, в исследовании MR16 после 3 мес. приема препарата средние число и продолжительность курсов антибактериальной терапии сократились на 58 и 34 % соответственно, а после 6 курсов терапии — на 47 и 34 % соответственно.

Заключение об эффективности у взрослых

Сравнимость лечебных групп по большинству характеристик (демография, сопутствующие факторы, история заболевания, тип рецидива легочной инфекции частота рецидивов за предыдущие периоды) подтверждена в каждом исследовании. Единственное исключение касается исследования MR9, в котором количество пациентов женского пола несколько превысило число пациентов мужского пола, а средний возраст пациентов в плацебо-группе был не намного, но значимо больше, чем в группе с Рибомунилом®. Положительные клинически и статистически значимые результаты, полученные по первичным критериям эффективности в исследованиях с участием взрослых, строго соответствуют результатам у детей. Они очевидно доказывают, что терапия рибосомальным иммуностимулянтom снижает частоту рецидивов острых инфекций дыхательных путей, а также уменьшает потребность в антибактериальной терапии в остальных случаях. 2 крупных исследования у взрослых (MR19, 20) показали, что терапевтический эффект возникает на 2-м мес. приема препарата, и, как и у детей, эффект закрепляется на протяжении 6 мес.

Обсуждение

Из 19 проведенных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (2 117 пациентов) в 18 продемонстрирована эффективность рибосомального иммуностимулянта для профилактики рецидивов острых легочных инфекций у детей (всего 895) и взрослых (всего 902). Действительно, было показано, что час-

тота подобных инфекций значительно сократилась у пациентов, получавших терапию рибосомальным иммуностимулянтom, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, после 3–6 мес. лечения. Эффективность препарата соотносится с его специфическими и неспецифическими иммуностимулирующими свойствами, что доказано здоровыми добровольцами и пациентами детского возраста.

В данном отчете не затрагивается клиническая переносимость и лабораторная безопасность препарата, т. к. они хорошо известны. Тем не менее отчеты по переносимости препарата в 19 рассматриваемых клинических исследованиях, как и постмаркетинговые исследования, подтверждают, что рибосомальный иммуностимулянт хорошо переносится [12, 21, 22, 45, 46, 49].

5 исследований в регистрационном файле Рибомунила® (MR: 9 [21], 11 [45], 12 [46], 13 [12], 15 [22]) ранее были опубликованы в рецензированных медицинских журналах. Данные этих 5 исследований наряду с данными других 23 исследований также использовались в мета-анализе, проведенном Boyle *et al.* [50]. Их анализ, как и результаты данного отчета, подтвердил, что Рибомунил® значительно сокращает число инфекций и число проводимых курсов антибактериальной терапии по сравнению с плацебо.

Более того, эти клинические исследования подтвердили терапевтическую ценность иммунопрофилактики рецидивирующих ЛОР- и БЛ-инфекций. Тем не менее, несмотря на то, что иммуностимуляторы есть в Европе уже несколько лет, клиническая практика свидетельствует, что иммуностимуляторы используют так часто, как этого можно было бы ожидать [13, 51]. Возможно, существуют некоторые заблуждения относительно роли подобного препарата, который, в отличие от антибактериальной терапии, предназначен не для лечения, а для профилактики острых эпизодов заболеваний. В данном случае оценка этих параметров основана на гипотетических событиях, которые могли бы произойти, если бы профилактическую терапию не назначали. Как продемонстрировано в исследованиях, о которых говорится в данной статье, эффективность рибосомального иммуностимулянта

Таблица 11
Оценка эффективности РИ у взрослых с рецидивами острых инфекций дыхательных путей: оценка "месяц за месяцем" в течение 6 мес. с использованием показателей

№ исследования	Леч. группа	Число оцениваемых пациентов	Средний показатель частоты на пациента ^б	Средний показатель продолжительности на пациента ^а
MR19 ^б	РИ	70	0,20 ± 0,5	0,22 ± 0,6
	Плацебо	67	0,78 ± 0,9	1,00 ± 0,9
	Сравнение		$p < 0,01$	$p < 0,02$
MR20 ^с	РИ	87	0,23 ± 0,5	0,30 ± 0,6
	Плацебо	90	0,39 ± 0,7	0,39 ± 0,7
	Сравнение		$p < 0,05$	$p < 0,05$

Примечание: ^а — $mean \pm SD$ на пациента на 6-й мес. (существенные различия между группами были не видны между 2-м и 6-м мес., за исключением среднего показателя продолжительности для MR20, где существенные различия заметны с 3-го по 6-й мес.); ^б — показатель частоты — это комбинация, содержащая 8 параметров: тонзиллит-отит-фарингит, бронхит-пневмония, лихорадка, обращения к врачу, частота эпизодов, конкурентное лечение и дни отсутствия; ^с — частота эпизодов: 1 — 1 рецидив, 2 — 2 рецидива, 3 — > 2 рецидивов. Продолжительность рецидива: 1 = < 3 дней, 2 = 3–6 дней, 3 = > 6 дней; MR = основные ссылки; NT = тест не проводился.

**НОВАЯ ФОРМА
ВЫПУСКА**

**Рецидивирующие
инфекции уха, горла, носа
и дыхательных путей**

РИБОМУНИЛ®

Мембранные протеогликаны + рибосомы

Сочетание свойств пероральной вакцины и неспецифического иммунокорректора

Пероральная вакцина:

- Максимальная степень очистки и наименьшая токсичность
- Вызывает длительную иммунную память
- Не вызывает активизации аллергических заболеваний
- Может применяться в острой стадии заболевания в сочетании с антибиотиками

Корректор неспецифического иммунитета:

- Не требует исходного определения иммунного статуса
- Увеличивает сопротивляемость организма респираторным вирусным и бактериальным инфекциям
- Облегчает течение болезни и ускоряет выздоровление
- Укрепляет защитные свойства организма

РИБОМУНИЛ - ключевое решение проблемы рецидивирующих инфекций:

- В педиатрической практике: часто и длительно болеющие дети, сезонная профилактика простудных заболеваний в организованных детских коллективах
- Клиническая целесообразность и экономически обоснованная альтернатива частому приему антибиотиков и противовоспалительных средств
- Прекрасная переносимость
- Отсутствие значимых побочных эффектов

Состав и форма выпуска

Таблетки, в упаковке 12 шт. (по 1/3 разовой дозы) и 4 шт. (по одной разовой дозе)
Пакетики для приготовления питьевого раствора, в упаковке 4 шт.

Состав	1 таблетка (1/3 разовой дозы)	1 таблетка (1 разовая доза)	1 пакетик
Рибосомы, титрованные до 70% РНК (включая рибосомы <i>Klebsiella pneumoniae</i> 35 долей, рибосомы <i>Streptococcus pneumoniae</i> 30 долей, рибосомы <i>Streptococcus pyogenes</i> 30 долей, рибосомы <i>Haemophilus influenzae</i> 5 долей)	0,250 мг	0,750 мг	0,750 мг
Протеоглики мембранной части <i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,375 мг	1,125 мг	1,125 мг

Отпускается по рецепту врача.



Пьор Фабр

119048 Москва, ул. Удальцова, д. 33, стр. 1
тел.: (095) 745-26-50 факс: (095) 745-26-54



доказана через существенное сокращение числа острых эпизодов и потребности в антибактериальной терапии. Данные находки поддерживаются такими социальными аспектами, как возможное сокращение расходов системы здравоохранения (как результата меньшего числа инфекций, медикаментов, обращений к врачу, пропуска рабочих дней или потенциальной операции) или отсутствием детей в школе. Эти важные социальные аспекты могут не так активно поддерживаться врачами [52], а бесспорное улучшение на фоне приема препаратов может изначально не полностью оцениваться потенциальными пациентами.

В одном исследовании (MR10) Рибомунил® не дал клинического улучшения, как в других исследованиях. Это, возможно, было результатом различий в определении первичных критериев оценки, использовавшихся в исследовании (т. е. острый средний отит, по определению Парадиза [48]) и используемых в текущей практике среди различных исследовательских центров. Действительно, некоторые дети, у которых не было рецидива, могли бы быть включены по числу предшествующих эпизодов заболеваний, хотя, как выяснилось по небольшому числу эпизодов в течение исследования, у них не было рецидива, по определению Парадиза. Невариантные параметры, прием антибактериальных средств и хирургическое вмешательство (аденоидэктомии и миригнотомии) последовательно сократились на фоне приема Рибомунилла® в тех исследованиях, в которых этот параметр учитывался.

Интуитивно, терапевтические успехи, обеспеченные приемом Рибомунилла®, позволяют предположить, что бюджет здравоохранения может быть сбережен. Данное мнение подтверждается экономической оценкой иммунопрофилактики по сравнению с ее отсутствием у детей с рецидивирующими ЛОР-инфекциями во Франции, Италии и Австрии после 6 холодных месяцев года [47, 52–54]. Выяснилось, что 2 типа лечения равнозначны по себестоимости для увеличения эффективности иммунопрофилактики рецидивирующего среднего отита (7,4–17,5 %) и рецидивирующего ринофарингита (8,9–26,1 %); такая эффективность в большой мере была достигнута в исследованиях, о которых говорится в данном отчете. Консервативная оценка также продемонстрировала, что профилактика инфекций экономит средства пациентов, страдающих 2 или более эпизодами заболевания за зиму. Недавняя экономическая оценка Рибомунилла® у пациентов с хроническими ЛОР-инфекциями и инфекциями дыхательных путей в Италии [54] подтвердила эти данные: возрастание эффективности иммунопрофилактики по сравнению с ее отсутствием по затратам была в пределах от 2 до 20 % в зависимости от типа инфекции. Таким образом, можно ожидать, что увеличение эффективности профилактики может существенно сократить расходы здравоохранения на лечение, как это было показано в двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях, о которых говорится в данном отчете [54].

Заключение

Итак, анализ 19 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых, выбранных из международного регистрационного файла исследований у детей и взрослых очевидно продемонстрировал эффективность Рибомунилла® при профилактике рецидивов инфекций и суперинфекций верхних и нижних дыхательных путей. Эффективность препарата в первую очередь подтверждается значительным сокращением числа рецидивов и приема антибактериальных средств. После 3 мес. лечения проявлялась терапевтическая польза, после 6 — она закреплялась или усиливалась. Настоящий анализ поддерживает предположение, что применение Рибомунилла® может также сократить затраты здравоохранения. Учитывая огромное число пациентов, которые получают пользу от этой формы иммунопрофилактики, а также глобальное сокращение затрат, мы настоятельно рекомендуем использование Рибомунилла® в качестве возможного эффективного иммунопрофилактического вспомогательного средства при лечении рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей у соответствующей целевой группы пациентов.

Уведомление

При подготовке данного исследования не использовались никакие средства финансирования, и у авторов отсутствует конфликт интересов, который напрямую связан с содержанием настоящего отчета.

Литература

1. Paradise J.L., Rockette H.E., Colburn D.K., et al. Otitis media in 2253 Pittsburgh-area infants: prevalence and risk factors during the first two years of life. *Pediatrics* 1997; 99 (3): 318–333.
2. Wald E.R., Guerra N., Byers C. Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications. *Pediatrics* 1991; 87 (2): 129–133.
3. Teele D.W., Klein J.O., Rosner B. et al. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J. Infect. Dis.* 1989; 160 (1): 83–94.
4. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis: International Rhinitis Management Working Group. *Allergy* 1994; 49 (suppl. 19): 1–34.
5. Falcoff H., Francois M., de Saint-Hardouin G., et al. Dixieme conference de consensus en therapeutique anti-infectieuse, 19 Juin 1996: les infections ORL. *Med. Mal. Infect.* 1997; 27: 334–388.
6. Current estimates from the National Health Interview Survey (1993): Vital and health statistics; US Department of Health and Human Services. Public Health Service; 1994.
7. Graham M.H. The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults: a global perspective. *Epidemiol. Rev.* 1990; 120: 149–178.
8. Wald E.R. Sinusitis in infants and children. *Ann. Otol. St. Louis* 1992; suppl. 155: 37–41.
9. Bellanti J.A. Recurrent respiratory tract infections in paediatric patients. *Drugs* 1997; 54 (suppl. 1): 1–4.

10. *McCutcheon H., Fitzgerald M.* The public health problem of acute respiratory illness in childcare. *J. Clin. Nurs.* 2001; 10 (3): 305–310.
11. *Le Fur P., Sermet C.* Rhinopharyngites et antibiotherapie en 1992: rapport CREDES n° 1105. Paris; 1995.
12. *Garabedian E.N., Dubreuil C., Triglia J.C.* Effectiveness and tolerance of Ribomunyl® tablets in preventing middle ear infections in children affected by S.O.M. [poster and abstract]. Jn: International congress on prevention of infection, 1990 June, Nice. Nice; 1990. 21.
13. *Antonisen N.R.* 0M-8BV for COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (6): 1713–1714.
14. *Heikkinen T., Ruuskanen O., Ziegler T. et al.* Short-term use of amoxicillin-clavulanate during upper respiratory tract infection for prevention of acute otitis media. *J. Pediatr.* 1995; 126 (2): 313–316.
15. *Autret E., Ployet M.J.* Le rapport benefice/risque de l'antibiotherapie des rhinopharyngites de l'enfant. In: Gehanno P., Leophonte P., Mouton Y. eds. La colonisation microbienne des voies respiratoires. Paris: John Libbey Eurotext; 1995. 209–213.
16. *Todd J.K., Todd N., Damato J. et al.* Bacteriology and treatment of purulent nasopharyngitis: a double blind, placebo-controlled evaluation. *Pediatr. Infect. Dis.* 1984; 3 (3): 226–232.
17. *Garabedian E.N., Bellity A., Tashjian G. et al.* Etat de la resistance du pneumocoque a la penicilline dans le cadre de l'epidemiologie bacterienne actuelle de l'otite moyenne aigue de l'enfant. *Med. Mal. Infect.* 1994; 24: 674–680.
18. *Geslin P., Fremaux A., Sissia G.* Evolution de la resistance aux betalactamines des pneumocoques isolés d'otites moyennes aigues de l'enfant en France depuis 1987: bilan du Centre National de Reference. *Lettre Infectiol.* 1994; 9: 4–10
19. *Collet J.P., Shapiro P., Ernst P., et al.* Effect of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of acute respiratory infection by an immunostimulant. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (6): 1719–1724.
20. *Centanni S., Allegra L.* Influenza in patients with chronic respiratory diseases: a comparison between two prophylactic regimens in elderly patients. *J. Chemother.* 1997; 9 (4): 273–278.
21. *Serrano E., Demanez J.P., Morgon A. et al.* Effectiveness of ribosomal fractions of *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* and the membrane fraction of Kp (Ribomunyl®) in the prevention of clinical recurrences of infectious rhinitis: results of a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 1997; 254 (8): 372–375.
22. *Vautel J.M., Cauquil J., Perruchet A.M. et al.* Prevention of recurrent ear, nose and throat infections in young children with Ribomunyl®: double-blind, placebo-controlled study. *Curr. Ther. Res.* 1993; 53: 722–729.
23. *Collet J.P., Floret D., Ducruet T. et al.* Therapeutic efficacy of Imocur in reducing recurrent respiratory infections in children attending day care centers [abstract]. Jn: Presented at the European Respiratory Disease Society; 1991 Sept. Brussels. Brussels; 1991. 54.
24. *Clot J.* Pharmacology of ribosomal immunotherapy. *Drugs* 1997; 54 (suppl. 1): 33–36.
25. *Youmans A.S., Youmans G.P.* Immunogenic activity of a ribosomal fraction obtained from *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Bacteriol.* 1965; 89: 1291–1298.
26. *Nikolaeva L.V., Savel'ev E.P.* Molecular-biological and immunological properties of ribosomal vaccines. *Biomed. Sci.* 1991; 2 (1): 1–10.
27. *Levenson V.J., Mallett C.P., Hale T.L.* Protection against local *Shigella sonnei* infection in mice by parenteral immunization with a nucleoprotein subcellular vaccine. *Infect. and Immun.* 1995; 63 (7): 2762–2765.
28. *Faure G.C., Bene M.C., Simon C. et al.* Increase in specific antibody-forming cells in human tonsils after oral stimulation with D-53, a ribosomal vaccine. *Int. J. Immunopharmacol.* 1990; 12 (3): 315–320.
29. *Zanin C., Perrin P., Bene M.C. et al.* Antibody-producing cells in peripheral blood and tonsils after oral treatment of children with bacterial ribosomes. *Int. J. Immunopharmacol.* 1994; 16 (7): 497–505.
30. *Kolopp-Sarda M.N., Bene M.C., Allaire J.M. et al.* Kinetics of specific salivary IgA responses in man after oral challenge by ribosomal immunostimulant. *Int. J. Immunopharmacol.* 1997; 19 (3): 181–186.
31. *Caliot E., Libon C., Kerneis S. et al.* Translocation of ribosomal immunostimulant through an in vitro-reconstituted digestive barrier containing M-like cells. *Scand. J. Immunol.* 2000; 52 (6): 588–594.
32. *Lafont S., Millet I., Kouassi E. et al.* Induction of murine B cell proliferation and immunoglobulin synthesis by some bacterial ribosomes. *Microbiol. and Immunol.* 1988; 32 (10): 1043–1058.
33. *Maccario R., De Amici M., Montagna D. et al.* Evaluation of immune response of Waldeyer's tissues after local stimulation with bacterial ribosomal extracts: B, T and NK lymphocyte phenotype and function. *Adv. Otorhinolaryngol.* 1992; 47: 332–337.
34. *Millet I., Lafont S., Jeannin M., et al.* Proliferative response of human T lymphocytes to a vaccinal preparation of ribosomes from *Streptococcus pyogenes*. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1988; 86 (4): 432–435.
35. *Roques C., Frayret M.N., Luc J. et al.* Effect of an in vivo immunostimulant treatment on PMN functions: interactions with antibiotics in vitro. *Int. J. Immunopharmacol.* 1991; 13 (8): 1051–1057.
36. *Roques C., Frayret M.N., Luc J. et al.* Immunostimulant effects on granulocyte functions during an acute respiratory infection. *Dev. Biol. Stand.* 1992; 77: 183–187.
37. *Kantar A., Oggiano N., Romagnoni G.G. et al.* Effect of oral administration of bacterial extracts on the bactericidal capacity of polymorphonuclear leucocytes in children with recurrent respiratory infections. *J. Int. Med. Res.* 1991; 19 (6): 451–456.
38. *Hbabi L., Roques C., Michel G. et al.* In vitro stimulation of polymorphonuclear cell adhesion by Ribomunyl® and antibiotic plus Ribomunyl® combinations: effects on CD 18, CD35 and CD 16 expression. *Int. J. Immunopharmacol.* 1993; 15 (12): 163–173.
39. *Hbabi-Haddioui L., Roques C.* Inhibition of *Streptococcus pneumoniae* adhesion by specific salivary IgA after oral immunisation with a ribosomal immunostimulant. *Drugs* 1997; 54 (suppl. 1): 29–32.
40. *Balbi B., Aufiero A., Pesci A. et al.* Lower respiratory tract inflammation in chronic bronchitis: evaluation by bronchoalveolar lavage and changes associated with treatment with Immucytal, a biological response modifier. *Chest* 1994; 106 (3): 819–826.

41. Pujol J.L., Klein B., Godard P. *et al.* Bacterial ribosomal immunostimulants prime alveolar macrophages in vivo to produce interleukin 1 in vitro. *Chest* 1991; 100 (3): 644–645.
42. Sironi M., Sica A., Riganti F. *et al.* Interleukin-6 gene expression and production induced in human monocytes by membrane proteoglycans from *Klebsiella pneumoniae*. *Int. J. Immunopharmacol.* 1990; 12 (4): 397–402.
43. Luini W., De Rossi M., Licciardello L. *et al.* Chemotactic cytokine gene expression and production induced in human monocytes by membrane proteoglycans from *Klebsiella pneumoniae*. *Int. J. Immunopharmacol.* 1991; 13 (6): 631–637.
44. Allavena P., Erroi A., Pirelli A. *et al.* Stimulation of cytotoxic and non-cytotoxic functions of natural killer cells by bacterial membrane proteoglycans and ribosomes. *Int. J. Immunopharmacol.* 1989; 11 (1): 29–34.
45. Lacomme Y., Narcy P. Prevention par immunotherapie ribosomale des episodes de surinfection recidivante de la sphere O.R.L. chez l'enfant: resultats cliniques d'une etude multicentrique. *Immunol. Med.* 1985; 11: 73–75.
46. Haguenauer J.P. Prevention des episodes infectieux recidivants de la sphere O.R.L. par Ribomunyl® comprimés chez l'enfant de moins de 5 ans. *Immunologie Med.* 1987; 18: 36–39.
47. Elies W., Pletan Y. An international medico-economic survey of 2007 children with recurrent nasopharyngitis and acute otitis media. *Drugs* 1997; 54 (suppl. 1): 5–12.
48. Paradise J.L. On classifying otitis media as suppurative or nonsuppurative, with a suggested clinical schema. *J. Pediatr.* 1987; 111 (6, pt 1): 948–951.
49. Periodic safety update report. France: Laboratoires Pierre Fabre SA. (Data on file).
50. Boyle P., Bellanti J.A., Robertson C. Meta-analysis of published clinical trials of a ribosomal vaccine (Ribomunyl®) in prevention of respiratory infections. *Bio-Drugs* 2000; 14 (6): 389–408.
51. Perruchet A.M. Bilan epidemiologique de l'otite seromuqueuse chez 458 ORL francais. *Rev. Soc. Fr. ORL* 1991; 7: 59–62.
52. Banz K., Schwicker D., Thomas A.M. Economic evaluation of immunoprophylaxis in children with recurrent ear, nose and throat infections. *Pharmacoeconomics* 1994; 6 (5): 464–477.
53. Schwarz B., Dangl-Neugaard B. An economic analysis using ribosomal immunotherapy to treat children with recurrent upper respiratory tract infections. *Clin. Drug Invest.* 1997; 14 (3): 206–210.
54. Banz K., Thomas A.M., Olivieri D. Economic evaluation of ribosomal immunotherapy in patients with chronic ear, nose and throat and respiratory tract infections: results for Italy. *Bio-Drugs* 1998; 10 (5): 385–396.

Поступила 31.08.05

УДК 616.2-092:612.017.1+615.275.014.46

Нариман Кадисламович Казанбиев

К 75-летию со дня рождения

Kazanbiev Nariman K. By the 75-th anniversary



14 августа 2005 г. исполнилось 75 лет со дня рождения и 51 год врачебной, научной и педагогической деятельности доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача Российской Федерации, заслуженного деятеля наук Республики Дагестан, действительного члена Нью-Йоркской Академии наук, Национальной Академии наук Дагестана, заведующего кафедрой факультета терапии последипломного образования Дагестанской государственной медицинской академии Наримана Кадисламовича Казанбиева.

Н.К.Казанбиев родился в с. Хамаматюрт в Дагестане. Окончив в 1954 г. Дагестанский медицинский институт, начал врачебную деятельность с должностей зав. отделением терапии и главного врача Бабаюртовской центральной районной больницы и на этом поприще проявил большие организаторские способности, неоднократно избирался депутатом районного совета.

После окончания института Нариману Кадисламовичу посчастливилось учиться в качестве курсанта в клиниках выдающихся ученых-медиков — академиков Б.Е.Вотчала, М.С.Вовси, А.И.Нестерова, Б.Б.Когана. Постоянная тяга к знаниям, к новому, мечта о научной деятельности привели Н.К.Казанбиева в аспирантуру к крупному ученому, руководителю ведущей клиники страны академику АН СССР А.Л.Мясникову. Здесь Н.К.Казанбиев, врач из далекой провинции, сформировался как ученый-исследователь и терапевт. Его работы этого периода были посвящены изучению сложного раздела медицины — гемодинамики большого и малого круга кровообращения у больных легочным сердцем и сердечной недостаточностью другой этиологии, коррекции выявленных нарушений сердечными

гликозидами, кровопусканием, мочегонными, и закончили успешной защитой кандидатской диссертации в 1964 г. в Московской медицинской академии.

Для завершения докторской диссертации в 1970 г. Н.К.Казанбиев поступает в докторантуру во Всесоюзный научно-исследовательский институт пульмонологии в Ленинграде к академику Ф.И.Углову.

Его работы с 1964 по 1972 гг. посвящены изучению легочного кровообращения методом зондирования легочной артерии, гемодинамики малого и большого круга кровообращения термоделирующей и разбавлением краски, параметров внешнего дыхания, газов крови, а также коррекции выявленных нарушений недостаточности кровообращения при хронических неспецифических заболеваниях легких и туберкулезе легких.

В своих трудах Н.К.Казанбиев осветил механизмы формирования легочного сердца и сердечной недостаточности у больных ХОБЛ и туберкулезом легких, разработал оптимальные методы лечения антибиотиками, бронхолитиками, оксигенотерапией, сердечными гликозидами, мочегонными, кровопусканием, периферическими вазодилататорами. Все эти исследования легли в основу докторской диссертации, защита которой состоялась в Москве в 1972 г. в Московской медицинской академии.

Педагогическая деятельность Н.К.Казанбиева началась в 1962 г. в Дагестанском медицинском институте, где он работал ассистентом кафедры факультетской терапии, с 1967 г. он — доцент, затем профессор кафедры госпитальной терапии Ставропольского медицинского института. В 1973 г. Н.К.Казанбиев возглавил кафедру терапии педиатрического факультета, а в 1983 г. — кафедру терапии факультета усовершенствования врачей Дагестанской государственной медицинской академии.

51 год его самоотверженного труда отдан больным. Отличительными качествами Наримана Кадисламовича являются умудренность ученого и врача, доброжелательность к людям, постоянная готовность оказать помощь.

Н.К.Казанбиев много времени уделяет улучшению преподавания терапии, клинической кардиологии, функциональной диагностики на циклах усовершенствования врачей. За 43 года педагогической деятельности он подготовил целую плеяду врачей, двух докторов наук, шесть кандидатов медицинских наук. Под его руководством и при непосредственном участии проводились специализированные циклы усовершенствования по кардиологии и неотложной терапии.

Будучи интернистом широкого кругозора, Нариман Кадисламович особый авторитет завоевал среди пульмонологов, кардиологов и врачей других специальностей практического здравоохранения. Он выполняет большую лечебно-консультативную работу, выступает

с докладами на форумах врачей разного уровня: международных, всероссийских, республиканских, районных, где не только делится с коллегами богатым опытом и знаниями, но и стремится привить любовь к профессии и больным.

Хорошая общая терапевтическая подготовка, научная эрудиция, инициативность и организованность позволили Н.К.Казанбиеву достичь больших успехов в изучении легочного сердца, хронических заболеваний легких, бронхиальной астмы, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и курортологии.

Профессор Н.К.Казанбиев — автор более 296 работ по многим разделам внутренней медицины, главным образом по патологии легких и сердца, им написан раздел "Легочная гемодинамика" в руководстве "Основы пульмонологии", 8 монографий. Его научные интересы охватывают широкий круг проблем: вопросы физиологии и патофизиологии, клиники, диагностики и лечения, клинической фармакологии в пульмонологии и кардиологии. Поставленные задачи он решает на уровне лучших достижений современных российских и зару-

бежных исследований, материал излагает ясным, доступным для практического врача языком.

Для Н.К.Казанбиева характерны чувства нового, умение работать в контакте со специалистами смежных дисциплин. Научную лечебно-консультативную и педагогическую работу он совмещает с активной общественной деятельностью. Он председатель регионального общества пульмонологов, многие годы являлся членом редакционного совета "Российского медицинского журнала" и "Советской медицины", членом правления Всесоюзного общества пульмонологов, членом Пленума проблемной комиссии "Пульмонология", членом проблемной комиссии "ИБС, гипертоническая болезнь и сердечная недостаточность".

Нариман Кадисламович полон творческих сил, новых идей и планов, направленных на дальнейшее развитие здравоохранения и благо российских людей.

Редколлегия журнала "Пульмонология", друзья, коллектив кафедры, коллеги сердечно поздравляют юбиляра и желают ему здоровья и новых творческих успехов в его многогранной деятельности.

Глеб Борисович Федосеев К 75-летию со дня рождения Fedoseev Gleb B. By the 75-th anniversary



4 сентября 2005 г. исполнилось 75 лет члену-корреспонденту РАМН, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, доктору медицинских наук профессору кафедры госпитальной терапии им. М.В.Черноруцкого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова Глебу Борисовичу Федосееву.

После окончания в 1954 г. 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И.П.Павлова Г.Б.Федосеев был зачислен в клиническую ординатуру на кафедру госпитальной терапии, с которой в дальнейшем он связал всю свою научную, педагогическую и врачебную деятельность, где он прошел путь от клинического ординатора до заведующего кафедрой и директора клиники.

В течение 20 лет он был заместителем директора по научной работе ВНИИ пульмонологии МЗ СССР (с 1973), 27 лет заведовал кафедрой госпитальной терапии (с 1975).

С 1978 г. Г.Б.Федосеев — внештатный главный аллерголог Ленинграда — Санкт-Петербурга.

Г.Б.Федосеев является одним из создателей отечественной школы пульмонологов и аллергологов.

В 1992 г. по инициативе Г.Б.Федосеева был создан и в настоящее время регулярно выходит журнал для врачей общей практики "Санкт-Петербургские врачебные ведомости" (с 1997 г. — "Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости"), где он является главным редактором.

Г.Б.Федосеев — член редакционных советов журналов "Терапевтический архив" и "Пульмонология", член редколлегий "Российского аллергологического журнала".

Его научные исследования в области пульмонологии посвящены проблеме бронхиальной астмы: изуче-

нию этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечению и профилактике этого заболевания, анализу развития бронхиальной астмы на различных этапах формирования патологического состояния, включая доклинический этап — этап биологических дефектов.

Комплексная оценка состояния различных органов и систем у больных бронхиальной астмой позволила Г.Б.Федосееву выдвинуть концепцию клинко-патогенетических вариантов ее течения в соответствии с ведущими механизмами патогенеза, тем самым дополнить и расширить классификацию бронхиальной астмы, предложенную А.Д.Адо и П.К.Булатовым (1969). Новая классификация позволяет практическим врачам детально уточнять диагноз, что имеет большое значение для выбора адекватной и индивидуализированной терапии.

Большое внимание в своих исследованиях Г.Б.Федосеев уделяет вопросам преподавания, проблеме методологии диагностического процесса, синдромной диагностике как этапу постановки нозологического диагноза. Особое значение он придает в своих лекциях, докладах и публикациях анализу причин и характеру врачебных ошибок.

Профессор Г.Б.Федосеев хорошо известен как высококвалифицированный лектор, педагог и врач. Его клинические разборы, лекции и выступления на различных врачебных форумах собирают большую аудиторию врачей различных специальностей. Его выступления всегда содержат самую современную информацию и отличаются нестандартностью и свежестью мыслей.

Большое внимание Г.Б.Федосеев уделяет усовершенствованию подготовки и повышению квалификации врачей-терапевтов Санкт-Петербурга. По его инициативе был организован и проводился лекционный курс для практических врачей по различным разделам внутренних болезней, который вели ведущие специалисты города.

С 1998 г. под его руководством на кафедре госпитальной терапии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова проводятся сертификационные циклы повышения квалификации и первичной специализации для врачей из различных городов России и СНГ по специальности "Аллергология и иммунология".

С 1999 г. Г.Б.Федосеев возглавляет лабораторию бронхиальной астмы НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. Научная работа лаборатории посвящена вопросам ранней (доклинической) диагностики бронхиальной астмы, разработке методов ее лечения и профилактики. Для дальнейшего развития и углубления этих исследований по инициативе Г.Б.Федосеева в 2002 г. постановлением Президиума Северо-Западного отделения РАМН был создан Центр "Доклиническая диагностика и первичная профилактика бронхиальной астмы" на базе СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова и НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта. Руководство деятельностью центра было возложено на академика РАМН Э.К.Айламазяна и члена-корреспондента РАМН Г.Б.Федосеева. В задачи центра входят разработка и усовершенствование методов ранней диагностики угрозы возникновения заболевания у лиц с максимальным риском его развития

(членов семьи больного, особенно детей, чьи матери страдают бронхиальной астмой), совершенствование методов первичной профилактики и лечения больных на ранних этапах развития заболевания, обучение практических врачей методам ранней диагностики и профилактики бронхиальной астмы.

В 2003 г. по приказу МЗ РФ Г.Б.Федосеев является главным внештатным терапевтом Северо-Западного Федерального округа РФ.

По инициативе и при непосредственном участии Г.Б.Федосеева с мая 2000 г. систематически проводятся конференции терапевтов в областных центрах Северо-Западного Федерального округа на темы: "Современные методы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов", "Избранные вопросы заболеваний внутренних органов". В работе конференций принимают активное участие сотрудники кафедры госпитальной терапии им. М.В.Черноруцкого и других кафедр СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, главные терапевты и представители здравоохранения областей.

Г.Б.Федосеев является членом Европейского респираторного общества, Международной академии пульмонологов и хирургов и Американского колледжа пульмонологов. С 1993 г. он активный участник конгрессов Европейского респираторного общества.

С 2002 г. один из организаторов проведения ежегодных конгрессов терапевтов Санкт-Петербурга и Северо-Западного Федерального округа РФ по актуальным вопросам медицины, в работе которых активно участвуют работники кафедр и ведущие специалисты Санкт-Петербурга.

В течение последних 20 лет Г.Б.Федосеев — председатель Правления Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П.Боткина, входит в состав Правления Всероссийского общества терапевтов.

Проф. Г.Б.Федосеев является автором, соавтором и титульным редактором 18 монографий, редактором и автором 4 сборников научных трудов, автором и соавтором более 400 статей и 7 изобретений.

По инициативе Г.Б.Федосеева начато издание многолетнего руководства для врачей общей практики, в котором он является титульным редактором и соавтором.

Под руководством Г.Б.Федосеева и при его консультациях выполнено и успешно защищено 69 кандидатских и 27 докторских диссертаций.

Ученики Г.Б.Федосеева работают в различных городах России, ближнего и дальнего зарубежья.

Г.Б.Федосеев награжден орденом "Знак Почета", орденом Трудового Красного Знамени, медалью "За заслуги перед отечественным здравоохранением", значком "Отличнику здравоохранения".

Редколлегия журнала "Пульмонология", многочисленные ученики, коллеги — терапевты, пульмонологи, аллергологи, коллектив кафедры и клиники госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова поздравляют Глеба Борисовича с замечательным юбилеем и желают ему здоровья, счастья, успехов во всех начинаниях, благополучия и процветания членам его семьи.



В конце сентября этого года в Копенгагене (Дания) прошел юбилейный 15-й Конгресс Европейского респираторного общества (ERS), который в очередной раз стал значительным шагом вперед в развитии респираторной медицины. Некоторые из представленных работ привлекли особое внимание участников, в частности, материалы группы ученых из Великобритании во главе с *проф. Кристианом Джонсоном*, посвященные исследованию персистенции респираторных вирусов у больных, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Исследовательской группой *проф. Джонсона* было установлено, что достаточно высокий процент больных ХОБЛ являются носителями риновирусов (к этой группе относится и коронавирус). Следует отметить, что вирусологическая тематика явилась одной из доминирующих в рамках проведения конгресса. В частности, поднимались вопросы эпидемиологии вирусных заболеваний, которые переносятся домашними животными: была представлена эпидемиологическая карта путей миграции диких птиц (уток и чаек), а также описаны возможные пути их контактов с домашними водоплавающими (утками и гусями), в результате которых возникает эпидемический резервуар — вирусонительство в условиях домашнего хозяйства. Было отмечено, что вирус птичьего гриппа, который относится к разновидности H_5N_1 и не является патогенным для человека, в случае его мута-

ции и репликации в эпителиальных клетках нижнего отдела дыхательных путей человека вызывает особую злокачественную форму поражения дыхательной системы, приводящую к гибели больного от развивающегося респираторного дистресс-синдрома как одного из осложнений вирусной инфекции.

Достаточно много из представленных работ были посвящены бронхиальной астме и ХОБЛ. По научным прогнозам, заболеваемость ХОБЛ будет неуклонно возрастать. В связи с этим представляет интерес целый ряд новейших исследований, проведенных в группах пациентов, страдающих ХОБЛ. Были осуществлены клинические испытания новых поколений β_2 -агонистов пролонгированного действия, в т. ч. и индакатерола — препарата, воздействие которого продолжается более 24 ч и имеющего существенные преимущества перед всеми лекарственными средствами, применяемые до сегодняшнего времени в терапии ХОБЛ.

В очередной раз было привлечено внимание к столь тревожной проблеме, как заболеваемость пневмонией, особенно ее тяжелыми формами. Смертность пациентов с данной патологией превышает на сегодняшний день 15–20 %. Поэтому немалый интерес вызвал поиск новых маркеров, подобных прокальцитонину, который оказался очень чувствительным и специфичным тестом для определения тяжелого течения пневмонии. Большой резонанс вызвал проект, разработанный ирландскими врачами, которые предложили достаточно строгую схему оценки качества ведения больных пневмонией. Во-первых, они придерживаются современных международных рекомендаций относительно времени постановки диагноза и назначения антибактериальной терапии, которое не должно превышать 6 ч. Во-вторых, существенным моментом в оценке качества терапии они считают выбор лекарственных средств — β_2 -лактам-защищенных антибиотиков и макролидов новой генерации.

Ежегодно проводимые конгрессы ERS являются достаточно мощной образовательной структурой. Не стал исключением и юбилейный 15-й конгресс. В этот раз также были организованы школы, в частности по туберкулезу, в которой, к большому сожалению и по непонятной причине, не принимали участия российские фтизиатры.

Прошедший конгресс предоставил возможность врачам-пульмонологам сформировать представление о том, в каких направлениях будет развиваться в ближайшее время респираторная медицина в области лечения бронхиальной астмы, респираторных инфекции, а также поиска новых биомаркеров различных патологических процессов.