



Дидковский Николай Антонович
доктор мед. наук, зав. лабораторией
клинической иммунологии НИИ физико-
химической медицины Росздрава,
профессор кафедры клинической
иммунологии и аллергологии ММА
им. И.М.Сеченова, заслуженный врач РФ

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Вы держите в руках 5-й номер журнала "Пульмонология" за 2005 год. Передовая статья, написанная акад. РАМН *А.Г.Чучалиным*, является продолжением передовой статьи 4-го номера журнала и посвящена описанию клинических форм отека легких.

В работе указывается на различные патогенетические механизмы, лежащие в основе развития кардиогенного и некардиогенного отека легких. Эти две основные формы отека легких различаются по величине давления заклинивания в легочной артерии. Если давление превышает 18 мм рт. ст., то отек развивается вследствие высокого гидростатического давления, в противоположной ситуации (< 18 мм рт. ст.) — вследствие повышенной проницаемости сосудистой стенки альвеолярных капилляров.

В работе представлена современная классификация отека легких: кардиогенный, некардиогенный, остро развивающийся, невrogenный отек легких, а также редкие формы отека легких (при высокогорной болезни, отравлении лекарственными веществами и некоторые др.). Подчеркивается, что на клинические проявления отека легких большое влияние оказывает основное заболевание.

Особенно хочется привлечь внимание читателей к клиническим рекомендациям Британского торакального общества "Подготовка больных с респираторной патологией к авиаперелетам" — это тема, которая практически не освещена в отечественной литературе. Ежегодно в мире более 1 млрд человек пользуются авиационным транспортом, увеличивается возраст авиапассажиров, растет число лиц с разнообразной патологией, в т. ч. с респираторными заболеваниями. Так, американская служба, оказывающая консультации по радиосвязи при возникновении в полете неотложных медицинских ситуаций, в 2000 г. зарегистрировала 8 500 обращений, из которых 11 % относились к респираторной патологии. Это показывает большую актуальность рекомендаций, которые позволили бы врачам оценить состояние пациентов с хроническими заболеваниями легких и дать обоснованные советы перед полетом.

В рекомендациях приводятся тесты, дающие возможность оценить готовность пациента к полету. Описана подготовка детей к авиаперелетам, в т. ч. недоношенных, страдающих муковисцидозом, даются рекомендации по подготовке авиапассажиров, страдающих астмой, обструктивным апноэ сна, нервно-мышечными заболеваниями и кифосколиозом, обсуждается риск развития повторного пневмоторакса у больных ХОБЛ с буллами больших размеров, риск заражения инфекциями, в т. ч. туберкулезом. Подробно описано кислородное обеспечение во время авиаперелетов.

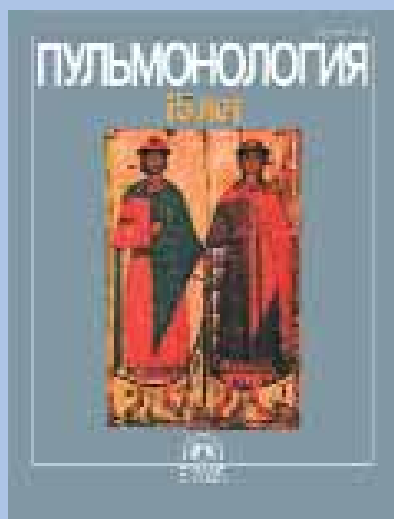
В статье проф. *А.А.Приймака* "Размышления о туберкулезе" подчеркивается, что туберкулез в России остается неуправляемой инфекцией в силу не решенных на государственном уровне социальных, экономических, этнических и других проблем; наличия значительного бациллярного ядра, выраженной инфицированности населения и дефектов активного выявления.

Автор делает прогноз о дальнейшем росте заболеваемости туберкулезом, в т. ч. внелегочными формами заболевания, нарастании в ближайшие годы лекарственной устойчивости к микобактериям туберкулеза, а также предлагает реальные пути выхода из критической ситуации.

В этом номере журнала представлен также ряд других материалов по важным аспектам клинической пульмонологии, в частности, статья *Е.И.Шмелева* и *Г.М.Куклиной* "Лечение бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких" и ряд других интересных публикаций.

Зам. главного редактора журнала "Пульмонология"

Дидковский Н.А.



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

На обложке
Борис и Глеб.
Начало XIV в.

"Борис и Глеб" — одна из самых ранних икон, которую с уверенностью можно отнести к московской школе иконописи. Борис и Глеб — сыновья великого князя Владимира — были предательски убиты в 1015 г. своим сводным братом Святополком, получившим за этот поступок прозвище "окаянный". Святополк после смерти отца захватил киевский престол и опасался притязаний на него со стороны братьев. Борис и Глеб отказались от военного противостояния, не пытались бежать и смиренно приняли мученическую смерть. За истинно христианское поведение братья в 1071 г. были причислены Церковью к лику святых. Их изображения сначала получили широкое распространение в Киевской Руси, а затем попали в Константинополь. Здесь в 1200 г. в храме Софии и увидел большую икону "Борис и Глеб" будущий новгородский архиепископ Добрыня Ядрейкович.

Хотя на иконе изображены реальные исторические персонажи, лица их не настолько индивидуализированы, чтобы говорить о портретном сходстве. Подчеркнуты возрастные отличия. Старший из братьев, Борис, изображен бородастым. Он уверенно опирается на меч, подчеркивая свое главенство. Глеб — безбородый юноша с длинными волосами, рассыпавшимися по плечам. Оба святых в земной жизни были князьями, воинами, поэтому они изображены в богатых одеждах, с мечами в руках. Кресты, которые они держат в правой руке, свидетельствуют об их мученической кончине. Темные удлиненные силуэты красиво выделяются на светлом фоне. Плавные линии очерчивают контуры фигур, ниспадающих одежд. Эффектно использован красный цвет, широкими плоскостями заполняющий отведенные ему участки иконного поля. Багрянец в одеждах символизирует, с одной стороны, их принадлежность к княжескому роду, а с другой, напоминает об их мученической смерти. Борис и Глеб не стоят на земле, а как бы парят в воздухе, чудесным образом являясь верующим и почитающим в них молитвенное настроение.

Е.А.Зиничева

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

- Чучалин А.Г.
Отек легких: клинические формы5

Клинические рекомендации

- Комитет по стандартам медицинской помощи BTS
Подготовка больных с респираторной патологией к авиаперелетам:
рекомендации Британского торакального общества13

Лекции

- Приймак А.А.
Размышления о туберкулезе35
- Шмелев Е.И., Куклина Г.М.
Лечение бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких39
- Гущин И.С., Курбачева О.М., Павлова К.С.
Экономическая целесообразность аллерген-специфической
иммунотерапии46

- Зубков М.Н.
Этиология и патогенез внебольничных пневмоний у взрослых53
- Васильева О.С.
Профессиональная астма: клинические варианты и диагностика61

- Стручков П.В.
Контроль эффективности восстановительного лечения больных
хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой
с использованием методов функциональной диагностики69

Оригинальные исследования

- Анаев Э.Х., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г.
Исследование pH конденсата выдыхаемого воздуха при воспалительных
заболеваниях легких75

- Белевский А.С., Авдеев С.Н., Ассадулина Р.Р., Денисова Т.В., Корнева Л.И.,
Пешкова О.А., Попова Ю.Н.
Применение двух форм ингаляционного бесфреонового беклометазона
дипропионата у больных бронхиальной астмой80

- Фассахов Р.С., Решетникова И.Д., Ильина Н.И., Петровский Ф.И.,
Огородова Л.М., Трофимов В.И., Черняк Б.А., Жестков А.В.,
Смирнов Н.А., Горшунуова Н.А.
Возможности контроля гормонозависимой бронхиальной астмы
флутиказона пропионатом и сальметеролом / флутиказона пропионатом:
по материалам российского многоцентрового исследования ГРОЗА87

- Шмелев Е.И., Овчаренко С.И., Цой А.Н., Безлепо А.В., Айсанов З.Р.,
Шмелева Н.М., Федорова Т.А., Чучалин А.Г.
Эффективность фенспирида (Эреспала) у больных хронической
обструктивной болезнью легких93

- Татарский А.Р., Суханова Е.В., Бобков Е.В., Кирюхин А.В.
Комбинированная ингаляционная длительная терапия при хронической
обструктивной болезни легких растворами ипратропиума бромидом
и амброксола у интенсивно курящих пациентов102

- Мищенко О.В., Павлов В.В., Кунаев В.И.
Новые подходы к оценке фармакотерапии больных бронхиальной
астмой в Самарской области108

Обзоры	
<i>Емельянов А.В.</i> Бронхолитическая терапия хронической обструктивной болезни легких стабильного течения	115
Заметки из практики	
<i>Овчинников А.А., Середин Р.В., Середин В.П.</i> Случай первичной солитарной плазмцитомы трахеи	123
Новости ERS	127

Contents

Editorial	
<i>Chuchalin A.G.</i> Pulmonary oedema: clinical types	5
Clinical guidelines	
<i>British Thoracic Society Standards of Care Committee</i> Managing passengers with respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations	13
Lectures	
<i>Priymak A.A.</i> Thoughts of tuberculosis	35
<i>Shmelev E.I., Kuklina G.M.</i> Treatment of bronchial obstruction in patients with lung tuberculosis	39
<i>Gushchin I.S., Kurbacheva O.M., Pavlova K.S.</i> Economic rationality of allergen-specific immunotherapy	46
<i>Zubkov M.N.</i> Etiology and pathogenesis of community-acquired pneumonia in adults	53
<i>Vasilieva O.S.</i> Occupational asthma: clinical types and diagnosis	61
<i>Struchkov P.V.</i> Control of efficacy of rehabilitation of patients with chronic obstructive lung disease and asthma using functional diagnostic methods	69
Original studies	
<i>Anaev E.Kh., Avdeev S.N., Chuchalin A.G.</i> Investigation of pH of the exhaled breath condensate in inflammatory lung diseases	75
<i>Belevsky A.S., Avdeev S.N., Assadulina R.R., Denisova T.V., Korneva L.I., Peshkova O.A., Popova Yu.N.</i> Administration of 2 types of inhaled freon-free beclomethasone dipropionate in asthmatic patients	80

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"

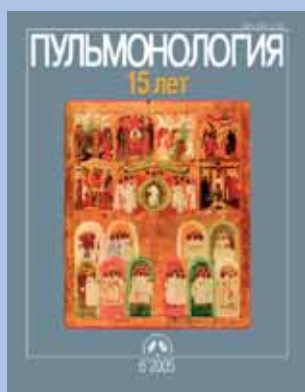
Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Ответственный редактор Т.В.Пархоменко

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

Подписано в печать 14.12.2005. Формат 60 x 90 1/8. Печать
офсет. Тираж 2 000 (1-й завод 1 – 1 100). Заказ № 898
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"
Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Лига-Принт"
© Пульмонология, 2005

<i>Fassakhov R.S., Reshetnikova I.D., Ilyina N.I., Petrovsky F.I., Ogorodova L.M., Trofimov V.I., Chernyak B.A., Zhestkov A.V., Smirnov N.A., Gorshunova N.A.</i>	
Achieving control of steroid-dependent asthma with fluticasone propionate or salmeterol / fluticasone propionate: result of the Russian multicentre study GROZA	87
<i>Shmelev E.I., Ovcharenko S.I., Tsoy A.N., Bezlepko A.V., Aisanov Z.R., Shmeleva N.M., Fedorova T.A., Chuchalin A.G.</i>	
Efficacy of fenspirid (Erespal) in chronic obstructive lung disease	93
<i>Tatarsky A.R., Sukhanova E.V., Bobkov E.V., Kiryukhin A.B.</i>	
Long-term combined inhaled therapy with ipratropium bromide and ambroxol of heavy smoking patients with chronic obstructive lung disease	102
<i>Mishchenko O.V., Pavlov V.V., Kupaev V.I.</i>	
New approach to drug therapy of asthma patients at Samara region	108
Reviews	
<i>Emelyanov A.V.</i>	
Bronchodilating therapy of stable chronic obstructive lung disease	115
Practical notes	
<i>Ovchinnikov A.A., Seredin R.V., Seredin V.P.</i>	
A case of primary solitary plasmacytoma of trachea	123
ERS news	127



Читайте в следующем номере:

Отек легкого: лечебные программы
Чучалин А.Г.

Перспективы создания вакцин нового поколения
Воробьев А.А. и соавт.

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



А.Г.Чучалин

Отек легких: клинические формы

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава

A.G.Chuchalin

Pulmonary oedema: clinical types

Современное представление об отеке легких позволяет выделить два принципиальных патогенетических процесса, с которыми связывают его развитие. Первый патофизиологический процесс, в основе которого лежит развитие отека легких, обусловлен повышением гидростатического давления в микрососудах малого круга кровообращения. Согласно закону Старлинга жидкость, электролиты и белки выходят за пределы сосудистой стенки и аккумулируются в интерстициальной ткани. Следующим этапом патологических изменений в легких является этап накопления жидкости на поверхности альвеол, что становится причиной резкого ухудшения газообменной функции легких, приводящей к развитию гипоксемии. Вторая форма патофизиологических изменений при отеке легких связана с процессом нарушения проницаемости эндотелиальных клеток альвеолярных капилляров. При этом типе патологических изменений сосудистая проницаемость нарушается вследствие острого повреждения легочной ткани, которое может происходить при сепсисе, пневмонии и некоторых других заболеваниях. Их клиническими формами являются кардиогенный отек легких (КОЛ) и острый респираторный дистресс-синдром. К кардиогенной форме отека легких близок остро протекающий отек легких (ОПОЛ), который так же встречается преимущественно при заболеваниях сердца или сосудов. Ко второй форме, которую иногда обозначают как некардиогенный отек легких (НОЛ), помимо острого респираторного дистресс-синдрома, относят так же неврогенный отек легких (НЕОЛ), отек легких, который индуцируется приемом определенных лекарственных средств, как, например, героина, салицилатов, переливанием крови и кровезаменителей.

Таким образом, современные подходы к классификации отека легких построены на патогенетических принципах. Выделяют следующие формы отека легких: КОЛ, НОЛ, ОПОЛ, НЕОЛ и другие редкие формы отека легких. Принципиально выделены формы, при которых ведущим патогенетическим механизмом является повышение гидростатического давления (КОЛ, ОПОЛ) и сосудистой проницаемости (НОЛ, НЕОЛ). Это деление, в определенной степени, носит условный характер. Так, у больного, переносящего НОЛ, может развиваться дисфункция левого желудочка, которая и приведет к развитию КОЛ.

В другой клинической ситуации, когда больной с заболеванием сердца и с признаками застойной сердечной недостаточности переносит острый респираторный дистресс-синдром, у одного и того же больного может развиваться как кардиогенный, так и некардиогенный отек легких. Разделительной точкой этих два принципиально различных по патогенетическим механизмам форм отека легких является давление заклинивания в легочной артерии. Если оно превышает 18 мм рт. ст., то отек легких развивается вследствие высокого гидростатического давления. В противоположной ситуации (< 18 мм рт. ст.) он развивается вследствие повышенной проницаемости сосудистой стенки альвеолярных капилляров.

КОЛ — один из частых синдромов, которые встречаются в практике врача, и всегда рассматривается как одно из наиболее тяжело протекающих осложнений, порой жизнеугрожающих. Основным клиническим проявлением КОЛ является развитие респираторного дистресса. У больного человека можно наблюдать тахипноэ, одышку. В дыхании участвует вспомогательная мускулатура грудной клетки; больной вынужден занять положение ортопноэ, у него регистрируется тахикардия или же другие формы нарушения ритма сердца, снижается сатурация кислорода ($< 90\%$). Проявления респираторного дистресса возникают вследствие систолической или диастолической дисфункций левого желудочка. Дисфункция левого желудочка лежит в основе повышения давления в капиллярах и аккумуляции жидкости в интерстициальной ткани и альвеолярном пространстве. От врача требуется системный подход в оценке клинической картины, проведение необходимых лабораторных исследований, а в ряде случаев, прямое измерение давления заклинивания с тем, чтобы с высокой степенью вероятности поставить диагноз КОЛ. В практической медицине всегда возникает необходимость эту форму отека легких дифференцировать с ОПОЛ и НОЛ. ОПОЛ всегда протекает при проявлениях острой дыхательной недостаточности, возникшей вследствие повышения давления в легочных капиллярах, которое может ассоциироваться, а может и нет, с развитием дисфункции левого желудочка. Эта форма отека легких развивается у больных со стенозом почечной артерии, при массивном переливании крови или же ее заменителей, которые вводятся

внутривенно. Иначе говоря, по клиническим проявлениям остро протекающая форма отека легких схожа с КОЛ, но при ней сердце может быть интактным. НОЛ отличается от КОЛ тем, что давление заклинивания не превышает физиологического уровня.

Патофизиологической характеристикой КОЛ является транссудация избыточного количества жидкости в легочную ткань вследствие вторичной природы повышения давления в левом предсердии. Этот гемодинамический феномен, в свою очередь, развивается вследствие повышения давления в легочных венах и легочных капиллярах. Изменения в гемодинамике малого круга кровообращения при КОЛ происходят в условиях, при которых отсутствует первичное повышение проницаемости эндотелиальных клеток капилляров и эпителиальных клеток дистального отдела дыхательных путей. Завершающим этапом развития отека является фильтрация жидкости, обедненной содержанием белка. Жидкость, помимо аккумуляции в интерстиции, заполняет альвеолы, что значительно нарушает диффузию кислорода и диоксида углерода.

Компенсаторными механизмами в период развития КОЛ является частичная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем, результатом чего является развитие тахикардии. Повышение внутрисосудистого сопротивления рассматривается, с одной стороны, как компенсаторный механизм, который связан с уменьшением фильтрации жидкости из сосудов в интерстиций, с другой стороны — повышение сопротивления в сосудах приводит к усилению гемодинамических расстройств при отеке легких. Ответом на эту приспособительную реакцию являются тахикардия и, как следствие ее, укорочение времени диастолы, что приводит к снижению способности левого желудочка наполняться кровью. Повышение сосудистого сопротивления увеличивает работу сердца, что, в свою очередь, приводит к повышению потребности миокарда в кислороде. В конечном счете, этот тип приспособительной реакции может привести к увеличению конечного диастолического давления, тем самым способствовать утяжелению течения отека легких. Количество жидкости, которое накапливается в интерстиции, в значительной степени регламентируется состоянием лимфатической системы, которая в данном случае выполняет дренажную функцию. Через лимфатические сосуды удаляется избыточное количество жидкости, которое фильтровалось через стенку сосуда. Адаптация лимфатических сосудов к меняющимся гемодинамическим условиям колеблется у разных людей. При остром повышении гидростатического давления в легочных капиллярах она не успевает приспособиться, т. е. временной фактор имеет значение в реализации дренажной функции лимфатических сосудов. Так, КОЛ может развиваться при давлении заклинивания < 18 мм рт. ст., и лимфатическая система не успеет приспособиться к быстрым изменениям. Однако при хронической сердечной недостаточности, когда давление заклинивания может превы-

шать 25 мм рт. ст. можно констатировать активную дренажную функцию лимфатических сосудов, регулирующих обмен воды у данной категории больных.

Этиология КОЛ характеризуется большой и разнообразной группой заболеваний, при которых в патологический процесс вовлекается сердце. Эти болезни объединяет 1 из 3 необходимых гемодинамических условий: нарушения систолы левого предсердия, систолическая или диастолическая дисфункции.

Хроническое нарушение систолической функции левого предсердия, с которым связывают развитие отека легких, часто сопровождается тахикардией, как это бывает при мерцании и трепетании предсердий, желудочковой тахикардии, повышении температуры тела, что и приводит, в конечном счете, к снижению времени наполнения левого желудочка кровью. Эти процессы могут так же развиваться при увеличении объема циркулирующей крови. Так, это может происходить у женщин в период беременности или же при большой солевой нагрузке. Наиболее типичная ситуация складывается у больных митральным стенозом, развившимся вследствие ревматической лихорадки. Другими заболеваниями, при которых развивается нарушение систолической функции левого предсердия, являются: миксома левого предсердия, тромб ушка левого предсердия или сформированный на поверхности искусственного клапана. При этих формах патологического поражения сердца происходит повышение конечного диастолического давления, что и препятствует эффективной работе левого предсердия. Острая недостаточность работы митральных клапанов может развиваться вследствие дисфункции папиллярных мышц, разрыва хорды, но чаще всего это происходит у больных, переносивших инфаркт миокарда. Некоторые больные с ишемической болезнью сердца имеют не очень выраженную митральную регургитацию в состоянии покоя, однако она становится клинически значимой при возрастании физической нагрузки. Гемодинамические изменения могут происходить при неизменном коронарном кровотоке, а наступать — вследствие нарушения пространственной ориентации папиллярной мышцы, возникающей в период физической нагрузки.

Дисфункция левого желудочка является наиболее частой причиной развития КОЛ. В настоящее время принято разделять систолическую, диастолическую дисфункции и перегрузку левого желудочка в целом, а также обструкцию выходного тракта левого желудочка.

Систолическая дисфункция возникает вследствие нарушения контрактильной функции левого желудочка, что приводит к уменьшению фракции выброса из полости левого желудочка и, как следствие этих изменений, к повышению давления в малом круге кровообращения. Систолическая дисфункция чаще всего развивается вследствие хронического заболевания коронарных сосудов, гипертонической болезни, клапанного поражения миокарда, или же ее причиной может явиться идиопатическая дилатационная кардиомиопатия. Более редкими заболеваниями, при

которых развивается систолическая дисфункция левого желудочка, являются миокардиты, вызванные вирусом Коксаки В, гипотиреоз, токсины, как, например, антрациклины. Снижение фракции выброса при систолической дисфункции приводит к активизации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем. Компенсаторной реакцией при этих метаболических процессах является увеличение ретенции натрия и воды, что способствует развитию отека легких.

Диастолическая дисфункция предполагает увеличение ригидности желудочка и снижение комплайнса, что проявляется в период диастолы левого желудочка. Чаще эти гемодинамические изменения возникают при хронических заболеваниях сердечной мышцы (гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатии), а также во время острой ишемии миокарда и при развитии гипертонического криза. Завершающим эффектом этих изменений в функции левого желудочка является повышение конечного диастолического давления. Развитию отека легких содействуют сопутствующая систолическая дисфункция левого желудочка и снижение коронарного кровообращения в период диастолы, результатом чего является развитие субэндокардиальной ишемии и аритмии сердца. С помощью эхокардиографии выявляется диастолическая дисфункция. Данный метод может быть применен в практике кардиолога даже при острых состояниях, таких как гипертонический криз, инфаркт миокарда и др.

Перегрузка левого желудочка объемом крови может возникнуть при разрыве межсептальной перегородки, при недостаточности аортальных клапанов, при некоторых заболеваниях почек. Разрыв септальной перегородки является одним из грозных осложнений у больных инфарктом миокарда, возникающим, как правило, на 5–7-й день от начала его развития. При недостаточности аортальных клапанов как остро возникшей, так и хронически протекающей, отек легких развивается вследствие увеличения объема крови левого желудочка, что и является причиной повышения конечного диастолического давления, давления левого предсердия и, в конечном счете, развития отека легких. Недостаточность аортальных клапанов чаще всего возникает у больных с инфекционным эндокардитом при разрыве аневризмы аорты или вследствие травмы грудной клетки.

Обструкция выходного тракта левого желудочка возникает при критических параметрах аортального стеноза (включая суправальвулярный и субвальвулярный), гипертрофической кардиомиопатии, а также злокачественной форме артериальной гипертонии. Хроническая обструкция выходного тракта левого желудочка приводит к развитию гипертрофии левого желудочка, которая в свою очередь обуславливает развитие систолической и диастолической дисфункций левого желудочка.

Диагностика КОЛ и НОЛ основана на клинической картине респираторного дистресса. По общим

клиническим признакам часто бывает трудно разграничить эти две формы отека легких. Необходимо учитывать историю заболевания или заболеваний, предшествующих возникновению респираторного дистресса, и выполнить определенную программу обследования, включая в нее и методы прямого измерения центральной гемодинамики.

Характерными жалобами для больных с КОЛ являются кашель и одышка. Интенсивность одышки возрастает, и она бывает (даже за короткое время осмотра больных) столь мучительной, что становится одним из ведущих признаков отека легких. Одышке предшествует тахипноэ. В респираторном цикле участвует вспомогательная мускулатура верхнего плечевого пояса, грудной клетки, диафрагма и мышцы брюшного пресса. Необходимо при осмотре больных фиксировать внимание на группах мышц, участвующих в респираторном цикле, особенно выделив признаки парадоксального дыхания: сокращение диафрагмы и мышц грудной клетки, находящихся в противофазе. Данный признак свидетельствует об утомлении дыхательных мышц и рассматривается как прогностически неблагоприятный. Сочетание тахипноэ и признаков утомления дыхательных мышц, как правило, наблюдается в фазу альвеолярного отека. "Язык" одышки включает в себя ряд характерных жалоб, которые более специфичны для больных с сердечной недостаточностью. К ним относятся чувство нехватки воздуха, затруднение, которое испытывает больной при вдохе, иногда жалоба носит более общий характер (как ощущение утомления или общее затруднения при дыхании). Однако следует отметить, что тяжесть состояния больного требует незамедлительной помощи, поэтому сбор анамнеза и обследование больного должны проводиться в предельно короткий срок, но в то же самое время — высоко профессионально. При проведении аускультации легких выслушиваются влажные хрипы. Изначально они локализованы в верхних отделах, но в случаях развернутой клинической картины отека легких влажные хрипы начинают выслушиваться повсеместно. Если они исчезают в задних базальных отделах легких, то это, как правило, свидетельствует о скоплении свободной жидкости в плевральной полости. У некоторой категории больных с КОЛ при аускультации легких выслушиваются сухие рассеянные хрипы. И часто возникает необходимость проводить дифференциальный диагноз с бронхиальной астмой. Появление сухих рассеянных хрипов у больных с отеком легких объясняется особенностями нарушения микроциркуляции. При интерстициальной фазе отека легких развитие бронхобструкции связывают с отеком слизистой дыхательных путей, включая дистальные отделы. Однако когда отек легких приобретает развернутый характер, то в аускультативной картине доминируют влажные хрипы. Клиническая практика многообразна, и среди больных с КОЛ встречаются те, у которых присутствует сочетанное заболевание сердца и легких. Врачи могут встречаться с больными с КОЛ, про-

текающим на фоне выраженной обструкции дыхательных путей (бронхиальная астма, обструктивный бронхит и другие формы легочной патологии). Отек легких может протекать на фоне как повышенного, так и пониженного уровня артериального давления, что имеет большое значение в выборе неотложных мероприятий у больных с КОЛ. Следует подчеркнуть, что гипотензия может указывать на выраженную желудочковую дисфункцию или же развитие кардиогенного шока. Аускультация сердца часто выявляет ритм галопа у больных с отеком легких, что всегда свидетельствует о тяжести гемодинамических расстройств у этой категории больных. Переполнение яремных вен шеи свидетельствует о дисфункции не только левых отделов сердца, но и правых. Всегда следует обращать внимание на отечность нижних конечностей. Если у больных не было признаков хронической сердечной недостаточности до того, как у них развился КОЛ, то отечность не определяется.

Терапию следует начинать незамедлительно, не дожидаясь получения данных лабораторного исследования. Однако желательно, приступая к ингаляциям кислорода, определить сатурацию кислорода, чтобы установить выраженность гипоксемии. При этом необходимо исходить из показателей сатурации: если она $< 90\%$, то больной с отеком легких расценивается как больной с гипоксемией. Чем ниже показатели сатурации кислорода, тем больше выражена степень гипоксемии. Особенно неблагоприятно при отеке легких сочетание таких признаков, как парадоксальное дыхание, ритм галопа, гипотензия и сатурация $< 88\%$. В плановом порядке проводятся исследования крови и мочи, исключаются признаки почечной и печеночной недостаточности. Диагностическое значение приобретает оценка ишемии миокарда, для этого исследуется активность ферментов, исключающих или подтверждающих повреждение миокарда. Эти данные необходимо сопоставить с ЭКГ, которая предназначена для установления характера нарушения ритма сердца и ишемии или некроза миокарда. Совокупность ЭКГ- и энзимологических исследований направлена на поиск биологических маркеров некроза сердечной мышцы. Измерение уровня мозгового натрийуретического пептида позволяет подтвердить кардиологическую природу отека легких. Тест чувствителен в 90% , специфичен — в 74% , и его предсказуемость составляет 81% . Концентрация пептида повышается до 731 пг/мл , а норма — не выше 47 пг/мл . В настоящее время разработаны методы, позволяющие проводить экспресс-диагностику у постели больного с отеком легкого. Важным этапом в обследовании больного имеет рентгенография органов грудной клетки. С помощью рентгенографического метода могут быть установлены фаза интерстициального или альвеолярного отека легких, скопление транссудата в плевральной полости, изменение размеров сердца. Изначально отек легких проявляется скоплением жидкости в области корней легких. В рентгенологии этот признак получил название "бабочки". Жидкость в плевральных

полостях отсутствует, если отек легких не развился на фоне предшествующей хронической сердечной недостаточности (рисунок).

Постановка катетера *Swan—Ganz* в легочную артерию позволяет получить принципиально важную информацию прямого измерения показателей центральной гемодинамики и провести дифференциальную диагностику с НОЛ. Высоко специфичным тестом в дифференциации КОЛ и НОЛ является измерение давления заклинивания. Если оно $> 18 \text{ мм рт. ст.}$, то речь идет о развитии КОЛ. Однако в клинической практике встречаются больные, страдающие смешанной патологией, когда у одного и того же человека с заболеванием сердца развился респираторный дистресс-синдром. Такое диагностическое решение может быть принято при мониторингировании давления заклинивания. Так, если в течение $24\text{--}48 \text{ ч}$ при проведении лечебных мероприятий удалось нормализовать показатели давления заклинивания, но при этом в клинической картине продолжают доминировать симптомы респираторного дистресса, то можно говорить о сочетании у больного КОЛ и НОЛ.

ОПОЛ выделяется в самостоятельную форму, т. к. он имеет целый ряд особенностей клинической картины и патофизиологических механизмов его развития. ОПОЛ — клинический синдром, который характеризуется внезапным и бурным проявлением респираторного дистресса. Он возникает вследствие быстрого скопления жидкости в интерстициальной ткани, т. е. гидростатическое давление в легочных капиллярах резко повышается за предельно короткое время, и так же быстро повышается давление в левом предсердии и легочных венах.

Патофизиологической особенностью при развитии ОПОЛ является увеличение транссудата, в котором определяется низкое содержание белка в интерстиции легочной ткани и альвеолярном пространстве. Вследствие изменившихся гемодинамических усло-



Рис. Рентгенограмма органов грудной клетки мужчины 30 лет. Демонстрируется двухсторонний прикорневой альвеолярный отек; двухсторонний интерстициальный отек и перераспределение крови в легочных венах (см. верхние зоны легких). Отсутствуют признаки увеличения сердца в размерах и застойной сердечной недостаточности

вий происходит нарушение диффузии кислорода и диоксида углерода, т. е. при ОПОЛ у больных за короткий промежуток времени прогрессивно снижается сатурация кислорода. Высокая скорость накопления жидкости в интерстициальной ткани приводит к значительному повышению гидростатического давления как в капиллярах легочной ткани, так и в интерстиции. Однако повышения давления заклинивания, как это происходит при КОЛ, не происходит. Этот признак и позволил выделить с патофизиологической точки зрения эти, казалось бы, близкие клинические формы отека легких. Необходимо добавить, что и лимфатическая система не успевает адаптироваться к резко изменившимся гемодинамическим условиям, поэтому ее дренажная функция не способна адекватно реагировать на количество жидкости, накапливающейся в интерстиции. Этиологическим фактором развития ОПОЛ так же, как и при КОЛ, является изменение функционального состояния миокарда. Однако в случае развития ОПОЛ изменения в миокарде происходят столь стремительно, что являются причиной вышеописанных изменений. Внезапное падение сократительной способности миокарда приводит к острому увеличению конечного диастолического давления левого желудочка, что в свою очередь является причиной повышения давления в полости левого предсердия. Но, как уже описывалось выше, увеличение давления заклинивания на этой стадии развития отека легких не происходит. Компенсаторным механизмом является повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем, результатом деятельности которых являются тахикардия и повышение сосудистой сопротивляемости.

Основная группа заболеваний, при которых возникает такое грозное осложнение, как развитие ОПОЛ, связана с поражением миокарда, в основе которого лежит ишемия. Ишемия миокарда развивается за предельно короткий промежуток времени и приводит к падению как систолической, так и диастолической функции миокарда. Ударный объем сердца резко снижается. С развитием систолической дисфункции падает фракция выброса левого желудочка, что приводит в очень скором времени к повышению диастолического давления в полости желудочка. Развитие дисфункции миокарда усугубляет степень выраженности ишемии миокарда. К ОПОЛ могут привести внезапно развившиеся патологические изменения митральных или аортальных клапанов. Быстро сформировавшаяся митральная или аортальная регургитация могут вызвать глубокую ишемию миокарда. Эти патологические изменения также являются причиной развития острого отека легких. Перфорация створок аортального клапана приводит к регургитации и повышению давления в полости левого желудочка. В клинической практике подобная картина встречается у больных с септическим эндокардитом, при разрыве расслаивающейся аневризмы аорты; при осложнениях, возникших

после имплантации искусственного клапана, травматическом поражении аорты.

Острая регургитация митрального клапана, которая осложняется развитием ОПОЛ, возникает при разрыве хорд, что наблюдается при миксомах сердца. Другими причинами развития острой митральной регургитации являются поражающий папиллярную мышцу инфаркт миокарда и осложнения, возникающие после имплантации митрального клапана. ОПОЛ возникает при митральном стенозе, что может свидетельствовать о высокой степени стеноза и значительном повышении давления в полости левого предсердия. Клиническими особенностями ОПОЛ, которые отличают его от КОЛ, является группа заболеваний, при которых встречается ОПОЛ. Так, у больных с реноваскулярной гипертензией возникают эпизоды ОПОЛ. В этой группе больных, у которых предрасполагающим фактором к развитию злокачественной гипертонии является стеноз ренальной артерии, более чем в 25 % случаев возникает такое грозное осложнение, каким является ОПОЛ. Особенно часто ОПОЛ возникает у больных с двухсторонним поражением почечных артерий. Причиной развития отека легких у больных с реноваскулярной гипертензией является высокая систолодиастолическая артериальная гипертония, приводящая к повышению конечного диастолического давления, в то время как систолическая дисфункция левого желудочка или же митральная регургитация не имеют гемодинамически значимого влияния у данной категории больных. Необходимо подчеркнуть, что диастолическая дисфункция является определяющим звеном в патогенезе ОПОЛ и может встречаться при большой группе заболеваний (которые сопровождаются высокой температурой): глубокой анемии, сепсисе, тиреотоксическом кризе, а также при нарушениях ритма сердца.

Основными клиническими проявлениями ОПОЛ являются кашель и одышка, впрочем, эти же симптомы в основном формируют клиническую картину КОЛ. Однако имеется отличие. Кашель и особенно одышка быстро развиваются. Одышка перерастает в ощущение удушья. Вся клиническая картина свидетельствует о предельно тяжелом состоянии, которое обусловлено выраженностью респираторного дистресса. В предельно короткое время необходимо собрать основные анамнестические данные, постараться определить болезнь и ее осложнения, приведшие к развитию ОПОЛ. Прогностически неблагоприятными признаками ОПОЛ являются тахипноэ, участие вспомогательной мускулатуры верхнего плечевого пояса и грудной клетки в акте дыхания, повсеместно над грудной клеткой выслушиваются влажные хрипы, а так же тахикардия, дисаритмия и гипотензия. Последние признаки свидетельствуют о диастолической дисфункции левого желудочка. Лабораторная диагностика не отличается от той, которая проводится в случаях КОЛ. Необходимо подчеркнуть, что давление заклинивания сохраняется в пределах физиологической нормы, являясь дифференциаль-

ным диагностическим признаком с КОЛ. Учитывая остроту клинических проявлений ОПОЛ, необходимо проводить дифференциальную диагностику с тромбоэмболией легочной артерии, тяжелой формой пневмонии, инфарктом миокарда. В случае дифференциальной диагностики с тромбоэмболией необходимо ориентироваться на данные ЭКГ, рентгенологических методов исследования. Высоко специфичным методом диагностики тромбоэмболии легочной артерии является проведение ангиопульмонографии. Однако следует подчеркнуть, что характер аускультативной картины легких при ОПОЛ и тромбоэмболии отличается. Если в 1-м случае превалирует картина влажного легкого, то во 2-м — влажные хрипы появляются гораздо позже, и причиной их появления является развитие инфарктной пневмонии.

Одно из осложнений, возникающих при развитии пневмонии, — острая дыхательная недостаточность. Причиной ее возникновения являются респираторный дистресс-синдром или остро прогрессирующий отек легких. Выраженная гипоксемия и другие признаки респираторного дистресса побуждают к проведению дифференциальной диагностики этих 2 форм отека легких. Необходимо подчеркнуть, что при ОПОЛ достаточно выражена аускультативная картина влажных хрипов, отражающих альвеолярную фазу отека легких. Другим диагностически различимым признаком является ответ на проводимую терапию. Прогноз более благоприятен при ОПОЛ, чем при НОЛ.

НОЛ развивается вследствие повышенной фильтрации жидкости через сосудистую стенку легочных капилляров. Транскапиллярная фильтрация возрастает не за счет повышения гидростатического давления, а преимущественно за счет повышенной сосудистой проницаемости. В интерстициальной ткани накапливается избыточное количество жидкости, в то же время дренирующая функция лимфатических сосудов по разным причинам снижена. НОЛ определяется как состояние, при котором радиологическими методами устанавливается скопление жидкости в интерстициальной ткани, в альвеолярном пространстве, но при этом давление заклинивания не превышает 18 мм рт. ст. Накопившаяся жидкость и белок в интерстициальной ткани начинают заполнять поверхность альвеол, что приводит к значительному ухудшению диффузии кислорода и диоксида углерода. У больных развиваются признаки респираторного дистресса; значительно снижается сатурация кислорода. Ведущей причиной развития НОЛ является респираторный дистресс-синдром взрослых. Реже эта форма отека легких встречается при высокогорной болезни и несколько чаще — при определенной группе неврологических заболеваний.

Механизмы, с которыми связывают повышение сосудистой проницаемости, являются предметом интенсивных научных исследований. В отличие от КОЛ, при этой форме жидкость, которая аккумулируется в интерстициальной ткани легких, содержит белок,

составляющий 60 % от белка плазмы крови, в то время как при КОЛ количество белка не превышает 40 %. Таким образом, в современных руководствах по этой проблеме подчеркивается высокая проницаемость капилляров легких при формировании респираторного синдрома взрослых. НОЛ встречается при большой и разнообразной по своей природе группе заболеваний, но наиболее часто — при следующих заболеваниях: сепсисе, острых инфекционных заболеваниях дыхательных путей, ингаляционном проникновении в дыхательные пути токсических веществ (отравлении ракетным топливом и другими токсическими веществами), травме, при вдыхании кокаина, остром радиационном повреждении легких, у больных в постоперационном периоде после коронаропластики. Следует подчеркнуть, что перечисленные заболевания отличаются клиническая картина и патогенез заболевания, однако объединяет общий сценарий развития респираторного дистресс-синдрома взрослых. Повышенная проницаемость стенки микрососудов легких возникает в ответ на повышенную концентрацию цитокинов, таких как интерлейкины (IL-1, IL-8), тумор некротического фактора и некоторые др. Высокая активность маркеров воспалительной реакции частично обусловлена повышенной миграцией нейтрофилов из сосудистого русла в очаги воспалительного повреждения легочной ткани. Необходимо отметить, что нейтрофилы изменяются под влиянием воспалительной реакции. Так, например, меняется экспрессия генов, с которыми связана продукция нейтрофильной эластазы, дефензинов и целого ряда других медиаторов воспалительной реакции.

Провести дифференциальный диагноз между КОЛ и респираторным дистресс-синдромом взрослых, который классифицируется как НОЛ, не всегда представляется возможным. Однако это разделение носит принципиальный характер, т. к. методы лечения и исход заболевания существенно разнятся. С клинических позиций очень важно установить непосредственную болезнь и ее осложнения, приведшие к развитию НОЛ или КОЛ. Поэтому указания на инфаркт миокарда или же сепсис могут помочь в принятии диагностического решения. Однако порой встречаются больные, у которых дифференциальный диагноз затруднен даже при самом тщательном сборе анамнеза. Так, у больного с сепсисом возможно поражение эндокарда с последующей перфорацией клапанов сердца и развитием ОПОЛ. В другой клинической ситуации у больного могут наблюдаться обе формы отека легких. Существенным подспорьем является измерение давления заклинивания; в случаях неясной природы респираторного дистресса рекомендуется постановка катетера *Swan—Ganz* с тем, чтобы исследовать параметры центральной гемодинамики и определить уровень давления заклинивания. Для респираторного дистресс-синдрома взрослых характерны цифры < 18 мм рт. ст. Показатели давления заклинивания являются разделительной точкой, которая позволяет с высокой степенью достоверности предположить,

какой патогенетический механизм привел к развитию острой дыхательной недостаточности. Если в основе произошедших гемодинамических нарушений лежит повышение гидростатического давления в легочных капиллярах, то давление заклинивания будет выше физиологической нормы. Если давление заклинивания — в пределах физиологической нормы или даже ниже, то можно говорить о преобладании механизма повышенной сосудистой проницаемости, т. е. о развитии респираторного дистресс-синдрома взрослых.

Другим заболеванием легких, которое сопровождается развитием НОЛ, является диффузный альвеолярный геморрагический синдром. При этой форме патологии развивается синдром анемии, хотя кровохарканье может быть минимальным. Так, при некоторых формах геморрагической лихорадки (Ханта-вирус и некоторые другие формы) развивается картина НОЛ. Среди других заболеваний числится и рак легких, при котором развитие НОЛ возникает при массивном метастазировании. Ошибочный диагноз может возникнуть при лимфомах легких. Эта категория больных нуждается в проведении расширенных методов диагностики, включая и биопсию легких.

НОЛ описан при высокогорной болезни. Обычно развитие отека легких наступало у некоторых людей, которых быстро поднимали на высоту 3 000–4 000 м над уровнем моря. В небольшом проценте случаев отек заканчивался смертельным исходом. В основе развития этой формы НОЛ лежит вазоконстрикторная реакция на высотную гипоксию.

Одним из патогенетических механизмов, который может привести к развитию НОЛ, является реакция легочных сосудов на реперфузию. Чаще всего эта форма легочной патологии встречается у больных хирургического профиля, которым было проведено массивное вливание растворов, белковых субстанций и препаратов крови. В основе НОЛ лежит развитие повышенной сосудистой проницаемости, которая появляется в ответ на реперфузию. Описан НОЛ, возникший у больных после разрешения пневмоторакса и плеврита. При эвакуации свободной жидкости из плевральной полости ($> 1,5$ л), особенно, если удаление жидкости происходило быстро, появлялись признаки отека легких. В некоторых клинических случаях это осложнение развивалось через 24 ч после того, как была проведена процедура. Эта форма НОЛ характеризовалась высоким процентом летальности. Механизмы развития отека легких при патологии плевры изучены мало.

Серьезную клиническую проблему составляет категория больных, злоупотребляющих наркотическими средствами. Среди известных наркотических средств к возникновению НОЛ чаще приводило использование героина и метадона. Отек легких развивается к концу 1-х суток после приема наркотических средств. Рентгенография выявляет неоднородное скопление жидкости в разных участках легких. Точный механизм рахвития НОЛ при использовании наркотических средств установить не удалось. Пред-

положительно, патогенетическую роль играют сами токсические субстанции, оказывая влияние на сосудистую проницаемость капилляров легочной ткани. Вторичные эффекты при использовании наркотических средств, такие как гипоксия, отек головного мозга, ацидоз, другие метаболические расстройства, а также гипервентиляция, играют патогенетическую роль в развитии НОЛ.

Токсическое действие салицилатов может осложниться развитием отека легких. Этот вариант НОЛ описан у пожилых людей с хронической интоксикацией салицилатами. Острое повреждение легочных структур при интоксикации этой группой лекарственных соединений может сопровождаться повышением сосудистой проницаемости, приводящей к интенсивному накоплению жидкости в интерстициальной ткани. Бикарбонат натрия является достаточно эффективным средством в купировании хронической интоксикации салицилатами и НОЛ.

Описаны случаи НОЛ при тромбоэмболии легочной артерии. Подчеркивается, что отек легких, происходил при выпоте жидкости в плевральную полость. В данном случае речь идет не об острой фазе отека легких, а о стадии формирования инфарктной пневмонии. Один из патогенетических механизмов, объясняющих развитие отека легких, связывают с нарушением дренажной функции лимфатических сосудов при инфарктной пневмонии. В пользу этого предположения свидетельствует тот факт, что отек легких происходил при выпоте в плевральную полость, т. е. имеется в виду нарушение лимфотока в плевральной полости и в легочной ткани.

НЕОЛ возникает вследствие увеличения количества жидкости в интерстициальной ткани, а так же ее пропитывания на поверхность альвеол. Отек обычно развивается очень быстро после повреждения центральных структур головного мозга. Эти клинические проявления трактуются как острый респираторный дистресс-синдром, хотя патофизиологические механизмы и прогноз значительно отличается от НОЛ.

НЕОЛ развивается у лиц с травмой головы. Врачи часто встречаются с этой клинической проблемой во время военных действий, когда в госпитали поступают раненые с травмами головы. В мирное время — это проблема пострадавших в транспортных авариях. Необходимо отметить, что процент развития отека легких у этой категории лиц очень высок, иначе говоря, отек легких в высоком проценте случаев встречается при черепно-мозговой травме. Продолжительность отека легких может быть несколько дней, и в последующем он может разрешиться. Отек сопровождается тахипноэ, при котором в акте дыхания участвует вспомогательная мускулатура грудной клетки. Отечная жидкость, которая выделяется из дыхательных путей, может содержать небольшое количество крови. Легочное кровотечение не характерно для этой категории больных, поэтому, если оно отмечено, необходимо исключать другие заболевания. При аускультации легких выявляются влажные хри-

пы, которые выслушиваются как в верхних, так и в нижних отделах легких. При рентгенографии выявляются застойные признаки в легких, при этом размеры сердца не изменены. Гемодинамические параметры, такие как артериальное давление, давление заклинивания, сердечный выброс — в пределах физиологической нормы. Эти признаки являются важными в проведении дифференциальной диагностики между различными формами отека легких.

Итак, типичными для НЕОЛ являются нормальные показатели сердечного выброса и давления заклинивания, что больше характерно для больных с острым респираторным дистресс-синдромом. Возникает трудности в проведении дифференциального диагноза с аспирационной пневмонией, которая достаточно часто осложняет течение больных с черепно-мозговой травмой. Необходимо ориентироваться на отсутствие гнойного бронхиального секрета и двухстороннее поражение легких в случаях развития НЕОЛ. В процессе наблюдения за больным появляется большая уверенность в характере поражения легких. Так, аспирационная пневмония имеет склонность к абсцедированию, развитию плеврита. Ее разрешение происходит в течение 2–3 нед., в то время как отек легких разрешается в более короткие сроки. Необходимо так же исключать застойную сердечную недостаточность и острый респираторный дистресс-синдром, которые могут развиваться у человека, получившего травму головы. Диагноз НЕОЛ представляется достаточно затруднительным. Необходимо исключить заболевания, при которых развивается респираторный дистресс-синдром. После черепно-мозговой травмы другой частой причиной развития НЕОЛ является эпилепсия. Судорожный период эпилепсии может осложниться развитием НЕОЛ. Особенностью этой формы патологии является то, что отек легких, возникает не в период судорог, а в период, когда они прекратились. Прогноз у больных с эпилепсией и НЕОЛ принято считать неблагоприятным. Эта категория больных рассматривается в качестве кандидатов на внезапную смерть, т. к. летальность у них выше, чем при других формах эпилепсии. НЕОЛ может осложнять течение геморрагического инсульта, особенно часто он развивается при субарахноидальном кровоизлиянии. У некоторых больных с инсультом НЕОЛ развивается несколько дней спустя после того, как он произошел. Патогенетические механизмы НЕОЛ остаются мало изученной областью, несмотря на то что эта форма отека легких была описана более 100 лет назад. Существует несколько теорий, с позиций которых пытаются объяснить развитие отека легких. Большое место отводится роли гипоталамуса в возникновении НЕОЛ. Важным механизмом является повышение внутричерепного давления, которое сопровождается активацией симпатического отдела нервной системы. Экспериментально удалось получить модель развития НЕОЛ при поражении дис-

тального отдела ствола головного мозга (*medulla oblongata*), и считается, что это — критическая зона, с которой связывают развитие невrogenного отека легких. Подтверждением этой гипотезы служат фармакологические эффекты фентоламина. Он способен блокировать центральные α -адренергические рецепторы и тем самым способствовать купированию НЕОЛ. Центральные механизмы оказывают влияние на движение жидкости из микрососудов легких в интерстициальную ткань, а так же на уровень онкотического давления в интерстиции. Другой патогенетический механизм развития отека легких связан эффектом вазоконстрикции. Таким образом, патогенетическая особенность НЕОЛ состоит в том, что в нем участвуют центральные механизмы ствола головного мозга. Локальные изменения в гемодинамике легких затрагивают регулирующие механизмы гидростатического и онкотического давления как сосудов, так и интерстициальной ткани. Эти механизмы дополняются участием вазоспастических реакций малого круга кровообращения и их повышенной проницаемостью. В нарушении гемодинамических реакций легких принимает участие и нарушение функции левого желудочка. Таким образом, патогенез невrogenного отека легких вообрал в себя механизмы как КОЛ, так и НОЛ. В этом его отличие от других клинических форм отека легких.

Итак, опыт современной клинической практики позволяет выделить определенные формы отека легких: КОЛ, НОЛ, ОРОЛ, НЕОЛ, а также такие редкие формы отека легких, какими являются отек легких при высокогорной болезни, отравлении лекарственными веществами и некоторые другие формы. Современный классификационный подход по выделению различных клинических форм отека легких построен на патогенетическом принципе. Так, выделены формы, при которых ведущим патогенетическим механизмом является повышение гидростатического давления в альвеолярных капиллярах легких (КОЛ и ОПОЛ). В противоположность этим формам выделены клинические формы отека легких, при которых ведущим патогенетическим механизмом является повышение сосудистой проницаемости — НОЛ, отек легких при высокогорной болезни и НЕОЛ.

На клинические проявления отека легких оказывает влияние основное заболевание. Особую роль в оценке степени тяжести отека легких играют состояние сферы сознания больного, характеристики его гемодинамики и респираторной функции, особенно газообмена. Центральное место в клинической картине отека легких занимает респираторный дистресс, основным проявлением которого является одышка. Тахипноэ, диспноэ, удушье — это цепь клинических проявлений отека легких, имеющих разную прогностическую ценность.

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

Подготовка больных с респираторной патологией к авиаперелетам: рекомендации Британского торакального общества

Комитет по стандартам медицинской помощи BTS

Managing passengers with respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations

British Thoracic Society Standards of Care Committee

Введение

Необходимость рекомендаций по подготовке больных с респираторной патологией к авиаперелетам

В наши дни авиационный транспорт для миллионов людей стал одним из наиболее распространенных способов передвижения. Ежегодно только британские авиакомпании перевозят более 33 млн пассажиров. Установлено, что во всем мире каждый год более 1 млрд пассажиров пользуются авиационным транспортом и для большинства это не представляет никакой опасности.

Несмотря на некоторую неопределенность относительно будущего индустрии пассажирского авиатранспорта, представляется вероятным, что авиационный транспорт по-прежнему останется наиболее удобным способом передвижения для многих людей. Следовательно, в будущем число авиапассажиров будет расти. Учитывая старение населения в странах Запада, возраст авиапассажиров также будет увеличиваться с большей вероятностью ухудшения состояния их здоровья. Уже более 25 лет назад было показано, что 5 % авиапассажиров имеют различные заболевания, в т. ч. хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) [1].

Сегодня по-прежнему не существует методов количественной оценки риска возникновения медицинских проблем во время полета. Однако Американская служба, предлагающая экспертные консультации по радиосвязи при возникновении в полете неотложных медицинских ситуаций, зарегистрировала в 2000 г. 8 500 обращений, из которых 11 % относились к респираторной патологии [2]. Таким образом, врачи должны быть осведомлены о возможном воздействии во время полета средовых факторов на пассажиров с легочными заболеваниями. Пример 1 млн жителей Денвера (штат Колорадо), живущих на высоте 5 280 футов (1 609 м) над уровнем моря, и пассажиров поездов, пересекающих Альпы на высоте 10 000 футов (3 048 м), показывает, что умеренная гипоксемия не во всех случаях наносит вред здоровью. Тем не менее расширение знаний о факторах риска во время полета поможет врачам сделать авиаперелеты пациентов более безопасными.

В отличие от пассажиров члены экипажа самолета проходят регулярное медицинское обследование. Поэтому необходимы рекомендации для врачей, которые позволили бы оценить состояние пациентов с хроническими заболеваниями легких перед полетом. Последнее национальное исследование, проведенное среди врачей-пульмонологов, показало, что многие из них были бы рады получить такие советы [3]. Источники подобной информации включают в себя британские и европейские [4–6], американские [7] и канадские [8] руководства по ХОБЛ, учебники по авиационной медицине [9], приложения к журналам *Aviation, Space & Environmental Medicine* [10–12] и другие публикации, касающиеся пассажирской авиации [13]. Однако эти издания не всегда легко доступны для врачей и не содержат однозначной и всеобъемлющей практической информации. В частности, существуют несоответствия между европейским и американским руководствами, неопределенности в выборе методов оценки состояния больного, отсутствует информация о других респираторных причинах гипоксемии, таких как легочный фиброз.

Для удовлетворения потребности в четких и полных практических рекомендациях Комитет по стандартам медицинской помощи Британского торакального общества (BTS) создал Рабочую группу для разработки национальных рекомендаций по ведению больных с легочной патологией, собирающихся совершить авиаперелет. На сегодняшний день недостаточно доказательной информации для создания официального руководства. Рекомендации основаны на литературных данных и имеют целью донести практические советы до сведения респираторных врачей. Они рассчитаны только на пассажирские перелеты и не относятся к ситуациям экстренной эвакуации людей средствами авиации.

Цели рекомендаций:

- 1) повысить безопасность авиапассажиров с легочными заболеваниями и уменьшить число случаев, требующих медицинской помощи по поводу респираторных расстройств во время полета;

- 2) сформировать у врачей сознание того, что пациентам с респираторной патологией необходима клиническая оценка их состояния и рекомендации перед перелетом;
- 3) создать надежный современный доказательный обзор литературы;
- 4) обеспечить четкие и всесторонние практические рекомендации для работников здравоохранения по медицинской тактике в отношении таких пассажиров;
- 5) сформулировать ключевые проблемы для дальнейших исследований. Они должны обеспечить мощную высококачественную доказательную базу, на основе которой будут разработаны четкие клинические руководства;
- 6) способствовать развитию способов уточнения размеров этой проблемы.

Методы разработки

Рабочая группа сформулировала основные цели создания рекомендаций. Члены Рабочей группы провели независимые литературные исследования, на основании которых был выработан проектный документ. В него вошли существующие на сегодняшний день доказательные сведения и рекомендации относительно: 1) влияния средовых факторов в полете; 2) физиологических аспектов воздействия высоты; 3) клинической оценки состояния пациента; 4) дыхательных расстройств, представляющих возможный риск для авиапассажиров и 5) кислородного оборудования. Документ был рассмотрен и откорректирован Рабочей группой, а затем передан в Комитет по стандартам медицинской помощи *BTS* на рассмотрение экспертам (см. список экспертов в приложении 1), после чего представлен на сайте *BTS* (www.britthoracic.org.uk) для доступа его членов. Окончательный вариант проекта был выработан после общего обсуждения и повторного пересмотра Комитетом по стандартам медицинской помощи *BTS*. Степень доказательности была признана удовлетворительной, и рекомендации были оценены в соответствии с критериями Шотландского межколлегияльного сообщества по клиническим рекомендациям (*SIGN*) (см. приложение 2).

Поиск информации проводился в поисковой системе *Medline* (англоязычная часть) с 1966 по 1999 гг. и в базе данных *Cochrane Library* по ключевым словам: *accident, altitude, anoxia, aeroplane, aerospace medicine, asthma, aircraft, aircraft emergencies, air travel, aviation, bronchiectasis, bronchitis, COPD, cross infection, cystic fibrosis, decompression chamber, emergencies, emphysema, fibrosing alveolitis, fitness for air travel, fitness to fly, hypoxia inhalation stimulation test, hypoxia inhalation test, infection, lung diseases (restrictive), Mycobacterium tuberculosis, opportunistic infections, passenger, pneumothorax, rehabilitation, pulmonary fibrosis, respiratory failure, respiratory tract disease, respiratory tract infections, thoracic surgery, travel, traveller, venous thromboembolism, walking test*.

Резюме рекомендаций для практических врачей общего профиля размещено на сайтах журнала "*Thorax*" (www.thoraxjnl.com) и *BTS*.

Исходный обзор литературы

Факторы внешней среды в салоне самолета

Чтобы понять, как факторы внешней среды влияют во время полета на физиологические, а в ряде случаев, и на патологические процессы, необходимо вспомнить физические свойства атмосферы и изменения, происходящие при подъеме на высоту. Атмосфера состоит из нескольких концентрических поясов, окружающих Землю. Нижний (внутренний) пояс называется тропосферой, он располагается от поверхности земли до высоты 9 144 м (30 000 футов) на полюсах и до 18 288 м (60 000 футов) — на экваторе. Обычные самолеты летают именно в этом поясе. Тропосфера характеризуется относительно постоянным снижением температуры по мере увеличения высоты с градиентом 1,98 °C на каждые 305 м (1 000 футов) (см. таблицу перевода футов в метры в приложении 6). Воздух сжат за счет земного притяжения. Следовательно, атмосферное давление максимально на уровне моря и уменьшается с высотой в логарифмической прогрессии (см. рис. 1). Таким образом, ближе к уровню моря небольшие изменения высоты вызывают большие изменения давления, чем те же изменения на большой высоте.

Тропосфера имеет постоянный состав воздуха: 21 % кислорода, 78 % азота и 1 % других газов, включая аргон и углекислый газ; концентрация последнего составляет 0,03 %. При подъеме на высоту общее давление снижается и соответственно падает парциальное напряжение кислорода, что вызывает гипобарическую гипоксию, но процентное содержание газов в воздухе не меняется. Изменения давления и температуры дают другой физический эффект, описываемый законом газов. Закон Бойля—Мариотта

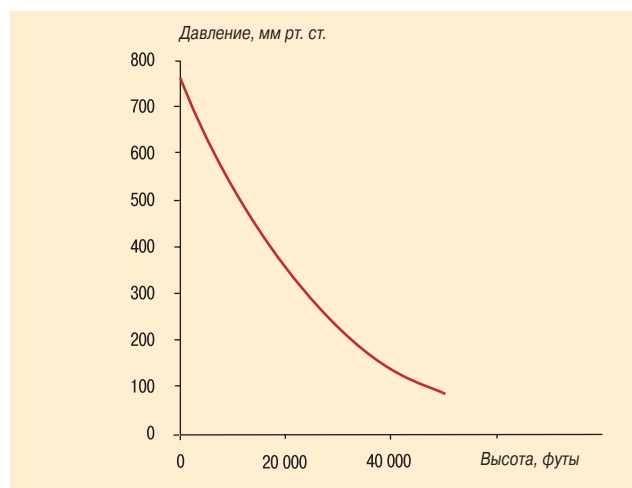


Рис. 1. Взаимосвязь между атмосферным давлением и высотой

свидетельствует, что при подъеме на высоту снижение давления обратнопропорционально возрастающему объему газов. Это влияет на те органы человеческого организма, где депонируется воздух, в т. ч. внутреннее и среднее ухо, синусы, тонкий кишечник. Аналогичный эффект возникает и в легких, хотя при свободном сообщении с окружающим воздухом он легко уравнивается. Газ внутри булл или закрытого пневмоторакса уравнивается медленнее. Объем газа также зависит от температуры, но температура газов внутри человеческого организма по-прежнему остается 37 °С.

В современных самолетах за счет герметизации салонов люди, находящиеся в них, подвергаются воздействию меньшей высоты, чем та, на которой летит самолет. Пассажирские самолеты герметизируются не по уровню моря, а по относительно небольшой высоте. Это позволяет самолетам летать более высоко, что эффективно с точки зрения расхода топлива в реактивных двигателях и более комфортно для пассажиров, т. к. позволяет избежать большой турбулентности. Таким образом, атмосфера в салоне самолета может соответствовать 2 438 м (8 000 футов), в то время как самолет летит на высоте 11 582 м (38 000 футов). Следовательно, существует разница высот, действующая на стенку самолета с давлением в среднем до 9 фунтов на 1 квадратный дюйм. Правила международной авиации [16] требуют, чтобы на максимальной высоте, на которой может лететь самолет, условия в салоне были эквивалентны высоте не более 2 438 м (8 000 футов). Это правило может нарушаться в аварийных ситуациях. Было проведено исследование высотных условий внутри самолетов на 204 плановых пассажирских рейсах, которое выявило их значительные вариации [17].

В случае сбоев в системе герметизации на большой высоте всем пассажирам необходим кислород для предупреждения недопустимого уровня гипоксемии. Пассажирские самолеты оснащены аварийной кислородной системой для пассажиров, которая демонстрируется перед каждым полетом в соответствии с правилами гражданской авиации. Однако некоторые пассажиры со сниженной функцией органов дыхания могут с повышенной чувствительностью реагировать на подъем на высоту даже при нормальной герметизации салона. Это как раз те проблемы, ради которых разрабатывался данный документ. Данные рекомендации применимы только к большим пассажирским самолетам и не применимы к маленьким частным или негерметизированным самолетам, которые эксплуатируются по правилам общей авиации [18].

Физиологические аспекты влияния высоты

Воздух на высоте 2 438 м (8 000 футов) и 1 524 м (5 000 футов) эквивалентен содержанию соответственно 15,1 и 17,1 % кислорода в воздухе на уровне моря. У здоровых людей в этих условиях парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2) зави-

сит от возраста и минутной вентиляции, но, скорее всего, снижается до 7,0–8,5 кПа (53–64 мм рт. ст., SpO_2 — 85–91 %) [19, 20] (см. таблицу перевода кПа в мм рт. ст. в приложении 7). Однако здоровые люди при этом обычно не испытывают никаких неприятных ощущений.

Клиническая оценка состояния пациента перед полетом

В настоящее время существует 3 процедуры, призванные оценить готовность пациента к полету: 1) тест с ходьбой на 50 м; 2) прогностический расчет гипоксемии; 3) провокационный гипоксический тест.

Тест с ходьбой на 50 м

Способность пройти 50 м без одышки традиционно оценивается медицинскими отделениями авиакомпаний в связи с простотой этого теста, но зачастую он является единственным пунктом обследования, и результат не верифицируется. Этот тест не валидирован. Хорошим показателем кардиореспираторного резерва является способность увеличивать минутную вентиляцию и сердечный выброс в ответ на нагрузку, хотя может показаться, что это слишком грубая оценка. Также существует распространенный сенсорный тест, вызывающий ощущение гипоксемии, которое пациент будет испытывать во время полета в состоянии покоя. Врачи-пульмонологи по опыту знают ценность тестов с ходьбой (включая 12- и 6-минутный тесты и шаттл-тест) в других контекстах [21–23]. Эти тесты часто применяются в комплексной оценке состояния пациентов перед хирургическим уменьшением объема легочной ткани и трансплантацией легких. Неспособность пациента выполнить задачу (по времени либо расстоянию) либо умеренное или резко выраженное усиление респираторной симптоматики (определяемое по визуально-аналоговой шкале) свидетельствует о возможной потребности в дополнительном кислороде во время полета. Очевидно, что тесты с ходьбой неприменимы у лиц с артритами нижних конечностей и нервно-мышечными расстройствами.

Прогностический расчет гипоксемии

Некоторые центры используют одно из уравнений для прогнозирования PaO_2 либо SpO_2 по измерениям на уровне моря (см. приложение 8) [24–28]. Уравнения были выведены почти исключительно для больных ХОБЛ, которым измеряли PaO_2 в гипобарических камерах либо до и во время нагрузки, имитирующей подъем на высоту, и при дыхании воздушной смесью, содержащей 15 % кислорода, из специального резервуара. Измерение форсированного экспираторного потока за 1-ю с (или объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$)) может повысить точность прогнозируемых величин [25–26]. Единственным недостатком метода является то, что 90%-ный дове-

рительный интервал составляет ± 1 кПа ($\pm 2-4$ SpO₂). Тем не менее расчетные величины достаточно надежны для установления верхнего и нижнего порога ("нет потребности в дополнительном кислороде во время полета" при SpO₂ > 95 % и "необходим дополнительный кислород во время полета" при SpO₂ < 92 %) (табл. 1). При этих расчетах не учитываются продолжительность полета и условия внутри салона самолета.

Провокационный тест с гипоксией

Идеальный тест, в котором состояние гипоксии создается в гипобарической камере, не везде доступен. Широко используется гипоксический тест, описанный *Gong et al.* [27]. Он предполагает, что дыхание гипоксической смесью газов на уровне моря (нормобарическая гипоксия) эквивалентно гипобарической гипоксии на высоте [29]. Условия в салоне самолета, эквивалентные максимальной высоте в 2 438 м (8 000 футов), могут быть смоделированы на уровне моря вдыханием газовой смеси, содержащей 15 % кислорода и азот. Пациентов обычно просят дышать гипоксической смесью в течение 20 мин. Сатурацию мониторируют в течение всего исследования, напряжение газов крови — до и после ингаляции.

Газовую смесь, содержащую 15 % кислорода, можно получить разными способами. Можно смешать кислород и азот в соответствующей пропорции в мешке Дугласа или цилиндре либо заказать готовую газовую смесь в Британской кислородной корпорации. Газовая смесь подается через мундштук с клапаном либо в плотно подогнанную лицевую маску. Также для создания гипоксической среды можно заполнить бодикамеру смесью, содержащей 15 % кислорода, и использовать вместо маски и мундштука назальные канюли [30], что позволит точно титровать поток кислорода. Подобный, но неопубликованный способ состоит в использовании колпака поверх головы пациента, который заполняется смесью с 15 % кислорода. Аналогичные гипоксические газовые смеси можно получать с помощью маски Вентури с 40%-ным потоком кислорода, где в качестве носителя используется азот. Поступающий воздух разбавляет азот и создает смесь, содержащую 14–15 % кислорода, которая применялась в экспериментальных условиях у больных ХОБЛ [31]. Использование маски Вентури с 35%-ным потоком кислорода дает воздушную смесь, содержащую 15–16 % кислорода.

Потребность в дополнительном кислороде во время полета обычно прогнозируется, если регистрируются PaO₂ < 6,6 кПа (50 мм рт. ст.) либо SpO₂ < 85 %. Эти данные получены эмпирически и не подтверждены доказательными исследованиями, но многие врачи используют их как рациональный компромиссный вариант. Гипоксический провокационный тест является исследованием выбора перед авиаперелетом у пациентов с гиперкапнией. Как и в случае с прогностическим расчетом гипоксемии,

длительность полета и условия внутри салона самолета при этом не учитываются.

Подготовка детей к авиаперелетам

Физиология легких у детей отличается от таковой у взрослых. В частности, в раннем периоде жизни эластичность легких ниже, а остаточный объем и сопротивление дыхательных путей выше [32]. В неонатальном периоде региональная перфузия легких может быть лабильной, и у здоровых детей 1-й нед. жизни может определяться шунтирование до 10 % крови из правого легкого в левое. В крови детей до 3-месячного возраста в значительных количествах присутствует фетальный гемоглобин. Его влияние на кривую диссоциации кислорода может заключаться в усилении связывания с кислородом в гипоксической среде, но возможно и уменьшение отдачи кислорода в периферических тканях [34]. Некоторые из этих факторов могут объяснять, почему в гипоксической среде реакция детского организма менее предсказуема, чем взрослого. Поэтому для детей мы рекомендуем отложить перелеты до возраста 1 нед., чтобы убедиться, что ребенок здоров.

Следует ли подвергать детей с заболеваниями легких специальному обследованию для определения готовности к перелетам? Сегодня очень мало доказательной информации о том, что происходит с такими детьми во время полетов. Спектр болезней очень широк. Известно, что у новорожденных, особенно родившихся недоношенными при сроке беременности < 32 нед., на фоне острой вирусной инфекции очень высок риск апноэ, поскольку их паттерн дыхания более незрелый [35, 36]. Воздействие гипоксической среды в этот период повышает риск развития апноэ. Дети, родившиеся недоношенными, при присоединении респираторной инфекции не должны подвергаться перелетам в течение 6 мес. после срока ожидавшегося родоразрешения.

Дети с хроническими легочными заболеваниями, такими как муковисцидоз, возможно, лучше адаптируются к гипоксической среде, по-видимому, за счет характеристик диссоциации гемоглобина. Последнее исследование с участием 87 детей с муковисцидозом показало, что спирометрия является более точным прогностическим фактором десатурации во время перелета, чем гипоксический провокационный тест [37].

Мы рекомендуем перед перелетами проводить обследование детей с любой респираторной патологией в неонатальном периоде и с гипоксией, обусловленной хроническими легочными заболеваниями, такими как муковисцидоз. Это обследование кроме спирометрии должно включать гипоксический провокационный тест. Наиболее практичным и неинвазивным способом гипоксического тестирования представляется титрование кислорода в бодикамере, описанное выше.

Респираторные нарушения и их потенциальные осложнения у авиапассажиров

Астма

Существуют клинические рекомендации для членов экипажа самолета, страдающих астмой, но не существует рекомендаций по подготовке авиапассажиров с астмой. Условия полета, воздействующие на пассажиров, для большинства больных астмой не создают проблем. В 1993 г. в рейсах авиакомпании *Qantas* зафиксированы 454 случая, потребовавших медицинского вмешательства, из них 9 % были связаны с инфекциями дыхательных путей или астмой [38]. На авиалиниях США из 362 случаев оказания расширенной медицинской помощи были обусловлены астмой, легочными заболеваниями либо одышкой 10 % [39].

Все авиакомпании разрешают использование портативных небулайзеров, работающих на сухих батареях, ограничение обычно касается только взлета и посадки из-за риска электрических помех [40]. Однако обзор литературы библиотеки *Cochrane* показал, что для купирования приступа астмы спейсеры не менее эффективны, чем небулайзеры [41]. У пациентов с тяжелой бронхиальной обструкцией, гипоксией проблему также могут представлять сопутствующие заболевания, особенно кардиальная патология. Низкая влажность салона самолета теоретически может способствовать развитию бронхоспазма в результате потери влаги слизистой оболочкой бронхов. Таким пациентам рекомендуется иметь сопроводительное письмо врача, описывающее состояние пациента и содержащее список необходимых медикаментов [42].

Сердечно-сосудистые заболевания

Сердечно-сосудистая патология в данных рекомендациях описывается кратко в связи с тем, что заболевания сердца часто сопутствуют легочным болезням и могут усугублять их проявления. Сопутствующие заболевания, как правило, увеличивают риск осложнений во время перелетов, хотя доказательства, подтверждающие либо отвергающие этот факт, отсутствуют. Было проведено исследование по измерению SpO_2 в условиях, имитирующих высотные, и на пассажирских авиарейсах у 12 больных с врожденными заболеваниями сердца, сопровождающимися цианозом, и приобретенной легочной гипертензией и у 27 лиц контрольной группы [43]. В условиях, имитирующих высотные (эквивалентных 15 % FiO_2), средняя SpO_2 снизилась у больных с 86 % (размах 69–98 %) до 78 % (размах 56–90 %) и в контрольной группе — с 98 до 90 %. Во время авиаперелета среднее значение SpO_2 было 83 % (размах 78–94 %). Не выявлено изменений в концентрации лактата, pH, $PaCO_2$ и клиническом состоянии.

Переносимость умеренной гипоксемии больными с кардиореспираторными заболеваниями в клинически стабильном состоянии достаточно хорошая,

если они хорошо "акклиматизированы" к гипоксии. С точки зрения снабжения тканей кислородом снижение SpO_2 на 10 % легко компенсируется соответствующим увеличением сердечного выброса. Гипоксия является стимулятором работы сердца и даже больные с тяжелой, но стабильной сердечной недостаточностью могут увеличивать сердечный выброс на фоне небольших физических нагрузок до 50 %.

ХОБЛ

Данные о больных ХОБЛ в этом аспекте ограничены, и существующие руководства содержат эмпирические рекомендации, основанные на результатах относительно небольших исследований. Риск гипоксемии у больных тяжелой ХОБЛ также обусловлен высоким уровнем карбоксигемоглобина в результате курения. Возможно растяжение нефункционирующих эмфизематозных булл и увеличение объема внутрибрюшного газа, что еще более ухудшает функцию легких.

Gong et al. [27] исследовали 22 больных (из них 13 мужчин) стабильной ХОБЛ средней тяжести ($ОФВ_1 < 80 \%_{\text{долж.}}$), 17 из которых испытывали различные дискомфортные ощущения (сдавление в грудной клетке либо одышку при физическом усилии) во время предыдущих перелетов. Они последовательно ингаляровали газовые смеси, содержащие 20,9 % кислорода (уровень моря, исходно), 17,1 % (аналог высоты в 1 524 м), 15,1 % (аналог высоты в 2 438 м), 13,9 % (аналог высоты в 3 048 м) и снова 20,9 % кислорода (уровень моря, восстановительный период). При 15,1 % концентрации вдыхаемого кислорода среднее падение SpO_2 составило 11 % (с 94 до 83 %). Самыми низкими значениями SpO_2 были 87 % (при концентрации кислорода 21 %) и 74 % (при концентрации кислорода 15,1 %). Прогрессирующая гипоксия вызывала легкую гипервентиляцию за счет небольшого, но значимого падения PaO_2 . Дополнительный кислород получали 5 пациентов (при содержании кислорода в смеси 15,1 %) и 16 (при содержании 13,9 %). При дополнительном назначении больным кислорода PaO_2 значительно возрастало, а $PaCO_2$ снижалось до исходного уровня, а у 8 пациентов сохранялось несколько выше исходного. У 10 больных возрастала частота сердечных сокращений и появлялась бессимптомная аритмия; артериальное давление не менялось. 11 пациентов не испытывали никаких ощущений, у других 11 появлялись легкие симптомы, не коррелировавшие с гипоксией и гипоксемией. Исследователи отметили сонливость различной выраженности, которая уменьшилась при дополнительном назначении кислорода.

Dilalrd et al. [44] наблюдали 100 больных тяжелой ХОБЛ (из числа уволенных в запас военнослужащих) в течение 28 мес. За это время 44 из них летали пассажирскими рейсами, среди которых у 8 человек во время перелетов были преходящие болезненные проявления, но все они достигли пункта назначения без явных осложнений. Те, кто не путешествовал

по воздуху, имели более низкий ОФВ_1 и более интенсивно использовали кислород в домашних условиях, что заставляет предположить, что многие больные ХОБЛ предпочитают не пользоваться самолетами.

Christensen et al. [45] обследовали 15 больных ХОБЛ с $\text{ОФВ}_1 > 50\%$ долж., $\text{SpO}_2 > 94\%$ и $\text{PaO}_2 > 9,3$ кПа на уровне моря. Парциальное напряжение газов крови измерялось на уровне моря, на высоте 2 438 м (8 000 футов) и 3 048 м (10 000 футов) в высотной камере в покое и во время небольшой физической нагрузки (20–30 Вт). На высоте 2 438 м (8 000 футов) PaO_2 снизилось $< 6,7$ кПа у 3 больных в покое и у 13 — на фоне физической нагрузки. 9 человек испытывали болезненные проявления, вероятно, за счет акклиматизации. Таким образом, $\text{PaO}_2 > 9,3$ кПа или $\text{SpO}_2 > 94\%$ в покое не исключают развития значительной гипоксемии у больных тяжелой ХОБЛ в условиях высоты. Легкая физическая нагрузка, эквивалентная медленной ходьбе по проходу салона самолета, может усугубить гипоксемию.

Риск повторного пневмоторакса обсуждается отдельно, но следует заметить, что больные ХОБЛ с буллами больших размеров теоретически имеют высокий риск развития пневмоторакса в результате увеличения легочных объемов при снижении давления в салоне самолета. Объем газа в изолированной булле увеличивается на 30 % на высоте 2 438 м (8 000 футов) над уровнем моря. Описан 1 случай летального исхода от воздушной эмболии у больного с гигантской легочной бронхогенной кистой [46]. Однако не существует никаких данных о том, какой максимальный размер буллы с высокой степенью риска приведет к ее разрыву и последующему напряженному пневмотораксу, пневмомедиастинуму или воздушной эмболии.

В последних британских рекомендациях по кислородотерапии [47] приводятся данные 2 исследований [24, 48], свидетельствующие, что лучшим прогностическим показателем PaO_2 в высотных условиях является PaO_2 , измеренный перед полетом на земле. В одном исследовании авторы измеряли PaO_2 и PaCO_2 у 13 больных ХОБЛ на высоте 1 650 и 2 250 м. При этом не было зарегистрировано никаких симптомов, связанных с гипоксией, хотя PaO_2 снизился с 9,1 кПа (68,2 мм рт. ст.) на уровне моря до 6,6 кПа (51 мм рт. ст.) на высоте 1 650 м и 6,0 кПа (44,7 мм рт. ст.) на высоте 2 250 м. Уровень PaO_2 , определенный на уровне моря при дыхании обычным воздухом несколькими неделями ранее, не коррелировал с PaO_2 , измеренным в высотных условиях, но при измерении через 2 ч полета такая корреляция имела место. В другом исследовании 18 бывших военнослужащих с тяжелой ХОБЛ были помещены в условия, эквивалентные подъему на высоту 2 438 м (8 000 футов) в гипобарической камере. Среднее значение PaO_2 в вертикальном положении тела через 45 мин снизилось с 9,6 до 6,3 кПа. Авторы вывели формулу и рекомендуют использовать предполетное значение ОФВ_1

для прогнозирования динамики PaO_2 в высотных условиях.

В обзоре, посвященном острой реакции пациентов с кардиопульмональной патологией на подъем на высоту, *Gong et al.* [49] рекомендуют ингаляции кислорода во время полета, если до полета PaO_2 при дыхании 15%-ной кислородной смесью на уровне моря составляло $< 6,6$ кПа. Они пришли к выводу, что математический расчет недостаточно точно прогнозирует значение PaO_2 в высотных условиях и высказываются в пользу применения в этих целях гипоксического теста.

Исследование с участием 8 больных легкой и среднетяжелой ХОБЛ (ОФВ_1 — 25–78 % долж.) на уровне моря и после подъема на высоту 1 920 м (6 298 футов) не выявило значительных осложнений; уровень 2,3-дифосфоглицерата также не изменился [50], несмотря на то, что степень гипоксемии была аналогична таковой у альпинистов на высоте 4 000–5 000 м (13 000–16 000 футов). На основании этого авторы полагают, что длительно существующая гипоксемия, обусловленная хроническим заболеванием, облегчает процесс адаптации пациента к гипоксии и предотвращает развитие симптомов высокогорной болезни.

Была проведена работа, оценивавшая вазопрессорную реакцию на гипоксию у 18 мужчин с тяжелой ХОБЛ (ОФВ_1 ($M \pm SD$) — $0,97 \pm 0,32$) на уровне моря и в условиях, эквивалентных высоте в 2 438 м в гипобарической камере и затем на той же высоте после ингаляции кислорода [54]. В искусственно созданных высотных условиях среднее, систолическое и диастолическое артериальное давление и парадоксальный пульс не менялись. Кислород снизил систолическое артериальное давление, уменьшил парадоксальный пульс и пульсовое давление. У 1 пациента появилась частая экстрасистолия, которая исчезла после ингаляции кислорода. Авторы пришли к выводу, что вазопрессорная реакция на гипоксию не увеличивает риск осложнений при авиаперелетах у этих больных, но во время полета им может потребоваться дополнительный кислород.

Таким образом, клиническое значение временной гипоксемии у больных ХОБЛ, вызванной подъемом на большую высоту, остается неясным. Во время проведенных контролируемых исследований наблюдали относительно небольшое число больных в стабильном состоянии и при отсутствии сопутствующих заболеваний. Пребывание в искусственно созданных высотных условиях не превышало 1 ч. Эти исследования исключали воздействие таких дополнительных факторов, как физическая нагрузка, дегидратация, сон, активное курение. Единственное исследование, изучавшее влияние нагрузки, предполагает, что $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ долж. является фактором риска десатурации. Поэтому мы рекомендуем, чтобы больные тяжелой ХОБЛ обследовались перед авиаперелетом. Несмотря на отсутствие доказательной информации, мы также рекомендуем, чтобы пациентам, нуждающимся во время полета в дополнительном кислороде, кислород

назначался и в период пребывания в условиях высокогорья. Крупные населенные пункты, расположенные на большой высоте над уровнем моря, даны в приложении 4.

Муковисцидоз

Очень мало данных о риске авиаперелетов у больных муковисцидозом. В 1994 г. 22 пациентам с муковисцидозом в возрасте от 11 до 16 лет проводился гипоксический провокационный тест [52]. Дети обследовались в лаборатории, в Альпах и в пассажирском самолете; у всех в высотных условиях наблюдалась десатурация. Сделан вывод, что гипоксический провокационный тест является лучшим прогностическим показателем развития гипоксии. Однако в более позднем исследовании [37] с участием 87 детей, больных муковисцидозом, в возрасте от 7 до 19 лет, которые совершали перелеты длительностью от 8 до 13 ч, получено, что лучшим прогностическим показателем десатурации являются результаты спирометрии. Низкая влажность воздуха в салоне самолета увеличивает риск развития острого бронхоспазма и уменьшает бронхиальную секрецию с возможностью развития долевого или сегментарного коллапса легкого, но количественная оценка этого риска отсутствует.

Диффузные заболевания легочной паренхимы

Опубликованных данных по этой теме нет. Очевидно, что эта проблема является предметом для будущих исследований.

Инфекции

Эта тема важна ввиду возможности передачи инфекционных заболеваний другим пассажирам самолета. Еще одна проблема заключается во влиянии авиаперелетов на организм после недавно перенесенной респираторной инфекции. Наиболее важным моментом является опасность передачи легочного туберкулеза, особенно его форм с множественной лекарственной устойчивостью.

Центром по контролю и профилактике заболеваний (Атланта, штат Джорджия, США) зарегистрированы 7 случаев возможной передачи *Mycobacterium tuberculosis* между пассажирами самолета. Случай со стюардом, у которого документально подтвержден "вираж" кожного туберкулинового теста, был первым. Стюард не получал профилактического лечения, и спустя 3 года у него развился легочный туберкулез [53]. Центр по контролю и профилактике заболеваний сделал вывод, что в этом случае имело место распространение *Mycobacterium tuberculosis* среди членов экипажа самолета, но доказательств передачи инфекции пассажирам получено не было. Во 2-м случае после того, как пассажир с легочным туберкулезом совершил трансатлантический перелет [54], у 79 членов экипажа и пассажиров кожный туберкулиновый тест выявил положительную реакцию на туберкулин у 8 человек. Все они ранее были вак-

цинированы вакциной БЦЖ либо имели предшествующий контакт с *Mycobacterium tuberculosis*. Центр по контролю и профилактике заболеваний не нашел доказательств передачи туберкулеза во время авиаперелета. В 3-м случае описан пассажир с легочным туберкулезом, летевший в самолете из Мехико в Сан-Франциско [55] вместе с 92 пассажирами. Тест с туберкулином был положительным у 10 из 22 пассажиров, которые прошли скрининговое обследование, 9 из них не были жителями США, а 10-й (75-летний житель другого континента), вероятно, контактировал с *Mycobacterium tuberculosis* ранее. Департамент здоровья Сан-Франциско не нашел убедительных подтверждений передачи *Mycobacterium tuberculosis* во время полета.

В 4-м случае бывший гражданин Советского Союза с легочным туберкулезом путешествовал из Германии в США 3 последовательными авиарейсами [56]. Из 219 пассажиров и членов экипажа 142 прошли скрининговое обследование. Туберкулиновый тест был положительным у 32 человек, включая 5 случаев "виража" туберкулиновой реакции. 29 человек были вакцинированы вакциной БЦЖ либо проживали в странах, эндемичных по туберкулезу. Пассажиры с "виражом" туберкулиновой реакции сидели в разных местах салона, и никто не сидел около указанного больного туберкулезом. Никто из пассажиров — жителей США — не имел "виража" туберкулинового теста. Исследователи пришли к выводу, что в этой ситуации нельзя исключить возможность передачи туберкулеза во время авиаперелета, но "вираж" туберкулинового теста во всех случаях, вероятно, был вызван предшествующим контактом с возбудителем туберкулеза.

5-й случай был зафиксирован у гражданина США с иммунодепрессивным состоянием и с легочным туберкулезом, приобретенным в Азии. Американец летел из Тайваня в Токио, а затем — в Сиэтл и далее в 2 пункта назначения в США [55]. Из 345 граждан США в этих рейсах 25 % прошли скрининговое обследование. Положительный туберкулиновый тест имели 40 человек, среди которых 9 — уроженцы Азии. Среди остальных 5 человек у 1 туберкулиновый тест был положительным до полета, 2 — проживали в странах с высокой распространенностью туберкулеза и 2 были старше 75 лет. По заключению исследователей, нельзя исключить передачу инфекции во время полета, но положительный туберкулиновый тест мог быть результатом предшествующего инфицирования *Mycobacterium tuberculosis*.

В 6-м сообщении пассажирка с легочным туберкулезом летела из Гонолулу в Чикаго и далее в Балтимор, где она находилась в течение 1 мес. [57], а затем вернулась на Гавайи тем же маршрутом. Среди 925 пассажиров — граждан США — скрининговое обследование прошли 802 человека. "Вираз" туберкулинового теста имели 6 пассажиров, летевших более длинным рейсом, из них 4 были жителями США и сидели в той же секции самолета, что и больная ту-

беркулезом. Исследователи пришли к выводу, что, скорее всего, в данном случае передача туберкулезной инфекции имела место.

В последнем сообщении пассажир с туберкулезом легких и гортани летел из Канады в США 3 последовательными рейсами и возвращался обратно спустя 1 мес. тем же маршрутом [58]. 5 пассажиров имели положительный туберкулиновый тест, но во всех случаях это могло иметь другие причины, поэтому эксперты сделали заключение, что вероятность передачи *Mycobacterium tuberculosis* в данном случае низка.

Во всех описанных ситуациях больные туберкулезом были высоко контагиозны, и в их образцах мокроты обнаруживалось большое количество кислотоустойчивых палочек. Посевы мокроты были положительны во всех случаях, у всех больных были выраженные рентгенологические изменения в легких. Туберкулез гортани — наиболее контагиозная форма. В 2 случаях выделенные штаммы *Mycobacterium tuberculosis* были резистентны, по крайней мере, к изониазиду и рифампицину [54, 57]. Несмотря на высокую контагиозность во всех 7 случаях, только в 2 подтвержден "вираж" туберкулинового теста [53, 57].

В 1-м случае доказательство передачи инфекции было ограничено членами экипажа, контактировавшими с больным в течение 11 ч. Во 2-м случае передача инфекции была доказана только у нескольких пассажиров, сидевших в непосредственной близости от больного, и только в полете, длившемся более 8 ч. Хотя это могло привести к заражению легочным туберкулезом во время полета, ни у кого из пассажиров с документально подтвержденным "виражом" туберкулинового теста впоследствии не развился активный туберкулез. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) пришла к выводу, что авиаперелеты несут не больше риска заражения туберкулезом, чем другие ситуации контакта с *Mycobacterium tuberculosis*, например, поездка в поезде, автобусе либо посещение конференции [59].

Проведены другие исследования возможности воздушной передачи инфекционных болезней в самолетах. В 1979 г. среди пассажиров самолета, вылет которого был отложен на 3 ч, возникла вспышка гриппа [60]. У 72 % из 54 пассажиров развились симптомы гриппа; одинаковые штаммы вируса были выделены в 8 из 31 случаев, у 20 из 22 пассажиров получено серологическое подтверждение инфицирования одним и тем же вирусом. Такая вспышка была обусловлена тем, что система вентиляции в самолете во время стоянки в аэропорту была выключена. Во время международных полетов может передаваться коревая инфекция [61, 62]. При обследовании больных с недавно перенесенной инфекцией нижних дыхательных путей Richards выявил, что 23 человека путешествовали воздушным путем после острой респираторной инфекции без каких-либо осложнений [63].

Другие данные, относящиеся непосредственно к путешествиям лиц, перенесших инфекционные заболевания, отсутствуют, равно как и сведения о том, что циркуляция воздуха в пассажирских самолетах облегчает перенос возбудителей.

Нервно-мышечные заболевания и кифосколиоз

Данные об этих формах патологии скудные, но описан 1 случай легочного сердца, развившегося у пациента с врожденным кифосколиозом после межконтинентального авиаперелета [64]. Это был 59-летний мужчина со стабильной кардиореспираторной функцией, у которого после длительного перелета впервые развились легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность. Авторы сделали вывод, что это произошло в результате длительного нахождения в условиях низкого FiO_2 в салоне самолета. Также описаны казуистические случаи больных кифосколиозом, получавших постоянную кислородотерапию, у которых после гипоксического провокационного теста PaO_2 резко снизилось, несмотря на то, что исходная сатурация составляла 94 % (A.K. Simmonds, личное наблюдение).

Обструктивное апноэ сна

В литературе представлено немного данных о влиянии воздушных путешествий на больных с обструктивным апноэ сна. Toiff [65] описал женщину с ожирением, у которой в конце 2-недельной туристической поездки, включавшей в себя 2 перелета и пребывание в высотных условиях, развилась дыхательная и сердечная недостаточность.

С XIX в. известно, что у альпинистов при пребывании на большой высоте развивается периодическое дыхание во время сна [66–68]. Периоды апноэ увеличиваются по мере снижения сатурации артериальной крови и наблюдаются практически у всех на высоте более 2 800 м. Кроме хорошо известных нежелательных эффектов периодическое дыхание также вызывает инсомнию. Есть предположения, что десатурация может вносить свой вклад в развитие высотной болезни. Более детально этот эффект изучался в 3 исследованиях [69–71], но все их участники были здоровыми добровольцами. Апноэ в таких условиях, вероятно, имеет центральный генез. Тем не менее в свете этих работ целесообразно рекомендовать продолжать использовать аппарат СРАР* пациентам, получающим СРАР-терапию, во время пребывания на высоте более 2 438 м (8 000 футов). Крупные населенные пункты, расположенные на большой высоте, перечислены в приложении 4.

Перенесенный пневмоторакс

По этой теме проанализированы 37 работ. Авиакомпаниями рекомендуют воздерживаться от перелетов в течение 6 нед. после перенесенного пневмоторакса. Обоснованность этих рекомендаций не вполне

* СРАР — аппараты для создания постоянного положительного давления в дыхательных путях.

очевидна, но, по-видимому, что имеется в виду период наибольшей вероятности рецидивов пневмоторакса. Фактически у больных с пневмотораксом риск связан с набором и снижением высоты, в такой ситуации может развиваться "новый" пневмоторакс при отсутствии необходимой медицинской помощи, но этот риск не связан с изменениями давления. Правило "шести недель" применяется произвольно без учета сопутствующих заболеваний, других предшествующих терапевтических вмешательств и демографических факторов.

Был сделан обзор литературы для выяснения периода максимального риска рецидивов пневмоторакса и поиска дифференцированных рекомендаций для разных групп пациентов. Найдены 2 статьи, в которых приведены данные о частоте рецидивов пневмоторакса и сделано заключение о времени рецидивов и различиях между разными группами больных.

При лечении пневмоторакса путем торакотомии и хирургического плевродеза с тальком в процессе торакотомии частота рецидивов настолько низка, что не требуются никакие ограничения при пользовании воздушным транспортом [72]. Плевродез с тальком путем торакоскопии не настолько успешен в плане предотвращения рецидивов: 93 % успеха в одном исследовании [73] и 92 % — в другом [74]. Аналогично и другие торакоскопические процедуры, даже с использованием тех же методик, что при расширенной торакотомии, не всегда дают высокий процент успеха в предотвращении повторных пневмотораксов [72], хотя опубликованы несколько сообщений о хороших результатах такого лечения и отсутствии рецидивов [75]. Эта тема требует дальнейших исследований.

Химический плевродез без использования талька (например, с применением тетрациклина) связан с более значительным риском рецидивов в течение более длительного времени: 16 % в одном исследовании с 50 % рецидивов в течение 30 дней [76] и 13 % — в другом исследовании [74]. Опубликованы наилучшие результаты — 9 % рецидивов после химического плевродеза [77]. Эти цифры подтверждают, что даже после хирургического лечения рекомендации для пациентов относительно воздушных путешествий остаются такими же, как и для больных, перенесших спонтанный пневмоторакс.

У больных, прошедших лечение без применения торакотомии и хирургического плевродеза, высок риск повторного пневмоторакса. Хотя много исследований посвящено частоте рецидивов пневмоторакса, очень немногие анализировали время развития рецидивов после 1-го эпизода, и всего несколько работ оценивали степень этого риска. В одном исследовании, где частота рецидивов составила 54,2 %, большинство из них происходили в течение года после 1-го пневмоторакса [78]. По результатам другого исследования, 72 % рецидивов возникли в течение 2 лет после 1-го эпизода [79].

Суммарные данные по частоте рецидивов пневмоторакса опубликованы в работе *Lippert et al.* [79]

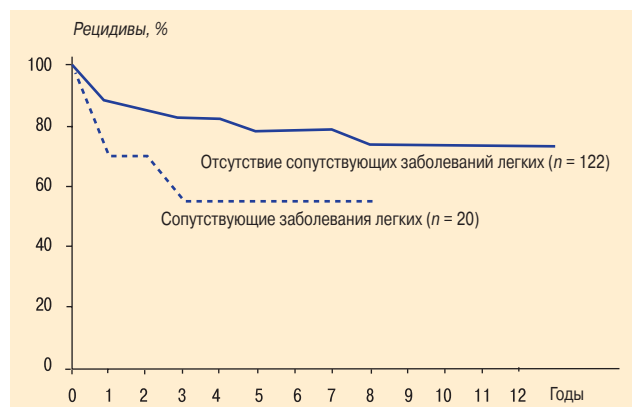


Рис. 2. Суммарный разброс рецидивов пневмоторакса в зависимости от сопутствующих легочных заболеваний (приведено с разрешения *Lippert et al.* [79])

и проанализированы в 13-летнем наблюдении зависимости от анамнеза курения и сопутствующей легочной патологии. Форма кривой показывает, что наибольший риск рецидивов попадает на 1-й год (рис. 2). Только 1 автор сообщил, что проспективное наблюдение, проводимое им и коллегами в настоящее время, может дать более подробную информацию о распределении риска по месяцам.

Существующие рекомендации 6-недельного периода воздержания от полетов выбраны произвольно, поскольку риск значительно снижается только спустя 1 год. Кроме того, эти рекомендации не учитывают увеличение риска у курильщиков, при наличии предшествующей легочной патологии, у мужчин и, возможно, женщин высокого роста [79, 80]. Торакоскопические исследования плевры не дают возможности выделить больных с более высоким риском рецидивов [79, 81].

Итак, определенные хирургические вмешательства сводят риск повторных пневмотораксов к нулю. Такие пациенты могут летать самолетами спустя 6 нед. после операции и разрешения пневмоторакса при отсутствии других противопоказаний. Для других больных с пневмотораксом риск рецидивов остается высоким в течение как минимум года после 1-го эпизода. Риск увеличивается при наличии сопутствующей легочной патологии и продолжении курения.

Хотя вероятность рецидивов пневмоторакса во время полета низкая, и не получены доказательства, что авиаперелет резко увеличивает вероятность рецидива, тем не менее последствия повторного пневмоторакса, развившегося в высотных условиях, весьма серьезные. Рецидив пневмоторакса, развившийся во время полета, вероятно, будет иметь более тяжелые последствия, чем 1-й эпизод, особенно у пассажиров с сопутствующими легочными заболеваниями. Таким образом, для уменьшения риска пациенту лучше отложить авиаперелет на год после перенесенного пневмоторакса. При этом требуются особые рекомендации для курильщиков и / или лиц с сопутствующими легочными заболеваниями.

Венозная тромбоэмболия

По этой теме проанализированы 40 статей — данные противоречивы, остается много неразрешенных вопросов. В рекомендациях *BTS* по возможной тромбоэмболии легочных артерий перечислены 6 основных факторов риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ) [82]. Авиаперелеты классифицируются как один из менее значимых факторов риска. Свидетельства, говорящие о повышенном риске путешествий по воздуху, относятся к длительным перелетам [83, 84]. Эти сообщения подтверждаются другими, полученными свыше 20 лет назад [85–88], и более поздними исследованиями [89–91]. По опубликованным результатам можно оценить риск количественно и прояснить лежащие в его основе механизмы. Гипотезы включают неподвижность, сидячее положение, дегидратацию, употребление алкоголя. Ввиду позднего появления симптомов и быстрого рассеивания пассажиров после окончания полета многие современные исследователи склонны недооценивать размер этой проблемы.

В небольших исследованиях результаты подтверждают, что сопутствующая патология повышает риск ВТЭ, связанной с полетом на самолетах [89, 90]. Некоторые исследователи полагают, что риск авиаперелетов возрастает при наличии ВТЭ в анамнезе в связи с рецидивом [89–93], но эти сведения противоречивы.

Для того чтобы выяснить, снизится ли степень риска у таких пациентов при отсрочке полета и уменьшат ли риск дегидратация и отказ от употребления алкоголя, нужны дальнейшие исследования. Также необходимо исследовать возможную профилактическую роль низкомолекулярного гепарина, прямых антикоагулянтов и механических способов профилактики, таких как эластические компрессионные чулки и аппаратная полная пневматическая компрессия голеней. Последний способ может быть неудобен для использования в салоне самолета и не изучался в этом контексте. Тем не менее эти методы, как было продемонстрировано, оказывают дополнительный эффект в других ситуациях повышенного риска [94]. Недавнее исследование показало, что бессимптомный тромбоз глубоких вен может возникать у 10 % авиапассажиров, и что ношение эластических компрессионных чулок во время длительного перелета снижает частоту тромбоза [95].

Роль аспирина в этом плане также требует изучения. Исследование 13 356 пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу переломов бедра, и 4 088 пациентов, перенесших артропластику, показало, что аспирин снижает риск легочной тромбоэмболии и тромбоза глубоких вен нижних конечностей как минимум на треть в период повышенного риска этих осложнений [96]. Авторы делают вывод, что это достаточно хорошие доказательства эффективности аспирина у большинства больных с высоким риском тромбоэмболии.

Торакальная хирургия

Сведения, касающиеся торакальной хирургии и авиаперелетов, ограничены, но очевидно, что объем газа во всех воздушных пространствах увеличивается на 30 % в салоне самолета в условиях, эквивалентных высоте в 2 438 м (8 000 футов). Послеоперационные осложнения, такие как сепсис или снижение легочных объемов, должны быть разрешены до того, как пациент предпримет путешествие по воздуху. Описан случай тяжелой головной боли, усилившейся в полете спустя 7 дней после спинальной анестезии, что предположительно могло быть вызвано изменениями давления в салоне самолета, повлиявшими на циркуляцию спинномозговой жидкости [97]. Американские рекомендации подчеркивают факт, что у послеоперационных больных за счет хирургической травмы, возможного сепсиса и повышения адренергической активности повышена потребность в кислороде. Доставка кислорода может быть снижена у пожилых людей, лиц с уменьшением легочных объемов, при анемии и сердечно-сосудистой патологии. Тенденция к ограничению трансфузионной терапии в настоящее время привела к более частому развитию анемии в послеоперационном периоде.

Кислородное обеспечение во время авиаперелетов

Berg et al. [98] изучали эффект кислородотерапии у 18 больных тяжелой ХОБЛ (средний ОФВ₁ — 31 %_{долж.}). Исходный уровень РаО₂ на уровне моря составил 9,47 кПа и снижался до 6,18 кПа в условиях, эквивалентных подъему на высоту в 2 438 м, в гипобарической камере. Затем пациентам был дан кислород. Ингаляции смеси через маску Вентури, содержащей 24 % кислорода, повысили РаО₂ до 8,02 кПа, смеси с 28 % кислорода — до 8,55 кПа, ингаляция через назальные канюли 4 л / мин кислорода — до 10,79 кПа. Эти данные свидетельствуют о том, что у больных ХОБЛ ингаляции 24 и 28 % кислорода через маску Вентури (и, возможно, 2 л / мин через назальные канюли) на высоте 2 438 м уменьшают гипоксемию, но не нормализуют ее полностью до показателей, полученных на уровне моря. Вместе с тем назначение кислорода через назальные канюли со скоростью 4 л / мин чрезмерно повышает напряжение кислорода в крови, превосходя его величину на уровне моря.

С практической точки зрения системы доставки кислорода ограничивают поток кислорода до 2 или 4 л / мин. Доставка кислорода через назальные канюли, по-видимому, лучше, поскольку обычные кислородные маски, имеющиеся в большинстве самолетов, у лиц с нарушениями газообмена способствуют возвратному дыханию и задержке углекислоты в организме. Использование 100%-ного кислорода со скоростью 4 л / мин через назальные канюли из цилиндра в салоне самолета в условиях, эквивалентных высоте в 2 438 м (8 000 футов), приводит к уровню РаО₂ несколько более высокому, чем при дыхании обычным воздухом на уровне моря. Использование

потока со скоростью 2 л / мин через назальные канюли должно корректировать снижение оксигенации. Пациентам, нуждающимся в длительной кислородотерапии, нет необходимости отказываться от перелетов, но на сегодняшний день отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования, на основании которых можно рекомендовать оптимальную скорость потока кислорода.

Выбор метода доставки кислорода зависит от особенностей самолета, но обычно используются цилиндры. В некоторых самолетах также можно организовать отводку кислорода от основного контура [99]. В самолетах пациентам нет необходимости использовать свое кислородное оборудование, но можно взять пустой кислородный цилиндр или концентратор кислорода в качестве багажа. Можно оплатить кислород в любой службе его доставки, в т. ч. и в медицинской. Правила могут различаться в каждой авиакомпании [100]. Сотрудники отделения респираторной терапии Клинического фонда Кливленда (штат Огайо), провели сравнительное исследование возможности использования кислорода во время полетов на пассажирских рейсах [101]. Такую возможность предоставляли 76 % авиакомпаний. Аппаратура для подачи кислорода и скорость потока были весьма разнообразными. Скорость потока кислорода варьировалась от фиксированной — 2 л / мин (36 % авиакомпаний), до диапазона от 1 до 15 л / мин (1 авиакомпания). Все авиакомпании имели назальные канюли, которые были единственным оборудованием для подачи кислорода в 21 авиакомпании. Цены на кислород значительно различались: 6 авиакомпаний поставляли кислород бесплатно, в 18 других плата составляла от 64 до 1 500 долл. США, а плата за пустой цилиндр — до 0 до 250 долл. Большинство авиакомпаний требовали предварительное уведомление о необходимости дополнительного кислорода

за 48–72 ч до полета; в 1 случае уведомление требовалось за 1 мес.

Дальнейшие направления

Необходимость данных рекомендаций обусловлена большим числом случаев обращения за медицинской помощью, связанных с респираторной патологией, во время авиаперелетов. Крайне недостаточное количество доказательных сведений, на основе которых можно разработать рекомендации, побудило нас предложить следующее:

- 1) необходимо проспективное исследование для установления результатов спирометрических тестов, гипоксического провокационного теста, тестов с ходьбой и расчетных формул для различных групп заболеваний;
- 2) исследования для уточнения влияния низкой влажности в салоне самолета;
- 3) сравнение воздействий длительных и кратковременных перелетов;
- 4) проспективное исследование для изучения риска авиаперелетов у больных с диффузными заболеваниями легочной паренхимы;
- 5) проспективное исследование для изучения риска пребывания в высотных условиях больных с обструктивным апноэ сна;
- 6) проспективное исследование для уточнения рациональности отсрочивания полета у больных с высоким риском осложнений, если он снижается с течением времени, например после хирургического лечения или переломов;

Для выполнения подобных исследований целесообразно создать добровольную национальную систему сообщений для регистрации и накопления случаев респираторных проблем во время перелетов.

Ключевые положения и рекомендации Агентства по стратегии и исследованиям в области здравоохранения (АНСПР), США

Условия в полете и воздействие высоты

Современные самолеты имеют герметизацию салона соответственно высоте до 2 438 м (8 000 футов), хотя этот предел может быть превышен в экстренных ситуациях. Эквивалент высоты в салоне "Конкорда" ниже и соответствует примерно 1 829 м (6 000 футов). На высоте 2 438 м (8 000 футов) парциальное давление кислорода снижается до уровня, соответствующего дыханию воздушной смесью с 15,1 % кислорода на уровне моря. У здоровых пассажиров артериальное напряжение кислорода (PaO_2) на высоте 2 438 м (8 000 футов) снижается до 7,0–8,5 кПа (53–64 мм рт. ст., SpO_2 85–91 %) в зависимости от возраста и минутной вентиляции. В связи с этим высотные условия могут усиливать гипоксемию у больных с легочной патоло-

гией, особенно если гипоксемия регистрировалась уже на уровне моря. Физиологическая компенсация гипоксемии в состоянии покоя состоит в легкой или умеренной гипервентиляции (снижение артериального напряжения углекислого газа — $PaCO_2$ — усиливает гипервентиляцию) и умеренной тахикардии.

Предполетное обследование взрослых

Обследование необходимо пациентам, имеющим следующие заболевания:

- тяжелая астма или ХОБЛ (В*);
- тяжелые рестриктивные заболевания (включая патологию грудной клетки и дыхательных мышц), особенно при наличии гипоксемии и / или гиперкапнии (С);

- муковисцидоз (С);
- появление респираторной симптоматики во время предыдущих перелетов (одышка, боли в грудной клетке, синкопальные состояния либо спутанность сознания) (С);
- сопутствующая патология, усугубляющая гипоксемию (цереброваскулярные заболевания, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность) (С);
- туберкулез легких (С);
- срок 6 нед. после выписки из стационара по поводу острой респираторной патологии (С);
- недавний пневмоторакс (В);
- риск либо предшествующая венозная тромбоэмболия (В);
- потребность в кислороде либо вентиляционной поддержке (С).

Рекомендуются следующие исследования:

- сбор анамнеза и осмотр с особым вниманием к сердечно-сосудистой патологии, одышке, переносимости предшествующих перелетов (С);
- спирометрия (кроме больных с туберкулезом) (С);
- измерение SpO₂ пульсоксиметром на теплой мочке уха либо пальце в течение времени, достаточного для установления стабильных показаний на дисплее. При наличии или подозрении на гиперкапнию желателен анализ газового состава крови (С).

При сатурации на уровне моря в состоянии покоя от 92 до 95 % и наличии дополнительных факторов риска (табл. 1) рекомендуется гипоксический провокационный тест (табл. 2) (С).

Примечания

1. Воздушные перелеты не показаны следующим группам больных:
 - пациенты с активным туберкулезом не должны пользоваться общественными рейсами до элиминации инфекции. Возможность передачи инфекции признается крайне низкой при 3 отрицательных результатах цитологического исследования мокроты, собранной в разные дни, на фоне эффективной противотуберкулезной терапии и полностью исключается при отрицательном результате посева мокроты (В);
 - пациенты с наличием закрытого пневмоторакса в этот период не должны летать обычными пассажирскими рейсами (С).
2. Пациенты после больших хирургических вмешательств на грудной клетке в идеале должны отложить перелет на 6 нед. после неосложненных операций (С). Перелет возможен только при необходимости, перед отлетом требуется медицинское обследование. На практике некоторые авиа-

компании подготовлены к транспортировке лиц в первые 2 нед. после больших торакальных операций. Относительный риск этих 2 подходов неизвестен, но в любом случае необходимо предварительное тщательное медицинское обследование.

3. Рак легких сам по себе не является противопоказанием к перелетам. Связанную с этим состоянием респираторную патологию следует расценивать так же, как и у других больных (С).
4. Дополнительные меры предосторожности для всех пациентов с респираторной патологией:
 - следует исключить избыточное потребление алкоголя до и во время полета, особенно у лиц с обструктивным апноэ сна и при высоком риске тромбоэмболии (С);
 - лица, не получающие ингаляции кислорода, должны находиться в движении в течение всего полета (С);
 - физическая нагрузка без дополнительного кислорода может усилить гипоксемию, поэтому для большинства больных с нарушениями газообмена может быть оправдано использование кислорода при ходьбе по салону самолета; следует предупреждать стюарда, как долго пациент собирается отсутствовать на своем месте (С);
 - при риске тромбоэмболических осложнений необходимы превентивные меры, описанные в соответствующем разделе данных рекомендаций (В);
 - пациентам следует иметь профилактические и устраняющие симптомы ингаляторы в ручном багаже (С);
 - при разрешении экипажа можно использовать в самолете портативные небулайзеры, но существуют достаточные доказательства того, что при лечении астмы спейсеры так же эффективны, как и небулайзеры (А);
 - больные должны обсудить с фармакологом, могут ли принимаемые ими препараты страдать от воздействия крайних температур при перевозке в багажном отделении (С);
 - аппараты для создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (СРАР), работающие от сухих портативных батарей, могут потребоваться больным с обструктивным апноэ сна во время длительного полета, но их следует выключить перед посадкой (С);
 - пациенты, находящиеся на искусственной вентиляции легких, должны информировать авиакомпанию о своих потребностях до заказа билета, при этом необходимо письмо от лечащего врача с указанием диагноза, требуемого оборудования, результатов недавнего анализа

* Критерии ступеней доказательности даны в соответствии с клиническими рекомендациями *AHCPR*, США [104]: А — требует как минимум 1 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.

газового состава крови и параметров вентиляции. Таким больным желательно медицинское сопровождение и соответствующие документы для прохождения через терминал аэропорта до и после полета (С).

5. Организация авиаперелетов при необходимости дополнительного кислорода: дополнительный кислород во время полета обычно назначается со скоростью 2 л / мин через назальные канюли. Кислород подключают при достижении самолетом заданной высоты и отключают при снижении самолета. Для больных, получающих кислород на уровне моря, скорость кислородного потока увеличивают во время полета на заданной высоте (В).
6. В сложных клинических случаях рекомендации пациенту следует определять после тестирования в гипобарической камере. Центры, имеющие такие камеры, перечислены в приложении 3.

Даже при условии ингаляции кислорода во время полета нет гарантий, что перелет будет безопасным. Почти всегда возможно организовать соответствующую медицинскую поддержку, но при этом экономические затраты в отдельных случаях могут сделать использование воздушного транспорта невыгодным.

Предполетное обследование детей

- Целесообразно разрешать авиаперелеты детям не ранее 1 нед. после рождения, чтобы иметь уверенность, что ребенок здоров (С).
- Если у ребенка в неонатальном периоде возникли какие-либо респираторные проблемы, следует обсудить с педиатром планируемое путешествие и возможность предварительного проведения провокационного гипоксического теста (В).
- Для детей, находящихся на постоянной терапии кислородом, в т. ч. рожденных недоношенными, детей с хроническими легочными заболеваниями (бронхолегочная дисплазия), если перелет необходим, кислородотерапия должна быть подобрана в бодикамере (В) следующим образом: дети, получающие кислород через назальные канюли, помещаются в бодикамеру вместе с одним из родителей, при этом мониторируют SpO₂. Затем воздух в бодикамере разводят азотом до 15%-ного содержания кислорода. При любом снижении SpO₂ следует восстановить до ее нормального уровня титрованием потока кислорода через назальные канюли. Такой же поток кислорода следует обеспечить во время полета.

Рекомендации при отдельных заболеваниях

Астма

- Рекомендуется обследование, описанное выше.
- Профилактические и устраняющие симптомы ингаляторы следует иметь в ручном багаже.
- При разрешении экипажа можно использовать в самолете портативные небулайзеры. Их можно

подключить к электрической сети самолета в некоторых, но не во всех самолетах. Некоторые авиакомпании снабжают небулайзерами во время полета, и пациент может заказать его в авиакомпании при бронировании билета. Спейсеры так же эффективны, как и небулайзеры.

ХОБЛ

- Рекомендуется оценить состояния пациента, как описано выше.
- Пациенты должны лететь в салоне для некурящих.
- Профилактические и устраняющие симптомы ингаляторы следует иметь в ручном багаже.
- При разрешении экипажа можно использовать в самолете портативные небулайзеры. Их можно подключить к электрической сети в некоторых самолетах, но не во всех. Некоторые авиакомпании снабжают небулайзерами во время полета, и пациент может заказать его в авиакомпании при бронировании билета. Спейсеры так же эффективны, как и небулайзеры.
- Пациенты, которым назначен кислород на время перелета, должны получать его и во время пребывания в населенных пунктах, находящихся на большой высоте (приложение 4).
- Многие аэропорты предоставляют инвалидные коляски для передвижения от здания аэропорта к самолету и обратно.

Муковисцидоз

- Рекомендовано обследование, описанное выше с участием специалиста по муковисцидозу.
- Часть лекарств следует не сдавать в багаж, а оставить в ручной клади, чтобы использовать в случае задержки рейса и во время стоянок.
- При разрешении экипажа можно использовать в самолете портативные небулайзеры. Их можно подключить к электрической сети самолета в некоторых, но не во всех самолетах. Некоторые авиакомпании снабжают небулайзерами во время полета, и пациент может заказать его в авиакомпании при бронировании билета. Спейсеры так же эффективны, как и небулайзеры.
- Рекомендуется выполнять упражнения лечебной физкультуры во время стоянок.
- Использование небулизированных антибиотиков и ДНК-азы в полете не является необходимым.
- Пациенты должны обсудить с фармакологом, могут ли принимаемые ими лекарства страдать от воздействия крайних температур при перевозке в багажном отделении.
- Многие аэропорты предоставляют инвалидные коляски для передвижения от здания аэропорта к самолету и обратно.

Инфекционные заболевания

- Рекомендуется обследование, описанное выше.
- Пассажирам с активным туберкулезом должно быть отказано в посадке в самолет.

- Пациенты с активным туберкулезом не должны пользоваться общественными рейсами до элиминации инфекции. Согласно рекомендациям ВОЗ возможность передачи инфекции крайне низкая при 3 отрицательных результатах цитологического исследования мокроты, собранной в разные дни, на фоне эффективной противотуберкулезной терапии и полностью исключается при отрицательном результате посева мокроты [14]. Это может расцениваться как перестраховка, но оправдано в отношении ВИЧ-инфицированных лиц с туберкулезом. ВИЧ-негативные пациенты обычно считаются неконтагиозными через 2 нед. эффективного противотуберкулезного лечения [15].

Фиброзирующий альвеолит

- Рекомендуется обследование, описанное выше.

Нервно-мышечная патология и кифосколиоз

- Рекомендуется обследование, описанное выше.

Пациенты, находящиеся на искусственной вентиляции легких

Для всех

- Следует проконсультироваться с авиакомпанией до заказа билетов.
- Необходимо сопроводительное письмо от лечащего врача с указанием диагноза, требуемого оборудования, результатов недавнего анализа газового состава крови и параметров вентиляции. Следует указать, что вентилятор необходимо перевозить в салоне самолета как ручную кладь.
- Желательно избегать длительных перелетов.
- Рекомендуется использовать прибор, работающий от напряжения как 240 В, так и 110 В, чтобы его можно было подключать в электрическую сеть в любом пункте назначения.
- Необходимо иметь упаковку сухих батареек в запасе и для пользования аппаратом во время прохождения через терминал до и после перелета.

Для больных, находящихся на постоянной (круглосуточной) вентиляции

- Больные, находящиеся на искусственной вентиляции легких, нуждаются в медицинском сопровождении.
- Следует заранее оговорить возможность электрического обеспечения аппарата на время полета.
- Запрещено использование жидких кислотных батарей.
- Сопровождающий медицинский работник должен уметь менять трубку, обращаться с отсосом и дыхательным мешком (Амбу) при необходимости экстренной вентиляции при возникновении перебоев в электрическом обеспечении.
- Необходимо иметь запасную трахеостомическую трубку и отсос, работающий от батареек.
- Учитывая сниженное барометрическое давление на высоте, больному с трахеостомией до посадки в самолет следует заменить воздух в манжете

трубки на аналогичное количество физиологического раствора.

Обструктивное апноэ сна

- Рекомендуется обследование, описанное выше.
- Следует проконсультироваться с авиакомпанией до заказа билетов.
- Необходимо сопроводительное письмо от лечащего врача с указанием диагноза и требуемого оборудования. Следует указать, что аппарат СРАР должен перевозиться в салоне самолета как ручная кладь.
- Желательно избегать длительных перелетов.
- Рекомендуется использовать прибор, работающий от напряжения как 240 В, так и 110 В, чтобы его можно было подключать в электрическую сеть в любом пункте назначения.
- Во время полета можно использовать аппарат СРАР, работающий от сухих батарей, но его следует выключить перед приземлением.
- Пациенты должны избегать употребления алкоголя непосредственно перед полетом и во время него.
- Пациенты с легким храпом и избыточной сонливостью, скорее всего, не будут нуждаться в аппарате СРАР во время полета.
- Пациенты с выраженной десатурацией, собираясь спать во время полета, должны иметь в виду, что им придется использовать аппарат СРАР.
- Пациенты с выраженной десатурацией должны использовать аппарат СРАР во время пребывания в населенных пунктах, находящихся на высоте (см. приложение 4).

Перенесенный пневмоторакс

- Пациенты, имеющие в данный момент закрытый пневмоторакс, не должны летать обычными пассажирскими рейсами.
- Перелеты возможны только через 6 нед. после хирургического лечения и разрешения пневмоторакса. Рекомендуется тщательное медицинское обследование перед полетом.
- Пациентам, не получавшим хирургического лечения, необходимо подтверждение разрешения пневмоторакса на рентгенограмме легких; минимальный период от момента разрешения пневмоторакса до перелета составляет 6 нед.
- Несмотря на низкую вероятность рецидива пневмоторакса во время полета, воздействие высотных условий может значительно осложнить состояние больного, учитывая отсутствие немедленной медицинской помощи. Это особенно актуально для лиц с сопутствующей легочной патологией. Таким пациентам желательно использовать другие виды транспорта в течение 1 года от времени 1-го эпизода пневмоторакса.

Венозная тромбоземболия

- Все пациенты должны избегать чрезмерного употребления алкоголя и напитков, содержащих кофеин, и по возможности оставаться в движении

либо создавать нагрузку на ноги в течение всего полета.

- К группе невысокого риска ВТЭ относятся лица старше 40 лет с ожирением, выраженным варикозным расширением вен, полицитемией и в первые 72 ч после малых хирургических операций. В дополнение к вышеперечисленным мерам предосторожности они должны избегать приема алкоголя и содержащих кофеин напитков, при невозможности принять нормальное положение тела для сна следует спать в течение коротких промежутков времени и воздержаться от приема снотворных средств. Можно рекомендовать использование эластических бинтов или неэластических длинных носков.
- К группе средней степени риска ВТЭ относятся лица с отягощенной по ВТЭ наследственностью, недавно перенесшие инфаркт миокарда, беременные либо получающие терапию эстрогенами женщины (в т. ч. гормонозаместительную терапию и некоторые виды оральных контрацептивов), дети в постнатальном периоде в течение первых 2 нед. жизни, больные с параличом нижних конечностей, после недавней травмы или хирургического вмешательства на нижних конечностях. Кроме перечисленных мер предосторожности им можно рекомендовать прием аспирина перед полетом и использование компрессионных чулок.
- К группе высокого риска ВТЭ относятся лица с ВТЭ в анамнезе, тромбофилией, пациенты в первые 6 нед. после хирургических операций, перенесшие инсульт, больные со злокачественными опухолями в настоящее время. Если авиаперелет нельзя отменить или отложить, этим пациентам можно рекомендовать малые дозы аспирина либо низкомолекулярный гепарин, либо прямые антикоагулянты в дозах, поддерживающих МНО в терапевтических пределах (2–3) перед полетом. В зависимости от длительности пребывания в поездке пациенты могут нуждаться в постоянном приеме антикоагулянтов до возвращения домой.

Торакальная хирургия

- Рекомендуется обследование, описанное выше.
- Авиаперелеты следует отложить, как минимум, на 2 нед. после неосложненной хирургической операции на грудной клетке. Рекомендуется рентгенологическое подтверждение разрешения пневмоторакса или любых скоплений воздуха в грудной клетке. Перед путешествием рекомендуется тщательное медицинское обследование.

Организация авиаперелетов при необходимости дополнительного кислорода

Для всех пациентов

- Потребность в дополнительном кислороде следует оговорить при заказе билетов на самолет.

- Медицинский отдел авиакомпании должен заполнить форму *MEDIF* (см. приложение 5) либо свою собственную медицинскую карту. Карта заполняется как пациентом, так и врачом поликлиники либо стационара, и содержит информацию о состоянии пациента и его потребности в кислороде, после чего она анализируется медицинским представителем авиакомпании.
- Следует учитывать необходимость в ингаляции кислорода в аэропорту и во время посадки в самолет.
- Авиакомпания должна быть предупреждена заранее, если пациент нуждается в увлажняющем кислороде оборудовании.
- Авиакомпания не предоставляет кислород для ингаляций в аэропорту. Некоторые аэропорты ограничивают использование источников дополнительного кислорода из-за риска взрыва.
- Поток дополнительного кислорода в самолете обычно ограничен 2–4 л / мин.
- Пациентам не разрешается использовать свои цилиндры с кислородом или концентраторы, но они могут взять их с собой пустыми в качестве багажа и предоставить для проверки представителям авиакомпании. За эту услугу взимается плата, помимо платы за дополнительный кислород во время полета.
- Рекомендуется до заказа билета выяснить цены за эти услуги в разных авиакомпаниях, поскольку стоимость и виды услуг существенно различаются.

Для пациентов, находящихся на постоянной кислородотерапии

- Следует оформить специальные документы у руководства аэропорта и авиакомпании. Возможна транспортировка пациента к самолету машиной неотложной помощи. В некоторых аэропортах есть специально оборудованные медицинские блоки.
- Пациент должен иметь при себе обычно принятые лекарства, копии выписанных на них рецептов и медицинское сопровождение.
- Предпочтительны беспересадочные перелеты. Если это невозможно, следует оформить отдельное разрешение на пользование кислородом во время пересадок в аэропортах. Крупные поставщики кислорода имеют свои международные сети его поставок и могут обеспечить пассажиру кислород в пункте назначения.
- Пациенты, получающие длительную кислородотерапию, должны быть уверены, что они смогут получать кислород в течение всего периода пребывания в пункте назначения. При возникновении проблем можно обратиться за помощью в крупные британские благотворительные организации по заболеваниям легких.
- Следует помнить, что аналогичные разрешения должны быть оформлены и на обратный перелет.

Таблица 1
Результаты первоначального обследования

Результаты скрининга	Рекомендации
SpO ₂ на уровне моря > 95 %	Кислород не требуется (B)
SpO ₂ на уровне моря — 92–95 %, факторы риска отсутствуют*	Кислород не требуется (C)
SpO ₂ на уровне моря — 92–95 %, имеются дополнительные факторы риска*	Гипоксический провокационный тест с измерением капиллярной или артериальной сатурации (B)
SpO ₂ на уровне моря < 92 %	Кислород во время полета (B)
Необходимость в дополнительном кислороде на уровне моря	Увеличение потока кислорода во время полета на высоте (B)

Примечание: * — дополнительные факторы риска: гиперкапния; ОФВ₁ < 50 %^{дож.}; рак легкого, рестриктивные заболевания легких с вовлечением легочной паренхимы (фиброз), грудной клетки (кифосколиоз) или дыхательных мышц; вентиляционная поддержка; цереброваскулярные или сердечно-сосудистые заболевания; первые 6 нед. после выписки из стационара по поводу обострения хронического заболевания легких или сердца.

Таблица 2
Результаты гипоксического провокационного теста
(15 % FiO₂ в течение 20 мин) согласно рекомендациям АНСРР (Приложение 2)

Результаты гипоксического провокационного теста	Рекомендации
PaO ₂ > 7,4 кПа (> 55 мм рт. ст.)	Кислород не требуется (B)
PaO ₂ 6,6 — 7,4 кПа (50–55 мм рт. ст.)	Пограничное состояние; рекомендуется проведение теста с ходьбой (C)
PaO ₂ < 6,6 кПа (< 50 мм рт. ст.)	Кислород во время полета 2 л / мин (B)

Приложение 1. Обзорщики

Доктор A.G.Arnold, респираторный врач-консультант, госпиталь Кастл-Хилл, Северный Хамберсайд; R.Barnes, исполнительный директор трастовой компании муковисцидоза; A.Bradley, исполнительный директор Национальной компании астмы; Комитет по стандартам медицинской помощи BTS; доктор M.Britton, председатель Британского фонда легких и легкого дыхания; доктор J.Coakley, председатель Общества интенсивной терапии; доктор C.Davidson, Группа механической вентиляции на дому, Великобритания; доктор R.J.O.Davies, председатель Рабочей группы по заболеваниям плевры BTS; доктор D.J.C.Flower, врач-консультант по профессиональной патологии авиакомпании British Airways; доктор S.A.Goodwin, Медицинская служба аэропорта Харли, Суррей; профессор D.Peira Gray, президент Королевского колледжа врачей общей практики; доктор B.Higgins, председатель Комитета по стандартам медицинской помощи БТС; доктор S.Hill, Ассоциация респираторной технологии и физиологии (ARTP) госпиталя Королевы Елизаветы, Бирмингем; доктор D.Holland, консультант-анестезиолог, госпиталь Саутмид, Бристоль, советник по неотложной помощи и медицинский директор Службы неотложной помощи в воздухе и экстренной репатриации (CEGA), Чичестер, Западный Суссекс; G.Pasvol, профессор инфекционной и тропической медицины и консультант по инфекционным болезням медицинского факультета Колледжа Империял, госпиталь Норвик Парк; профессор D.Price, врач общей практики группы Airways Group; профессор S.G.Spiro, Группа респираторной медицины королевского колледжа врачей, Лондон; доктор H.Swanton, президент Британского Кардиологического общества; M.Winter, медицинский центр Sunrise Medical, Ридинг, Беркшир.

Приложение 3.

Национальные консультативные центры, имеющие декомпрессионные камеры

1. RAF центр авиационной медицины, RAF Henlow, Hitchin, Bedfordshire SG 16 6DN. Тел. 01462 851 515.
2. Центр Qinetiq по изучению человека, Building A50, Cody Technical Park, Farnborough, Hampshire GU14 0LX. Тел. 01252 396 498 (справочная служба), 01252 393 937 (декомпрессионная камера).
3. HMS Sultan, Military Road, Gosport, Hampshire PO12 3BY. Тел. 02392 542 934.

Приложение 4.

Крупные населенные пункты, расположенные на высоте более 2 438 м (8 000 футов)

Это неполный список, и пассажирам при подозрении, что их пункт назначения находится на большой высоте над уровнем моря, рекомендуется проконсультироваться у представителя авиакомпании.

Бангда (15 548 футов), Тибет;
Бенгдаг (14 100 футов), Китай;

Богота (8 355 футов), Колумбия;
Ла Пас (13 310 футов), Боливия;

Лхаса (14 315 футов), Тибет;
Квито (9 222 футов), Эквадор;

Теллурид (9 086 футов), США.

Приложение 2. Ступенчатая схема для рекомендаций

Критерии ступеней рекомендаций в соответствии со статьями Petrie et al., опубликованной под эгидой Шотландского межколлегияльного сообщества по клиническим рекомендациям [102]

Уровень	Вид доказательности (на основании АНСРР [103])
Ia	Доказательства получены при мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований
Ib	Доказательства получены, по меньшей мере, из 1 рандомизированного контролируемого исследования
IIa	Доказательства получены, по меньшей мере, из 1 хорошо построенного контролируемого исследования без рандомизации
IIb	Доказательства получены из хорошо построенного экспериментального исследования другого типа
III	Доказательства получены из хорошо построенных неэкспериментальных описательных исследований, корреляционных исследований и исследований "случай-контроль"
IV	Доказательства получены из сообщений экспертных комитетов и / или клинического опыта авторитетных ученых
Степень	Тип рекомендаций (на основании АНСРР [103])
A (уровни Ia, Ib)	Требуется, как минимум, 1 рандомизированное контролируемое исследование по данным литературы, хорошего качества и согласованности, положенного в основу специфических рекомендаций
B (уровни IIa, IIb, III)	Требуется хорошо проведенных клинических исследований, но рандомизированные клинические исследования по теме рекомендаций отсутствуют
C (уровень IV)	Требуется доказательств, полученных из сообщений экспертных комитетов и / или клинического опыта авторитетных ученых. Означает отсутствие непосредственных исследований хорошего качества

Приложение 5. Форма MEDIF

Британские авиалинии	Рекомендации по обращению с пассажирами-инвалидами Ответьте на все вопросы. Поставьте крестик в графах "Да" или "Нет". При заполнении формы используйте печатные буквы	Часть 1 Заполняется агентом офиса продажи билетов																								
A	Имя, инициалы																									
B	Предполагаемая поездка (авиакомпания(и), число перелетов, классы, даты, сектор самолета, бронирование)	Переезд с одного рейса на другой часто требует длительного времени																								
C	Причина инвалидности	Требуется ли медицинское разрешение? Нет ☐ Да ☐																								
D	Потребуется ли носилки в самолете? (все носилочные пассажиры должны иметь сопровождающих)	Нет ☐ Да ☐ Другие потребности																								
E	Предполагаемое сопровождение (имя, пол, возраст, профессиональная квалификация, сектор самолета, если отличается от сектора сопровождаемого пассажира). Если сопровождающий — непрофессионал, он относится к категории "попутчик"	Для слепых и / или глухих в сопровождении обученной собаки																								
F	Требуется ли инвалидная коляска? Нет ☐ Да ☐ Категория инвалидной коляски Категории: может передвигаться по ступенькам; не может передвигаться по ступенькам; неподвижная	<table border="1"> <tr> <td>Собственная</td> <td>Складная</td> <td>С мотором</td> <td>Вид батарей (жидкие)</td> </tr> <tr> <td>Нет ☐ Да ☐</td> <td>Нет ☐ Да ☐</td> <td>Нет ☐ Да ☐</td> <td>Нет ☐ Да ☐</td> </tr> </table> Использование инвалидной коляски с жидкими батареями ограничено	Собственная	Складная	С мотором	Вид батарей (жидкие)	Нет ☐ Да ☐	Нет ☐ Да ☐	Нет ☐ Да ☐	Нет ☐ Да ☐																
Собственная	Складная	С мотором	Вид батарей (жидкие)																							
Нет ☐ Да ☐	Нет ☐ Да ☐	Нет ☐ Да ☐	Нет ☐ Да ☐																							
G	Потребуется ли неотложная помощь? Нет ☐ Да ☐ Если да, укажите контактные данные службы неотложной помощи Если да, укажите адрес места назначения	Другие потребности																								
H	Требуется ли другие согласования с наземными службами? Нет ☐ Да ☐ Если да, укажите ниже: а) разрешение авиакомпании или другой организации; б) кто оплачивает стоимость услуг; в) контактный адрес / телефон, если необходимо, или место прибытия лиц для встречи пассажира.	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Разрешение на доставку в аэропорт отправления</td> <td>Нет ☐ Да ☐</td> <td>Поясните</td> <td> </td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Разрешение на медицинские мероприятия в пунктах пересадки</td> <td>Нет ☐ Да ☐</td> <td>Поясните</td> <td> </td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Разрешение на встречу в аэропорту назначения</td> <td>Нет ☐ Да ☐</td> <td>Поясните</td> <td> </td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Другие потребности или сопутствующая информация</td> <td>Нет ☐ Да ☐</td> <td>Поясните</td> <td> </td> </tr> </table>	1	Разрешение на доставку в аэропорт отправления	Нет ☐ Да ☐	Поясните		2	Разрешение на медицинские мероприятия в пунктах пересадки	Нет ☐ Да ☐	Поясните		3	Разрешение на встречу в аэропорту назначения	Нет ☐ Да ☐	Поясните		4	Другие потребности или сопутствующая информация	Нет ☐ Да ☐	Поясните					
1	Разрешение на доставку в аэропорт отправления	Нет ☐ Да ☐	Поясните																							
2	Разрешение на медицинские мероприятия в пунктах пересадки	Нет ☐ Да ☐	Поясните																							
3	Разрешение на встречу в аэропорту назначения	Нет ☐ Да ☐	Поясните																							
4	Другие потребности или сопутствующая информация	Нет ☐ Да ☐	Поясните																							
K	Необходимы разрешения на: особое питание, специальное кресло, условия для отдыха ног, дополнительное кресло, специальное оборудование и т. д. во время полета. (См. Примечание* в конце Части 2 на обратной стороне листа)	Нет ☐ Да ☐ Если да, опишите каждый пункт: а) требуемый сектор самолета; б) кто оплачивает стоимость услуг. Для обеспечения специальным оборудованием, например кислородом и т. п., необходимо заполнить Часть 2 на обратной стороне листа.																								
L	Имеет ли пассажир "Медицинскую карту часто путешествующего пациента" (МКЧПП), действительную для данной поездки? Нет ☐ Да ☐ Если да, укажите ниже данные карты для бронирования Вашего заказа. Если нет, в Части 2 на обратной стороне листа необходимо указать дополнительные сведения для авиакомпании и присутствия врача во время полета.	<table border="1"> <tr> <td>МКЧПП</td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td>Номер МКЧПП</td> <td>(кем выдана)</td> <td>(действительна до)</td> <td>(пол)</td> <td>(возраст)</td> <td>(инвалидность)</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td colspan="3"> </td> </tr> <tr> <td>(продолжительность инвалидности)</td> <td colspan="5">(ограничения)</td> </tr> </table>	МКЧПП						Номер МКЧПП	(кем выдана)	(действительна до)	(пол)	(возраст)	(инвалидность)							(продолжительность инвалидности)	(ограничения)				
МКЧПП																										
Номер МКЧПП	(кем выдана)	(действительна до)	(пол)	(возраст)	(инвалидность)																					
(продолжительность инвалидности)	(ограничения)																									
Пассажирская декларация Я подтверждаю _____ (фамилия указанного врача) Заполняя Часть 2, как указано на обратной стороне, я согласен с ознакомлением указанного врача с данной конфиденциальной информацией и согласен оплатить его помощь. Дата _____ Подпись пассажира либо агента авиакомпании _____																										

Часть 2

Лист медицинской информации

КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

Вернуть этот лист в Центр общественных связей Британских авиалиний, блок медицинского сопровождения пассажиров службы здравоохранения, Waterside, P.O. box 365, Harmondsworth UB7 OGB		Этот бланк предназначен для сбора конфиденциальной медицинской информации с целью удовлетворения особых потребностей пассажиров. Заполняется сопровождающим врачом в случаях, когда: • соответствие состояния пассажира условиям перелета вызывает сомнение за счет настоящего заболевания, госпитализации, травмы, хирургической операции либо нестабильного состояния; • необходимы особые условия, такие как дополнительный кислород, носилки, разрешение на перевоз отсутствующего медицинского оборудования		Служба здоровья Британских авиалиний Круглосуточный телефон: 0208 738 5444, факс: 0208 738 9644	
Код 01	Имя, инициалы и пол пациента				Возраст
02	Сопровождающий врач: фамилия, адрес				
	Контактный телефон:	рабочий	домашний		
03	Медицинские данные: Подробный диагноз (включая жизненно важные показатели)				
	Дата появления первых симптомов		Дата установления диагноза / травмы	Дата операции	
04	Прогноз для полета				
05	Является ли болезнь контагиозной и передаваемой при контакте?	Нет ☐	Да ☐	Поясните	
06	Может ли физическое и / или душевное состояние пациента оказать негативное влияние на других пассажиров?	Нет ☐	Да ☐	Поясните	
07	Может ли пациент пользоваться обычным пассажирским креслом с вертикальной спинкой?	Нет ☐		Да ☐	
08	Может ли пациент обслуживать себя без посторонней помощи, находясь на борту самолета (включая прием пищи, посещение туалета и т. д.)?	Нет ☐	Да ☐	Если нет, какой вид помощи потребуется?	
09	При необходимости сопровождения подойдет ли Вам сопровождающий, указанный в графе E части 1?	Нет ☐	Да ☐	Если нет, какое сопровождение Вам необходимо?	
10	Нуждается ли пассажир в оборудовании для ингаляций кислорода** во время полета? (Если да, укажите скорость потока — 2 или 4 л / мин). Рекомендации: дополнительный кислород обычно не требуется за исключением лиц с одышкой, возникающей после ходьбы на 50 м (стоимость 100 фунтов стерлингов за 1 перелет)	Нет ☐	Да ☐	л / мин ☐	Постоянный режим ☐ Интермиттирующий режим ☐
11	Нуждается ли пациент в других медикаментах*, кроме тех, которые он может принимать самостоятельно, и / или в специальной аппаратуре, такой как респиратор и т. п.**	а) во время пребывания в аэропорту			
		Нет ☐	Да ☐	Поясните	
12		б) на борту самолета			
		Нет ☐	Да ☐	Поясните	
13	Нуждается ли пациент в госпитализации? (Если да, укажите путь решения этого вопроса, если проблема не решена, напишите "Ничего не предпринято")	а) во время длительной остановки в промежуточных пунктах			
		Нет ☐	Да ☐	Предпринятые действия	
14		б) по прибытии в пункт назначения			
		Нет ☐	Да ☐	Предпринятые действия	
15	Другая информация, необходимая для обеспечения комфортабельного перелета Вашего пациента	Нет ☐	Если есть, поясните**		
16	Другие разрешения, полученные сопровождающим врачом				
Примечание: * — Стюарды не уполномочены оказывать особые виды помощи отдельным пассажирам в ущерб обслуживанию других. Кроме того, они обучены только оказанию первой медицинской помощи и не имеют права назначать лекарственные препараты как таблетированные, так и в инъекциях.					
Важно! Плата за все услуги, оговоренные выше, и за предоставление авиакомпании специального оборудования (**) должна осуществляться заинтересованным в них пассажиром.					
Дата		Место		Подпись сопровождающего врача	

Приложение 6.

Таблица перевода футов в метры

Футы	Метры	Футы	Метры
1 000	305	26 000	7 925
2 000	610	27 000	8 230
3 000	914	28 000	8 534
4 000	1 219	29 000	8 839
5 000	1 525	30 000	9 144
6 000	1 829	31 000	9 449
7 000	2 134	32 000	9 754
8 000	2 438	33 000	10 058
9 000	2 743	34 000	10 363
10 000	3 048	35 000	10 668
11 000	3 353	36 000	10 973
12 000	3 658	37 000	11 278
13 000	3 962	38 000	11 582
14 000	4 267	39 000	11 887
15 000	4 572	40 000	12 192
16 000	4 879	41 000	12 497
17 000	5 182	42 000	12 802
18 000	5 486	43 000	13 107
19 000	5 791	44 000	13 411
20 000	6 096	45 000	13 716
21 000	6 401	46 000	14 021
22 000	6 706	47 000	14 326
23 000	7 010	48 000	14 630
24 000	7 315	49 000	14 935
25 000	7 620	50 000	15 240

Приложение 7.

Алгоритм перевода сатурации в кПа и мм рт. ст.

SaO ₂ (%)	PaO ₂ (кПа)	PaO ₂ (мм рт. ст.)
97	12,7–14,0	95–105
94	9,3–10,0	70–75
92	8,9–9,7	67–73
90	7,7–8,3	58–62
87	6,9–7,7	52–58
84	6,1–6,9	46–52
Рекомендуемые предельные показатели для назначения дополнительного кислорода во время полета		
82–84	< 6,6	< 50

Приложение 8.

Примеры расчетов для прогнозирования гипоксемии

- Расчет PaO₂ в высотных условиях (PaO₂ Alt) по PaO₂ на уровне моря (PaO₂ ground) [26]:

$$PaO_2 \text{ Alt (мм рт. ст.)} = 0,410 \times PaO_2 \text{ ground (мм рт. ст.)} + 17,652.$$
- Расчет PaO₂ Alt по PaO₂ ground с учетом ОФВ₁, л [26]:

$$PaO_2 \text{ Alt (мм рт. ст.)} = 0,519 \times PaO_2 \text{ ground (мм рт. ст.)} + 11,855 \times ОФВ_1 (\text{л}) - 1,760.$$
- Расчет PaO₂ Alt по PaO₂ ground с учетом ОФВ₁ %долж. [26]:

$$PaO_2 \text{ Alt (мм рт. ст.)} = 0,453 \times PaO_2 \text{ ground (мм рт. ст.)} + 0,386 \times ОФВ_1 (\% \text{долж.}) + 2,44.$$
- Расчет PaO₂ Alt по PaO₂ ground с учетом высоты полета или пункта назначения [27]:

$$PaO_2 \text{ Alt} = 22,8 (2,74 \times \text{высота в тыс. футов}) + 0,68 \times PaO_2 \text{ ground (мм рт. ст.)}.$$

Примечания

- Тысячи футов должны вводиться как футы, деленные на 1 000: 8 000 футов будут представлены в уравнении как 8,0, а не 8 000.
- Во всех расчетах используются мм рт. ст.: 1 кПа = 7,5 мм рт. ст.

Литература

- Iglesias R., Cortes M.D.C.G., Almanza C. Facing air passengers' medical problems while on board. Aerospace Med. 1974; 45: 204–206.
- <http://www.medaire.com>. February 2001.
- Coker R.K., Partridge M.R. Assessing the risk for hypoxia in flight: the need for more rational guidelines. Eur. Respir. J. 2000; 15: 128–130.
- COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1997; 52 (suppl. 5): S1–28.
- Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur. Respir. J. 1995; 8: 1398–1420.
- Royal College of Physicians. Domiciliary oxygen prescribing services. Clinical guidelines and advice for prescribers. London: Royal College of Physicians, 1999.
- American Thoracic Society. ATS statement: standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: S77–120.
- Lien D., Turner M.D. Recommendations for patients with chronic respiratory disease considering air travel: a statement from the Canadian Thoracic Society. Can. Respir. J. 1998; 5: 95–100.
- Ernsting J., Nicholson A.N., Rainford D.J. Aviation medicine. 3rd ed. Oxford: Butterworth Heinmann, 1999.

10. Aerospace Medical Association. Medical guidelines for air travel. *Aviat. Space Environ. Med.* 1996; 67 (10 suppl.): B1–16.
11. Aerospace Medical Association. Medical oxygen and air travel. *Aviat. Space Environ. Med.* 2000; 71: 827–831.
12. Aerospace Medical Association. Inflight medical emergencies. *Aviat. Space Environ. Med.* 2000; 71: 832–838.
13. Air Transport Medicine Committee, Aerospace Medical Association. Medical guidelines for airline travel. Virginia: Aerospace Medical Association, 1997.
14. World Health Organisation. TB and air travel: guidelines for prevention and control. Geneva: WHO, 1998.
15. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: Code of Practice 2000. *Thorax* 2000; 55: 887–901.
16. Code of Federal Regulations. Title 14, part 25.841. Washington: US Government Printing Office, 1986.
17. Cottrell J.J. Altitude exposures during aircraft flight. *Chest* 1988; 92: 81–84.
18. Air Navigation Order. Schedule K, 1995.
19. Lieberman J., Lucas R., Moss A. *et al.* Airline travel for children with chronic pulmonary disease. *Pediatrics* 1976; 57: 408–410.
20. Nunn J.F. Applied respiratory physiology. 3rd ed. London: Butterworths, 1987: 312.
21. Butland R.J., Pang J., Gross E.R. *et al.* Two, six, and 12 minute walking tests in respiratory disease. *Br. Med. J. Clin. Res. Ed.* 1982; 284: 1607–1608.
22. McGavin C.R., Gupta S.P., McHardy G.J. Twelve minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br. Med. J.* 1976; 1: 822–823.
23. Revill S.M., Morgan M.D., Singh S.J. *et al.* The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 213–222.
24. Apte N.M., Karnad D.R. Altitude hypoxaemia and the arterial-to-alveolar oxygen ratio. *Ann. Intern. Med.* 1990; 112: 547–548.
25. Dillard T.A., Rosenberg A.P., Berg B.W. Hypoxaemia during altitude exposure. A meta-analysis of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1993; 103: 422–425.
26. Dillard T.A., Berg B.W., Rajagopal K.R. *et al.* Hypoxaemia during air travel in patients with COPD. *Ann. Intern. Med.* 1989; 111: 362–367.
27. Gong H., Tashkin D.P., Lee E.Y. *et al.* Hypoxia-altitude simulation test. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130: 980–986.
28. Henry J.N., Krenis L.J., Cutting R.T. Hypoxaemia during aeromedical evacuation. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1973; 136: 49–53.
29. Dillard T.A., Moores L.K., Bilello K.L. *et al.* The preflight evaluation. A comparison of the hypoxia inhalation test with hypobaric exposure. *Chest* 1995; 107: 352–357.
30. Cramer D., Ward S., Geddes D. Assessment of oxygen supplementation during air travel. *Thorax* 1996; 51: 202–203.
31. Vohra K.P., Klocke R.A. Detection and correction of hypoxemia associated with air travel. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1215–1219.
32. Lanteri C.J., Sly P.D. Changes in respiratory mechanics with age. *J Appl Physiol* 1993; 74: 369–378.
33. Greenough A. Neonatal pulmonary physiology. In: Rennie J.M., Robertson N.R.C., eds. Textbook of neonatology. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999: 455–481.
34. Letsky E.A. Anaemia in the newborn. In: Rennie J.M., Robertson N.R.C., eds. Textbook of neonatology. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999: 806–833.
35. Church N.R., Anas N.G., Hall C.B. *et al.* Respiratory syncytial virus-related apnea in infants. Demographics and outcome. *Am. J. Dis. Child.* 1984; 138: 247–250.
36. Bruhn F.W., Mokrohisky S.T., McIntosh K. Apnea associated with respiratory syncytial virus infection in young infants. *J. Pediatr.* 1977; 3: 382–386.
37. Buchdahl R.M., Babiker A., Bush A. *et al.* Predicting hypoxaemia during flights in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56: 877–879.
38. Donaldson E., Pearn J. First aid in the air. *Aust. NZ J. Surg.* 1996; 66: 431–434.
39. Cottrell J.J., Callaghan J.T., Kohn G.M. *et al.* In-flight medical emergencies. One year of experience with the enhanced medical kit. *J.A.M.A.* 1989; 262: 1653–1656.
40. Poundstone W. Air travel and supplementary oxygen: friendly skies for respiratory patients? *Respir. Ther.* 1983; 13: 79–82.
41. Cates C.J. Holding chambers versus nebulisers for beta agonist treatment of acute asthma. (Cochrane Review). In: Cochrane Library. Issue 3. Oxford: Update Software, 1999.
42. Bonnet D., Marotel C., Miltgen J. *et al.* Travel and chronic respiratory insufficiency. *Medecine Tropicale* 1997; 57: 465–467.
43. Harinck E., Hutter P.A., Hoornijde T.M. *et al.* Air travel and adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 1996; 93: 272–276.
44. Dillard T.A., Beninati W.A., Berg B.W. Air travel in patients with chronic obstructive airways disease. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151: 1793–1795.
45. Christensen C.C., Ryg M., Refvem O.K. *et al.* Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2438 m (8000 ft) altitude. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 635–639.
46. Zaugg M., Kaplan V., Widemer U. *et al.* Fatal air embolism in an airplane passenger with a giant intrapulmonary bronchogenic cyst. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1686–1689.
47. Domiciliary Oxygen Prescribing Services. Clinical guidelines and advice for prescribers. London: Royal College of Physicians, 1999.
48. Schwartz J.S., Bencowitz H.Z., Moser K.M. Air travel hypoxaemia with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1984; 100: 473–477.
49. Gong H.Jr. Air travel and oxygen therapy in cardiopulmonary patients. *Chest* 1992; 101: 1104–1113.
50. Graham W.G.B., Houston C.S. Short-term adaptation to moderate altitude. Patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J.A.M.A.* 1978; 240: 1491–1494.
51. Berg B.W., Dillard T.A., Derderian S.S. *et al.* Haemodynamic effects of altitude exposure and oxygen administration in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1993; 94: 407–412.
52. Oades P.J., Buchdahl R.M., Bush A. Prediction of hypoxaemia at high altitude in children with cystic fibrosis. *Br. Med. J.* 1994; 308: 15–18.
53. Driver C.R., Valway S.E., Morgan W.M. *et al.* Transmission of Mycobacterium tuberculosis associated with air travel. *J.A.M.A.* 1994; 272: 1031–1035.
54. McFarland J.W., Hickman C., Osterholm M.T. *et al.* Exposure to Mycobacterium tuberculosis during air travel. *Lancet* 1993; 342: 112–113.

55. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Exposure of passengers and flight crew to Mycobacterium tuberculosis on commercial aircraft, 1992–1995. *MMWR* 1995; 44: 137–140.
56. Miller M.A., Valway S., Onorato I.M. Tuberculosis risk after exposure on airplanes. *Tuberc. Lung Dis.* 1996; 77: 414–419.
57. Kenyon T.A., Valway S.E., Ihle W.W. et al. Transmission of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis during a long airplane flight. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 933–938.
58. Moore M., Fleming K.S., Sands L. A passenger with pulmonary/laryngeal tuberculosis: no evidence of transmission on two short flights. *Aviat. Space Environ. Med.* 1996; 67: 1097–1100.
59. World Health Organisation. Tuberculosis and air travel: guidelines for prevention and control. Report WHO/TB/98.256. Geneva: WHO, 1998.
60. Moser M.R., Bender T.R., Margolis H.S. et al. An outbreak of influenza aboard a commercial airliner. *Am. J. Epidemiol.* 1979; 110: 1–6.
61. Amler R.W., Bloch A.B., Orenstein W.A. et al. Imported measles in the United States. *J.A.M.A.* 1982; 248: 2129–2133.
62. CDC. Epidemiological notes and reports. Interstate importation of measles following transmission in an airport, California, Washington 1982. *MMWR* 1983; 32: 210–216.
63. Richards P.R. The effects of air travel on passengers with cardiovascular and respiratory diseases. *Practitioner* 1973; 210: 2320–2341.
64. Noble J.S., Davidson J.A. Cor pulmonale presenting in a patient with congenital kyphoscoliosis following intercontinental air travel. *Anaesthesia* 1999; 54: 361–363.
65. Toff N.J. Hazards of air travel for the obese. *Miss Pickwick and the Boeing 747. J. R. Coll. Physicians Lond.* 1993; 27: 375–376.
66. Reite M., Jackson D., Cahoon R.L. et al. Sleep physiology at high altitude. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1975; 38: 463–471.
67. Weil J.V., Kryger M.H., Scoggin C.H. Sleep and breathing at high altitude. In: Guilleminault C., Dement W.C., eds. *Sleep apnea syndromes*. New York: Alan R Liss, 1978: 119–136.
68. Powles A.C.P., Sutton J.R. Sleep at altitude. In: *Seminars in respiratory medicine. Man at altitude. Volume 5*. New York: Thieme-Stratton, 1983: 175–180.
69. Hackett P.H., Roach R.C., Harrison G.L. et al. Respiratory stimulants and sleep periodic breathing at high altitude. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 896–898.
70. Nicholson A.N., Smith P.A., Stone B.M. et al. Altitude insomnia: studies during an expedition to the Himalayas. *Sleep* 1988; 11: 354–361.
71. Normand H., Barragan M., Benoit O. et al. Period breathing and O₂ saturation in relation to sleep stages at high altitude. *Aviat. Space Environ. Med.* 1990; 61: 229–235.
72. Massard G., Thomas P., Wihlm J.M. Minimally invasive management for first and recurrent pneumothorax. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 66: 592–599.
73. Delaunois L., el Khawand C. Medical thoracoscopy in the management of pneumothorax. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1998; 53: 148–150.
74. Almind M., Lange P., Viskum K. Spontaneous pneumothorax: comparison of simple drainage, talc pleurodesis and tetracycline pleurodesis. *Thorax* 1989; 44: 627–630.
75. Liu H.P., Lin P.G., Hsieh M.G. et al. Thoracoscopic surgery as a routine procedure for spontaneous pneumothorax. Results from 82 patients. *Chest* 1995; 107: 559–562.
76. Olsen P.S., Andersen H.O. Long term results after tetracycline pleurodesis in spontaneous pneumothorax. *Ann. Thorac. Surg.* 1992; 53: 1015–1017.
77. Alfageme I., Moreno L., Huertas C. et al. Spontaneous pneumothorax. Long term results with tetracycline pleurodesis. *Chest* 1994; 106: 347–350.
78. Sadikot R.T., Greene T., Meadows K. et al. Recurrence of primary spontaneous pneumothorax. *Thorax* 1997; 52: 805–809.
79. Lippert H.L., Lund O., Blegvade S. et al. Independent risk factors for cumulative recurrence rate after first spontaneous pneumothorax. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 324–331.
80. Athanassiadi K., Kalavrouziotis G., Loutsidis A. et al. Surgical treatment of spontaneous pneumothorax: 10 year experience. *World J. Surg.* 1998; 22: 803–806.
81. Janssen J.P., Schramel F.M., Sutedja T.J. et al. Video thorascopic appearance of first and recurrent pneumothorax. *Chest* 1995; 108: 330–334.
82. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Suspected acute pulmonary embolism: a practical approach. *Thorax* 1997; 52 (suppl. 4): S1–4.
83. Cruickshank J.M., Gorlin R., Jennett B. Air travel and thrombotic episodes: the economy class syndrome. *Lancet* 1988; ii: 497–498.
84. Paganin F., Laurent Y., Gauzers B.A. et al. Pulmonary embolism on non-stop flights between France and Reunion Island. *Lancet* 1996; 347: 1195–1196.
85. Symington I.S., Stack B.H.R. Pulmonary thromboembolism after travel. *Br. J. Dis. Chest* 1997; 71: 138–140.
86. Ledermann J.A., Keshavarzian A. Acute pulmonary embolism following air travel. *Postgrad. Med. J.* 1983; 59: 104–105.
87. Sahiar F., Mohler S.R. Economy class syndrome. *Aviat. Space Environ. Med.* 1994; 65: 957–960.
88. Milne R. Venous thromboembolism and travel: is there an association? *J. R. Coll. Physicians Lond.* 1992; 26: 47–49.
89. Mercer A., Brown J.D. Venous thromboembolism associated with air travel. A report of 33 patients. *Aviat. Space Environ. Med.* 1998; 69: 154–157.
90. Ferrari E., Chevalier T., Chapelier A. et al. Travel as a risk factor for venous thromboembolic disease: a case control study. *Chest* 1999; 115: 440–444.
91. House of Lords Select Committee on Science and Technology. Deep vein thrombosis, seating and stress. In: *Air travel and health. Report of House of Lords Select Committee on Science and Technology*, 2000: 44–50.
92. Forbes C.D., Johnston R.V. Venous and arterial thrombosis in airline passengers. *J. R. Soc. Med.* 1998; 91: 565–566.
93. Eklof B., Kistner R.L., Masuda E.M. et al. Venous thromboembolism in association with prolonged air travel. *Dermatol. Surg.* 1996; 22: 637–641.
94. Hyers T.M. Venous thromboembolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1–14.
95. 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.
96. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein

- thrombosis with low dose aspirin: pulmonary prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000; 355: 1295–1302.
97. *Vacanti J.J.* Post-spinal headache and air travel. *Anaesthesiology* 1972; 37: 358–359.
98. *Berg B.W., Dillard T.A., Rajagopal K.R. et al.* Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1992; 101: 638–641.
99. *Byrne N.J.* Comparison of airline oxygen systems. *Aviat. Space Environ. Med.* 1995; 66: 780–783.
100. *Smeets F.* Travel for technology dependent patients with respiratory disease. *Thorax* 1994; 49: 77–81.
101. *Stoller J.K., Hoisington E., Auger G.* A comparative analysis of arranging in-flight oxygen aboard commercial air carriers. *Chest* 1999; 115: 991–995.
102. *Petrie G.J., Barnwell E., Grimshaw J.*, on behalf of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Clinical guidelines: criteria for appraisal for national use. Edinburgh: Royal College of Physicians, 1995.
103. Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). Clinical practice guideline 92–0032. Rockville, Maryland: Agency for Healthcare Policy and Research Publications, 1992.
104. Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). Clinical practice guideline 92–0032. Rockville, Maryland: Agency for Healthcare Policy and Research Publications, 1992.

Поступила 24.06.05

УДК 616.24-084+613.693

А.А.Приймак

Размышления о туберкулезе

ФППОВ ММА им И.М.Сеченова, Москва

А.А.Priymak

Thoughts of tuberculosis

Наметившиеся сдвиги в борьбе с туберкулезом определяются в России государственным подходом, заложенным в Федеральном законе "О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации" (2001), в положениях реально финансируемой Федеральной программы "Неотложных мер борьбы с туберкулезом в России на 1998–2002 гг.", продленной до 2006 г., в Постановлении Правительства и Приказе Минздрава РФ № 109 "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации" (2003). Тем более важно оценить динамику эпидемиологического состояния в России и выявить напряженные точки проблемы.

В последнее время появились разные формулировки ситуации с туберкулезом в нашей стране: "некоторая стабилизация отдельных показателей распространенности туберкулеза", "управляемая напряженная эпидситуация", "оптимизация эпидемиологии туберкулеза", "напряженная, но не критическая ситуация". Туберкулез стали называть "оптимистической трагедией". В чем-то этому способствуют отдельно взятые показатели статистики: в мире на Россию приходится только 0,7 % больных впервые выявленным туберкулезом и 1–1,2 % умерших от туберкулеза. При этом мы забываем о различных подходах к самому предмету разговора — что такое туберкулез? — и о возможностях сравнения показателей статистики разных стран. Кроме того, менталитет граждан России, в т. ч. фтизиатров, руководства различных уровней остаются иногда на уровне понятий "социалистического реализма", когда берется за основу что-либо (в данном случае эпидемиология туберкулеза), и выводы не опираются на теорию и практику системного анализа проблемы и оптимизируют будущее. Так, в 2002 г. экс-министр здравоохранения РФ заявил "о наступлении перелома в борьбе с туберкулезом", при том, что "в Европе рост заболевания туберкулезом продолжается". Эхо заявления прозвучало в Думе, газетах, медицинских источниках.

Достигнуть действительно положительных результатов можно реально двумя путями — резким улучшением работы фтизиатров, врачей общей лечебной сети, что объективно затруднено состоянием медико-технической, кадровой базы фтизиатрической службы, а главное тем, что туберкулез является следствием уровня жизни населения и маркером состояния общества. Альтернативным результатом

оптимистических заявлений может быть директивное изменение государственной статистики с уменьшением количества пациентов, нуждающихся в помощи фтизиатра. Это с успехом достигнуто изданием приказа МЗ РФ № 109, в котором наряду с очевидными положительными аспектами заложена мина замедленного действия — возможность перевода значительных контингентов из групп риска в общую лечебную сеть, не всегда готовую к этому и перегруженную "своими" проблемами. Все мы — законопослушные граждане, и выполнение приказа МЗ РФ № 109 обязательно для медицинских работников, также как и проведение анализа новой ситуации, и, что не менее важно, обучение туберкулезу врачей общей сети.

За 5-летие достоверно не уменьшилось количество пациентов, состоящих на диспансерном учете в противотуберкулезных учреждениях (> 2 млн 300 тыс. в 2003 г.). Из них около 500 тыс. с неактивным или активным туберкулезом, более 250 тыс. контактирующих с больными (из них около 100 тыс. детей), около 800 тыс. детей из групп риска, инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ), и около 800 тыс. с посттуберкулезными изменениями. Более 30 тыс. человек умерли от туберкулеза.

Эпидемиологическая ситуация оценивается, как правило, по показателям заболеваемости, болезненности, смертности. В настоящее время этого недостаточно, ввиду дефектов активного раннего выявления туберкулеза, управляемости показателей распространенности и ретроспективности показателей смертности.

В 2003 г. впервые выявлено в России более 120 тыс. больных туберкулезом. Активное выявление туберкулеза у взрослых составило 55,0 %, у подростков — 61,0 %. Наиболее отработано активное выявление методом туберкулинодиагностики у детей (76,0 %). Подтверждением этого является стабильность показателей впервые выявленных детей, контингентов. Тем не менее риск инфицирования, достигающий 1–2 %, свидетельствует о проблемах детского туберкулеза.

Охват взрослых и подростков флюорографическими осмотрами в 2003 г. составил 59,0 % (в 1985 — 75,4 %) и так же, как удельный вес больных туберкулезом, выявленных при проверочных осмотрах (53,0 %), остается на уровне 1989–1990 гг. Выявляемость изменений при флюорографических осмотров реально составляет 35–45,0 % за счет дефектов флю-

орографической пленки, пропуска патологии при чтении и недообследования больных. Выявление же по обращению приводит к далеко зашедшим формам туберкулеза, и, как следствие, каждый 5-й больной умирает в течение года после выявления.

Флюорография — наша боль и, в значительной мере, ятрогенная проблема. Открытая травля флюорографии в 1976–1980 гг. при попустительстве чиновников Минздрава и территорий, с участием ВОЗовских специалистов, требовавших замены флюорографии на прямую микроскопию МБТ, привели к развалу уникальной российской структуры, уничтожению хорошо зарекомендовавших себя картотек, снижению ответственности медицинских и административных работников за профосмотры. Печальный опыт Томской и Ивановской областей подтверждает это.

В настоящее время Россия располагает почти 6 тыс. флюорографов, включая 600 цифровых аппаратов и 700 передвижных установок. Рекомендация активно и полностью переходить на цифровые аппараты, несмотря на их несомненное преимущество, в настоящее время нереальна. Нужно > 600 млн долл. для закупки аппаратуры и внедрения сплошной компьютеризации и мониторинга активного выявления туберкулеза.

Нельзя забывать и об особенностях России, ее расстояниях, дорогах (иногда по 300–500 км только по "зимнику" или воде), малой населенности территорий Севера, Сибири, Дальнего Востока (только в Тверской обл. около 10 тыс. деревень с 2–3 старушками в каждой). Пленочная стационарная и передвижная флюорография при правильной организации ее работы еще долгое время должна служить медицине.

Мы проанализировали на репрезентативном материале, что происходит с туберкулезом при плохой организации выявления. В 2000 г. в контингентах групп учета фиброзно-кавернозный туберкулез легких составлял 2,0 % (казалось бы, немного, но это — 36 тыс. чел. в абсолютных показателях); при активном выявлении — 0,8 %, а при выявлении по обращению увеличился до 3,2 %; казеозная пневмония — 1,5; 0,2 и 2,9 % соответственно; а очаговый туберкулез — 16,6; 23,4 и 8,2 %. Иными словами, при активном выявлении и своевременных флюороосмотрах фиброзно-кавернозный туберкулез находили в 5 раз реже, казеозную пневмонию — в 30 раз реже, а очаговый (легко поддающийся лечению) туберкулез — в 3 раза чаще.

Еще более яркая картина форм и локализации туберкулеза, выявленного посмертно. По сравнению с активным выявлением фиброзно-кавернозный туберкулез находили в 50 раз, а казеозную пневмонию — в 80 раз чаще.

Очевидно, что для реальной оценки эпидемиологии туберкулеза необходимо включать в анализ больных распространенными формами, фиброзно-кавернозным туберкулезом и умерших до года после

выявления. Результатом дефектов активного выявления, которые мы сами допустили, является динамика контингента больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, которая достоверно подтверждает его рост на 100,0 % за 1992–2002 гг. у впервые выявленных и увеличение дополнительно диагностированных с 7 до 25 тыс. человек в 2003 г. В итоге в течение 10 лет число больных фиброзно-кавернозным туберкулезом, учтенных статистикой, достигает 30–35 тыс. А, кроме этого, сколько неучтенных? Вопрос не риторический. Из мест заключения, где эпидпоказатели в 20–40 раз выше минздравовских, в 2003 г. были освобождены 22 тыс. больных туберкулезом и более 7 тыс. из них не были взяты на учет учреждениями системы здравоохранения. Они также, как и неопределенное, но значительное количество бомжей, мигрантов, асоциальных людей, умерших от туберкулеза и не состоящих на учете в диспансере, не получали соответствующего лечения, а эпидемические очаги, где они находились, были неизвестны санэпидслужбе, фтизиатрам, и там не проводилась соответствующая обработка, поэтому заболеваемость контактирующих была в десятки раз выше. Более чем у 3 тыс. человек диагноз туберкулез был поставлен посмертно.

Результаты активного выявления во многом зависят от количества и качества микробиологических исследований. Определение лекарственной устойчивости МБТ приобретает особую важность для правильного лечения больных. Более 10 лет мы потратили на подчас бесплодные споры с чиновниками ВОЗ и адептами этой организации в России, агрессивно настаивавших на замене флюорографии исследованием мокроты с определением МБТ прямой микроскопией по методу Циля–Нильсена.

За 2003 г. из взятых на учет 91 254 больных были активно выявлены 55 502, в т. ч. посредством флюорографии — 44 469, посева — 1 326, микроскопии мокроты — 1 941 и методом туберкулинодиагностики — 2 766. Вывод ясен — без флюорографического метода около 50,0 % больных не были бы выявлены и остались без профилактической, санитарно-эпидемиологической и лечебной помощи.

По данным *М.В.Шиловой*, на учете состоит 128 тыс. бактериовыделителей. Тем не менее организация бактериологической службы далека от совершенства. При оптимальном соотношении БК+ / CV+, равном 150–175,0 %, в России этот показатель составляет 97,0 % и не имеет явной тенденции к увеличению. Также из года в год увеличивается число умерших от туберкулеза больных, у которых не определены МБТ. В 2003 г. у 5 323 человек из 32 тыс. умерших не было подтверждено бактериовыделение.

Угрожающей проблемой фтизиатрии становится множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ. По данным ВОЗ, МЛУ > 3,0 % в территориях оценивается как "горячая точка". В России, по данным *И.Р.Дорожковой*, МЛУ составляет 5,7 %, а по данным НИИ фтизиопульмонологии ММА им И.М.Сеченова,

в 2003 г. МЛУ у впервые выявленных больных составила 6,7 %, у бактериовыделителей, состоящих на учете, на конец года — 16,2 %.

Разброс на порядок показателей МЛУ на территории России свидетельствует о недостаточном уровне микробиологических исследований и об угрожающей тенденции сползания фтизиатрии в ситуацию доантибактериального периода. Не менее актуально и выявление у 70,0 % хронических больных туберкулезом неспецифической микрофлоры с почти 90,0 % устойчивостью к антибиотикам.

Анализ реальных эпидемиологических показателей туберкулеза свидетельствует о дальнейшем ослаблении защитных свойств макроорганизма человека при усилении вирулентности и агрессивности микроорганизмов в неблагоприятных условиях окружающей среды. Это коррелирует с продолжающимся уменьшением числа жителей России (до 800 тыс. человек в год), здоровых детей в школьном возрасте (только 10–15,0 %), со средней продолжительностью жизни мужского населения, составляющей 58 лет, мизерным финансированием здравоохранения.

Чтобы не повторяться, мы отсылаем читателя к журналу "Пульмонология" (№ 4 / 2002), где анализировали последствия "срыва" иммунитета (сопротивляемости) у россиян, нарастающую угрозу показателей эпидемии туберкулеза, в т. ч. при сочетании туберкулеза с неспецифической легочной патологией, ВИЧ-инфекцией, гепатитом, наркоманией, алкоголизмом и табакокурением.

За прошедшие 3 года достоверного улучшения не наступило. Угнетение иммунитета в условиях почти 90%-ного инфицирования населения через 3–5 лет необратимо приведет к сочетанной патологии 200–300 тыс. больных с преобладанием внелегочного туберкулеза, к чему мы не готовы в организационном, кадровом и медикотехническом отношении. Что же в настоящее время может усилить противотуберкулезную службу? Важно отказаться от монополизации взглядов на туберкулез, связанных, как правило, с мнением отдельных специалистов в России и за рубежом, с экономическими и социально-политическими аспектами.

В современной фтизиатрии на наших глазах прошла пора деструктивного увлечения упрощенными до африканского уровня методами диагностики, локальными и механическими подходами к лечению, насильственному переходу к пульмонологии с глубоко небескорыстными реверансами в сторону зарубежных организаций и специалистов, подчас не первого порядка, но очень вирулентных и часто плохо понимающих особенности отечественной фтизиатрии.

Результатом монополизации является подчас директивное определение конечных результатов работы, не основанных на объективных предпосылках с последующей подгонкой под эти показатели. Например, ВОЗовские (1990–1995 гг.) критерии достижения 70,0 % выявления туберкулеза и 85,0 % из-

лечения не основывались на реалиях мировой фтизиатрии, но в 1982–1986 гг. в России были намного выше и резко уменьшились за последнее 10-летие.

Фтизиатрия — маркер государства, а Россия, по данным Всемирного экономического форума (2003), в рейтинге стран по международной конкурентоспособности занимает 65-е место среди 80 стран и только 45-е — по уровню интеграции образования, науки, практической деятельности. Одной из причин стагнации эпидемиологических показателей туберкулеза в России, на наш взгляд, являются низкое качество правовой, экономической и управленческой подготовки специалистов, мизерное финансирование, неудовлетворительная исходная медико-техническая база и недостаточный учет внешних и внутренних факторов. Иными словами, в ключевом понимании системного подхода и системного анализа мы ошибочно воспринимаем систему как просто совокупность взаимосвязанных компонентов объектов управления (в данном случае — фтизиатрии) без анализа внешних и внутренних связей, но с императивно заданными конечными результатами работы этой системы.

Очевидно, системный анализ должен проводиться в определенной последовательности и включать:

- 1) изучение своих реальных возможностей и формирование генеральной цели, конечных результатов;
- 2) исследование и прогнозирование тенденции развития объектов дальнего и ближнего окружения, имея в виду функции различных министерств, сопряженных в Федеральной программе, соотношение фтизиатрической службы и структур, ответственных за иные патологии в системе Минздрава;
- 3) исследование и прогнозирование параметров рынка поставщиков, в частности, аппаратуры, методик, медикаментов на отечественном и зарубежном уровне, а также конкуренции, положений теории и практики российской и иностранной фтизиатрии;
- 4) формулирование целей, функций и построение (развитие) структуры фтизиатрии;
- 5) на основе результатов системного анализа разработку реальной стратегии и конечных результатов фтизиатрической службы.

Анализ Федерального закона, Программы борьбы с туберкулезом позволяет предположить недостаточный анализ 2, 3, 4-го пунктов, вследствие чего цели, задачи и результаты (5-й этап) оказываются неконкретными, неадресными, бессистемными. Очевидно, инвестиции в этих случаях могут не дать намеченных результатов. Решение п. 1 может быть осуществлено при внедрении принципов "стандартов медико-технического оснащения учреждений и структур фтизиатрической службы", разработанных Российским НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ и утвержденных МЗ РФ в 1995 г. Стандартами предусмотрены критерии оценки параметров иерархического ряда учреждений фтизиатрии от фельд-

шерско-акушерского кабинета до головного регионального учреждения, включая миссию (основную цель работы), функциональные особенности, документы, на основании которых выполняются функции, кадровое, медико-техническое обеспечение, конечный результат работы.

В основу выполнения п. 1 с учетом стандартов учреждений фтизиатрии положена идея, что добиться конечных результатов в объеме, заложенном правовыми, управленческими документами для каждого иерархического уровня, можно только при обеспечении всех кадровых и медико-технических требований. При дефектах кадрового, медико-технического обеспечения достижение запланированного результата нереально.

Министерство здравоохранения, в конечном итоге, взамен создания целостной картины оценки и, главное, обеспечения кадрового и медико-технического оснащения противотуберкулезных учреждений пошло по пути разработки и внедрения стандартов по частным вопросам — лечения (протоколы лечения), диагностики, мониторинга и т. д. Половинчатые стандарты, в общем-то полезные для фтизиатрии, были уступкой ВОЗовским программам, но главное — позволяли требовать их выполнения фтизиатрами при очевидных дефектах как кадровых, так и медико-технического оснащения, т. е. заведомо недостижимых конечных результатов. Пример — 10-летняя стагнация результатов лечения, несмотря на наличие протоколов лечения и положительные сдвиги в обеспечении медикаментами. От ущербных методик ДОТ- и ДОТС-терапии с потерями для отечественной фтизиатрии пришлось отказаться. Выполнение пп. 2 и 3 осложнено тем, что значительная часть аппаратуры, приборов, методик закупается за рубежом, что приводит к увеличению стоимости, возможности нецелевого, подчас корыстного использования федеральных и муниципальных средств, зависимости от иностранных партнеров и недостаточному финансированию отечественной промышленности. Разрыв "прямых—обратных" связей между медицинскими учреждениями (потребителями) и научно-производственными учреждениями (производителями медицинской техники) связан с дефектами или отсутствием планирования на государственном, межминистерском уровнях, суверенизацией, изменением профиля научно-производственных учреждений.

Первый опыт работы общественного объединения медико-технических инноваций, включающего Отделение электроники и электротехники Академии электротехнических наук РФ (АЭН РФ), кафедр факультета профессионального последипломного образования врачей ММА им. И.М.Сеченова, ученых, врачей Москвы, России показывает, что такие кон-

такты можно осуществлять на уровне общественных связей. Для этого со стороны кафедр ФППОВ ММА им. И.М.Сеченова определяется потребность в медико-технических аппаратах, приборах, методиках и разработках научно-производственных учреждений АЭН РФ, которые могут быть востребованы и закуплены при соответствующей рекламе в медицинских, научно-практических учреждениях РФ.

Реклама утвержденных Минздравом изделий научно-производственных учреждений АЭН РФ осуществляется при посещении медицинскими работниками выставок, проведении съездов, конференций, циклов переподготовки, сертификационных в Москве, на территориях РФ.

Важно обратить внимание на необходимость улучшения профессионального последипломного образования фтизиатров и врачей общей лечебной сети. При желании можно ознакомиться с материалами по этому вопросу в журнале "Пульмонология" (№ 3 / 2002).

Выводы

1. Туберкулез в России остается неуправляемой инфекцией в силу нерешенных на государственном уровне социальных, экономических, этнических и других проблем; наличия значительного бациллярного ядра, выраженной инфицированности населения и дефектов активного выявления.
2. Туберкулез, несомненно, является особоопасной инфекцией от которой умирают > 30 тыс. человек в год, каждый 5-й — в срок до 1 года после выявления.
3. Более половины территории Российской Федерации — Север, Юг России по границе с Казахстаном, некоторые республики Северного Кавказа, Дальний Восток, Сибирь — единый эпидемиологический очаг.
4. Можно прогнозировать дальнейший рост заболеваемости туберкулезом и СПИДом и числа больных внелегочным туберкулезом, к чему мы менее всего готовы.
5. В терапии туберкулеза в ближайшие годы большое значение будут иметь вопросы лекарственной устойчивости МБТ и проблема сочетанных сопутствующих заболеваний. Необходимо достаточное государственное, федеральное, региональное финансирование лечения сопутствующей патологии, патогенетической терапии, хирургических методов.
6. Мониторинг выявления, лечения, реабилитации больных — основа настоящих и будущих организационных форм борьбы с туберкулезом.

Поступила 02.02.05
© Приймак А.А., 2005
УДК 616.24-002.5

Е.И.Шмелев, Г.М.Куклина

Лечение бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких

ГУ ЦНИИТ РАМН, Москва

E.I.Shmelev, G.M.Kuklina

Treatment of bronchial obstruction in patients with lung tuberculosis

Бронхообструктивный синдром (БОС) — универсальный патологический синдром, характерный для большинства заболеваний респираторной системы, в т. ч. и для туберкулеза легких (ТЛ), что усугубляет течение основного заболевания [1, 2].

БОС встречается при всех формах ТЛ, частота его выявления зависит от длительности течения специфического процесса [3, 4] и от выраженности остаточных изменений в легких [5]. Бронхиальная обструкция встречается при очаговом туберкулезе в 52,7 % случаев, при инфильтративном — в 56,6 %, при фиброзно-кавернозном — в 76,9 % [6–8], при диссеминированном — в 88,2 %.

Распространенность бронхообструктивного синдрома среди лиц с посттуберкулезными изменениями в легких отмечается в 2–3 раза чаще, чем среди остального населения, составляет от 59,5 до 83,9 % [6, 9, 10] и является одной из основных причин временной потери трудоспособности, инвалидизации и преждевременной гибели этих больных [6, 10, 11].

Наряду с общеизвестными этиологическими факторами, ведущими к формированию БОС, у больных ТЛ есть еще дополнительные патогенетические компоненты развития бронхиальной обструкции.

Доказано положение о том, что БОС у больных ТЛ связан с туберкулиновой аллергией, в развитии которой существенную роль играет гистамин [12, 13]. Кроме того, бронхиальная гиперреактивность рассматривается как параспецифическая реакция слизистой оболочки дыхательных путей, обусловленная рефлекторным влиянием туберкулезной интоксикации, активацией биологически активных веществ [6, 14–19]. В ходе многочисленных исследований установлено, что выраженность патологических изменений в нижних дыхательных путях нарастает соответственно интенсивности экссудативной фазы туберкулезного процесса и угасает по мере ее затихания [6, 8]. При распространенном туберкулезном процессе наблюдаются дистрофические изменения слизистой бронхов с присутствием элементов неспецифического воспаления, которые в процессе заживления специфического процесса приводят к перестройке стенки бронха и формированию изменений, приводящих в 50 % случаев

к развитию бронхоэктазов [6]. При впервые выявленном туберкулезе легких БОС наблюдается от 57,4 до 63,8 %, при продолжительности заболевания свыше 4 лет — в 80 % случаев [1, 3, 4]. Из признаков бронхиальной обструкции наиболее часто наблюдаются повышение бронхиального сопротивления на выдохе и снижение удельной бронхиальной проходимости (39,5 %), повышение бронхиального сопротивления на вдохе (29,2 %). В 24,1 % случаев отмечается увеличение общего бронхиального сопротивления [20]. Наличие бронхиальной обструкции при туберкулезе легких способствует регионарному ухудшению газообмена, развитию гипоксемии и гиперкапнии, нарушению бронхиальной проходимости, развитию дыхательной недостаточности, формированию хронического легочного сердца, что, в свою очередь, является причиной высокой инвалидизации и смертности больных хроническими формами туберкулеза [5, 20, 21]. Течение туберкулеза у больных с бронхиальной обструкцией имеет свои особенности. Установлено, что у таких пациентов наблюдается более выраженная симптоматика с большей частотой осложнений и образованием полостей распада с бацилловыделением, более частым (в 3,4 раза) волнообразным течением и побочными реакциями на химиопрепараты (в 1,6 раза) [13, 22, 23].

В ряде исследований [4, 23, 24] установлено, что все инфильтративные процессы, возникающие в сочетании с бронхообструктивным синдромом имеют фазу распада с бактериовыделением, сроки прекращения которого на 1,5–2 мес. больше, чем у больных без сопутствующей бронхообструкции.

Частота развития дыхательной недостаточности зависит от формы туберкулезного процесса и диагностируется от 25 % (при инфильтративном туберкулезе) до 75 % (при фиброзно-кавернозном) [5].

Противотуберкулезная химиотерапия ТЛ, сочетающегося с БОС, продолжается более 12 мес., предполагает худший исход заболевания и наибольшую вероятность формирования остаточных изменений [25–28].

Таким образом, ТЛ является заболеванием, predisposing к развитию бронхиальной обструкции. Основными факторами, способствующими его

возникновению, являются развитие мета- и посттуберкулезного пневмосклероза с нарушением архитектоники легочной ткани, деформацией бронхов, образованием бронхоэктазов, воспалительные изменения слизистой оболочки бронхов с нарушением системы "местной" защиты [6, 19].

По этой причине функциональное состояние легких у больных туберкулезом органов дыхания является предметом постоянного внимания клиницистов в течение нескольких десятилетий [20, 24]. Функционально обратимый характер обструктивных нарушений при ТЛ по результатам проб с бронхолитическими препаратами, по данным разных авторов, встречается с частотой 44–88 % [29]. Поэтому для снижения частоты необратимых нарушений функции внешнего дыхания наряду с противотуберкулезной химиотерапией используются патогенетические средства компенсации БОС [10, 16, 30].

Эффективная комплексная противотуберкулезная терапия является основой лечебной программы и в 43,3 % случаев самостоятельно приводит к улучшению бронхиальной обструкции [1, 5, 20], однако применение целенаправленной терапии БОС у больных ТЛ общепринято.

Множество работ посвящены лечению БОС при ТЛ. Применение аэрозолей бронхолитиков, трипси-на, а также ЛФК, массаж, ультрафиолетовое облучение крови приводят к положительной динамике проходимости бронхов, особенно при наличии обструкции смешанного характера [31, 32]. Однако влияние каждого из этих методов лечения на течение бронхообструктивного синдрома при отдельных формах ТЛ не изучено. Исследования, посвященные применению однократного введения туберкулина в сочетании с антибактериальной терапией в лечении больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) с остаточными посттуберкулезными изменениями в легких, показали, что туберкулинотерапия оказывает положительное влияние на клиническое течение ХОБ: на 20 % увеличивается число достигающих полной ремиссии больных, уменьшаются периоды обострений (на 2 нед.) и увеличивается продолжительность ремиссий в 3 раза. Однократное использование туберкулина способствует улучшению реологических свойств мокроты, на 17 % снижается ее вязкость и адгезивность. Основой клинического эффекта туберкулина являются изменения в клеточной фармакокинетике антибиотиков, способствующие повышению их концентрации в альвеолярных макрофагах [9].

Включение в комплекс лечения больных хроническим бронхитом курсов климатотерапии на Южном берегу Крыма приводит к уменьшению частоты обострений в 1,7 раза, улучшению показателей временной нетрудоспособности. Повторные курсы климатотерапии на Южном берегу Крыма препятствуют формированию ХОБ у больных ТЛ, позволяют уменьшить выраженность обструкции, снизить частоту обострений заболевания и количество дней нетрудоспособности [3, 10, 11].

Санаторное лечение в туберкулезных санаториях в сочетании с химиопрофилактикой изониазидом и лечением неспецифического процесса в легких позволило снизить частоту рецидивов туберкулеза в 9,2 раза [34].

В последние годы в лечении ХОБ у больных ТЛ успешно применяются экстракорпоральные методы: плазмаферез и экстракорпоральное ультрафиолетовое облучение крови, которые позволяют уменьшить выраженность бронхиальной обструкции, снизить суточную потребность в применении β_2 -агонистов, увеличивают объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) [13, 22, 23, 35–37]. При этом установлено, что наибольший эффект при использовании плазмафереза наблюдается у больных при ограниченных процессах (очаговом, инфильтративном), а меньший — при хронических формах ТЛ (кавернозном, фиброзно-кавернозном, диссеминированном) [36].

Использование экстракорпорального ультрафиолетового облучения крови у больных туберкулезом в сочетании с ХОБ ведет к уменьшению выраженности клинической симптоматики (уменьшению выраженности одышки, интенсивности сухих хрипов в легких), увеличивает ОФВ₁ на 23 % от исходных величин и ЖЕЛ — на 12,6 %, способствует нормализации показателей периферической крови (уменьшению лейкоцитоза, снижению СОЭ и увеличению числа лимфоцитов). Сочетание экстракорпорального ультрафиолетового облучения крови (ЭУФОК) с антибактериальной терапией позволило существенно уменьшить бактериовыделение (на 39,8 %) и подавить рост микрофлоры мокроты в 10 раз [22, 31].

Приведенные материалы свидетельствуют о многообразии подходов к компенсации БОС у больных ТЛ. Некоторые из них вызывают недоумение (ингаляции протеолитических ферментов), другие (ингаляции атропина и эуфиллина) носят исторический характер.

Последнее 10-летие отмечено большой интенсивностью работ по проблеме самого распространенного хронического заболевания респираторной системы — хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — и созданием международных и национальных рекомендаций по лечению ХОБЛ [38, 39]. Использование этих рекомендаций систематизировало и упорядочило методики лечения, что привело к значительным успехам в лечении ХОБЛ. Конечно, ставить знак равенства между ХОБЛ и БОС у больных ТЛ нельзя, но провести аналогию можно. И весьма заманчивым является применение некоторых принципов лечения ХОБЛ у больных ТЛ для компенсации БОС.

Для этой цели нами исследованы 435 больных ТЛ с признаками БОС (ОФВ₁ < 80 %_{долж.}). Для установления различий в эффективности терапии в зависимости от активности туберкулезного процесса и выраженности нарушения архитектоники респираторной системы сформированы 3 основных группы наблюдения: больные инфильтративным туберкуле-

Таблица 1
Распределение больных ТЛ с признаками БОС по группам

Показатель	Всего	Основная группа — 70, 81, 90			Контрольная группа — 50, 74, 70		
ОФВ ₁		> 70 %	69–50 %	< 50 %	> 70 %	69–50 %	< 50 %
ИТ	120	20	40	10	10	30	10
ФКТ	155	12	49	20	14	48	12
ПП	160	27	30	33	21	32	17
Всего	435	59	119	63	45	110	39

зом (ИТ), больные фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) и больные с посттуберкулезным пневмосклерозом (ПП) (табл. 1).

По выраженности БОС больные делились на 3 степени тяжести: 1-я — ОФВ₁ > 70 %_{долж.}; 2-я — ОФВ₁ — 69–50 %_{долж.}; 3-я — ОФВ₁ < 50 %_{долж.}. Больные ИТ и ФКТ получали общепринятую противотуберкулезную терапию с соответствующим клиническим, лабораторным и рентгенологическим контролем. Больные ПП противотуберкулезной терапии не получали. Все больные подвергнуты 3-месячному клинико-функциональному мониторингу с оценкой изменения качества жизни (анкета госпиталя Св. Георгия). Все больные получали лечение БОС в зависимости от его выраженности. При 1-й степени БОС больные основной группы получали монотерапию β_2 -агонистами либо холинолитиками короткого действия (сальбутамол, тиотропия бромид) в виде ингаляций. Больные группы сравнения получали препараты теофиллина (короткодействующие или пролонгированные). При 2-й степени БОС больные основной группы получали комбинированную ингаляционную терапию β_2 -агонистами и холинолитиками с использованием принципа ступенчатой терапии (наращивание интенсивности при недостаточной эффективности начального лечения).

Ступенчатая терапия БОС при 2-й степени бронхиальной обструкции у больных ТЛ:

- 1-я ступень — комбинация β_2 -агонистов и холинолитиков короткого действия;
- 2-я ступень — замена β_2 -агониста короткого действия на пролонгированный (сальметерол, формотерол);
- 3-я ступень — присоединение к препаратам 2-й степени ингаляционных кортикостероидов (800–1 000 мкг по беклометазону);
- 4-я ступень — использование системных кортикостероидов вместо ингаляционных.

Больные группы сравнения получали различные формы эуфиллина.

При 3-й степени бронхиальной обструкции — комбинацию ингаляционных бронхолитиков и кортикостероидов с использованием принципа ступенчатой терапии.

Ступенчатая терапия БОС при 2-й степени бронхиальной обструкции у больных ТЛ:

- 1-я ступень — комбинация β_2 -агонистов и холинолитиков короткого действия + системные кортикостероиды;
- 2-я ступень — замена β_2 -агониста короткого действия на пролонгированный (сальметерол, формотерол).

Больные группы сравнения получали различные формы эуфиллина, преимущественно парентерально.

Основные клинические симптомы оценивались по 4-балльной шкале с последующим подсчетом кумулятивного индекса, представляющего сумму баллов всех клинических симптомов (табл. 2).

Для оценки изменений инфильтрации легочной ткани и состояния полостных образований использована 3-балльная система (табл. 3).

При исследовании изменений выраженности респираторной симптоматики при терапии БОС установлено, что изменения респираторных симптомов в течение 3-месячного лечения наиболее выражены у больных ИТ — в 5,4 раза, при ФКТ — в 2,84 раза, при ПП — в 5,1 раза. При этом значительное уменьшение выраженности респираторной симптоматики наблюдается в течение 1-го мес. применения бронхолитической терапии при всех формах туберкулеза (табл. 4).

Такие симптомы, как кашель, выделение мокроты, сухие хрипы в легких уменьшаются в основной группе и в группе сравнения, однако наиболее значимое уменьшение респираторной симптоматики происходит в основной группе, что демонстрируется существенно большей кратностью уменьшения рес-

Таблица 2
Шкала оценки клинических симптомов БОС (в баллах)

Баллы	Одышка	Кашель	Данные аускультации легких	Количество мокроты	Ночное удушье
0	Нет	Нет	Отсутствие хрипов	0 мл	Нет
1	Минимальное проявление одышки, не ограничивает активность	Только утром	Единичные хрипы, исчезающие при покашливании	Отдельные плевки	Реже 1 раза в нед.
2	Выраженное проявление признака, ограничивающего активность	Эпизоды в течение дня	Единичные постоянные хрипы	До 50 мл в сут.	1 раз в нед.
3	Резкое ограничение активности вследствие одышки	Почти постоянный	Множественные постоянные хрипы	Более 50 мл в сут.	Ежедневные приступы удушья

Таблица 3
Шкала оценки инфильтративных и кавернозных изменений в легких (в баллах)

Баллы	Инфильтрация	Каверны
0	Отсутствие инфильтрации	Отсутствие каверны
1	Инфильтрация 1-го сегмента	Каверна до 2 см
2	Инфильтрация 1 доли	Каверна от 2 до 4 см
3	Инфильтрация в обоих легких	Множественные каверны

пираторной симптоматики. При этом наблюдается закономерность: при меньшей выраженности бронхиальной обструкции наблюдается более выраженная регрессия респираторной симптоматики, что также связано с обратимостью бронхиальной обструкции на ранних стадиях заболевания. В связи с этим можно сделать вывод, что БОС нуждается в коррекции и при наличии легкой степени бронхиальной обструкции у больных ТЛ. В ходе проведенных исследований установлено, что одышка — единственный клинический симптом БОС, достоверно уменьшающийся лишь при использовании современной бронхолитической терапии. Традиционная терапия не вела к уменьшению выраженности одышки. Так, при ИТ со среднетяжелой степенью обструкции одышка уменьшается с $2,8 \pm 0,2$ до $0,6 \pm 0,2$, а в группе сравнения — с $2,4 \pm 0,27$ до $1,1 \pm 0,3$.

При оценке изменений показателей ФВД у больных ТЛ выявлено, что использование бронхолитической терапии ведет к некоторому улучшению показателя $ОФВ_1$ в группах с ИТ и ФКТ. В группе больных с ПП прирост $ОФВ_1$ отмечается лишь у больных с легкой степенью бронхиальной обструкции (с $71,2 \pm 2,6$ до $84,7 \pm 4,14$), что связано с доминированием необратимого компонента БОС в результате посттуберкулезных изменений респираторной системы. Значительное увеличение $ОФВ_1$ происходит также в течение 1-го мес. лечения, после чего бронхолитическая терапия позволяет удерживать показатель $ОФВ_1$ на достигнутом уровне. Значительный прирост показателя пикфлоуметрии по сравнению с контрольной группой наблюдался при разных формах туберкулеза в основной группе. При этом наибольший прирост выявлен

в группе с ИТ со среднетяжелой степенью бронхиальной обструкции и составил $126,4 \pm 10,7$ л / мин за 1-й мес. лечения, а наименьший — в группе с ПП с тяжелой степенью бронхиальной обструкции — $60,0 \pm 14,1$ л / мин, что соответствует наличию или отсутствию необратимого компонента бронхиальной обструкции и длительности течения ТЛ. Наиболее значительное увеличение показателя пикфлоуметрии наблюдалось в течение 1-го мес. проведения бронхолитической терапии.

При исследовании влияния современной терапии бронхообструктивного синдрома на течение ТЛ установлено, что применение ингаляционных бронходилататоров позволяет значительно ускорить сроки абацилирования у больных ИТ на 16,8 %, а у больных ФКТ — на 14,8 % (табл. 6).

Динамика рентгенологических признаков ТБ представлена в табл. 7.

Уменьшение выраженности инфильтрации в легочной ткани происходит на 63,81 % при ИТ; каверны закрываются на 44,11 % в течение 3 мес. лечения, что связано с улучшением дренажной функции бронхов, соответственно, с увеличением оксигенации легочной ткани, вследствие чего происходит ускорение репарации и заживления легких. Уменьшается возможность присоединения вторичной инфекции и развития обострения ХОБЛ.

Исследование качества жизни (КЖ) у больных ТЛ показало, что наиболее выраженные нарушения КЖ наблюдаются при ФКТ и тяжелой бронхообструкции. Наиболее динамичные данные по изменению КЖ были получены при ИТ со среднетяжелой степенью обструкции. Анализ изменения КЖ показал, что в ходе терапии оно улучшается на 25–38 % в основной группе и на 10–17 % — в группе сравнения. При этом выявляется закономерность: при меньшей выраженности бронхиальной обструкции наблюдается более выраженное улучшение КЖ.

У больных ИТ КЖ улучшается на 26,9 %, у больных ФКТ — на 19,6 %, у больных ПП — на 26,1 %. Таким образом, проведенное исследование демонстрирует возможности улучшения КЖ у больных ТЛ с помощью принципов современной ингаля-

Таблица 4
Изменение выраженного индекса (в баллах) у больных ТЛ в результате 3-месячной терапии

Нозологические формы и степени бронхиальной обструкции	Основная группа			Группа сравнения		
	до лечения (m_1)	после лечения (m_2)	кратность ($m_1 : m_2$)	до лечения (m_1)	после лечения (m_2)	кратность ($m_1 : m_2$)
ИТ-1	$4,8 \pm 0,28$	$0,6 \pm 0,32^*$	8	$4,9 \pm 0,31$	$2,0 \pm 0,32^*$	2,45
ИТ-2	$8,4 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,3^*$	5,45	$8,0 \pm 0,5$	$3 \pm 0,34^*$	2,67
ИТ-3	$10,5 \pm 1,2$	$3,8 \pm 1,2^*$	2,76	$9,5 \pm 1,3$	$5,6 \pm 1,2^*$	1,69
ФКТ-1	$6,7 \pm 0,8$	$2,5 \pm 1^*$	2,68	$7,8 \pm 1,2$	$4,1 \pm 0,9$	1,90
ФКТ-2	$11 \pm 0,6$	$3 \pm 0,4^*$	3,67	$10,6 \pm 0,6$	$6,8 \pm 0,5^*$	1,56
ФКТ-3	$13 \pm 0,9$	$6 \pm 0,6^*$	2,17	$12,7 \pm 0,8$	$9,1 \pm 0,8^*$	1,61
ПП-1	$4,9 \pm 0,7$	$1,3 \pm 0,4^*$	3,77	$4,5 \pm 0,8$	$3,6 \pm 0,3$	1,25
ПП-2	$6,2 \pm 0,6$	$0,6 \pm 0,25^*$	10,3	$6,1 \pm 0,71$	$4,7 \pm 0,2^*$	1,3
ПП-3	$8 \pm 0,24$	$5,5 \pm 0,18^*$	1,45	$6,4 \pm 0,32$	$5,6 \pm 0,21$	1,14

Примечание: * — различия достоверны по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$); 1, 2, 3 — степени бронхиальной обструкции.

Таблица 5
Изменения ОФВ₁ у больных разных клинических групп в процессе 3-месячной терапии

Нозологические формы и степени бронхиальной обструкции	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИТ-1	71,4 ± 3,79	86,6 ± 3,04*	74,4 ± 4,69	89,6 ± 4,042*
ИТ-2	58 ± 3,85	76,6 ± 3,04*	54 ± 3,12	69,8 ± 2,94 *
ИТ-3	36,3 ± 3,8	45,6 ± 3,04*	42,3 ± 3,43	48,4 ± 3,4
ФКТ-1	71,6 ± 3,64	84,2 ± 3,8	72,3 ± 3,2	81,6 ± 3,1
ФКТ-2	49 ± 1,28	54 ± 1,27*	51 ± 1,7	55 ± 1,1
ФКТ-3	17 ± 0,67	24 ± 1,34*	22 ± 0,91	26 ± 1,21
ПП-1	71,2 ± 2,6	84,7 ± 4,14*	72,1 ± 2,65	76,3 ± 2,76
ПП-2	55,7 ± 1,67	59,3 ± 7,57	53 ± 1,43	57 ± 3,4
ПП-3	41,5 ± 1,77	49,5 ± 1,76	40,6 ± 2,1	47,8 ± 4,3

Примечание: * — различия достоверны ($p < 0,05$).

ционной терапии с использованием β_2 -агонистов и холинолитиков.

Подводя общие итоги, можно заключить, что использование предлагаемой терапии БОС у больных ТЛ высокоэффективно, способствует уменьшению выраженности респираторной симптоматики у больных ИТ в 8 раз, у больных ФКТ — более чем в 3 раза, у больных ПП — в 10 раз.

Одышка — единственный клинический симптом БОС у больных ТЛ, достоверно уменьшающийся лишь при использовании современной ингаляционной бронхорасширяющей терапии. Наиболее значительное уменьшение одышки наблюдается у боль-

ных со среднетяжелой степенью бронхиальной обструкции.

У больных ТЛ в сочетании с БОС применение современной ингаляционной бронхолитической терапии ведет к существенному увеличению ОФВ₁, что отличает БОС при ТЛ от ХОБЛ.

При применении предлагаемой терапии в комплексном лечении больных ТЛ не получено статистически значимых различий в изменениях выраженности рентгенологической симптоматики, в то же время эта терапия позволяет ускорить абацилирование у пациентов с ИТ на 16,8 %, у больных ФКТ — на 14,8 %.

Таблица 6
Бактериовыделение у больных разных клинических групп в процессе 3-месячной терапии (в %)

Нозологические формы и степени бронхиальной обструкции	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИТ-1	67,4 ± 3,76	0,6 ± 1,23*	68,3 ± 3,12	8,6 ± 1,43*
ИТ-2	73,6 ± 3,12	1,1 ± 1,46*	72,8 ± 2,65	12,7 ± 1,02*
ИТ-3	79,5 ± 4,04	3,8 ± 1,87*	78,1 ± 3,04	20,6 ± 2,12*
ФКТ-1	70,1 ± 3,1	12,3 ± 3,6*	71,5 ± 2,78	18,7 ± 3,54*
ФКТ-2	87,5 ± 3,87	22,4 ± 2,76*	84,4 ± 4,12	34,4 ± 2,47*
ФКТ-3	91,1 ± 4,06	30,6 ± 2,32*	88,7 ± 3,76	45,7 ± 2,14*

Примечание: * — различия достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 7
Динамическое наблюдение за уменьшением инфильтрации и закрытием каверн (в баллах) у больных разных клинических групп в процессе 3-месячной терапии

Нозологические формы и степени бронхиальной обструкции	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ИТ-1	2,4 ± 0,12	0,9 ± 0,11*	2,5 ± 0,16	1,2 ± 0,11*
ИТ-2	2,6 ± 0,11	0,9 ± 0,18*	2,6 ± 0,14	1,3 ± 0,15*
ИТ-3	2,7 ± 0,14	1,0 ± 0,14*	2,8 ± 0,13	1,3 ± 0,16*
ФКТ-1	2,3 ± 0,13	0,8 ± 0,16*	2,4 ± 0,16	1,1 ± 0,14*
ФКТ-2	2,8 ± 0,17	1,7 ± 0,17*	2,8 ± 0,16	2,0 ± 0,19
ФКТ-3	2,8 ± 0,12	1,9 ± 0,16	2,9 ± 0,12	2,2 ± 0,13

Примечание: * — различия достоверны ($p < 0,05$).

Эффективная бронхолитическая терапия позволяет значительно повысить качество КЖ. У больных ИТ КЖ улучшается на 26,9 %, у больных ФКТ — на 19,6 %, у больных ПП — на 26,1 %.

Раннее систематическое и длительной проведение бронхорасширяющей терапии у больных ТЛ с БОС может существенно повысить эффективность лечения этой категории больных.

Литература

1. Васильева М.В. Функциональные нарушения у больных с впервые выявленным туберкулезом легких и сопутствующей патологией бронхов. В кн.: Сборник материалов научно-практической конф. молодых ученых ЦНИИ туберкулеза. М.; 2001. 62–64.
2. Davidson P.T. et al. Drug treatment of tuberculosis. *Drugs* 1992; 43 (5): 651–673.
3. Ковганко А.А. Эффективность санаторно-курортного лечения больных туберкулезом с бронхообструктивным синдромом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1990.
4. Худзик Л.Б., Лупалова Н.Р., Морозова Т.И. Туберкулез и хронические бронхиты. *Пробл. туб.* 1994; 2: 24–26.
5. Нефедов В.Б., Шергина Е.А. Клинико-физиологические проявления и патофизиологические механизмы дыхательной недостаточности при туберкулезе и неспецифических заболеваниях легких. *Пробл. туб.* 1996; 4: 12–13.
6. Вильдерман А.М. Хронические неспецифические заболевания легких и туберкулез. Кишинев; 1988.
7. Маслова В.Г., Чиркина С.С., Макарова О.В. Реабилитация больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. *Пробл. туб.* 1991; 4: 26–28.
8. Омаров Т.О. Диагностика и лечение туберкулеза легких, осложненного бронхообструктивным синдромом: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1991. 21–34.
9. Бирон М.Г. Хронический бронхит у лиц с остаточными посттуберкулезными изменениями. В кн.: Тезисы докладов V Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1995. N 1305.
10. Старилова И.П. Особенности хронического бронхита у больных с остаточными туберкулезными изменениями в легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1986.
11. Ковганко А.А. Эффективность санаторно-курортного лечения больных туберкулезом с бронхообструктивным синдромом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1990.
12. Гончарова В.А., Клемент Р.Ф., Лаврушин А.А. Биологически активные вещества крови при заболеваниях легких. *Клин. мед.* 1981; 4: 21–25.
13. Чучалин А.Г. (ред.) Хроническая обструктивная болезнь легких. М.; 1998.
14. Ариэль Б.М., Котович В.М. Хронический обструктивный бронхит при туберкулезе легких как параспецифические изменения дыхательных путей. В кн.: Тезисы докладов VI Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1996. N 1750.
15. Бобков А.Г., Рябуха Н.А., Эккерт Х. и др. Хронический бронхит — вопросы патоморфологии и патогенеза. *Пульмонология* 1992; Прил. 4: реф. 252.
16. Игнатъев В.А. Хронические обструктивные заболевания легких: принципы патогенетической фармакотерапии с использованием новых лекарственных средств. *Пульмонология* 1992; Прил. 4: реф. 715.
17. Ильченко В.И. Особенности течения и лечения хронического бронхита у больных туберкулезом легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 1993.
18. Минстер В.А. Впервые выявленный деструктивный туберкулез легких с бронхиальной обструкцией. *Пробл. туб.* 1985; 7: 7–10.
19. Морозова Т.И., Худзик Л.Б., Ребров А.П. Иммунологическая и неспецифическая реактивность у больных инфильтративным туберкулезом легких в сочетании с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. *Пробл. туб.* 1995; 4: 14–17.
20. Шергина Е.А. Диагностика нарушений бронхиальной проходимости у больных туберкулезом легких методом общей плетизмографии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1990.
21. Хоменко А.Г., Мамияев Р.М., Мацулевич Т.В. Изменения гемодинамики в малом круге кровообращения и функциональные нарушения бронхов в дифференциальной диагностике туберкулеза, хронических неспецифических заболеваний и рака легкого. *Вестн. рентгенол.* 1992; 1: 24–25.
22. Кувшинчикова В.Н. Эффективность экстракорпорального ультрафиолетового облучения крови в лечении хронических обструктивных заболеваний легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1997.
23. Шмелев Е.И., Кувшинчикова В.Н. Хронический обструктивный бронхит при туберкулезе легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хроническая обструктивная болезнь легких. СПб.; 1998. 57–65.
24. Коровина О.В., Комлев А.Д., Соболева Л.Т. и др. Влияние перенесенного туберкулеза на течение хронического обструктивного бронхита. В кн.: Тезисы докладов V Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1995; N 1327.
25. Хоменко А.Г., Дорожкова И.Р. Некоторые аспекты этиопатогенеза профессионально-экологических аллергических поражений органов дыхания. *Пробл. туб.* 1991; 5: 66–69.
26. Хоменко А.Г., Жилин Ю.Н. Амбулаторная долгосрочная кислородотерапия хронической дыхательной недостаточности. *Пробл. туб.* 1993; 1: 11–14.
27. Чучалин А.Г. Механизмы защиты органов дыхания. *Пульмонология* 1992; Прил. 1: 8–15.
28. Curtis J.R., Deyo R.A., Hudson L.D. Health related quality of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994; 94: 162–170.
29. Халфиев И.Н. Оценка функционального состояния легких у больных с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в процессе комплексного лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000.
30. Старостенко Е.В., Селицкая Р.П., Салтагаров А.М. и др. Обоснование дифференцированного использования неспецифических патогенетических средств в комплексном лечении больных туберкулезом легких. *Пульмонология*. 2001; 1: 12–15.
31. Мингалимова Р.Т., Васильева Г.Г., Карзакова Л.М. и др. Экстракорпоральное ультрафиолетовое облучение крови в комплексной терапии больных туберкулезом легких. *Пробл. туб.* 1995; 5: 27–29.
32. Палеев Н.Р., Ветчинникова О.Н. Эффективность экстракорпорального ультрафиолетового облучения крови в лечении хронических неспецифических заболеваний легких. *Вестн. РАМН.* 1993; 3: 3–6.

33. *Климахин Ю.Д.* Лечение хронического обструктивного бронхита у больных с остаточными туберкулезными изменениями в легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1989.
34. *Колодина Л.А., Александрова М.И., Суховская О.А.* Роль нейтрофилов в патогенезе хронического обструктивного бронхита. В кн.: Тезисы докладов V Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1995; N 322.
35. *Абубикиров А.Ф.* Плазмаферез в лечении хронического обструктивного бронхита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1994.
36. *Шмелев Е.И., Драганюк А.Н.* Применение плазмафереза в лечении бронхообструктивного синдрома у больных с туберкулезом легких. Пробл. туб. 1992; 11, 12: 39–42.
37. *Шмелев Е.И., Степанян И.Э.* Коррекция бронхообструктивного синдрома и эозинофилии крови, индуцированных противотуберкулезными препаратами у больных с туберкулезом легких с использованием плазмафереза. Пробл. туб. 1996; 6: 57–60.
38. *Овчаренко С.И.* Противовоспалительная терапия хронического бронхита. Рус. мед. журн. 2001; 9 (5): 201–204.
39. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. М.; 1999.

Поступила 24.06.05

© Шмелев Е.И., Кукулина Г.М., 2005

УДК 616.24-002.5-06:616.233-007.272-08

Экономическая целесообразность аллерген-специфической иммунотерапии

ГНЦ РФ Институт иммунологии ФМБА, Москва

I.S.Gushchin, O.M.Kurbacheva, K.S.Pavlova

Economic rationality of allergen-specific immunotherapy

Введение

Развитие новых медицинских технологий, появление новых лекарственных препаратов, с одной стороны, и ограниченные ресурсы здравоохранения даже в высокоразвитых странах — с другой, привели к зарождению фармакоэкономики, призванной решать задачу поиска оптимального сочетания стоимости и эффективности терапии. В результате перехода медицинской практики на позиции доказательной медицины на современном этапе подходы к лечению и диагностике различных болезней должны быть научно обоснованными. Внедрение в нашей стране в медицинскую практику обязательного медицинского страхования и использование для обеспечения медицинской помощи помимо бюджетных денег и финансовых средств страховых компаний обуславливают необходимость экономического расчета затрат на проводимую терапию в целях определения наиболее эффективных способов лечения при наименьших затратах.

Заболеваемость аллергическими болезнями, в т. ч. аллергическим ринитом (АР) и бронхиальной астмой (БА), растет из года в год, что приводит к ухудшению качества жизни (КЖ) больных и возрастающим затратам на их лечение.

На сегодняшний день на основе рекомендаций *GINA* и *ARIA* разработаны национальные согласительные документы и руководства для врачей по наиболее оптимальному лечению БА и АР [1–3]. Современные фармакологические противовоспалительные средства и антигистаминные препараты, применяемые для лечения АР и БА, лишены тяжелых побочных эффектов и позволяют контролировать состояние пациентов в большинстве случаев, однако ни один из препаратов не может изменить характер реагирования организма на причинно-значимый аллерген и тем самым повлиять на течение заболевания.

Множество исследований, проведенных как отечественными, так и зарубежными аллергологами за последнее столетие, доказали, что аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является высокоэффективным, а при соблюдении ряда необходимых условий и безопасным методом лечения пациентов с АР и атопической БА [4–6]. Воздействуя на все зве-

нья патогенеза развития заболевания, АСИТ приводит к уменьшению симптомов АР и БА, к уменьшению потребности в медикаментах, предотвращает переход легких форм болезни в тяжелые (в т. ч. развитие БА у больных АР) [7], что, в конечном счете, приводит к улучшению КЖ пациентов [8, 9]. К сожалению, мнимые сложности и высокая стоимость этого вида терапии, отсутствие указаний на необходимость проведения данного вида лечения в национальных программах по лечению АР и атопической БА ограничивают широкое применение АСИТ в нашей стране. Негативную роль в этом также играет устаревшее мнение о том, что АСИТ нужно проводить при невозможности создания безаллергенных условий или при недостаточном медикаментозном контроле над симптомами болезни. Мы попытались сопоставить эффективность и стоимость различных схем терапии для поиска оптимального способа лечения АР и атопической БА.

Особенности течения аллергических заболеваний

Распространенность аллергического ринита среди населения, по данным разных авторов, достигает 10–35 %, при этом в 50–90 % случаев АР сочетается с аллергическим конъюнктивитом, а в 40 % — с атопической БА [10]. Данное заболевание, как правило, не требует госпитализации и не приводит к инвалидности и смерти пациента. Однако, как любая хроническая патология, имеет тенденцию к утяжелению заболевания — симптомы становятся более выраженными, у части больных развивается БА, расширяется спектр аллергенов, а также снижается эффективность традиционной терапии.

В результате проведенного ретроспективного анализа 734 историй болезни пациентов, страдающих поллинозом, показано, что средний возраст начала заболевания во всей группе составил $17,2 \pm 3,3$ лет, для большей части больных дебют заболевания пришелся на возраст от 3 до 25 лет [11]. За редким исключением, заболевание начиналось с легких проявлений риноконъюнктивита, но имело тенденцию к утяжелению проявлений. Так, 74 % обратившихся пациентов со временем отметили ухудшение тече-

ния заболевания: симптомы проявления поллиноза стали более выраженными, а медикаментозная терапия не обеспечивала полного контроля над симптомами заболевания; 32,5 % пациентов в среднем через $9,8 \pm 2,7$ лет отметили появление таких симптомов, как кашель или удушье; 25,5 % пациентов, исходно имевшим лишь симптомы риноконъюнктивита, в последующем был выставлен диагноз пылевая БА, а 1,6 % — аллергическая крапивница. Наиболее часто в начале заболевания продолжительность обострения заболевания была ограничена 2–4 нед. в сезон цветения растений, но с течением времени отмечено расширение спектра причинных аллергенов, а в связи с этим и увеличение продолжительности периода обострения поллиноза. Так, 41,5 % обратившихся пациентов через $9,0 \pm 3,3$ лет отметили увеличение продолжительности периода обострения заболевания в среднем на $2,1 \pm 1,0$ мес., у 24,7 % больных это было связано с повышением чувствительности к новым пылевым аллергенам. У 15 % пациентов с течением времени появилась сенсibilизация к бытовым и / или эпидермальным аллергенам, что привело к круглогодичному характеру течения аллергического заболевания. У 2,6 % больных наличие бытовой сенсibilизации предшествовало дебюту сезонного риноконъюнктивита [11].

Распространенность БА в России колеблется от 2,3 % — в сельских регионах, до 11 % — в промышленных центрах [3, 10, 12]. Проведенные эпидемиологические исследования показали, что за последние 10 лет отмечается прогрессирующий рост заболеваемости аллергическими болезнями, в т. ч. БА (по некоторым данным почти в 2 раза), что связано с интенсивным развитием промышленности и ухудшением экологических условий [10, 13–16].

Обращает на себя внимание поздняя обращаемость населения за медицинской помощью во всех возрастных группах. Истинная заболеваемость остается неизвестной и не может быть выявлена из-за крайне недостаточной работы по диспансеризации, непонимания определенной частью населения значимости раннего обращения за медицинской помощью и недостаточного внимания к собственному здоровью.

Эпидемиологические исследования показывают также высокий уровень заболеваемости АР и БА по всему миру. Так, в США распространенность АР среди населения, по данным разных авторов, достигает 7–20 %, а БА — 4,5–10 % [15–18]. Распространенность БА в Новой Зеландии достигает 25–30 %, а в Австрии — 10–15 % [16, 18].

Физический дискомфорт, вызванный основными симптомами аллергического риноконъюнктивита и / или БА, оказывает нежелательное действие на психологическое состояние и социальную жизнь людей, ограничивая профессиональную деятельность человека [8, 9, 19]. Адекватное лечение приводит к уменьшению клинических проявлений и улучшению КЖ пациента. В то же время неадекватная терапия, особенно препаратами с выраженными по-

бочными эффектами (такими как седативный, кардиотоксический и др.), может влиять на общее состояние и, соответственно, ухудшать КЖ больного [19–21], приводить к снижению производительности труда и возрастанию косвенных затрат на лечение.

Пациенты с тяжелым течением заболевания нуждаются в госпитализации в специализированные стационары, а также в оказании таких медицинских услуг, как внутривенные или внутримышечные инъекции лекарственных средств. Все это приводит в конечном счете к увеличению общих затрат на терапию.

Уникальность АСИТ состоит в ее профилактическом действии, приводящем к ограничению расширяющегося спектра сенсibilизации и прогрессирования патологического процесса. Проводя фармакоэкономическую оценку АСИТ, необходимо рассматривать этот метод лечения не как альтернативный медикаментозной терапии, а как взаимодополняющий, учитывая также долгосрочный и профилактический эффекты АСИТ.

Экономические затраты на лечение аллергических заболеваний

Данные о расходах на лечение АР и БА широко варьируются, что объясняется особенностями систем здравоохранения в разных странах, различиями в объеме и уровне медицинской помощи, количестве назначаемых препаратов и приоритетности их использования, разницей цен и эпидемиологическими данными о распространенности заболеваний.

По результатам проведенных в США исследований, ежегодно общие прямые затраты на лечение АР составляют 4 600 млн долл., на лечение сопутствующих синуситов и отитов — 2 400 млн долл., а расходы на лечение БА превышают 13 000 млн долл. [22]. Примерно равные доли в структуре прямых затрат при лечении АР составляют расходы на медикаменты (46,6 %) и амбулаторные визиты к врачу (51,9 %). Большая часть затрат из прописываемых медикаментов при лечении АР приходится на антигистаминные препараты 2-го поколения и интраназальные глюкокортикостероиды (ГКС), что обходится в 170 долл. в мес. или 2 040 долл. в год на 1 пациента. Стоимость лечения БА включает, по крайней мере, назначение β_2 -агонистов (короткого и длительного действия) (30 или 100 долл. в мес. соответственно) и ингаляционных ГКС (от 65 до 137 долл. в мес. в зависимости от тяжести БА). Таким образом, комбинированная стоимость лечения БА в США составляет приблизительно 1 930–2 910 долл. в год на 1 пациента. Эти расходы не учитывают стоимость консультаций врача, антибактериальных препаратов для лечения вторичных синуситов, отитов и бронхитов, затрат на госпитализацию в связи с обострением БА, а также не прямые затраты, связанные со снижением производительности труда [22].

Другие исследователи приводят несколько иные данные о затратах на лечение БА (в год на 1 пациента, долл. США): в США — в среднем от 922 до 1 325, в Швеции — 1 315, в Великобритании — 1 043, а в Австрии — 769 [8, 18, 23].

В России, по данным разных авторов, затраты на лечение 1 пациента, страдающего БА, составляют от 237 до 593 долл. США в год (различия обусловлены региональными программами и тяжестью заболевания) [3, 12].

Концепция экономической реформы в здравоохранении, проводимой в России в последние 10 лет, основывается на смешанном бюджетно-страховом финансировании, в связи с чем затруднено проведение фармакоэкономических исследований. Доля бюджетного финансирования здравоохранения от внутривалового продукта (ВВП) в России крайне мала и составляет только 3,1 % от ВВП (к примеру, в США эта доля — 13,5 %, а в Японии и Западной Европе — около 7 %). Бюджетное финансирование покрывает только часть расходов, оплачивая медицинские целевые программы, лечение льготных категорий населения и частично материально-техническое обеспечение медицинских учреждений, а расценки ФОМС не соответствуют реальным затратам.

В сложившейся ситуации в России большую долю затрат на лечение таких заболеваний, как АР и БА, пациенты оплачивают из своих собственных средств. Низкий уровень обращаемости больных АР на ранних стадиях заболевания, поздняя диагностика аллергических заболеваний приводят к тому, что многие пациенты длительное время занимаются самолечением, как правило, включающим чрезмерное употребление деконгестантов и антигистаминных препаратов 1-го поколения.

В ГНЦ Институт иммунологии ФМБА был проведен анализ структуры прямых затрат в стоимости лечения поллиноза, при этом затраты на приобретение лекарственных противоаллергических препаратов оценивали с точки зрения независимой организации-плательщика, а затраты на амбулаторные визиты к врачу-аллергологу, инъекционные и другие

медицинские манипуляции, стоимость консультаций смежных специалистов и госпитализации рассчитывали по тарифам Московского ФОМС [11, 24]. В результате проведенного исследования было показано преобладание затрат на лекарственную терапию (75,6 %), из которых 3,3 % — затраты на симптоматическую терапию, 32,2 % — на базисную и 40,1 % — на антигистаминные препараты. Затраты на медицинские услуги составили 24,4 %, а полная стоимость лечения в общей группе была в среднем $1\,359,4 \pm 42,3$ р. в расчете на 1 человека в сезон обострения. В зависимости от клинических проявлений поллиноза (изолированный риноконъюнктивит, сочетание риноконъюнктивита с БА, аллергической крапивницей или atopическим дерматитом) структура затрат несколько отличалась (таблица).

Эффективность и безопасность АСИТ

За почти 100-летний период применения АСИТ, предложенной Noon и впервые использованной Freeman в 1911 г., отечественными и зарубежными аллергологами накоплен огромный опыт, подтверждающий высокую эффективность этого метода для лечения АР, конъюнктивитов и atopической БА. Клиническая эффективность АСИТ, по данным разных авторов, достигает 70–90 % и выражается в торможении внешних проявлений заболевания и уменьшении потребности в лекарственных препаратах [4–9, 17, 25–37]. Специфическая гипосенсибилизация, а также наблюдаемые при этом снижение неспецифической тканевой гиперреактивности и противовоспалительное действие удерживаются на протяжении длительного периода наблюдений после завершения АСИТ [17, 29, 31–32, 34, 36, 38].

Данные предыдущих лет о высокой лечебной эффективности АСИТ подтверждены в последнее время в специальных работах, выполненных на основе принципов доказательной медицины. Эти исследования представляли собой двойные слепые плацебо-контролируемые испытания в рандомизированных группах пациентов, подобранных на основании четких клинических критериев и результатов аллерголо-

Таблица
Затраты на терапию больных поллинозом до и после проведения АСИТ (в рублях)

АСИТ	Диагноз	n	Симптом.	Базисная	А / гистамин.	Мед. услуги	Итого
До АСИТ	Вся группа	457	$45,0 \pm 13,1$	$438,2 \pm 24,7$	$545,0 \pm 19,4$	$331,2 \pm 38,9$	$1\,359,4 \pm 42,3$
	БА	179	$124,8 \pm 25,6$	$890,8 \pm 25,8$	$543,1 \pm 20,5$	$679,6 \pm 45,4$	$2\,069,6 \pm 46,0$
	РК	248	$22,8 \pm 7,1$	$186,6 \pm 18,2$	$557,0 \pm 18,5$	$36,0 \pm 15,9$	$802,6 \pm 25,1$
	ДР	17	$21,0 \pm 17,5$	$293,7 \pm 19,5$	$496,1 \pm 18,4$	$309,7 \pm 35,3$	$1\,121,2 \pm 34,1$
	КР	13	$38,5 \pm 7,3$	$88,1 \pm 11,6$	$404,7 \pm 15,7$	$1\,197 \pm 47,5$	$1\,728,4 \pm 49,0$
После АСИТ	Вся группа	215	$6,9 \pm 7,2$	$101,5 \pm 17,4$	$138,0 \pm 13,9$	$19,7 \pm 17,0$	$257,5 \pm 23,1$
	БА	94	$14,4 \pm 8,8$	$175,5 \pm 19,3$	$169,0 \pm 14,9$	$45,0 \pm 20,9$	$404,2 \pm 27,5$
	РК	91	$0,6 \pm 1,7$	$25,7 \pm 8,4$	$109,8 \pm 11,9$	$0,0 \pm 0,0$	$134,4 \pm 12,8$
	ДР	17	$0,0 \pm 0,0$	$35,7 \pm 10,3$	$50,0 \pm 8,7$	$0,0 \pm 0,0$	$85,7 \pm 12,4$
	КР	13	$5,3 \pm 4,4$	$0,0 \pm 0,0$	$226,1 \pm 17,5$	$0,0 \pm 0,0$	$231,3 \pm 17,7$

Примечание: БА — пациенты с пылевой бронхиальной астмой; РК — пациенты с изолированным риноконъюнктивитом; ДР — пациенты с atopическим дерматитом; КР — пациенты с аллергической крапивницей; симптом. — затраты на симптоматическую терапию; базисная — затраты на базисную терапию; а / гистамин. — затраты на антигистаминные препараты; мед. услуги — затраты на медицинские услуги.

гической специфической диагностики, с использованием стандартизированных очищенных аллергенов, с достижением оптимальной поддерживающей дозы аллергена и при достаточной продолжительности (завершенности) курсов лечения [33–36, 39].

Эффективность АСИТ зависит от возраста пациента и стадии заболевания (проведение АСИТ в более раннем возрасте пациента и на более ранних стадиях заболевания более эффективно). Своевременно проведенная эффективная АСИТ предупреждает переход более легких форм заболевания в более тяжелые, трансформацию АР в БА и улучшает КЖ пациентов [7–9, 26]. Клинически лечебное действие АСИТ достигается при завершении повторных курсов (3–5) лечения, но может появиться уже после 1-го курса.

Депонированные и модифицированные лечебные аллергены обладают меньшей аллергенностью и большей иммуногенностью, в связи с чем показали себя более эффективными средствами при меньшем количестве побочных эффектов, регистрируемых в процессе АСИТ [6, 17, 31, 35, 37].

В ГНЦ Институт иммунологии ФМБА проведены работы по направленной модификации белков путем создания конъюгированных форм аллергенов с иммуномодулятором — полиоксидонием. Исследования по клиническому применению созданных препаратов — аллерговакцин с использованием специфических аллергенных детерминант в комплексе с полиоксидонием — показали высокую эффективность и безопасность их использования для АСИТ [27, 40].

Многолетний опыт применения специфической иммунотерапии в разных странах позволяет говорить не только об эффективности, но и о безопасности этого лечения как детей, так и взрослых [4, 25, 29, 32, 37, 39, 41–45].

По сравнению с многомиллионным числом инъекций аллергенов, осуществляемых ежегодно во всем мире, частота возникновения системных реакций является низкой. Так, по данным *L. Businco et al.* [42], на 12 286 инъекций (1 056 больных, получавших АСИТ) отмечено всего 10 (0,07 %) системных реакций, из них 1 (0,01 %) анафилактическая. В Саратовском аллергологическом центре частота анафилактического шока за 30-летний период работы составила 0,0007 % (общее число проведенных инъекций — 438 030; зарегистрирована 1 анафилактическая реакция на 146 010 инъекций) [41].

В ГНЦ Институт иммунологии ФМБА был проведен ретроспективный анализ 498 историй болезни пациентов с поллинозом, получавших АСИТ вводно-солевыми экстрактами пыльцевых аллергенов ускоренным методом [28]. По результатам этого исследования, местные реакции отмечали 80 % больных, получавших АСИТ, а системные — 7,83 % пациентов. Всего на 18 714 инъекций отмечено 3 060 (16,4 %) местных реакций (зуд, гиперемия, локальный отек в месте инъекции аллергена) и 48 (0,26 %) системных реакций, из них 28 (0,15 %) — средней тя-

жести (крапивница, затруднение дыхания или кашель, снижение АД до 90 / 60 мм рт. ст. или повышение до 140 / 100 мм рт. ст., схваткообразные боли внизу живота) и 20 (0,11 %) легких реакций (заложенность носа, чихание, ринорея, слезотечение, зуд и / или отек век). Случаи анафилактического шока не зарегистрированы. Все побочные реакции были быстро купированы назначением антигистаминных препаратов, а при необходимости — введением глюкокортикостероидов, бронхолитиков и адреналина. Никаких отсроченных эффектов, отразившихся на состоянии здоровья пациента и работе внутренних органов, зарегистрировано не было [11].

Клинико-экономический анализ АСИТ

На сегодняшний день, к сожалению, не существует проспективных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по фармакоэкономике в отношении АСИТ. Практически все исследования в этой области носят ретроспективно-аналитический характер на основе существующих экспериментальных данных [17]. Отсутствие стандартных критериев эффективности и невозможность объективной оценки профилактического и долгосрочного действия АСИТ затрудняют проведение фармакоэкономических исследований в этой области.

Наличие высокоэффективных современных топических ГКС и антигистаминных препаратов последнего поколения, лишенных побочных эффектов, характерных для их предшественников, с одной стороны, и высокая стоимость АСИТ, с другой стороны, послужили противопоставлением АСИТ и фармакотерапии [17, 30]. Между тем, проведение АСИТ несколько не противоречит назначению другого медикаментозного лечения, характер которого ориентирован на степень тяжести и течение аллергического заболевания. А утверждение о возможности проведения АСИТ только при неэффективности фармакотерапии неправомерно, т. к. назначение АСИТ в раннем возрасте и на ранних стадиях заболевания более эффективно [6, 17, 26].

Анализ стоимости лечения АР и БА, проведенный группой исследователей в США, показал, что проведение медикаментозной терапии в течение 5 лет потребует 10 200 долл. (учитывая лишь затраты на антигистаминные препараты и топические ГКС), а АСИТ в течение 5 лет — 4 700 долл. США. При наиболее осторожной оценке эффективности АСИТ в 50 %, а также с учетом снижения затрат на медикаменты после лечения как минимум в 2 раза общая стоимость АСИТ в комбинации с медикаментозной терапией оказывается еще более низкой [22].

Другая группа исследователей в США провела проспективное исследование по фармакоэкономике АСИТ [8]. В группу были включены 25 взрослых пациентов, страдающих АР, которые в течение 1 года исследования получали только медикаментозную

терапию, а затем в течение последующих 3 лет — АСИТ в сочетании с медикаментозной терапией. Общие затраты включали стоимость АСИТ (приготовление экстракта аллергена, осмотр врача и инъекции) и традиционного лечения (консультации врача, лабораторные тесты и медикаменты). Затраты за 1-й год лечения (до АСИТ) составили $1\,129 \pm 321$ долл., а за 4-й год — 950 ± 352 долл. Уже после 1 года проведения АСИТ КЖ пациентов существенно улучшилось по сравнению с начальным периодом наблюдения ($p < 0,001$). Отмечалась прямая корреляция между количеством лет проведения АСИТ и дальнейшим улучшением КЖ [8].

В ГНЦ Институт иммунологии ФМБА был проведен клинико-экономический анализ лечения поллинозов [11, 46]. Сравнивали следующие варианты терапии: применение медикаментозной терапии в сезон поллинииции причинно-значимых аллергенов (включая препараты симптоматической, базисной терапии и антигистаминные препараты) и проведение предсезонной АСИТ водно-солевыми аллергенами ускоренным методом [28] в сочетании с назначением медикаментозной терапии в последующий сезон. В качестве критерия эффективности терапии использовали индекс КЖ, оцениваемого с помощью опросника *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ)*, разработанного Juniper [20, 21, 47]. Для оптимизации выбора режимов терапии были применены следующие виды клинико-экономического анализа: "затраты—эффективность" и моделирование.

После проведения АСИТ отмечалось значительное и достоверное уменьшение затрат как на медикаменты, так и на медицинские услуги (таблица), а также достоверное улучшение КЖ пациентов, страдающих поллинозом ($p < 0,001$) (рис. 1). Имелась тенденция к улучшению КЖ пациентов, страдающих поллинозом, при увеличении количества проводимых курсов АСИТ.

Стоимость медикаментозной терапии больных, страдающих поллинозом, до проведения АСИТ в среднем составила $1\,359,4 \pm 42,3$ р. (для больных с пылевой БА — $2\,069,6 \pm 46,0$ р.; для больных с изолированным риноконъюнктивитом — $802,6 \pm 25,1$ р.). Стоимость проведения 1 курса АСИТ (по тарифам Московского ФОМС на 01.09.03) — 664,8 р. Учитывая затраты на медикаментозную терапию в сезон после проведения 1 курса АСИТ (в среднем — $296,44 \pm 25,69$ р.), получаем $961,24 \pm 25,69$ р. За 2 года медикаментозной терапии пациента, страдающего поллинозом, затраты в среднем составят 2 718,8 руб., а при проведении последовательно 2 курсов АСИТ с учетом медикаментозной терапии в последующий сезон — 1 880,6 р. (рис. 2). Учитывая то, что проведение АСИТ приводит к улучшению КЖ, имеет высокую эффективность и требует меньше затрат по сравнению с проведением только фармакотерапии, очевидно преимущество данного метода терапии поллинозов.

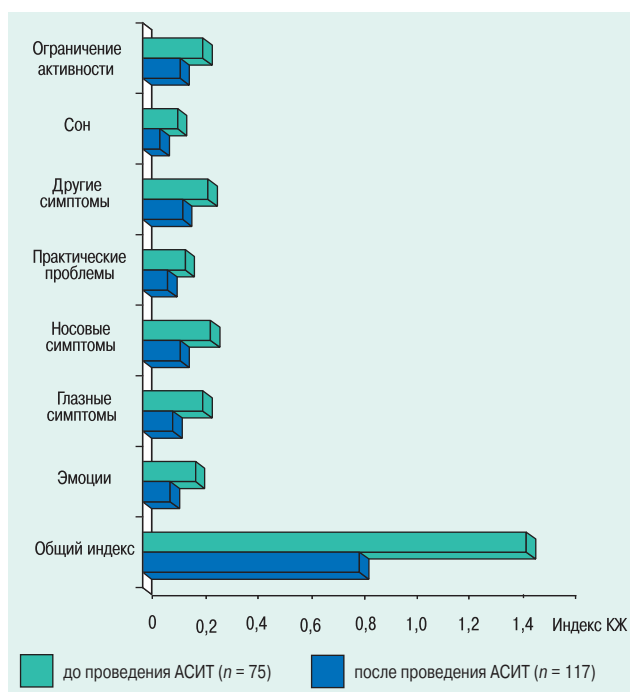


Рис. 1. Изменение качества жизни больных поллинозом на фоне проведения АСИТ

В то же время, исходя из того, что стоимость самой АСИТ варьируется в зависимости от учреждения, был проведен анализ чувствительности результатов исследования к вариациям цены на АСИТ. Так, с учетом коммерческих расценок на медицинские услуги, стоимость медикаментозной терапии больных, страдающих поллинозом, без проведения АСИТ в среднем составила $1\,928,74 \pm 32,28$ р., а общие затраты при 2-м режиме терапии — 4 397,17 р. При анализе "затраты—эффективность" без учета непрямых затрат экономическое преимущество проведения АСИТ перед проведением только фармакотерапии сохраняется при стоимости 1 курса АСИТ не более 2 100,00 р.

Учитывая то, что после проведения АСИТ уменьшилось количество госпитализаций, улучшилось КЖ, а состояние пациентов меньше отражалось на их трудоспособности, очевидной является минимизация и непрямых затрат.

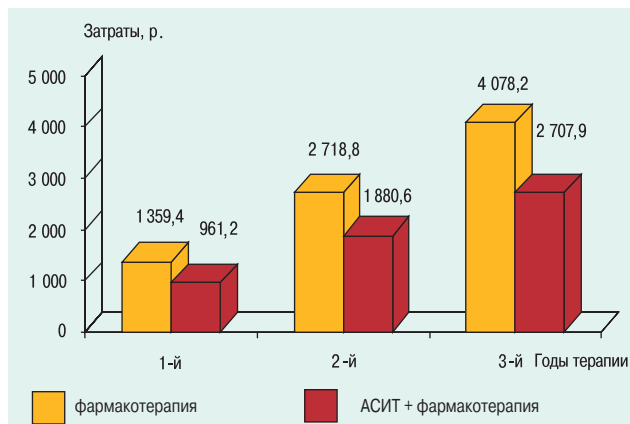


Рис. 2. Затраты на терапию больных поллинозом с учетом стоимости АСИТ

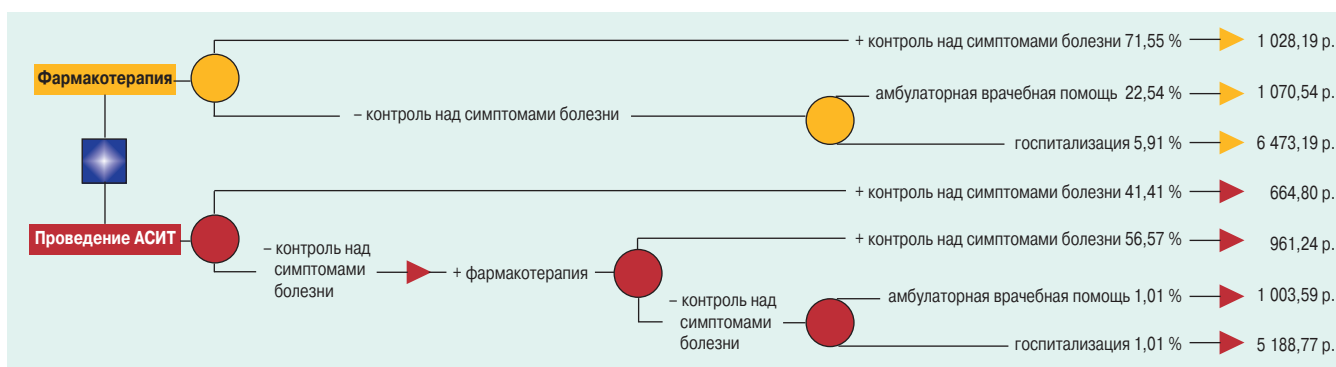


Рис. 3. Древо решений: модель для расчета ожидаемых затрат при различных режимах терапии больных поллинозом: + контроль — достаточный контроль над симптомами болезни; — контроль — недостаточный контроль над симптомами болезни

Сходные результаты были получены при проведении клиничко-экономического анализа с помощью моделирования (рис. 3). Ожидаемые прямые затраты на лечение больного поллинозом с применением фармакотерапии составили 1 359,54 р., а при проведении 1 курса АСИТ — 881,62 р. Таким образом, согласно условиям модели проведение АСИТ требует в среднем на 477,92 р. меньше, чем назначение только фармакотерапии.

Анализ чувствительности модели к количеству проводимых курсов АСИТ показал явное преимущество 2-го режима терапии, которое увеличивалось в зависимости от количества проведенных курсов АСИТ. Так, выгода при проведении 2 курсов АСИТ составит 1 054,84 р., а при проведении 3 курсов АСИТ — 1 636,12 р. [11].

Заключение

АСИТ не является альтернативным методом медикаментозной терапии. Эти 2 метода взаимно дополняют друг друга, позволяя проводить комбинированную терапию, что повышает эффективность лечения. Учитывая уникальность АСИТ в ее профилактическом действии, приводящем к ограничению расширяющегося спектра сенсибилизации и прогрессирования патологического процесса, необходимо начинать ее проведение как можно раньше. Принимая во внимание высокую коммерческую стоимость АСИТ в различных лечебных учреждениях, необходимо включение рекомендаций по проведению данного вида лечения в национальные программы по терапии АР и atopической БА, что повысит доступность этого метода терапии для широкого круга пациентов.

Обязательным условием выбора тактики лечения остается индивидуальный подход к каждому больному, учитывающий клинические особенности формы и тяжести патологии, а также социальные, поведенческие и психологические аспекты, являющиеся существенными для данного пациента.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002г. М.: Атмосфера; 2002.

2. Международный консенсус в лечении аллергического ринита. (Версия Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, 2000). Рос. ринол. 2000; 3: 5–30.
3. Чучалин А.Г., Медников Б.Л., Белевский А.С. и др. Бронхиальная астма. Руководство для врачей России (формулярная система). Пульмонология 1999; прил.: 3–40.
4. Abramson M., Puy R., Weiner J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. Allergy 1999; 54: 1022–1041.
5. Malling H.J. Allergen immunotherapy efficacy in rhinitis and asthma. Allergy Clin. Immunol. Int. 2004; 16 (3): 92–95.
6. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy 1998; 53 (suppl. 44): 1–42.
7. Moller C., Dreborg S., Ferdousi H.A. et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). J. Allergy Clin. Immunol. 2002; 109: 251–256.
8. Kumar P., Kamboj S., Rao P. et al. The cost of care and quality of life in patients with allergic rhinitis on allergen immunotherapy. Allergy Clin. Immunol. Int. 1997; 9 (5): 133–135.
9. Yilmaz M., Bingol G., Altintas D. et al. Effect of SIT on quality of life. Allergy 2000; 55: 302–309.
10. Ильина Н.И. Аллергология в различных регионах России по результатам клиничко-эпидемиологических исследований: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1996.
11. Павлова К.С. Клиничко-экономический анализ лечения поллинозов. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2005.
12. Бельтюков Е.К. Локальная программа помощи больным бронхиальной астмой: организационные, эпидемиологические и фармакоэкономические аспекты (Пособие для врачей и организаторов здравоохранения). М.; 2003.
13. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М.: Изд-во ВНИРО; 1995.
14. Behrendt H., Kamber U., Schafer T. et al. Allergotoxigenology. — A research concept to study the role of environmental pollutants in allergy. Allergy Clin. Immunol. 2001; 13 (3): 122–128.
15. Lundback B. Epidemiology of allergic rhinitis and asthma. Clin. Exp. Allergy 1998; 28 (suppl. 2): 3–10.
16. Van Cauwenberge P.B., Ciprandi G., Vermeiren J.S.J. Epidemiology of allergic rhinitis. Brussels: The UCB Institute of Allergy; 2001.
17. Lockey F., Bukantz S.C., Bousquet J., eds. allergen and allergen immunotherapy. New York: Marcel Dekker Inc. 2004.

18. *Blaiss M.S.* Pharmacoeconomics of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 15 (6): 240–245.
19. *Blaiss M.S.* Cognitive, social, and economic costs of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2000; 21 (1): 7–13.
20. *Juniper E.F., Thompson A.K., Roberts J.N.* Can the standard gamble and rating scale be used to measure quality of life in rhinoconjunctivitis? Comparison with the RQLQ and SF-36. *Allergy* 2002; 57: 201–206.
21. *Thompson A.K., Juniper E., Meltzer E.O.* Quality of life in patients with allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2000; 85 (5): 338–347.
22. *Law A.W., Reed S.D., Sundry J.S et al.* Direct costs of allergic rhinitis in the United States: Estimates from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 296–300.
23. *Birnbaum H.G., Berger W.E., Greenberg P.E.* Direct and indirect costs of asthma to an employer. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 264–270.
24. *Павлова К.С., Курбачева О.М., Гущин И.С.* Клинико-экономические аспекты аллерген-специфической иммунотерапии больных поллинозом. *Рос. аллергол. журн.* 2004; 3: 30–35.
25. *Абелевич М.М.* 30-летний опыт применения специфической иммунотерапии при бронхиальной астме у детей. *Аллергология* 2001; 4: 49–51.
26. *Гущин И.С.* Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус Принт; 1998.
27. *Гущин И.С., Курбачева О.М.* Аллерген-специфическая иммунотерапия atopических заболеваний: (Пособие для врачей). М.; 2002.
28. *Порошина Ю.А., Полсачева О.В., Передкова Е.В.* Ускоренный метод специфической иммунотерапии поллинозов: (Метод. рекомендации). М.; 1988.
29. *Сидоренко Е.Н.* Теоретические и практические аспекты специфической гипосенсибилизации. *Иммунология* 1986; 5: 5–9.
30. *Черняк Б.А., Воржева И.И.* Комбинированная иммунотерапия при бронхиальной астме. Методические аспекты. *Аллергология* 2000; 2: 51–56.
31. *Ariano R., Augeri M., Kroon L.* Long term allergoid immunotherapy to *Parietaria*: clinical and immunological effects in a double blind trial. *Allergy* 1999; 54: 313–319.
32. *Eng P.A., Reinold M., Gnehm H.P.* Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002; 57: 306–312.
33. *Dolz I., Martinez-Cocera C., Bartolome J.M., Cimmara M.* A double-blind, placebo-controlled study of immunotherapy with grass-pollen extract Alutard SQ during a 3-year period with initial rush immunotherapy. *Allergy* 1996; 51 (7): 489–500.
34. *Durham S., Varney V., Gaga M.* Grass pollens immunotherapy remains effective 3 years after discontinuation: a double-blind, placebo-controlled withdrawal study. *Clin. Exp. Allergy* 1998; 88: 43–53.
35. *Ortolani C., Pastorello E.A., Incorvaia C.* A double-blind, placebo-controlled study of immunotherapy with an alginate-conjugated extract of *Parietaria judaica* in patients with *Parietaria* hay fever. *Allergy* 1994; 49: 13–21.
36. *Passalacqua G., Canonica G.W.* Long-lasting clinical efficacy of allergen specific immunotherapy. *Allergy* 2002; 57: 275–276.
37. *Pastorello E.A., Pravettoni V., Incorvaia C.* Clinical and immunological effects of immunotherapy with alum-absorbed grass allergoid in grass-pollen-induced hay fever. *Allergy* 1992; 47: 281–290.
38. *Mosbech H., Osterballe O.* Does the effect of immunotherapy last after termination of treatment? Follow-up study in patients with grass pollen rhinitis. *Allergy* 1998; 53: 523–529.
39. *Zenner H.P., Baumgarten C., Rasp G. et al.* Short-term immunotherapy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of molecular standardized grass and rye allergens in patients with grass pollen-induced allergic rhinitis. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1997; 100: 23–29.
40. *Хаитов Р.М., Федосева В.Н., Некрасов А.В.* Создание аллерговакцины на основе алергоидов из пыльцы тимopheевки, березы, полыни и иммуномодулятора полиоксидония. *Аллергол., астма и клин. иммунол.* 2000; 1 (2): 112–114.
41. *Астафьева Н.Г.* Роль мотивации пациента в проведении специфической вакцинации аллергии. *Пульмонология* 2004; 1: 99–104.
42. *Businco L., Zannino L., Cantani A. et al.* Systemic reactions to specific immunotherapy in children with respiratory allergy: a prospective study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1995; 6: 44–47.
43. *Hejjaoui J., Ferrando R., Dhivert H. et al.* Systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized pollen extracts. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1992; 89: 925–933.
44. *Moreno C., Cuesta-Herranz J., Fernandez-Tavora L., Alvarez-Cuesta E.* Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin. Exp. Allergy.* 2004; 34: 527–531.
45. *Tabar A.I., Garcia B.E., Rodriguez A.* A prospective safety-monitoring study of immunotherapy with biologically standardized extracts. *Allergy* 1993; 48: 450–453.
46. *Павлова К.С., Курбачева О.М.* Клинико-экономический анализ терапии больных поллинозом. *Пробл. стандартиз. в здравоохран.* 2005; 4: 47–55.
47. *Juniper E.F., Guyatt G.H., Griffith L.E., Ferrie P.J.* Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98: 843–845.

Поступила 16.08.05
© Коллектив авторов, 2005
УДК 615.37

М.Н.Зубков

Этиология и патогенез внебольничных пневмоний у взрослых

Городская клиническая больница № 23 им. "Медсантруд", Москва

М.Н.Зубков

Etiology and pathogenesis of community-acquired pneumonia in adults

Введение

Внебольничные пневмонии (ВП) относятся к наиболее распространенным заболеваниям инфекционной (преимущественно бактериальной) этиологии у людей всех возрастных групп и сопровождаются высокой смертностью, особенно среди лиц пожилого возраста и новорожденных. Впервые убедительные доказательства инфекционной природы пневмонии были получены в 1882–1883 гг. *Friedlander*, обнаружившим микробы в легочной ткани более чем у 50 умерших больных. Однако лишь в 1886 г. *Weichselbaum* провел первое всеобъемлющее микробиологическое изучение этиологической структуры пневмонии у 129 больных, где показал роль *Streptococcus pneumoniae* в 94 случаях (72,8 %), *Klebsiella pneumoniae* в 9 случаях (6,9 %), *S. aureus* в 5 случаях (3,8 %). В XX в. основные открытия связаны с установлением этиологической роли "атипичных" возбудителей. В 1930 г. в Швейцарии и одновременно в Англии, Германии и США был открыт возбудитель пситтакоза *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*, хотя само заболевание было описано на 50 лет раньше — в 1880 г. В 1933 г. с открытием "Агента Итона", названного впоследствии *Mycoplasma pneumoniae*, появился термин "атипичная пневмония", предложенный *Reimann*. В том же году в США был открыт вирус гриппа, а в 1937 г. в Англии — возбудитель Кулиорадки — *Coxiella burnetii*, в 1977 г. в Австралии — *Legionella pneumophila*, в 1986 г. в США — *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*.

Дальнейшая эволюция представлений о разнообразии этиологической структуры ВП шла параллельно с совершенствованием методов индикации микробных возбудителей и их маркеров, появлением новых технологий, основанных на молекулярно-биологических подходах к этиологической диагностике бронхолегочных инфекций. В настоящее время описаны более 100 микроорганизмов, способных вызывать ВП, почти все они были хотя бы однократно обнаружены при биопсии легочной ткани. Однако даже самые современные микробиологические методы ввиду существенных ограничений не способны идентифицировать всех потенциальных воз-

будителей ВП, поэтому у 30–50 % больных этиологию инфекционного процесса установить не удастся.

Патогенез

Противоинфекционную защиту нижних дыхательных путей (НДП) обеспечивают механические факторы (аэродинамическая фильтрация, разветвление бронхов, надгортанник, кашель и чихание, колебательные движения мерцательного эпителия слизистой бронхов), а также механизмы неспецифического и специфического клеточного и гуморального иммунитета. У 70 % здоровых людей во время сна отмечается физиологический феномен аспирации секрета ротоглотки, однако в норме кашлевой рефлекс, мукоцилиарный клиренс, антибактериальная активность макрофагов и секреторных иммуноглобулинов обеспечивают быструю элиминацию инфицированного секрета из НДП и их стерильность. При нарушении механизмов защиты легких создаются благоприятные условия для развития пневмонии.

Ведущим патогенетическим механизмом, обуславливающим развитие ВП, является микроаспирация бактерий, составляющих нормальную микрофлору секрета верхних дыхательных путей (ВДП). При этом имеет значение массивность инфицирующей дозы микроорганизмов или их повышенная вирулентность на фоне снижения противоинфекционной защиты НДП. Примером может служить возникновение пневмококковой ВП, инфицирование легких *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Менее часто наблюдающийся путь возникновения пневмонии — вдыхание аэрозоля, содержащего возбудитель, что обычно отмечается при инфицировании "атипичными" микроорганизмами — *L. pneumophila*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*.

Еще меньшее значение по частоте встречаемости имеют гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочного очага инфекции (эндокардит трехстворчатого клапана, септический тромбофлебит вен таза) и непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных тканей (абсцесс

печени, проникающие ранения грудной полости и др.). Этиологическими агентами при этих патогенетических вариантах ВП могут быть *Staphylococcus spp.*, грамотрицательные бактерии, анаэробные микроорганизмы, что не исключает их участия в реализации других механизмов развития ВП.

Таким образом, исходя из патогенеза ВП, их этиологическая структура чаще всего представлена микрофлорой ВДП, состав которой может отличаться у различных пациентов в зависимости от внешней среды, окружающей индивида, возраста, общего состояния здоровья, наличия сопутствующих заболеваний, предшествующей антибактериальной терапии. Учет этих особенностей важен для прогнозирования этиологии ВП, планирования тактики микробиологического обследования пациента и выбора рациональной эмпирической антимикробной терапии.

Этиология

Изучению этиологии ВП посвящены множество зарубежных и меньшее число отечественных публикаций. Казалось бы, этих работ вполне достаточно для получения полной и объективной картины этиологической структуры ВП. Однако сопоставление результатов разных исследователей может ввести в заблуждение, если не учитывать следующие факторы:

- условия оказания медицинской помощи больным ВП (на амбулаторном этапе или в соматическом отделении стационара либо в отделении реанимации и интенсивной терапии — ОРИТ);
- особенности популяции пациентов (возраст; наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний — ХОБЛ, иммунодефицитных состояний, алкоголизма; предшествующая антибактериальная терапия; пребывание в доме престарелых или других изолированных коллективах);
- эндемичные особенности региона и эпидемиологическую обстановку во время проведения исследования;
- характер и адекватность исследуемых материалов, чувствительность и специфичность применяемых диагностических методов, критерии оценки получаемых результатов.

Соотношение госпитализированных больных ВП отличается в разных странах, также различны критерии госпитализации пациентов в ОРИТ и показания к проведению интубации легких. Поэтому стационарные пациенты в одном сравниваемом исследовании могут частично или полностью соответствовать амбулаторным больным в другом исследовании, что усложняет проведение сравнительной оценки полученных данных.

Немаловажную роль играют популяционные факторы. Так, возрастной критерий во многом определяет частоту микоплазменной инфекции, которая снижается к старости. Это справедливо и для легионеллезной инфекции. Не подлежат сравнению исследования, где различия в пациентах с иммунодефицитами

превышают 25 %, между тем не во всех работах принимается во внимание эта категория больных, равно как и с другими сопутствующими заболеваниями.

Этиология ВП может меняться в зависимости от времени года (например, для Ку-лихорадки более обычным является весенний период), либо варьироваться в более длительные временные интервалы (например, микоплазменная инфекция возникает с периодичностью 4–7 лет, преимущественно в осенне-зимний период). Поэтому исследования по изучению этиологии ВП должны охватывать достаточно продолжительный отрезок времени с учетом сезонных колебаний и эпидемиологической природы потенциальных возбудителей. Следует также учитывать географию региона, которая может откладывать отпечаток на этиологическую структуру ВП (например, легионеллез более актуален для Средиземноморских стран и необычен для Северной Европы; *Coxiella burnetii* практически не встречается в Скандинавских странах, но является 2-м по частоте возбудителем ВП после пневмококка на северо-западе Испании).

При сравнении разных исследований важно, чтобы в них использовались одинаковые методические подходы и правильно интерпретировались результаты. В реальности этого трудно достичь, несмотря на то, что формально в подавляющем большинстве работ соблюдаются необходимые требования к этиологической диагностике ВП. Например, в исследованиях, где уделено повышенное внимание пневмококку, частота его обнаружения будет выше, чем в другом, казалось бы, аналогичном исследовании [1].

На основе изучения результатов 41 проспективного исследования этиологии ВП у взрослых был получен этиологический "портрет" пневмонии разных категорий больных в Европейских странах (табл. 1).

Как у амбулаторных, так и у госпитализированных больных, включая ОРИТ, этиология ВП пред-

Таблица 1
Этиологическая структура ВП
у разных категорий больных (в %) [2]

Микро-организмы	Амбулаторные (n = 9)*	Госпитализированные (n = 23)	ОРИТ (n = 13)
<i>S. pneumoniae</i>	19,3	25,9	21,7
<i>H. influenzae</i>	3,3	4,0	5,1
<i>Legionella spp.</i>	1,9	4,9	7,9
<i>S. aureus</i>	0,2	1,4	7,6
<i>M. catarrhalis</i>	0,5	2,5	
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,4	2,7	7,5
<i>M. pneumoniae</i>	11,1	7,5	2
<i>C. pneumoniae</i>	8	7	
<i>C. psittaci</i>	1,5	1,9	1,3
<i>C. burnetii</i>	0,9	0,8	0,2
Вирусы	11,7	10,9	5,1
Прочие	1,6	2,2	7,4
Не установлены	49,8	43,8	41,5

Примечание: * — в скобках указано число проспективных исследований.

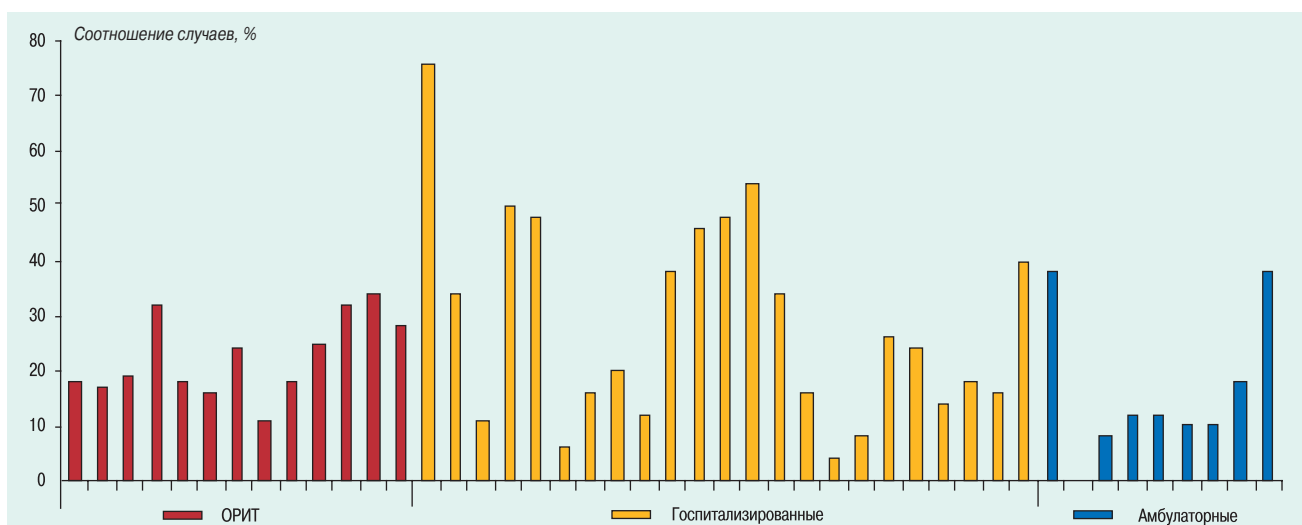


Рис. 1. Частота идентификации *S. pneumoniae* в проспективных исследованиях [2]. (По оси абсцисс — результаты отдельных исследований)

ставлена достаточно широким и практически одинаковым перечнем возбудителей, однако многие из них отличаются по частоте у разных категорий больных. *S. pneumoniae* превалирует над другими патогенами, а у госпитализированных больных возбудитель встречается чаще. Однако при рассмотрении результатов каждого проспективного исследования в отдельности обращает на себя внимание широкая вариабельность частоты выявления пневмококковой инфекции, вне зависимости от категории больных (рис. 1), что, скорее всего, связано с методическими различиями в идентификации *S. pneumoniae*.

Инфекции, обусловленные *S. aureus*, *Legionella spp.* и представителями *Enterobacteriaceae*, значительно чаще выявляются у больных, находящихся в ОРИТ, что подразумевает более тяжелое течение ВП. Причем усредненные показатели частоты возникновения инфекции (табл. 1) коррелируют с результатами отдельных исследований (рис. 2). Однако следует отметить сложность интерпретации результатов диагностики грамотрицательной инфекции из-за недостатка объективных критериев, поскольку, как пра-

вило, она диагностируется только на основании выделения возбудителей из мокроты. Частота микоплазменной инфекции возрастает по мере снижения тяжести заболевания, и она редко встречается у пациентов ОРИТ (рис. 3). *H. influenzae* является истинным возбудителем ВП, хотя определяется нечасто. К числу редких этиологических агентов относятся *M. catarrhalis*, *C. burnetii* и *C. psittaci* (часто прослеживаются контакты с птицами). Истинное значение *C. pneumoniae* при ВП недостаточно изучено. В отдельных Европейских странах хламидийная инфекция носит эпидемический характер и часто осложняется бактериальной инфекцией. Остается неясной роль вирусов, а именно: являются ли они первичными этиологическими агентами ВП либо только инициируют развитие вторичной бактериальной инфекции. Очевидно, ответ будет получен по мере совершенствования методов их детекции в рутинной практике.

Удельный вес смешанных инфекций при ВП обычно не превышает 10 %, однако в отдельных исследованиях этот показатель достигает 27 % [3], а у лиц старше 60 лет — 54 % [4]. Различия могут быть обус-

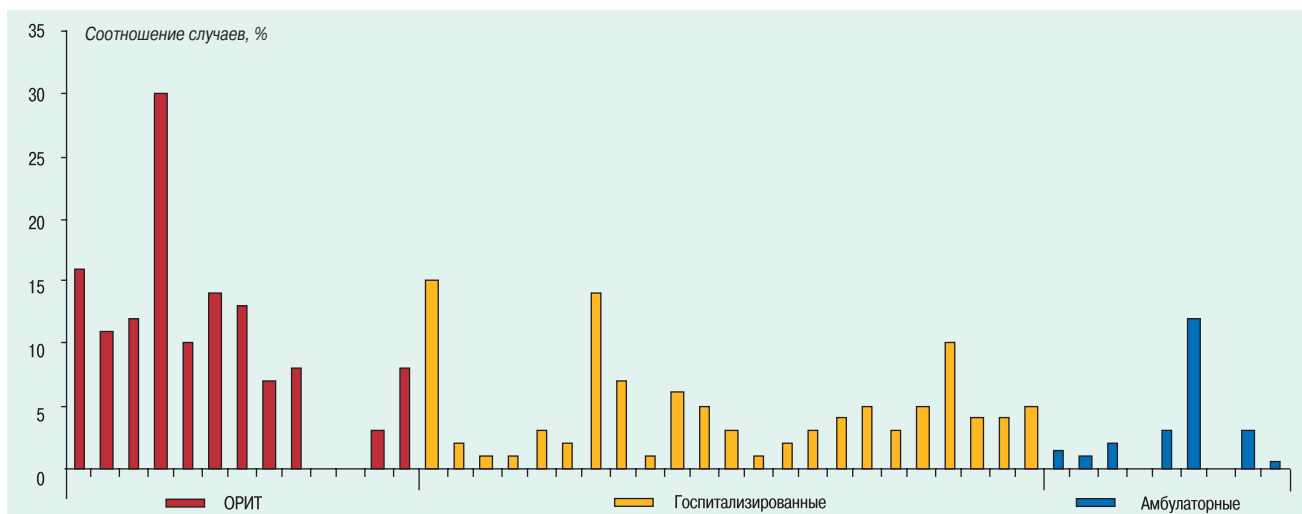


Рис. 2. Частота идентификации *Legionella spp.* в проспективных исследованиях [2]. (По оси абсцисс — результаты отдельных исследований)

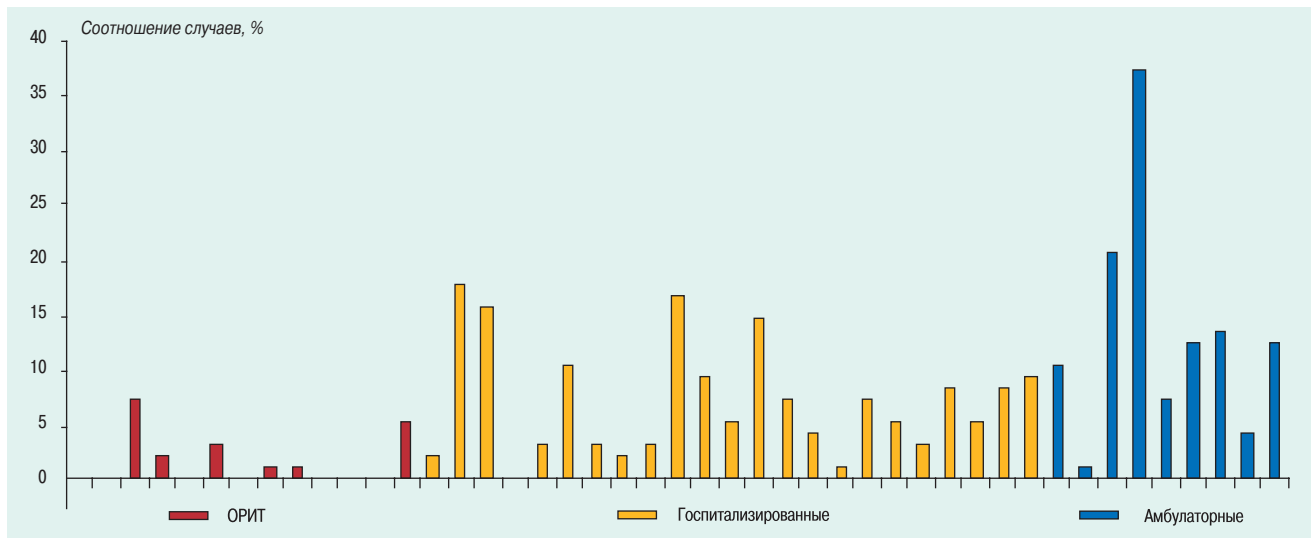


Рис. 3. Частота идентификации *M. pneumoniae* в проспективных исследованиях [2]. (По оси абсцисс — результаты отдельных исследований)

ловлены неодинаковыми методическими подходами к диагностике ВП. Кроме того, при обнаружении 2 возбудителей трудно определить роль каждого из них: являются ли они равнозначными этиологическими агентами, либо один инициирует нарушение слизистой бронхов, а другой вызывает ВП.

В каждой из 3 категорий больных наиболее многочисленную группу составляют пациенты с неустановленной этиологией ВП. В числе причин может быть неинфекционная природа заболевания, имитирующего пневмонию, а также микроорганизмы, трудно выделяемые обычными методами (анаэробы, некультивируемые формы бактерий или еще не описанные микробы). Однако отдельные работы свидетельствуют, что основная причина заключается в недостаточном внимании к выявлению *S. pneumoniae*. Доказательством тому служит сходное клиническое течение и клиничко-лабораторные данные при сравнении этих пневмоний с пневмококковыми ВП [5], а также повышение результативности этиологической расшифровки ВП до 75 % при более тщательной диагностике пневмококковой инфекции [6, 7].

Во многих исследованиях прослежена взаимосвязь между этиологией ВП и эпидемиологическими факторами, влияющими на развитие заболевания. Эти наблюдения нашли отражение в авторитетных зарубежных руководствах по лечению пневмонии (табл. 2).

Представленные в табл. 2 данные позволяют в соответствующих ситуациях определить направление диагностического поиска этиологических агентов ВП и тактику эмпирической антимикробной терапии.

Микробиологическая диагностика

В рутинной практике следует стремиться к установлению этиологии ВП. Это позволяет: во-первых, проводить целенаправленную (этиотропную) антимикробную терапию у конкретного больного, снизить риск развития нежелательных лекарственных реакций и индуцированной антибиотикорезистентности возбу-

дителя в процессе лечения; во-вторых, получить данные о возникновении инфекций, требующих проведения мер по инфекционному контролю (например, легионеллеза) или профилактических мероприятий у контактных лиц (*M. tuberculosis*); накопить сведения о новых (*Hantaviruses*) или резистентных возбудителях; избежать необоснованного избыточного применения антибиотиков в популяции, и, в-третьих, улучшить показатели стоимости—эффективности за счет использования для терапии антибиотика узкого спектра, что является более дешевым в лечении и менее вредным для больного.

Результативность и достоверность этиологической диагностики ВП во многом зависят от своевременного получения полноценного биологического материала и его адекватности целям исследования, чувствительности и специфичности применяемых методов и их комбинаций, правильной трактовки полученных результатов. Необходимо соблюдать разумный баланс между интенсивностью и инвазивностью проводимых у пациента диагностических процедур и назначением эмпирической антибактериальной терапии без установления точного этиологического диагноза. Этиологическую диагностику ВП крайне затрудняет следующее: отсутствие мокроты на ранних сроках заболевания у 10–30 % больных; невозможность получения бронхиального секрета инвазивными методами из-за тяжести состояния больного, недостаточной квалификации медперсонала либо по другим причинам; контаминация бронхиального содержимого микрофлорой ВДП и полости рта; высокий уровень носительства *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и других условных патогенов (от 5 до 60 % — в разных возрастных группах и коллективах населения); применение антибактериальных препаратов на догоспитальном этапе.

У пациентов с ВП, лечение которых проводится в амбулаторных условиях, рутинные микробиологические исследования (мокроты, крови и др.) не рекомендуются. Только при неэффективности стартовой эмпирической антимикробной терапии показано

бактериологическое исследование мокроты. Серодиагностика может понадобиться в период эпидемий (например, легионеллеза, микоплазменной инфекции) или по особым клиническим и эпидемиологическим причинам.

У госпитализированных пациентов набор исследований определяется тяжестью заболевания, наличием эпидемиологических факторов риска, неэффективностью проводимой эмпирической терапии. Так как пневмококковая ВП в первые дни болезни в 20–30 % случаев сопровождается транзиторной бактериемией, обычно рекомендуется посев крови, взятой 2 раздельными венопункциями с интервалом 30–40 мин, что снижает частоту ложноположительных результатов за счет бактерий-контаминантов кожи на 70 %. Более длительная бактериемия служит неблагоприятным прогностическим признаком. При этом концентрация микробов в крови взрослого обычно < 10 КОЕ / мл (чаще всего < 1 КОЕ / мл). Рост гемокультуры удается получить в 100 % при концентрации микробов в крови ≥ 3 КОЕ / мл, поэтому оптимальный объем крови для исследования — 20–30 мл, а соотношение крови и жидкой питательной среды должно быть не менее чем 1 : 5 и не более чем 1 : 10. Несоблюдение этих условий снижает результативность анализа.

Бактериологическое исследование мокроты с полуколичественной оценкой выделенной микрофлоры позволяет выявить диагностически значимые титры возбудителя ($\geq 10^6$ КОЕ / мл), а предварительная микроскопия мазков в окраске по Граму при малом увеличении (объектив $\times 10$) — оценить качество биоматериала по наличию в поле зрения

полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ), или "клеток воспаления". В гнойной мокроте число ПЯЛ в поле зрения обычно ≥ 25 , а эпителиальных клеток ≤ 10 . Такой образец признается качественным и пригодным для посева. Бактериоскопический метод позволяет также судить о наличии и характере микробных клеток в патологическом материале. Например, обнаружение грамположительных ланцетовидных диплококков свидетельствует о присутствии пневмококка (рис. 4). Бактериоскопия относится к экспресс-методам и позволяет получить результат в течение 1 ч. Чувствительность, по разным оценкам, варьируется от 35 до 96 %, а специфичность — от 12 до 85 % [10–13]. В связи с этим диагностическое значение бактериоскопического метода в основном ограничивается пневмококковой инфекцией, при том что совпадение с результатами культуральной диагностики в лучшем случае составляет 75 % [14].

Результативность и специфичность бактериологической диагностики (посева) зависят не только от качества и сроков доставки материала (мокроты, браш-биоптатов, бронхиальных смывов, плевральной жидкости), но также от выбора адекватных питательных сред, условий культивирования микроорганизмов и правильной их идентификации. Например, *S. pneumoniae* нуждается в повышенном содержании CO_2 , поэтому инкубация посевов в обычной атмосфере неизбежно ведет к ложноотрицательным результатам. Основным тестом, позволяющим дифференцировать пневмококк от сходных с ним по характеру гемолиза эритроцитов на кровяном агаре зеленающих стрептококков, является его чувствительность к оптохину. Однако растет число сообщений о приобрете-

Таблица 2
Взаимосвязь эпидемиологических и других факторов с этиологией ВП [1, 8, 9]

Факторы	Возможная этиология
ХОБЛ, курение	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> (чаще нетипируемые штаммы), <i>M. catarrhalis</i> , <i>Legionella</i> spp.
Алкоголизм	<i>S. pneumoniae</i> , анаэробы, ГОБ*, <i>M. tuberculosis</i>
Иммунодефициты, нейтропения	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , ГОБ, <i>Pneumocystis carinii</i> , <i>Mycobacterium</i> spp., <i>Candida</i> spp., цитомегаловирусы
Пребывание в доме для престарелых	<i>S. pneumoniae</i> , ГОБ, <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , анаэробы, <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i>
Несанированная полость рта	Анаэробы
Эпидемия легионеллеза	<i>Legionella</i> spp.
Контакт с летучими мышами	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Контакт с птицами	<i>C. psittaci</i>
Контакт с кроликами	<i>Francisella tularensis</i>
Путешествие на Юго-Запад США	Кокцидиомикоз
Контакт с сельхоз. животными	<i>Coxiella burnetii</i>
Эпидемия гриппа	Вирус гриппа, <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i>
Риск аспирационной ВП (психическая заторможенность, энцефалопатия, травма, цереброваскулярные заболевания)	Анаэробы микрофлоры полости рта (<i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Veillonella</i> spp.)
Структурная патология легких (бронхоэктазы, муковисцидоз и др.)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Candida</i> spp.
Внутривенное употребление наркотиков	<i>S. aureus</i> , анаэробы, <i>M. tuberculosis</i> , <i>Pneumocystis carinii</i>
Обструкция дыхательных путей	Анаэробы
Предшествующая антибактериальная терапия	Пенициллинорезистентные <i>S. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i>

Примечание: * — грамотрицательные бактерии (ГОБ).

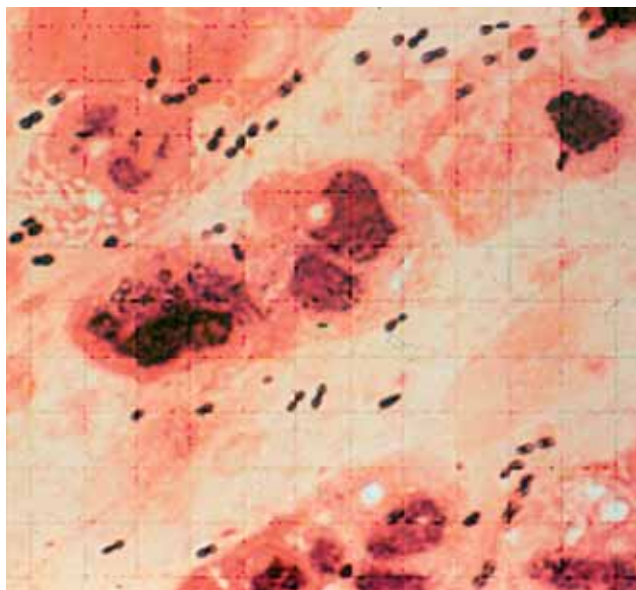


Рис. 4. Превмококки в гнойной мокроте. Окраска по Грамму. Световая микроскопия (объектив $\times 90$)

нии *S. pneumoniae* резистентности к оптохину [15]. Альтернативными тестами служат чувствительность к солям желчных кислот и латекс-агглютинация с поливалентной пневмококковой антисывороткой, но и эти тесты не всегда дают однозначные результаты. Точная идентификация таких изолятов возможна только с помощью малодоступного ПЦР-метода. Эта проблема пока не достигла угрожающих размеров, но отмечаемое во всем мире снижение частоты пневмококковой инфекции, вероятно, связано не только с изменением ее эпидемиологии, но и с возрастающими трудностями индикации *S. pneumoniae*. Культуральная диагностика ВП охватывает не более 40 % вероятных возбудителей, а при трактовке результатов существует опасность переоценки роли выделенных условных патогенов, которые могут оказаться колонизирующей микрофлорой.

Повторное микробиологическое исследование мокроты проводится в следующих случаях: при некачественно взятом материале во время первого исследования; неэффективности антибактериальной терапии; затяжном течении ВП; появлении рентгенологических, клинических, лабораторных данных, указывающих на возникновение суперинфекции; выделении нетипичных условных патогенов в диагностических титрах.

Серологические методы при наличии антительных диагностикумов позволяют выявить возбудителей ВП непосредственно в материалах, обычно используемых для посевов. Их чувствительность и специфичность зависят от качества диагностикумов, а разрешающая способность — от вида серологической реакции, на которой основан метод. Как правило используются реакции иммунофлюоресценции, латекс- и ко-агглютинации, иммуноферментный анализ (в частности, для обнаружения легионеллезного антигена в моче, появляющегося на 5–10-й

день после первых симптомов болезни; чувствительность — 66 %, специфичность — 100 %), встречный иммуоэлектрофорез, иммунохроматографический тест (для обнаружения пневмококкового С-полисахарида в моче используют набор *BINAX NOW*, обеспечивающий чувствительность до 86 % и специфичность 94 %). При выявлении капсульных антигенов пневмококка в сыворотке крови, в моче и в мокроте чувствительность теста латекс-агглютинации составляет соответственно 40; 60–70 и 93 % [16–20].

Методы серодиагностики применяются для выявления антител чаще в парных сыворотках больных (взятых с интервалом 7–10 дней), как правило, при подозрении на ВП, обусловленные "атипичными" возбудителями (хотя достаточно перспективным для диагностики пневмококковой инфекции является определение антител к пневмолизину). При этом диагноз ставят либо по установленным диагностическим титрам антител разных классов (IgM, IgA и реже — IgG), либо по нарастанию их титра в 4 и более раз [21–23].

Все большее применение в диагностике ВП находят молекулярно-генетические методы, основанные на гибридизации нуклеиновых кислот и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Арсенал диагностикумов расширяется, но сами методы остаются мало доступными в рутинной практике [23, 24].

В зарубежных руководствах этиологический диагноз ВП по степени достоверности подразделяют на "определенный" и "вероятный" [8]. "Определенный" диагноз включает в себя следующие критерии:

- выделение возбудителя из крови или плевральной жидкости;
- обнаружение антигена *L. pneumophila* или *S. pneumoniae* в моче;
- четырехкратное нарастание титра антител к *L. pneumophila* ($\geq 1 : 128$), *M. pneumoniae* ($\geq 1 : 160$), *C. pneumoniae* (IgM, IgG, IgA);
- однократное увеличение IgM *C. pneumoniae* $\geq 1 : 32$.

"Предположительный" диагноз основывается на следующих критериях:

- выделение предполагаемого патогена из мокроты с одновременным его обнаружением в окраске по Граму;
- обнаружение антител к *L. pneumophila* в титре $\geq 1 : 024$ в разгар болезни или на этапе выздоровления;
- обнаружение антител к *M. pneumoniae* в титре $\geq 1 : 160$ в разгар болезни или на этапе выздоровления;
- обнаружение антител к *C. pneumoniae* — IgG $\geq 1 : 512$ или IgA $\geq 1 : 512$.

Антибиотикорезистентность основных возбудителей ВП

В современных условиях при выборе тактики антимикробной терапии ВП необходимо учитывать не

только спектр наиболее вероятных возбудителей, но и тенденции формирования антибиотикорезистентности ведущих этиологических агентов.

S. pneumoniae

Важной проблемой является рост числа штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину. В некоторых странах (Испания, Франция, США) удельный вес резистентных к пенициллину пневмококков достигает 26–28 % [25, 26]. Так как механизм резистентности связан не с продукцией β -лактамаз (БЛ), а с модификацией мишени действия антибиотика — пенициллинсвязывающих белков, ингибиторзащищенные пенициллины также не эффективны, как природные и аминопенициллины. Обычно устойчивость пневмококка к пенициллину ассоциируется с устойчивостью к цефалоспорином I–II поколений, макролидам, тетрациклином и ко-тримоксазолу. Россия относится к странам с низким уровнем резистентности. По данным локальных исследований, в Москве частота устойчивых штаммов составляет 2 %, штаммов с промежуточной устойчивостью — 10 % [27], что позволяет использовать при лечении ВП амоксициллин и цефалоспорины. В то же время продолжает расти резистентность пневмококков к тетрациклам (34–43 %) и ко-тримоксазолу (14–38 %), в отличие от низкого уровня резистентности к макролидам (4 %), которые могут применяться при лечении ВП в амбулаторных условиях в виде монотерапии. Ранние фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин) характеризуются низкой активностью против пневмококков (риск клинического и бактериологического неуспеха при лечении). Более поздние препараты этой группы (левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин) отличаются высокой антипневмококковой активностью, а при их использовании не выявлено резистентности в России.

H. influenzae

Основным механизмом развития устойчивости *H. influenzae* является продукция БЛ широкого спектра, которые способны разрушать природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения, частично цефаклор. Среди стран Западной Европы наиболее высокий уровень резистентности к ампициллину наблюдается в Испании (23,8 %) и во Франции (34,8 %) [28]. В России частота продукции БЛ *H. influenzae* не превышает 5 % [29]. Крайне редко встречается устойчивость к ранним фторхинолонам (ципрофлоксацину, офлоксацину, ломефлоксацину). Макролиды обладают клинически значимой активностью. Сохраняется чувствительность к ко-амоксиклаву, азитромицину, цефуроксиму, ципрофлоксацину, левофлоксацину.

M. catarrhalis

80–90 % штаммов продуцирует БЛ, разрушающие бензилпенициллин, аминопенициллины и цефалоспорины I поколения. Активность БЛ полностью подавляется ингибиторами, поэтому амоксициллин / клавуланат сохраняет активность, как и цефалоспо-

рины II поколения, фторхинолоны, и, в определенной мере, макролиды.

S. aureus

Стафилококковая инфекция встречается редко, но ее значение возрастает у больных пожилого возраста, у алкоголиков и наркоманов, а также после перенесенного гриппа. Около 70–80 % штаммов продуцируют БЛ, разрушающие природные и полусинтетические пенициллины, кроме оксациллина и метициллина. Однако БЛ полностью подавляются ингибиторами и не способны разрушать цефалоспорины и карбапенемы. Метициллинрезистентные штаммы *S. aureus* (MRSA) не характерны для ВП, но могут выделяться у больных при муковисцидозе. Против MRSA активны гликопептиды (ванкомицин), оксазолидиноны (линезолид) и рифампицин (в 80 % случаев).

M. pneumoniae

Природно устойчивы к БЛ-антибиотикам. Сохраняют чувствительность к макролидам и тетрациклам, а новые фторхинолоны по активности превосходят ранние фторхинолоны.

C. pneumoniae

Устойчивы к БЛ, аминогликозидам, но чувствительны к макролидам и тетрациклам. Высокой активностью характеризуются респираторные фторхинолоны, а из ранних фторхинолонов наибольшей активностью обладает офлоксацин.

L. pneumophila

Наиболее высокой природной активностью обладает рифампицин, эритромицин и другие макролиды, респираторные и ранние фторхинолоны.

Таким образом, несмотря на заметные достижения в изучении этиологической структуры ВП, их диагностика в повседневной клинической практике сопряжена с определенными трудностями, обусловленными многообразием возбудителей и отсутствием универсальных и всецело достоверных методов индикации микробных агентов и их маркеров. Лишь комплексное использование бактериологических, серологических и, в перспективе, молекулярно-генетических методов может способствовать повышению эффективности микробиологической диагностики ВП.

Литература

1. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in Adults. Thorax 2001; 56 (suppl. 4): 1–64.
2. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. Eur. Respir. J. 2002; suppl. 36: 20s–27s.
3. Lim W.S., Macfarlane J.T., Boswell T.C. et al. Study of community-acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implication for management guidelines. Thorax 2001; 56: 296–301.
4. Ноников В.Е., Зубков М.Н., Гугуцидзе Е.Н. Пневмококковая пневмония у лиц старше 60 лет: особенности специфического гуморального иммунного ответа. Пульмонология 1991; 1: 15–19.

5. Farr B.M., Kaiser D.L., Harrison B.D.W., Connolly C.K. Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. *Thorax* 1989; 44: 1031–1035.
6. Macfarlane J.T., Finch R.G., Ward M.J., Macrae A.D. Hospital study of adult community-acquired pneumonia. *Lancet* 1982; 2: 255–258.
7. Зубков М.Н., Гугуцидзе Е.Н. Микробиологические аспекты диагностики пневмоний. *Пульмонология* 1997; 1: 41–45.
8. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A. et al. Guidelines from the Infection Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31: 347–382.
9. American Thoracic Society. Guidelines of the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1730–1754.
10. Thorsteinsson S.B., Musher D.M., Fagan T. The diagnostic value of sputum culture in acute pneumonia. *J.A.M.A.* 1975; 233: 894–895.
11. Boerner D.F. The value of the sputum Gram stain in community-acquired pneumonia. *J.A.M.A.* 1982; 247: 642–645.
12. Kalin M., Lindberg A.A., Tuneval G. Etiological diagnosis of bacterial pneumonia by Gram stain and quantitative culture of expectorates. *Scand. J. Infect. Dis.* 1983; 15: 153–160.
13. Lentino J.R., Lucks D.A. Nonvalue of sputum culture in the management of lower respiratory tract infection. *J. Clin. Microbiol.* 1987; 25: 758–762.
14. Glaister D. Early detection of lower respiratory tract infection: the value of Gram-stained sputum smear. *Med. Lab. Sci.* 1991; 48: 175–177.
15. Verhelst R., Kajjalainen T., De Baere T. et al. Comparison of five techniques for identification of optochin-resistant pneumococcus-like isolates. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41: 3521–3525.
16. Holmberg H., Holme T., Krook A. Detection of C polysaccharide in *Streptococcus pneumoniae* in the sputa of pneumonia patients by an enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Clin. Microbiol.* 1985; 22: 111–115.
17. Holmberg H., Krook A. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay with coagglutination and latex agglutination for rapid diagnosis of pneumococcal pneumonia by detecting antigen in sputa. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 1986; 5: 282–286.
18. Boeresma W.G., Lowenberg A., Lolloway Y. Pneumococcal capsular antigen detections and pneumococcal serology in patients with community-acquired pneumonia. *Thorax* 1991; 46: 902–906.
19. Burman L.A., Trollfors B., Andersson B. Diagnosis of pneumonia by cultures, bacterial and viral antigen detection tests and serology with special reference to antibodies against pneumococcal antigen. *J. Infect. Dis.* 1991; 163: 1087–1095.
20. Capeding M.R.Z., Nohynek H., Ruutu P. Evaluation of a new tube latex agglutination test for detection of type-specific pneumococcal antigen in urine. *J. Clin. Microbiol.* 1991; 29: 1818–1821.
21. Kok T.W., Marmion B.P., Varkanis G. et al. Laboratory diagnosis of *M.pneumoniae* infection. Detection IgM antibodies to *M.pneumoniae* to a modified indirect haemagglutination test. *Epidemiol. Infect.* 1989; 103: 613–623.
22. Fedorko D.P., Emery D.D., Franklin S.M., Congdon D.D. Evaluation of a rapid enzyme immunoassay system for serological diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1995; 23: 85–88.
23. Verkooyen R.P., Willemse D., Hiep-van Casteren S.C. et al. Evaluation of PCR, culture and serology for diagnosis of *Chlamydia pneumoniae* respiratory infections. *J. Clin. Microbiol.* 1998; 36: 2301–2307.
24. Welti M., Jaton K., Altwegg M. et al. Development of a multiplex real-time quantitative PCR assay to detect *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* and *Mycoplasma pneumoniae* in respiratory tract secretions. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2003; 45: 85–95.
25. Jones M.E., Blosser-Middleton R.S., Critchley I.A. et al. In vitro susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*: a European multicenter study during 2000–2001. *Clin. Microbiol. Infect.* 2003; 9: 590–599.
26. Sahm D.F., Weaver M.K., Flamm R.K. et al. Antimicrobial susceptibility in *Streptococcus pneumoniae* recovered from sinus specimens: results from 2000–2003 TRUST surveillance studies. In: 43rd ICAAC, Chicago, IL, USA. Sept. 14–17, 2003. Chicago; 2003. Poster C2–924.
27. Grudinina S.A., Filimonova O.Y., Sidorenko S.V. Surveillance of antibacterial resistance in major pathogens of community-acquired respiratory tract infections in Moscow, Russia, 2004. In: 15th ESCMID, Copenhagen, Denmark, April 2–5, 2005. Copenhagen; 2005. Abstr. P1776.
28. Blosser-Middleton R.S., Sahm D.F., Thornsberry C., et al. Antimicrobial susceptibility of 840 clinical isolates of *Haemophilus influenzae* collected in four European countries in 2000–2001. *Clin. Microbiol. Infect.* 2003; 9: 431–436.
29. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2003; 5 (3): 198–224.

Поступила 12.05.05
© Зубков М.Н., 2005
УДК 616.24-002-02

О.С.Васильева

Профессиональная астма: клинические варианты и диагностика

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава

O.S.Vasilieva

Occupational asthma: clinical types and diagnosis

История вопроса

В настоящее время нет единого определения профессиональной астмы (ПА), по-видимому, в связи с тем, что различные клинические формы ее проявления обусловлены неодинаковыми патофизиологическими механизмами. Тем не менее общими для всех известных дефиниций ПА является принятие того факта, что заболевание вызвано условиями работы.

Большой вклад в изучение вопроса ПА внес *J. Pepus* в 60-е гг. прошлого столетия [1]. Его работы являются поистине пионерскими, в которых автор впервые дает исчерпывающую клиническую и патогенетическую характеристики заболевания. Опираясь на ранние рекомендации итальянского ученого *B. Ramazzini*, данные врачам в 1713 г., *J. Pepus* подчеркивает следующее: "После установления диагноза бронхиальная астма в каждом конкретном случае необходимо выяснить причину ее развития и в первую очередь связь с условиями работы".

В соответствии с данными указаниями эксперты разных стран, изучая вопрос ПА на протяжении ряда десятилетий, предлагали те или иные формулировки диагноза заболевания. Приведем наиболее известные из них [2]:

- "Профессиональная астма — это преходящая обструкция дыхательных путей, причинно связанная с экспозицией на рабочем месте воздушных поллютантов: газа, пыли, дыма, паров и т. д. ... подобные вещества вызывают классическую картину гиперчувствительности дыхательных путей..." [3];
- "Бронхиальная астма, развитие которой обусловлено специфическими агентами, присутствующими на рабочем месте, является профессиональной" [4];
- "Профессиональная астма — это астма, при которой имеет место генерализованная обструкция дыхательных путей, как правило, обратимая, вызванная ингаляцией тех веществ, которые присутствуют на рабочем месте или образуются в процессе выполнения производственных заданий" [5];
- "Профессиональная астма — это заболевание, вызванное специфическими агентами рабочей среды, исключая воздействие раздражителей, холодного воздуха и физической нагрузки" [1, 2].

Авторы при этом подчеркивают, что бронхоконстрикция возникает в ответ на ингаляцию определенного вещества (высоко- или низкомолекулярного) на работе, в то время как за ее пределами симптомы астмы купируются.

Все приведенные определения ПА подчеркивают причинно-следственную связь развития болезни с условиями труда и профессиональными специфическими факторами. В одних дефинициях ПА акцент сделан на формировании гиперчувствительности дыхательных путей к агентам рабочей среды, в других — на механизмах развития астмы как первичного заболевания в неблагоприятных производственных условиях.

Эти 2 аспекта являются важными в изучении вопроса ПА как для научной, так и практической медицины.

Причинные факторы развития профессиональной астмы

Основным причинным фактором ПА является тот агент производственной среды, который способен вызвать:

- преходящую бронхоконстрикцию;
- неспецифическую гиперреактивность бронхов (НГРБ);
- воспаление дыхательных путей [6–8].

Однако результаты изучения патогенеза ПА в последние годы внесли некоторые коррективы в это положение, а именно:

- те агенты, которые способны осуществить запуск патофизиологических механизмов воспаления дыхательных путей и НГРБ, являются основными причинными факторами или индукторами ПА;
- агенты производственной среды, провоцирующие обструкцию дыхательных путей без развития воспаления у лиц с имевшейся НГРБ, выполняют роль триггеров заболевания [3, 4, 9].

Таким образом, индукторы несут ответственность за формирование воспаления в дыхательных путях и НГРБ, в то время как триггеры обеспечивают частоту развития симптомов и обострений ПА у лиц с уже имеющимся заболеванием (может быть, обычной астмой).

В настоящее время имеется весьма широкий спектр производственных агентов, способных вызвать развитие профессиональной астмы. Они подразделяются на 2 основные группы [6, 8, 10].

1-я группа — сенсibilизирующие вещества с высокой (ВММ) и низкой молекулярной массой (НММ). Первые — обычно протеины или гликопротеины биологического происхождения. Вещества с НММ представлены естественными или синтетическими химическими соединениями с молекулярной массой < 1,500 Да.

К 1-й группе относятся продукты животного, растительного и микробного происхождения, которые способны вызвать иммуноглобулин-Е (IgE)-опосредованную аллергическую реакцию.

К аллергенам животного происхождения относятся продукты жизнедеятельности млекопитающих (сельских, домашних и лабораторных животных), птиц (их экскреты, яйца), членистоногих (насекомых, клещей), рыб и рептилий.

Наиболее известными аллергенами растительного происхождения являются: зерно и мука (пшеницы, ржи), бобовые (соя, кофе, перечница), цветы, специи, травы, овощи, фрукты, а также натуральный каучуковый латекс (*Hevea brasiliensis*) и растительный клей (акация).

К продуктам микробного происхождения относятся споры и мицелий грибов, бактерий, другие микробиологические агенты, которые могут обсеменять продукты питания или корм, увлажнители воздуха, кондиционеры. Особой категорией высокоаллергенных веществ микробиологического происхождения являются ферменты (такие как протеазы, амилаза и др.), которые все больше используются при изготовлении промышленных и бытовых товаров (детергенты, очистительные средства, комбикорма, фармацевтические товары) и т. д. [8–14].

Сенсibilизация низкомолекулярными веществами происходит в результате связывания гаптенов с белками хозяина с последующими иммунологическими реакциями. Однако точный механизм этого процесса до сих пор до конца не изучен, в частности, не всегда удается установить участие IgE-антител в развитии астмы, индуцированной химическими агентами.

Перечень химических веществ, способных вызвать профессиональную астму, постоянно увеличивается с внедрением новых технологий. Эта категория веществ представлена не только синтетическими соединениями, но также металлами и некоторыми природными агентами. К ним относятся:

- *изоцианаты*, которые используются для производства полиуретана, пластичных и гибких или жестких соединений, широко применяющиеся в производстве изоляции, сидений, фурнитуры, подошв, ковровых основ, оболочки кабеля, изготовлении верхней одежды, клеев и проч.;
- *ангидриды* кислот (фталевый, триметиловый), которые применяются при производстве эпок-

сидных смол, некоторых акрилатов и реактивных красок. У врачей и фармацевтов профессиональная астма может быть вызвана альдегидами, такими как формальдегид или глутаралальдегид;

- *персульфаты*, которые применяются для осветления волос и являются частой причиной развития астмы у парикмахеров;
- *природные химические вещества*, содержащиеся в деревьях, например, в западном красном кедре (пикатиковая кислота), сосновой смоле (канифоль), которые используются в электротехнической промышленности при паяльных работах;
- *некоторые металлические агенты* (соли платины, используемые при обработке драгоценных металлов, кобальт, хром и никель). У лиц с ПА экспозиция перечисленных веществ приводит к нарастанию НГРБ и степени воспаления дыхательных путей, даже при отсутствии их обструкции.

Во 2-ю группу причинных факторов ПА входят агенты токсико-раздражающего действия (газы, пары кислот, дым токсических продуктов). Чаще они играют роль триггеров астмы, провоцируя бронхоконстрикцию у лиц с гиперчувствительностью дыхательных путей. В очень высоких концентрациях летучие и газообразные соединения способны вызвать синдром реактивной дисфункции дыхательных путей, обозначаемый в зарубежной литературе термином *RADS*. Низкие дозы, напротив, даже у астматиков не приводят к нарастанию НГРБ и степени воспаления дыхательных путей. Эпидемиологические данные разных авторов о развитии ПА от воздействия наиболее распространенных факторов производственной среды представлены в табл. 1 [1, 5, 15–17].

Условия развития сенсibilизации и гиперреактивности дыхательных путей

Критерии гиперчувствительности (ГЧ) дыхательных путей к производственным факторам и факторам развития ПА:

- 1) появление первых признаков астмы после латентного, бессимптомного периода экспозиции производственных агентов (периода сенсibilизации);
- 2) возобновление астматических реакций с нарастанием НГРБ при повторном контакте с причинным фактором в дозах, которые не вызывают ответной реакции у здоровых лиц;
- 3) заболевание ПА небольшого числа людей среди массы работающих на одном и том же предприятии [2, 7].

Говоря о сенсibilизации производственными агентами, мы в первую очередь подразумеваем иммунологический характер заболевания. Однако механизмы, лежащие в основе развития ПА от веществ с НММ, остаются до конца нераспознанными, несмотря на очевидное участие иммунного процесса с вовлечением Т-лимфоцитов (CD8) независимо от продукции специфических IgE-антител [1, 3, 17].

Производства и / или профессиональные группы	Причинные факторы группы	Ирританты (триггеры)	Частота случаев на 100 работающих	Авторы
Производство полимерных соединений (синтетических смол, пластмасс, волокон)	Формальдегид, фторфосген, эфиры карбаминных кислот, изоцианаты (ТДИ, ГДИ)	Растворители, порошкообразные наполнители, жидкости, пластификаторы, антиоксиданты	0,4–1,8 1,6–2,7 2,5–3,9	<i>Meredith et al.</i> (1991), Великобритания; <i>Л. Зорина</i> (1988), <i>Н. Сенкевич</i> , Россия; <i>Bardana</i> (1992), США
Электротехническая промышленность (монтажники, сварщики, паяльщики, сборщики электрорадиодеталей)	Канифоль, эпоксидные смолы, полиуретаны, фенолы	Лаки, красители, восковые и полировальные вещества	0,6–1,6	<i>W. Parkes</i> (1994), Великобритания; <i>Royll</i> (1993), США
Производство стиральных средств	Энзимы, детергенты	Токсические газы, пары, порошкообразные наполнители	27–50 10,4–12,0	<i>Mitchel</i> (1971), Австралия; <i>Desjardins</i> (1995), Канада
Химическая промышленность (химики, фармацевты и др.)	Формальдегид, хром, анилиновые красители, гидразиновые соединения, фармацевтические вещества, хлорамин	Кислоты, алкалоиды, дезинфектанты, порошки, растворители и т. д.	1,3–4,2 6,7	<i>Meredith</i> (1991), <i>Antony</i> (1994), <i>Slovak</i> (1981), Великобритания
Текстильная промышленность	Волокнистая пыль, красители, протеазы	Детергенты, растворители, отбеливатели и др. химикаты	1,0–4,2	<i>Meredith et al</i> (1991), Великобритания
Работники художественного промысла, маляры, красильщики	Эпоксидные смолы, формальдегид, изоцианаты, канифоль, протеазы, метилдопа	Ацетон, кислоты, бензин, пигментные красители, наждачная пыль, скипидар	1,4–6,4	<i>Burge</i> (1991), Франция; <i>N. Tayler</i> (1994), Великобритания; <i>Л. Зорина</i> (1986), Россия
Работники пищевой промышленности (пекари, тестоводы, кондитеры и др.)	Пшеничная, рисовая мука, α -амилаза, ароматизированные вещества, пищевые красители, яичный белок, солод, грибки, клещи	Специи, растительные масла, пудра	23,0 3,2–5,9	<i>Maio</i> (1995), Канада; <i>Valdivieso</i> (1994), Италия; <i>Herheimer</i> (1992), Германия; <i>Jwanson</i> (1991), США;
Обработка зерна и производство зернопродуктов	Зерновая, мучная пыль, патогенная микрофлора, амбарные клещи, насекомые, свободная двуокись кремния	Пестициды, удобрения, окись азота и др. токсические газы	1,9–3,2 7,5–12,8	<i>Маврина, Зерцалова, Поляков</i> (1976, 1985), Россия; <i>Alvanja</i> (1987), Италия; <i>Finn et al</i> (1992), Финляндия; <i>Iversen</i> (1994), Великобритания
Животноводство, птицеводство и кормопроизводство	Шерсть, эпидермис и экскременты животных, пух, перо птиц, куриный белок, комбикорма, плесневые грибы, бактерии, клещи, растительная пыль	Индол, скатол, азотистые соединения, сероводород, дезинфектанты, токсические газы и др.	4,5–13,8	<i>Эглите</i> (1982), <i>Спирин, Васильева</i> (1993), <i>Поляков</i> (1994), Россия; <i>Reijula et al</i> (1994), Финляндия; <i>Hage-Hanusten</i> (1987), <i>Kenter</i> (1993), Швеция, Германия
Резиновая промышленность (в т. ч. медицинского назначения)	Латекс, синтетические смолы	Парафенилен-диамин, оксид цинка, тиурам, тальк, дитиокарбонаты	1,5–6,0 2,0–5,0	<i>Vandenplas</i> (1998, 2000), Бельгия; <i>Tarlo</i> (2001), Канада; <i>Charous</i> (1999), США; <i>Чучалин, Васильева и соавт.</i> (2001), Россия

Отражением патофизиологических механизмов иммунной астмы является наличие латентного периода — ключевого признака отличия иммунной ПА от неиммунной и в первую очередь от *RADS*. Интересно, что у больных, перенесших *RADS*, иногда находят некоторые типы иммунокомпетентных клеток, к примеру лимфоциты, что свидетельствует о возможном вовлечении иммунных механизмов в дальнейшее развитие заболевания. Этот вопрос активно дискутируется на страницах медицинской печати, но пока убедительных клинических данных о формировании ПА после *RADS* нет [2, 4, 9, 15].

Главное отличие *RADS* от астмы заключается не только в отсутствии латентного периода заболевания, но и в переходящей обструкции дыхательных путей. Тем не менее ряд зарубежных ученых стоят на

той точке зрения, что *RADS* является разновидностью профессиональной астмы [1, 7, 8, 12, 18].

Клинические варианты ПА и их течение

1. Иммунная ПА, как уже было сказано выше, характеризуется появлением первых симптомов после латентного периода, который необходим для развития сенсибилизации к причинному агенту. По наблюдениям ряда авторов, этот период длится от 1 года до 5 лет и более, составляя в среднем 2,5 года [9, 10, 15, 17].

Клинически ПА не отличается от "обычной" астмы. Довольно типичным является описание пациентами эпизодов или приступов затрудненного дыхания со свистящими хрипами как проявление

гиперреактивности дыхательных путей на воздействие неспецифических (или производственных) триггеров, в т. ч. на физическую нагрузку. Пациенты могут также жаловаться на хронический кашель, усиленную продукцию мокроты и часто повторяющиеся респираторные инфекции.

2. Неиммунная (или острая) ПА — характеризуется быстрым развитием симптомов в течение нескольких часов после экспозиции на рабочем месте раздражающих веществ в высоких концентрациях.

Как уже было сказано выше, заболевание получило название реактивной дисфункции дыхательных путей (*RADS*), или астмы, индуцированной ирритантами.

К сожалению, в России и странах СНГ этот диагноз почти не ставится, более того, подвергается большому сомнению принадлежность "острой астмы" к профессиональному заболеванию, в связи с чем в списках профболезней синдром реактивной дисфункции дыхательных путей до сих пор не значится.

Диагностические критерии RADS [2, 5, 17]:

- документированное подтверждение отсутствия в анамнезе каких-либо заболеваний дыхательных путей;
- манифестация симптомов после эпизода однократной ингаляции раздражающих летучих или газообразных веществ в очень высоких концентрациях;
- развитие заболевания в течение 24 ч после экспозиции ирритантов с персистенцией симптомов на протяжении не менее 3 мес.;
- характер симптомов подобен бронхиальной астме;
- наличие обструктивного синдрома при исследованиях функции внешнего дыхания (ФВД);
- присутствие НГРБ.

Согласно принятой номенклатуре Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (*EAACI*) ПА, опосредованную иммунными механизмами, следует обозначать как "аллергическую ПА". Если в генезе астмы участвуют IgE, то используется термин "IgE-зависимая ПА"

Другие неиммунные формы астмы, причинно связанной с условиями работы, классифицируются как "неаллергическая ПА" [18–20].

3. Астма, агgravированная работой (производственно-обусловленная астма). Условно причислена к профессиональному заболеванию. Ее развитие изначально не связано с работой и может начаться задолго до контакта с вредными факторами. Как правило, симптомы астмы (после длительного латентного периода) возобновляются под воздействием профессиональных факторов, и течение ее резко ухудшается [21–23].

Производственно-обусловленная астма в нашей стране официально не считается профзаболеванием, и компенсацию больные не получают, но, тем не менее, в профцентрах за ними устанавливают диспансерное наблюдение с выдачей трудовых рекомендаций по ограничению контакта с профвредностями.

В зарубежной литературе последних лет можно встретить описание малоизвестных синдромов, которые рассматриваются как отдельные варианты профессиональной астмы. К ним относятся: эозинофильный бронхит (ЭБ), алюминиевая астма, астмоподобные синдромы от органической пыли [1, 2, 4, 5, 15].

Эозинофильный бронхит характеризуется хроническим кашлем, наличием эозинофилов в мокроте и лаважной жидкости с отсутствием НГРБ. В настоящее время только два опубликованных случая показали, что ЭБ может быть причинно связан с профессиональными агентами [23]. Провокационные ингаляционные тесты с предполагаемыми агентами (акрилаты в одном случае и латекс — в другом) вызвали значительное увеличение числа эозинофилов в мокроте без изменения реактивности дыхательных путей и бронхообструкции. Исход заболевания в настоящее время не известен, но существует точка зрения, что ЭБ может перейти в ПА [8, 14, 24].

Алюминиевая астма представляет собой симптомокомплекс респираторных расстройств, возникающих у рабочих во время плавки алюминия. Различные механизмы вовлечены в развитие симптомов, включая эффект раздражения дыхательных путей экспозицией токсических газов, дымов (диоксида серы, фтористого ангидрида и др.) и иммунную реакцию, направленную против больших доз металлов-аллергенов.

Таблица 2
Клинические варианты БА, вызванной условиями (O. Vandenplas, J-L. Malo, 2003 [1])

Характеристика	Профессиональная астма		Производственно-обусловленная БА	Варианты синдромов
	Иммунная	Неиммунная (ирритантная)		
Механизмы развития	IgE-зависимый (высокомолекулярные и низкомолекулярные агенты)	Острая дисфункция дыхательных путей (<i>RADS</i>) от однократного вдыхания высоких доз токсических раздражающих веществ	Не известны	Эндотоксины органической пыли (ЭОП) Не известны при ЭБ и АА
Клиническое течение	Латентный период	Нет латентного периода	Симптомы астмы на работе	При ЭОП — системные симптомы, при ЭБ и АА — кашель на рабочем месте, мокрота с эозинофилией
Установление связи с условиями труда	Провокационные тесты	Заключение о временной связи острого развития астмы и экспозиции токсического агента	Нет специфических тестов	Провокационные ингаляционные пробы

Примечание: БА — бронхиальная астма; ЭБ — эозинофильный бронхит; АА — алюминиевая астма; *RADS* — синдром реактивной дисфункции дыхательных путей.

Характеристика	Профессиональная астма		Аспирин-индуцированная БА	Сочетанная форма ПБА
	Аллергическая	Неаллергическая		
Механизмы развития	IgE- и IgG-зависимая, ЦИК, клеточные реакции	Либерация гистамина, альтернативный путь активации комплемента, нарушение регуляции бронхального тонуса	Нарушение метаболизма, синтеза арахидоновой кислоты, Т-клеточный механизм	Иммунный + неиммунный, инфекция, вирусы и прочее
Клиническое течение	Тяжелое при участии ЦИК и всех типов иммунных реакций	Симптомы элиминации и экспозиции	Симптомокомплекс "триады"	Симптом элиминации отсутствует, тест экспозиции положителен
Диагностика	Провокационный ингаляционный тест, ТТЕЭЛ	Провокационный ингаляционный тест	ТТЕЭЛ	ТТЕЭЛ + провокационная проба

Примечание: ТТЕЭЛ — тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов в ротовой полости; ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы.

Характерны развитие НГРБ в течение экспозиции профвредностей и причинно связанные с работой изменения пиковой скорости выхода (PEF).

Астмоподобные заболевания охватывают группу синдромов, остро возникающих после вдыхания органической пыли (зерна, хлопка, табака, джута и другой волокнистой пыли) и пыли животноводческих помещений.

Дебют заболевания характеризуется быстрым падением (PEF) и FEV_1 , транзиторным повышением НГРБ и нейтрофильным воспалением дыхательных путей [4, 5, 7, 8, 11]. Многие авторы связывают развитие подобных состояний с воздействием бактериальных эндотоксинов, содержащихся в органической пыли. Клинические формы этих заболеваний известны как в нашей стране, так и за рубежом под следующими названиями: "острый синдром органической пыли" (ODTS), "зерновая лихорадка", "лихорадка молотильщиков", "биссиноз", "табакоз", "багассоз" и т. д. Все они имеют общие клинические симптомы, которые позволяют их дифференцировать с астмой [1, 2, 8, 18, 23], а именно:

- 1) наличие системных проявлений интоксикации;
- 2) снижение тяжести симптомов к завершению рабочей недели, т. е. развитие толерантности;
- 3) дебют симптоматики в 1-й день работы после выходного дня — "симптом понедельника";
- 4) отсутствие четкой связи изменений PEF с рабочей сменой;
- 5) НГРБ не является постоянным и, следовательно, решающим признаком заболевания.

Перечисленные формы ПА и варианты симптомов представлены в табл. 2 [1].

Для сравнения уместно привести классификацию ПА, принятую российскими профпатологами [24]. Наряду с аллергической и неаллергической астмой авторы выделяют как самостоятельную форму "аспирин-индуцированную БА" (табл. 3).

Установление связи данного варианта астмы с условиями работы представляется весьма сомнительным и требует убедительных доказательств, которые на сегодняшний день отсутствуют. Противоречивые данные существуют и в отношении чувствительности и специфичности предлагаемого диагностическо-

го теста торможения эмиграции лейкоцитов в ротовой полости для идентификации этиологического агента ПА.

Диагностика и установление причинно-следственной связи заболевания с профессией

"Золотым стандартом" диагностики ПА являются следующие методы:

- анкетный скрининг;
- иммунологические тесты *in vivo* и *in vitro* с предполагаемыми агентами;
- мониторинг PEF и FEV_1 в условиях экспозиции и элиминации факторов производственной среды.

Поэтапная диагностика ПА показана на рисунке.

Разумеется, что прежде всего врач должен убедиться в наличии диагноза БА с последующим анализом ее причинной связи с условиями работы. Согласно требованиям Американского Национального

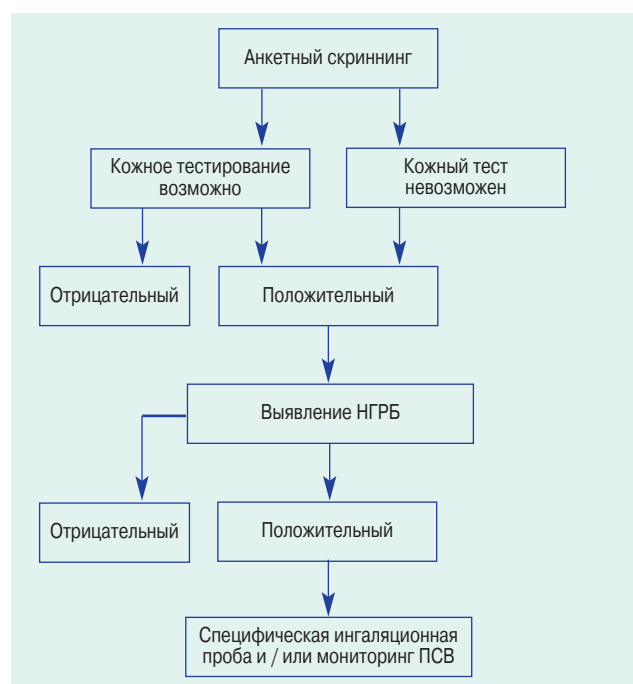


Рис. Ступени диагностики ПБА

института профессиональной защиты и здоровья [1] наличие 1 или более критериев из приведенных ниже позволяет установить связь астмы с профессией.

Критерии диагностики:

1. Усиление симптомов астмы или вынужденный прием дополнительной дозы лекарства под воздействием профессиональных факторов у пациентов с ранее существующей БА и лечением ее на протяжении 2 лет, предшествующих началу работы на новом предприятии.

2. Впервые развившиеся симптомы астмы в течение 24 ч после экспозиции высоких доз раздражающего газа, токсических паров и других с их персистенцией не менее 3 мес. (RADS).

3. Экспозиция на рабочем месте вещества, ранее вызывавшего приступ астмы.

4. Изменение FEV₁ при серийных измерениях и суточных разброс PEF, указывающие на развитие бронхоконструкции во время работы.

5. Динамические изменения чувствительности бронхов к неспецифическим раздражителям при измерениях ее в разные периоды работы и отдыха.

6. Положительный ответ на ингаляцию специфического агента, присутствующего на рабочем месте (провокационный тест).

Приведенные критерии диагностики относятся в основном к иммунной астме. Что касается других форм — неиммунной астмы и вариантов синдромов ПА, то в каждом конкретном случае следует учитывать клинические особенности развития и течения болезни, о чем было сказано выше.

Интересно отметить тот факт, что диагностические методы "золотого стандарта" не лишены слабых сторон по своей чувствительности и специфичности, что активно обсуждается в печати в последние годы. Ведущие зарубежные ученые (2003) опубликовали критические замечания, основанные на тщательном анализе информативности диагностических приемов [2, 8, 25], наглядно представленных в табл. 4.

Авторы указывают на сложность установления связи симптомов заболевания с работой, прежде всего в виду отсутствия валидизации опросников. В связи с этим диагноз ПА часто пропускается. Пациент может не заметить связь симптомов с работой, т. к. приступы удушья могут быть вызваны в любое время суток другими общеизвестными ирритантами: сигаретным дымом, выхлопными газами, холодом, резкими запахами, физической нагрузкой и т. д. [5, 18, 19].

Основной трудностью в постановке клинического диагноза ПА является то, что у некоторых больных на работе симптомы могут быть выражены незначительно, а в вечерние или ранние утренние часы — в большей степени. Другими словами, профессиональная астма не обязательно проявляется на работе, но является астмой от работы. Поэтому Nemery предлагает смысл вопросов, обычно задаваемых пациенту, изменить таким образом, чтобы сделать акцент на периодах улучшения самочувствия, например: "Свободнее ли ваше дыхание во время отдыха или праздников?" [22].

Дополнением к часто отсутствующей очевидной временной связи между воздействием агентов и симптомами астмы является то, что профессиональная астма часто хорошо отвечает на адекватное медикаментозное лечение, по крайней мере, на начальных этапах.

Другая сложность в постановке диагноза заключается в том, что существующая практика диагностики ГЧ (с помощью кожного тестирования или серологически) к основным вдыхаемым аллергенам иногда приводит к тому, что упускается из виду возможность наличия аллергии к другим агентам, например, присутствующим на рабочем месте [20, 26].

Иммунодиагностика

Подтверждением наличия сенсibilизации производственными агентами являются кожное аллерго-

Таблица 4
Противоречия в информативности диагностических тестов ПА [25]

Диагностический метод	Недостатки / вопросы	Предложения
Опросник	Не валидизирован опросник для эпидемиологических или клинических целей. Ключевые вопросы, такие как: "Ваши симптомы ухудшаются на работе?", "Как Вы себя чувствуете в конце рабочей недели?" — не валидизированы	Валидизировать опросники, привести их чувствительность к надлежащему уровню
Иммунологическое обследование	Существующие экстракты для прик-тестов и определения специфических IgE и IgG неудовлетворительны по чувствительности и специфичности	Стандартизировать антигены. Применять новые тесты, к примеру: определение моноцитарного хемотаксического протеина-1
Оценка ФВД	Может ли PC20 быть негативным во время экспозиции пыли на работе у больного БА? Каким образом можно оценить качество проведения пикфлоуметрии и ее интерпретацию?	Объективизировать изменения PC20 в период работы и вне ее. Сопоставить результаты комбинированного измерения FEV ₁ и PEF в одно время на работе
Специфическая ингаляционная провокация	Что принимать за лучший ответ?	Усовершенствовать методологию проведения и оценки теста
Оценка степени воспаления дыхательных путей	Какова чувствительность специфичность тестов?	Квалифицированный контроль диагностических центров с определением информативности тестов на большом массиве исследований

стирование (прик-тест) и определение специфического IgE. Эти методы наиболее приемлемы для диагностики ПА, вызванной агентами с ВММ. Однако чувствительность и специфичность этих тестов варьируется в больших пределах. Причиной тому могут явиться качество приготовленного экстракта для прик-теста, степень очистки его от балластных примесей, которые могут вызвать раздражение кожи (ложноположительный результат), неточность разведения аллергена и др. Еще сложнее использовать аллергодиагностику для подтверждения причинной связи астмы с веществами НММ: во-первых, из-за ограниченного числа коммерческих стандартизованных АГ (ввиду слишком большого разнообразия химических веществ, встречающихся в различных производствах), во-вторых, в связи с тем, что вещества с НММ — гаптены. Для развития аллергического ответа необходимо их (гаптен) соединение с белком — конъюгатом. В связи с этим информативность RAST или ELISA на обнаружение IgE к специфическому агенту подвергается сомнению [1, 2, 11, 15, 22].

Роль других иммуноглобулинов, например IgG4, в развитии ПА неясна, поэтому их обнаружение в клинической практике большого значения не имеет [27]. В распознавании агентов с НММ приоритет принадлежит изучению клеточного иммунитета, а именно: обнаружению активных CD8 Т-хелперов 2-го типа и экспрессии CD69 в бронхоальвеолярном лаваже и биоптатах, а также эозинофилии в периферической крови после провокационного ингаляционного теста [2, 20, 21].

Высокой чувствительностью (79 %) и специфичностью (91 %) обладает, по данным D. Bernstein и соавт. [2], измерение *in vitro* хемотаксичного моноцитарного протеина (MCP) в периферических мононуклеарных клетках после 48 ч их стимуляции химическим веществом, в данном случае — изоцианатами. Но в настоящее время этот метод мало кому известен и используется только в научных целях.

Спирометрия, исследование бронхальной чувствительности и пикфлоуметрия

Исследование ФВД в отрыве от других методов является менее информативным тестом в диагностике новых случаев ПА по сравнению с анкетным скринингом. Тем более что снижение FEV₁ и развитие ГЧ бронхов характерно для лиц, длительно подвергающихся воздействию производственных вредностей [1, 10, 25].

Несмотря на то что спирометрия в процессе работы является общеизвестным скрининговым методом диагностики ПА, G. Moscato et al. [25] высказывают некоторые сомнения по поводу высокой чувствительности теста и возможности с его помощью отличить рабочего с ПА от здорового в периоды высокой запыленности и загазованности воздуха. В таких случаях рекомендованы частые измерения FEV₁ в разные часы работы и, если это возможно, непосредственно после ингаляции причинного агента.

Метахолиновый и гистаминный провокационные тесты зарекомендовали себя как высокочувствительные в определении гиперреактивности бронхов, вызванной производственными факторами. Однако следует учесть, что тест может оказаться отрицательным и у больного ПА, если его измерение проводится в период отсутствия экспозиции (после отпуска или при смене характера работы) [15, 16, 27].

После установления диагноза астмы или гиперреактивности дыхательных путей необходимы серийные измерения PEF с помощью суточной пикфлоуметрии. Ее желательно проводить в динамике рабочего времени (не менее 2–3 измерений) на протяжении 2–4 нед., с повторным измерением после 3–4-недельного перерыва в работе. При наличии ПА показатели PEF снижаются во время контакта с этиологическим агентом и достоверно возрастают вне его воздействия [2, 10, 11, 14]. Проблема в установлении связи астмы с работой может возникнуть при отсутствии совпадения результатов метахолинового (гистаминного) теста и пикфлоуметрии.

В таком случае показан тест специфической провокационной ингаляции предполагаемого агента (ТСПИ). Он выполняется в специально оборудованном помещении (камере) хорошо обученными специалистами. Суть ТСПИ заключается в имитации трудового процесса с воздействием на испытуемого теми веществами (в подобранной концентрации), в контакте с которыми он находится на работе. Если "натурный эксперимент" выполнен правильно, то его результат является окончательным и неоспоримым в установлении профессиональной принадлежности астмы [2, 20, 25].

Профилактика профессиональной астмы

В идеале, причинный агент должен быть удален с рабочего места, что не всегда выполнимо, поэтому другим приемлемым решением может быть удаление рабочего из зоны воздействия путем перемещения в пределах одного и того же предприятия. В связи с тем, что даже низкие концентрации аллергена могут вызвать воспаление в бронхальном дереве и обструкцию, устранение от их воздействия должно быть полным и окончательным [22, 25, 27]. Позволить пациенту работать в том же помещении, где он получил ПА или поблизости от источника воздействия предполагаемого агента, безусловно, недопустимо. Установка вентиляционной трубы или ношение персоналом спецодежды, также не эффективны для уже заболевших работников, хотя такие меры могут быть рекомендованы для предупреждения новых случаев ПА. На практике перемещение работника в пределах одной компании зачастую невозможно и ему приходится оставить свою работу навсегда [2, 15, 22, 25].

Очевидно, что потеря единственной работы сопряжена с серьезными финансовыми последствиями для большинства людей. Это объясняет, почему

диагностика профессиональной астмы никогда не должна осуществляться слишком легко. В некоторых странах медицинские и социальные трудности, связанные с утратой работы, могут быть компенсированы официальными органами. Несмотря на это, для большинства пациентов с профессиональной астмой экономические последствия продолжают быть значимыми, даже в случае компенсации.

Некоторые пациенты, особенно предприниматели, не уходят или не могут уйти со своей работы. В таких случаях необходимо использование адекватной респираторной защиты с назначением соответствующих лекарственных препаратов. Пациенты нуждаются в строгом медицинском контроле [22].

Заключение

Изучение вопроса ПА должно базироваться на ступенчатом подходе с использованием современных методов доказательной медицины, которые позволяют с высокой точностью установить связь астмы с профессией, выявить особенности ее течения и синдромы, характерные вышеизложенным вариантам болезни. Диагноз ПА может быть установлен только при объективном подтверждении причинного фактора, что бывает сложно в отношении острой астмы и таких форм как ЭБ, *ODTS*, "зерновая лихорадка" и др. Эти синдромы требуют дальнейшего изучения, так же как и подтверждение их принадлежности к ПА.

Литература

1. *Vandenplas O., Malo J.-L.* Definitions and types of work-related asthma: a nosological approach. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 706–712.
2. *Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L., Bernstein D.I., eds.* Asthma in the workplace. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc.; 1999.
3. *Newman Taylor A.J.* Occupational asthma. *Thorax* 1980; 35: 241–245.
4. *Parkes W.R.* Occupational asthma (including Byssinosis). In: *Occupational lung disorders*. 2nd ed. London: Butterworths; 1982. 415–453.
5. *Lemiere C., Chaboilliez S., Trudeau C. et al.* Characterization of airway inflammation after repeated exposures to occupational agents. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: 1163–1170.
6. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Bethesda, Maryland 20892. International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 601–641.
7. *Burge P.S.* Occupational asthma. In: *Barnes P., Rodger I.W., Thomson W.N.C., eds.* Asthma: Basic mechanisms and clinical management. London: Academic Press; 1988. 465–482.
8. *Malo J.L., Ghezzi H., L'Archeveque J., Cartier A.* Late asthmatic reactions to occupational sensitizing agents: frequency of changes in non-specific bronchial responsiveness and of response to inhaled beta 2-adrenergic agent. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 85: 834–842.
9. *Pepys J.* Occupational asthma, review of present clinical and immunologic status. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1980; 66: 179–185.
10. *Machado L.* Increased bronchial hypersensitivity after early and late bronchial reactions provoked by allergen inhalation. *Allergy* 1985; 40: 580–585.
11. *Brooks S.M.* Occupational asthma. *Chest* 1985; 87: 218S–222S.
12. *Cartier A., Thomson N.C., Frith P.A. et al.* Allergen-induced increase in bronchial responsiveness to histamine: relationship to the late asthmatic response and change in airway caliber. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1982; 70: 170–177.
13. *Pin I., Freitag A.P., O'Byrne P.M. et al.* Changes in the cellular profile of induced sputum after allergen-induced asthmatic responses. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1265–1269.
14. *Ihre E., Zetterstrom O.* Increase in non-specific bronchial responsiveness after repeated inhalation of low doses of allergen. *Clin. Exp. Allergy* 1993; 23: 298–305.
15. *Vandenplas O., Delwiche J.P., Jamart J., van de Weyer R.* Increase in non-specific bronchial hyperresponsiveness as an early marker of bronchial response to occupational agents during specific inhalation challenges. *Thorax* 1990; 51: 472–478.
16. *Brooks S.M., Weiss M.A., Bernstein I.L.* Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985; 8: 376–384.
17. *Harving H., Korsgaard J., Dahl R. et al.* Low concentrations of formaldehyde in bronchial asthma: a study of exposure under controlled conditions. *Br. Med. J.* 1986; 293: 310.
18. *Harving H., Dahl R., Molhave L.* Lung function and bronchial reactivity in asthmatics during exposure to volatile organic compounds. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 751–754.
19. *De Luca S., Caire N., Cloutier Y. et al.* Acute exposure to sawdust does not alter airway caliber and responsiveness to histamine in asthmatic subjects. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 540–546.
20. Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. Health effects of outdoor air pollution. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 3–50.
21. *Lemiere C., Chaboilliez S., Malo J.L., Cartier A.* Changes in sputum cell counts after exposure to occupational agents: what do they mean? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 1063–1068.
22. *Nemery B.* Occupational asthma for clinicians. *Breathe* 2004; 1: 25–32.
23. *Gibson P.G., Fujimura M., Niimi A.* Eosinophil bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002; 57: 178–182.
24. Классификация профессиональной астмы: Метод. рекомендации. М.: ГУНИИ медицины труда, РАМН; 2004.
25. *Moscato G., Malo J.-L., Bernstein D.* Diagnosing occupational asthma: have, how much, how far? *Eur. Resp. J.* 2003; 21: 879–885.
26. *Johansson S.G., Hourihane J.O., Bousquet J.* A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 56: 813–824.
27. *Merchant J.A., Bernstein I.L., Pickering A.* Cotton and other textile dusts. In: *Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L., Bernstein D.I., eds.* Asthma in the workplace. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc.; 1999. 595–616.

Поступила 15.07.05
© Васильева О.С., 2005
УДК [616.248-057]

П.В.Стручков

Контроль эффективности восстановительного лечения больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой с использованием методов функциональной диагностики

Клиническая больница № 85 Федерального медико-биологического агентства; Институт повышения квалификации ФМБА России, Москва

P.V.Struchkov

Control of efficacy of rehabilitation of patients with chronic obstructive lung disease and asthma using functional diagnostic methods

В настоящее время заболеваемость болезнями системы органов дыхания занимает 1-е место у взрослого населения [1, 2], и рост заболеваемости продолжается [2]. Прежде всего это касается хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА) [3]. Актуальными проблемами являются их ранняя диагностика и адекватное лечение.

Важным направлением лечения хронических заболеваний органов дыхания является использование методов восстановительного лечения, и по мере прогрессирования болезни роль этих методов возрастает [2, 4]. К основным задачам восстановительного лечения больных хроническими заболеваниями органов дыхания можно отнести улучшение дренажной функции бронхов, бронхиальной проходимости, микроциркуляции, коррекцию альвеолярной вентиляции, гипоксемии и гипоксии, модуляцию иммунного ответа. Эффективное проведение восстановительного лечения требует применения адекватных методов контроля функционального состояния системы органов дыхания.

Использование методов функциональной диагностики при поведении восстановительного лечения больных ХОБЛ и БА помогает при решении следующих задач:

- оценка исходного функционального состояния системы органов дыхания;
- выбор индивидуальных режимов использования методов восстановительного лечения;
- оценка адекватности воздействия однократной процедуры;
- оценка эффективности курса лечения;
- предупреждение возможных осложнений;
- обоснование механизмов действия методов восстановительного лечения.

Методы функциональной диагностики позволяют дать оценку вентиляции, газообмена в легких, легочной гемодинамики, а также оценить функциональные резервы системы дыхания.

Наиболее часто проводится исследование легочной вентиляции. Это связано, с одной стороны, с тем, что именно нарушения вентиляции проявляются наиболее рано и наиболее ярко при ХОБЛ и БА, при которых обструктивные нарушения вентиляционной функции лежат в основе заболевания [5]. С другой стороны, исследование вентиляции наиболее доступно, и наибольшее количество приборов, выпускаемых для функциональных исследований в пульмонологии, нацелены на оценку именно этой легочной функции.

Методы исследования легочной вентиляции

К методам исследования вентиляции относятся пикфлоуметрия, спирометрия, пневмотахография, исследование структуры общей емкости легких, а также методы изучения механики дыхания. Пикфлоуметрия является одним из важных методов контроля функционального состояния органов дыхания у больных БА в домашних условиях. Показатели пикфлоуметрии (значение пиковой скорости выдоха и суточного разброса значений показателей) помогают в определении степени тяжести заболевания [6] и являются одними из основных критериев тяжести БА.

Спирометрия предполагает оценку минимального количества показателей, таких как объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), иногда жизненная емкость легких (ЖЕЛ) и пиковая скорость выдоха (ПСВ). Методика применяется обычно на этапах доврачебного обследования лиц, у которых подозреваются возможные нарушения со стороны органов дыхания. Методика доступна и недорога, однако позволяет выявить только выраженные нарушения вентиляции легких.

Пневмотахография позволяет провести измерение потоков, прежде всего при маневре форсированного выдоха (кривая "поток—объем"), рассчитать ос-

новные объемные показатели. Наглядное визуальное представление результатов облегчает оценку степени обструктивных нарушений. Метод позволяет выявлять бронхиальную обструкцию на ранних стадиях. Следует отметить, что наиболее рекомендуемый показатель ОФВ₁, который фигурирует в классификациях степени тяжести как ХОБЛ, так и БА [6, 7], является интегральным показателем, уменьшающимся при любых нарушениях вентиляции (как обструктивных, так и рестриктивных), но не всегда изменяющимся при начальных обструктивных нарушениях. Для выявления последних необходим анализ всех показателей кривой "поток—объем", структуры ЖЕЛ и, особенно, структуры общей емкости легких (ОЕЛ), объема закрытия и других показателей [8, 9].

Пример анализа показателей структуры ОЕЛ при проведении курса нормобарической гипокситерапии (НГТ) у больных с начальными стадиями ХОБЛ, не имевших признаков артериальной гипоксемии в состоянии покоя, представлен в табл. 1 [10, 11].

Повышенные значения остаточного объема легких (ООЛ) и ООЛ / ОЕЛ свидетельствуют об обструктивном синдроме (на что указывают сниженные значения ОФВ₁, ОФВ₁ / ЖЕЛ, СОС_{25–75}), который может быть обусловлен у больных ХОБЛ как воспалительным процессом в бронхах (обратимый компонент обструкции), так и эмфиземой легких (необратимый компонент обструкции). Уменьшение ООЛ и ООЛ / ОЕЛ при нормальных значениях ОЕЛ после курса НГТ свидетельствует об уменьшении выраженности гиперинфляции легких вследствие улучшения бронхиальной проходимости. Об этом свидетельствует и увеличение ФЖЕЛ, ОФВ₁ и ОФВ₁ / ЖЕЛ. Эти изменения способствовали улучшению газообмена в легких, что проявилось увеличением РаО₂ с $75,2 \pm 0,7$ до $81,9 \pm 0,5$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). В контрольной группе таких изменений выявлено не было [11]. Следует подчеркнуть, что изменение структуры ОЕЛ позволяет более достоверно различать обструктивные и рестриктивные нарушения, чем наиболее часто определяемые пневмотахографические показатели и величина ЖЕЛ.

Большинство показателей, регистрируемых при проведении спирометрии и пневмотахографии, за-

висит от правильности выполнения дыхательных маневров испытуемым пациентом. Иногда, например, при тяжелом состоянии больного, у лиц ослабленных, пожилого возраста или при заинтересованности пациента в результатах исследования, выполнение форсированных дыхательных маневров затруднено. Это может привести к искажению результатов исследования. Поэтому представляется важным использование методик функционального исследования, которые бы минимально зависели от субъективного фактора со стороны испытуемого. К таким методикам относятся определение ООЛ и структуры ОЕЛ (например, с использованием конвекционных методов), а также методы изучения механики дыхания [8, 9]. Затрудняют широко внедрение этих методик их относительная дороговизна и малая доступность соответствующей аппаратуры для широкой клинической практики.

Методы исследования легочного газообмена

Методы исследования легочного газообмена выявляют нарушения газового состава альвеолярного газа, соотношение вентиляции альвеол, перфузии на уровне альвеол и диффузии газов (кислорода и углекислого газа) через альвеолокапиллярную мембрану. Нарушение этих процессов закономерно приводит к артериальной гипоксемии. Поэтому уровень парциального напряжения кислорода в артериальной крови может служить интегральным показателем эффективности легочного газообмена.

Поскольку в практике восстановительной медицины преобладают неинвазивные методы диагностики, то уровень артериализации крови обычно оценивается с помощью пульсоксиметрии. Особенно удобен метод при проведении нагрузочных тестов и наблюдении за динамикой насыщения крови кислородом (SpO₂). Это может быть полезным при выборе тех или иных режимов тренирующего воздействия. Как пример использования пульсоксиметрии в восстановительной медицине можно привести его использование при проведении процедур интервальной гипоксической тренировки [10]. По результатам непрерывной регистрации SpO₂ во время ингаляции

Таблица 1
Показатели внешнего дыхания у больных ХОБЛ в основной (под влиянием НГТ) и контрольной группах ($M \pm m$)

Показатель, %долж.	Основная группа (n = 12)		Контрольная группа (n = 10)	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения
ОФВ ₁	60,0 ± 4,3	72,0 ± 2,5*	68,0 ± 3,1	69,8 ± 5,2
ФЖЕЛ	65,1 ± 4,8	79,6 ± 3,8*	72,1 ± 1,2	86,6 ± 4,8*
ОФВ ₁ / ЖЕЛ, %	67,4 ± 3,6	84,6 ± 1,1*	65,1 ± 2,6	68,4 ± 4,6
СОС _{25–75}	46,4 ± 2,1	48,8 ± 2,7	38,5 ± 1,9	40,7 ± 6,2
ОЕЛ	98,2 ± 3,4	97,9 ± 3,1	102,4 ± 3,6	103,4 ± 3,7
ООЛ	124,4 ± 4,9	113,5 ± 4,8*	130,6 ± 6,8	130,3 ± 6,1
ООЛ / ОЕЛ, %	38,6 ± 1,5	35,2 ± 1,3*	38,4 ± 2,8	37,8 ± 2,5

Примечание: * — достоверность различия показателей до и после курса лечения ($p < 0,05$).

гипоксической газовой смеси, содержащей 12 об.% кислорода, были выделены различные типы кривых дезоксигенации крови: с быстрым снижением показателя SpO_2 и медленным его снижением [10, 11]. В 1-м случае отмечалось снижение SpO_2 с 98 до 75–80 % за 4–5 мин, во 2-м — с 98 до 85–87 % за 7–9 мин. У здоровых лиц скорость дезоксигенации зависела от особенностей регуляции дыхания, а у больных ХОБЛ — кроме того, и от выраженности бронхиальной обструкции. Так, чем более выраженной были обструктивные нарушения, тем быстрее происходило снижение SpO_2 . Эти закономерности необходимо учитывать при проведении гипоксических тренировок, поскольку в случае быстрой дезоксигенации возможно быстрое достижение критического уровня SpO_2 и последующей декомпенсированной гипоксии [12].

Важным показателем, характеризующим особенности газообмена в легких, является показатель равномерности распределения вентиляции и кровотока в легких. Качественно это может быть оценено с помощью капнографии. Метод позволяет также, с определенными ограничениями, оценить величину концентрации углекислого газа в альвеолярном пространстве ($F_{et}CO_2$) и, тем самым, оценить адекватность альвеолярной вентиляции уровню метаболизма в организме на момент проведения исследования. С помощью капнографии оценивается также величина "мертвого" пространства, т. е. объема вдыхаемого воздуха, не участвующего в газообмене. Как пример использования этого метода в практике восстановительной медицины можно привести контроль с помощью капнографических показателей изменений газообмена при дыхательной гимнастике у больных БА [11].

У больных БА часто встречается альвеолярная гипервентиляция, характеризующаяся снижением концентрации углекислого газа в альвеолах < 5 об.%. При этом у больных в фазу обострения она отмечена в 62 % случаев, а в фазу ремиссии — в 42 %. Для сравнения: у больных ХОБЛ в фазу ремиссии она была отмечена в 8 % случаев. Изменения показателей капнограммы и МОД под влиянием различных режимов дыхания (режима произвольной гипервентиляции и режима волевого подавления гипервентиляции) представлены в табл. 2.

Обращает на себя внимание тот факт, что спокойное дыхание у больных БА характеризуется повы-

шенным значением МОД (в среднем — 12,5 л / мин), снижением концентрации CO_2 в альвеолах (в среднем — 4,7 об.%) и неравномерным распределением вентиляции и кровотока в легких (увеличение показателя $\Delta PCO_2 / \Delta t > 4$ мм рт. ст. / с). Режим гипервентиляции приводит к еще более выраженным нарушениям указанных показателей, а режим подавления гипервентиляции со снижением МОД до 7,5 л / мин приводил к нормализации концентрации CO_2 в альвеолах и показателя $\Delta PCO_2 / \Delta t$. Таким образом, коррекция гипервентиляции с помощью дыхательной гимнастики позволяет улучшить условия газообмена в легких, а метод капнографии помогает в индивидуальном контроле эффективности этой гимнастики. Для повышения действенности дыхательных упражнений иногда используются устройства, создающие сопротивление на выдохе (например, тренажер модели И.А.Люкевича). Его использование позволяет еще в большей степени уменьшить проявления альвеолярной гипервентиляции [13].

Методы оценки легочной гемодинамики

Изучение легочной гемодинамики с помощью неинвазивных методов подразумевает оценку величины давления в сосудах малого круга кровообращения и функционального состояния правых отделов сердца. Наиболее полную информацию об этих показателях на основе использования неинвазивных методик можно получить с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ). Метод дает возможность косвенной оценки величины давления в легочной артерии (ДЛА), измерения морфологических параметров легочной артерии и правых отделов сердца (выявление дилатации камер), толщины передней стенки правого желудочка (ее увеличение отражает гипертрофию этого отдела сердца), оценки систолической и диастолической функций правого желудочка, величины давления в правых камерах сердца. Как пример использования ЭхоКГ приводится контроль показателей гемодинамики малого круга кровообращения у больных ХОБЛ с признаками хронического легочного сердца на фоне комплексного лечения с использованием внутривенной озонотерапии [11]. После курса лечения у больных ХОБЛ отмечено уменьшение исходно повышенного среднего ДЛА с $35,9 \pm 9,8$ до $23,1 \pm 7,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). При этом происходило улучшение показателей диастолической функции право-

Таблица 2
Сравнение показателей легочной вентиляции, $F_{et}CO_2$ и степени неравномерности распределения вентиляции и кровотока в легких ($\Delta PCO_2 / \Delta t$) при обычном дыхании, гипо- и гипервентиляции у больных БА ($n = 16$), ($M \pm m$)

Показатель	Гиповентиляция	Спокойное дыхание	Гипервентиляция	p_{1-2}	p_{2-3}
$F_{et}CO_2$, об. %	$5,3 \pm 0,3$	$4,7 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,2$	0,0431	0,0431
$\Delta PCO_2 / \Delta t$, мм рт. ст. / с	$3,6 \pm 0,4$	$4,8 \pm 0,5$	$5,2 \pm 0,7$	0,0464	0,3455
МОД, л / мин	$7,5 \pm 0,8$	$12,5 \pm 1,4$	$40,1 \pm 4,3$	0,0007	0,0007
ЧД, 1 / мин	$11,5 \pm 1,1$	$16,5 \pm 1,1$	$25,1 \pm 2,7$	0,0009	0,0090
ДО, л	$0,60 \pm 0,05$	$0,68 \pm 0,05$	$1,62 \pm 0,13$	0,0712	0,0022

го желудочка: увеличение соотношения пиков E : A транстрикуспидального потока с $0,8 \pm 0,2$ до $1,0 \pm 0,1$ ($p < 0,05$).

Важно отметить, что при этом не отмечалось увеличения объема легочного шунта, что можно было бы ожидать при уменьшении давления в малом круге кровообращения в отсутствии адекватного улучшения альвеолярной вентиляции.

Использование нагрузочных тестов

Использование нагрузочных тестов помогает в выявлении функциональных резервов систем органов дыхания и кровообращения. К нагрузочным тестам можно отнести тест с максимальной вентиляцией легких. Он используется, главным образом, в спортивной медицине и в других случаях при обследовании здоровых пациентов, т. к. проведение его у больных с обструктивным синдромом, прежде всего при БА, чревато развитием бронхоспазма.

Тесты с физической нагрузкой могут включать в себя контроль минимального набора параметров, например, максимальной дистанции, проходимой за 6 мин, либо сложные тесты, предполагающие анализ газообмена во время нагрузочного теста. В 1-м случае кроме измерения дистанции, проходимой пациентом по коридору за 6 мин, могут быть измерены частота пульса и дыхания, показатели пикфлоуметрии, пульсоксиметрии и другие до и после теста. Особенно информативно проведение теста в динамике в процессе восстановительного лечения.

Более сложные тесты подразумевают исследование легочного газообмена, кардиологических показателей, набор которых диктуется конкретной клинической ситуацией. Исследование потребления кислорода и выделения углекислого газа при нагрузке проводится при спироэргометрии. Расчет показателей, таких как кислородный долг, коэффициент восстановления и ряд других, позволяет получить информацию о функциональных возможностях системы дыхания и кровообращения.

Как пример использования спироэргометрии для контроля эффективности восстановительного лечения можно привести результаты этого исследования до и после курса нормобарической гипокситера-

пии (НГТ) у больных ХОБЛ с начальными проявлениями дыхательной недостаточности без признаков гипоксемии в состоянии покоя [14]. Результаты представлены в табл. 3.

Было выявлено, что после курса НГТ у больных увеличилась переносимость физической нагрузки (показатель PWC вырос на 30 %), снизились кислородный долг (КД) и время восстановления ($T_{\text{восст.}}$), увеличились коэффициент восстановления (КВ) и расчетные величины максимального потребления кислорода (МПК) и КПД выполнения нагрузки, что свидетельствует о более экономичной работе кардиореспираторной системы. Интересно, что эти изменения напоминают таковые, возникающие при физических тренировках. В контрольной группе больных, получавших только медикаментозную терапию, изменения спироэргометрических показателей не выявлены, или они были значительно менее выражены.

Кроме того, тесты с физической нагрузкой помогают в выявлении ведущего звена, лимитирующего переносимость физических нагрузок — системы органов дыхания или кровообращения [15].

Таким образом, методы функциональной диагностики играют важную роль при составлении индивидуальных программ восстановительного лечения больных с хроническими заболеваниями органов дыхания, позволяя выбрать оптимальные режимы лечебного воздействия, оценить эффективность лечения, прогнозировать развитие возможных осложнений.

Литература

1. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2003 году. М.: МЗ и СР РФ, РАМН; 2004.
2. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. Россия 2003. М.; 2003.
3. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. М.: МЗ РФ, Всероссийское науч. об-во пульмонологов; 1999.
4. Чучалин А.Г. Концепция развития пульмонологической помощи населению Российской Федерации (2004–2008). Пульмонология 2004; 1: 34–37.
5. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Функциональный диагноз у больных хронической обструктив-

Таблица 3

Динамика показателей нагрузочных тестов у больных основной (получавшей НГТ) и контрольной групп больных ХОБЛ до и после лечения ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа (n = 22)		Контрольная группа (n = 20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
КВ, отн. ед.	$3,13 \pm 0,16$	$4,46 \pm 0,19^*$	$3,92 \pm 0,24$	$3,36 \pm 0,15^*$
КПД, %	$15,5 \pm 0,9$	$20,2 \pm 0,9^*$	$17,2 \pm 0,2$	$16,8 \pm 0,8$
КД, мл O ₂	1006 ± 95	$632 \pm 47^*$	681 ± 71	696 ± 54
$T_{\text{восст.}}, \text{ с}$	$3,29 \pm 0,24$	$2,16 \pm 0,09^*$	$2,78 \pm 0,17$	$2,90 \pm 0,14$
PWC, Вт	$100,9 \pm 7,2$	$133,5 \pm 7,4^*$	$84,0 \pm 5,5$	$85,5 \pm 5,9$
МПК, л / мин	$1,08 \pm 0,05$	$1,21 \pm 0,04^*$	$1,00 \pm 0,03$	$0,99 \pm 0,03$

Примечание: * — достоверность различия показателей до и после лечения ($p < 0,05$).

- ной болезнью легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бином; 2000. 130–144.
6. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Национальный институт здоровья США. Национальный институт сердца, легких и крови. Пересмотр 2002 г. М.: Атмосфера; 2002.
 7. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2003 г. М.: Атмосфера; 2003.
 8. *Гриппи М.А.* Патофизиология легких: Пер. с англ. М.: Бином; 1997.
 9. *Уест Дж.* Физиология дыхания. Основы: Пер. с англ. М.: Мир; 1988.
 10. *Александров О.В., Стручков П.В., Тыкоцкая М.А. и др.* Клинико-функциональный эффект курса интервальной нормобарической гипокситерапии у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. Тер. арх. 1999; 3: 28–32.
 11. *Стручков П.В.* Физические факторы в коррекции гипоксических нарушений у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2004.
 12. *Колчинская А.З., Хацуков Б.Х., Закусило М.П.* Кислородная недостаточность, деструктивное и конструктивное действие. Нальчик; 1999.
 13. *Стручков П.В., Короткова Е.С., Люкевич И.А.* Применение регулятора дыхания в комплексном лечении больных бронхиальной астмой. Рос. мед. журн. 2001; 2: 33–37.
 14. *Александров О.В., Винницкая Р.С., Дывыдов Э.Г., Стручков П.В.* Применение нормобарической гипоксии в комплексном лечении больных хроническим бронхитом. Тер. арх. 1991; 3: 96–100.
 15. *Айсанов З.Р.* Механизмы ограничения физической работоспособности у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1994.

Поступила 28.06.05

© Стручков П.В., 2005

УДК [616.248+616.24-036.12]-072.7

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

Э.Х.Анаев, С.Н.Авдеев, А.Г.Чучалин

Исследование pH конденсата выдыхаемого воздуха при воспалительных заболеваниях легких

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

E.Kh.Anaev, S.N.Avdeev, A.G.Chuchalin

Investigation of pH of the exhaled breath condensate in inflammatory lung diseases

Summary

Investigation of inflammatory markers in the exhaled breath condensate (EBC) is a non-invasive method for evaluation and monitoring of bronchopulmonary inflammation. Endogenous oxidative processes in the airways can be evaluated by pH measurement in the EBC. We examined 153 healthy volunteers (of them, 51 smokers) and 615 patients with lung pathology (of them, 131 asthma (BA) patients, 205 COPD patients, 43 patients with bronchiectasis, 72 patients with idiopathic lung fibrosis (ILF), 142 pneumonia patients, and 42 cystic fibrosis patients). EBC was collected with ECoScreen equipment (Erich Jaeger, Germany) using a standardized method. The EBC pH was measured using the f32 PH-meter (Beckman, USA) with a glass microelectrode. The average ECB pH was 6.16 ± 0.52 in BA, 6.35 ± 0.56 in COPD, 6.13 ± 0.46 in bronchiectasis, 5.98 ± 0.30 in ILF, 5.96 ± 0.37 in pneumonia, and 6.35 ± 0.23 in cystic fibrosis. It was significantly lower than in the healthy volunteers (6.97 ± 0.31 , $p < 0.0001$). In patients with exacerbation of BA and COPD ECB pH was considerably lower compared with those in stable condition. A reliable growth of pH was noted in pneumonia patients after treatment of the disease. There was a correlation between ECB pH and severity of fibrotic and inflammatory disorders of lung tissue according to HRCT ($r = -0.62$, $p = 0.01$), lung diffusing capacity ($r = 0.51$, $p = 0.01$), Tiffeneau index ($r = 0.68$, $p = 0.004$) in ILF. Therefore, the ECB pH is a distinct marker of the airway inflammatory severity in lung pathology. The ECB pH monitoring can assess the inflammatory activity and efficacy of anti-inflammatory therapy in lung diseases.

Резюме

Измерение маркеров воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) является неинвазивным методом оценки и мониторинга воспалительного процесса в бронхолегочной системе. Эндогенные окислительные процессы дыхательных путей можно определять с помощью измерения pH КВВ. С целью оценки уровня pH КВВ были обследованы 153 здоровых добровольцев, из них — 51 курильщик и 615 пациентов с заболеваниями легких (131 — с бронхиальной астмой (БА), 205 — с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), 43 — с бронхоэктазами, 72 — с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (ИФА), 142 — с пневмонией, и 22 — с муковисцидозом). КВВ собирали стандартизованным методом с помощью аппарата ECoScreen ("Erich Jaeger", Германия). Уровень pH КВВ определяли с помощью f32 pH-метра ("Beckman", США) со стеклянным микроэлектродом. Средний уровень pH КВВ у больных БА составил $6,16 \pm 0,52$, ХОБЛ — $6,35 \pm 0,56$, бронхоэктазами — $6,13 \pm 0,46$, ИФА — $5,98 \pm 0,30$, пневмонией — $5,96 \pm 0,37$, муковисцидозом — $6,35 \pm 0,23$, и был значительно ниже, чем у здоровых людей ($6,97 \pm 0,31$; $p < 0,0001$). При обострении БА и ХОБЛ уровень pH КВВ был достоверно ниже, чем при ремиссии этих заболеваний. После лечения у больных пневмонией обнаружен достоверный прирост значения pH. При ИФА обнаружена корреляционная связь уровня pH КВВ со степенью фиброзно-воспалительных изменений паренхимы легких при КТВР ($r = -0,62$; $p = 0,01$), с общей диффузией легких ($r = 0,51$; $p = 0,01$) и с индексом Тиффно ($r = 0,68$; $p = 0,004$). Таким образом, pH КВВ является четким маркером активности воспаления в дыхательных путях при патологии органов дыхания. Динамическое определение уровня pH КВВ при заболеваниях легких можно использовать для оценки степени выраженности воспаления и эффективности проводимого противовоспалительного лечения.

Развитие неинвазивных методов диагностики является перспективным направлением медицины. В последние 5 лет внимание исследователей привлечено к анализу конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ), и эта тема активно разрабатывается в мировой практике. Сбор КВВ, в отличие от традиционных методов получения секрета из нижних отделов дыхательных путей, включая индуцированную мокроту, является безопасным неинвазивным методом, не оказывающим влияния на состав получаемого образца и функцию легких [4, 13, 21].

Большинство болезней легких, включая бронхиальную астму (БА), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), бронхоэктазы, муковисцидоз и идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА), характеризуются воспалительным процес-

сом и оксидативным стрессом [22, 24]. Измерение уровня pH КВВ является неинвазивным методом оценки кислотно-щелочного состояния дыхательных путей при патологии легких. Предполагается, что уровень pH может также являться биомаркером пневмонии.

Целью настоящей работы явились исследование уровня pH КВВ при воспалительных заболеваниях легких и оценка связи этого показателя с клиническим течением болезней органов дыхания.

Материал и методы

Обследованы 153 здоровых добровольцев в возрасте 17–46 лет и 615 больных с различными воспалительными заболеваниями легких.

Таблица 1
Характеристика обследованных групп

Группы	n	Пол, муж. / жен.	Средний возраст, лет	Курящие / экс-курильщики
Здоровые добровольцы	102	53 / 49	23,7 ± 5,6	–
Здоровые курильщики	51	31 / 20	23,5 ± 3,6	51 / 0
БА	131	62 / 69	51,6 ± 14,3	36 / 16
ХОБЛ	205	169 / 36	61,5 ± 10,4	102 / 66
Пневмония	142	96 / 46	44,2 ± 16,0	95 / 4
ИФА	72	14 / 58	56,2 ± 9,8	9 / 4
Бронхоэктазы	43	20 / 23	52,7 ± 15,1	8 / 4
Муковисцидоз	22	10 / 12	21,8 ± 4,4	0 / 1

Распределение обследованных групп по полу, возрасту и статусу курения приведено в табл. 1.

Как видно из табл. 1, 102 из 153 обследованных здоровых добровольцев не курили и не имели патологии органов дыхания ни в момент обследования, ни в анамнезе, 51 были курильщиками с индексом курящего человека (ИКЧ) > 1 пачко-лет. В данной группе при спирометрии нарушений легочной функции не выявлено.

У 131 из обследованных пациентов в возрасте от 17 до 78 лет была БА, у 75 из них — в стадии обострения заболевания, у 56 — в стадии ремиссии. Из 205 обследованных пациентов с ХОБЛ (возраст — 39–87 лет) стадия обострения была диагностирована у 124, а стадия ремиссии — у 81 больного. С внебольничной пневмонией (ВП) среднетяжелого течения, преимущественно долевой, обследованы 142 пациента в возрасте от 17 до 78 лет. 43 пациента были с бронхоэктазами (40 — со вторичными бронхоэктазами, 3 — с бронхоэктатической болезнью), возраст их колебался от 20 до 73 лет. С диагнозом ИФА были обследованы 72 пациента в возрасте 32–79 лет. С легочно-кишечной формой муковисцидоза обследованы 22 пациента в возрасте от 17 до 31 года, среди них с обострением муковисцидоза были 10 больных, 12 человек находились вне обострения заболевания.

КВВ у всех обследуемых собирали в утренние часы после двукратного ополаскивания ротовой полости водой. Пациентам перед сбором КВВ не проводились исследование функции внешнего дыхания (ФВД), а также фибробронхоскопия и провокационные тесты со специфическими и неспецифическими веществами — за неделю.

Для сбора КВВ использовался аппарат *ECoScreen* ("Erich Jaeger", Германия), снабженный клапанной системой, которая позволяет осуществлять вдох из окружающей атмосферы, а выдох — в устройство с конденсатором паров выдыхаемого воздуха, т. е. клапан не позволяет смешиваться вдыхаемому и выдыхаемому воздуху. Двухсторонний клапан используется также как уловитель слюны. Метод основывается на так называемом принципе противотока.

Сбор проводили в сидячем положении в течение 10 мин при спокойном дыхании обследуемого. Частота

дыхательных движений в большинстве случаев в среднем составила 15 в 1 мин. Для исключения носового дыхания использовали специальные зажимы для носа.

Больным БА, ХОБЛ и муковисцидозом измерение рН КВВ проводили в разные периоды течения болезни. Пациентам с ВП исследования осуществляли в динамике: исходно, на 4, 8 и 12-й дни стационарного лечения.

Определение рН КВВ проводили немедленно после получения образца. Для этого использовали ф32 рН-метр ("Beckman", США) со стеклянным микроэлектродом. Калибровку рН-метра осуществляли стандартными растворами с рН 4,00; 7,00 и 10,00. Измерения рН в образцах КВВ проводили 4-кратно, и полученные значения обрабатывали статистически для получения средней величины. Для анализа требовалось 0,3 мл КВВ.

Исследование ФВД включало в себя: проведение спирографии, бодиплетизмографии и исследование диффузионной способности легких, которые осуществляли с помощью прибора *MasterScreen Body* ("Erich Jaeger", Германия). При этом определяли общепринятые показатели легочной вентиляции, статические и динамические легочные объемы, структуру общей емкости легких, бронхиальное сопротивление, общую и удельную диффузионную способность легких. Исследование ФВД проводили в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества [3]. Оценку полученных результатов осуществляли при сопоставлении данных с должными величинами, вычисленными по формулам, предложенным Европейским сообществом угля и стали [19], а их интерпретацию — с использованием методических рекомендаций [1, 2].

Степень выраженности фиброзно-воспалительных изменений при компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) (*HRCT Alveolar Score*) у больных с ИФА оценивали по *E.A. Kazerooni* [11].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ *Statistica 6.0 for Windows*. Все численные данные представлены как *mean ± SD* (среднее значение ± среднее квадратическое отклонение). Достоверность различий одноименных показателей внутри одной группы определяли при помощи парного *t*-критерия. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Для выявления зависимости между показателями использовали линейный регрессионный анализ и метод Спирмена.

Результаты и их обсуждение

При сравнении уровня рН КВВ у здоровых людей и пациентов с болезнями органов дыхания оказалось, что уровень рН КВВ при всех заболеваниях легких был значимо ниже, чем у здоровых лиц группы контроля (табл. 2).

У здоровых лиц уровень рН составил в среднем $6,97 \pm 0,31$ и был достоверно выше, чем у здоровых

Таблица 2
Уровень pH КВВ в обследованных группах

Группы	n	pH ($m \pm SD$)	$\pm 95\% \text{ CI}$
Здоровые добровольцы	102	$6,97 \pm 0,31$	6,91–7,04
Здоровые курильщики	51	$6,49 \pm 0,55^*$	6,33–6,65
БА	131	$6,16 \pm 0,52^*$	6,07–6,25
ХОБЛ	205	$6,35 \pm 0,56^*$	6,27–6,42
Пневмония	142	$5,96 \pm 0,37^*$	5,89–6,02
ИФА	72	$5,98 \pm 0,30^*$	5,91–6,05
Бронхоэктазы	43	$6,13 \pm 0,46^*$	5,98–6,27
Муковисцидоз	22	$6,35 \pm 0,23^*$	6,25–6,49

Примечание: * — $p < 0,0001$ по сравнению со здоровыми людьми.

курильщиков ($6,49 \pm 0,55$; $p < 0,0001$). Согласно литературным данным уровень pH у здоровых некурящих людей колеблется от 5,90 до 7,5 [15, 16, 18, 22]. Приводятся значимо высокие значения pH (от 7,4 до 8,8) при его измерении после деаэрации аргоном или другим газом, не содержащим углекислоту [6, 7, 10, 14, 23].

Наименьшие значения pH обнаружены у больных пневмонией (в период разгара заболевания) и у пациентов с ИФА ($5,96 \pm 0,37$ и $5,98 \pm 0,30$ соответственно; $p < 0,0001$ по сравнению со здоровым контролем) (рис. 1). Не выявлено достоверных различий между уровнем pH у здоровых курильщиков и больных ХОБЛ ($6,49 \pm 0,55$ и $6,35 \pm 0,56$ соответственно; $p = 0,078$).

При исследовании уровня pH КВВ у больных с обострением БА и ХОБЛ обнаружены значимо низкие значения этого показателя по сравнению с ремиссией этих заболеваний (табл. 3). У больных с обострением БА средний уровень pH КВВ составил $6,07 \pm 0,47$, а в период ремиссии — $6,39 \pm 0,49$



Рис. 1. Уровень pH КВВ у здоровых людей и больных различными заболеваниями органов дыхания:

* — $p < 0,0001$ по сравнению со здоровыми людьми

($p = 0,00035$). При обострении ХОБЛ уровень pH КВВ также был значимо ниже, чем в период ремиссии заболевания ($6,14 \pm 0,50$ и $6,46 \pm 0,55$ соответственно; $p = 0,00007$). В нашем исследовании не обнаружено различий в уровне pH КВВ у больных муковисцидозом в стадии обострения и вне обострения заболевания ($6,36 \pm 0,23$ и $6,34 \pm 0,23$ соответственно; $p = 0,99$).

Наши результаты согласуются с литературными данными, в которых также демонстрируются значимо низкие показатели pH КВВ у взрослых пациентов и детей с БА в стадии обострения и ремиссии заболевания по сравнению со здоровым контролем, в т. ч. у пациентов, постоянно принимающих ингаляционные кортикостероиды [7, 17, 20]. J. Hunt et al. показали, что у пациентов с обострением БА pH КВВ имеет значимо низкие значения по сравнению со здоровыми лицами группы контроля ($5,23 \pm 0,21$ против $7,65 \pm 0,20$; $p < 0,001$) и нормализуется при лечении кортикостероидами [10]. Причем с утяжелением течения заболевания уровень pH КВВ становится еще ниже [14].

По мнению ряда исследователей, уровень pH КВВ у взрослых больных и детей со стабильным или нестабильным течением БА достоверно не отличается от здоровых лиц группы контроля [16, 18]. В последнее время появились работы, авторы которых связывают низкий уровень pH КВВ и респираторные симптомы, прежде всего кашель и бронхоспазм, с кислой аспирацией при гортанно-глоточном [9] и гастро-эзофагеальном рефлюксе [8, 17]. Однако данное предположение нуждается в проведении дальнейших исследований.

Также имеются противоречивые данные, показывающие значимо низкий уровень pH у больных со стабильным муковисцидозом и БА по сравнению со здоровыми субъектами [5, 12], в то время как при БА достоверно низкого значения pH не получено [18]. В 1 исследовании было показано, что уровень pH КВВ у больных со стабильным муковисцидозом достоверно ниже, чем у здоровых лиц группы контроля, и становится еще ниже у пациентов с обострением заболевания. При антибиотикотерапии уровень pH КВВ у больных муковисцидозом достоверно повышается [22].

Таблица 3
Уровень pH КВВ у больных БА, ХОБЛ и муковисцидозом в разные периоды течения заболевания

Группы	n	pH ($m \pm SD$)	$\pm 95\% \text{ CI}$
БА	131	$6,16 \pm 0,52$	6,07–6,25
стадия обострения	75	$6,07 \pm 0,47$	5,96–6,18
стадия ремиссии	56	$6,39 \pm 0,49^*$	6,26–6,53
ХОБЛ	205	$6,35 \pm 0,56$	6,27–6,42
стадия обострения	124	$6,14 \pm 0,50$	6,05–6,23
стадия ремиссии	81	$6,46 \pm 0,55^*$	6,34–6,58
Муковисцидоз	22	$6,35 \pm 0,23$	6,25–6,45
стадия обострения	10	$6,36 \pm 0,23$	6,20–6,53
вне обострения	12	$6,34 \pm 0,23$	6,19–6,48

Примечание: * — $p < 0,0005$ по сравнению со стадией обострения заболевания.

Таблица 4
Динамика уровня pH КВВ у больных пневмонией

Время	pH ($m \pm SD$)	$\pm 95\% \text{ CI}$	p
Исходно	$5,85 \pm 0,24$	5,74–5,96	–
Через 4 дня	$5,96 \pm 0,27$	5,84–6,09	0,168
Через 8 дней	$6,13 \pm 0,23$	6,03–6,24	0,00006
Через 12 дней	$6,09 \pm 0,18$	6,01–6,17	0,0026

Таким образом, обострение ХОБЛ сопровождается меньшим снижением значений pH КВВ по сравнению с обострением БА. Измерение pH КВВ при муковисцидозе, по нашему исследованию, не имеет диагностического значения в оценке обострения воспалительного процесса. Эти данные не согласуются с имеющимися в литературе данными, показывающими значимо низкие показатели pH у больных с обострением муковисцидоза по сравнению со стабильным течением заболевания [5, 18, 22].

Достаточно интересные данные получены при оценке уровня pH у 21 больного с неосложненной ВП в процессе лечения. Исходно выявлялись очень низкие показатели pH КВВ — от 5,40 до 6,29 (в среднем — $5,85 \pm 0,24$). При определении этого показателя на 4-й день лечения в стационаре отмечалась тенденция к повышению до $5,96 \pm 0,27$ ($p = 0,17$), а на 8-й день — достоверное увеличение в среднем до $6,13 \pm 0,23$ ($p < 0,0001$). На 12-й день лечения уровень pH КВВ составил $6,09 \pm 0,18$, при сравнении с исходным значением разница также достоверная ($p = 0,0026$). Таким образом, увеличение значения pH КВВ при пневмонии является определяющим показателем при оценке эффективности проводимого лечения.

Было показано, что существуют достоверные различия между уровнем pH КВВ у больных пневмонией в различные периоды лечения (табл. 4), причем статистически достоверные изменения выявляются лишь с 8-го дня пребывания больных в стационаре.

Следует отметить, что уровень pH остается еще низким в фазе стабильного течения легочных забо-

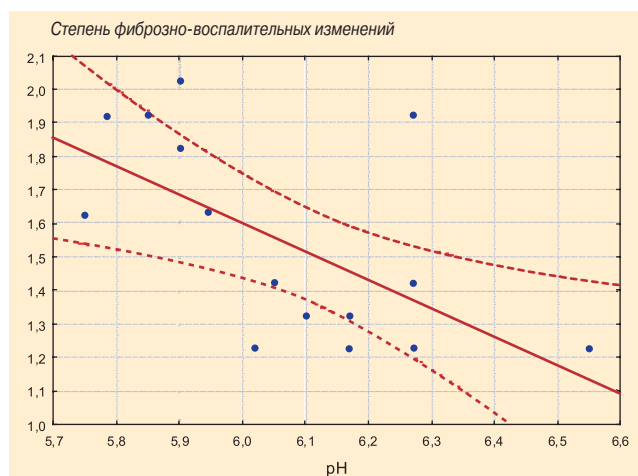


Рис. 2. Корреляция между уровнем pH КВВ и объемом поражения легких при КТВР у больных ИФА ($r = -0,6160$)

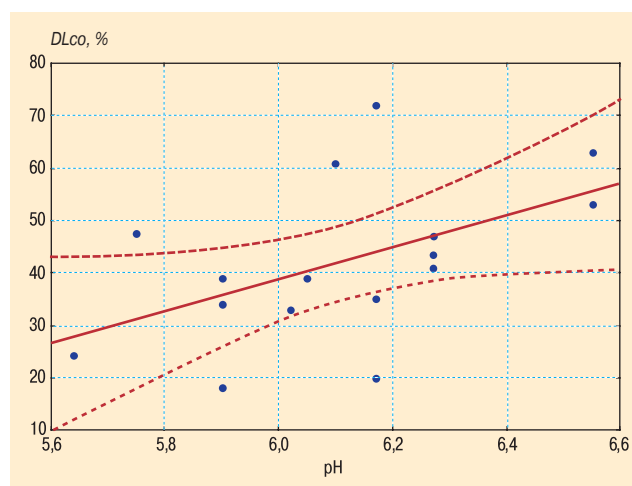


Рис. 3. Корреляция между уровнем pH КВВ и общей диффузией легких у больных ИФА ($r = 0,51023$)

леваний, а также у больных пневмонией в период клинического выздоровления, не достигая значений здоровых лиц группы контроля. Это можно объяснить расстройствами кислотно-щелочного равновесия при отсутствии активного воспалительного процесса в дыхательных путях на момент обследования пациентов с той или иной легочной патологией.

При проведении корреляционного анализа у 21 больного ИФА была обнаружена достоверная корреляционная связь между уровнем pH КВВ и степенью фиброзно-воспалительных изменений паренхимы легких при КТВР грудной клетки ($r = -0,62$; $p = 0,01$) (рис. 2) и с общей диффузией легких ($r = 0,51$; $p = 0,01$) (рис. 3), а также с индексом Тиффно ($\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$) ($r = 0,68$; $p = 0,004$). При других заболеваниях легких корреляции между уровнем pH КВВ и показателями ФВД не обнаружено.

Выводы

1. Показатель pH является четким маркером активности воспаления в дыхательных путях у всех больных с патологией органов дыхания.
2. Чем больше выражен воспалительный процесс в легочной ткани, тем выше ацидоз КВВ.
3. Динамическое определение уровня pH КВВ при большинстве заболеваний органов дыхания (пневмония, БА, ХОБЛ) можно использовать для оценки степени выраженности воспаления и эффективности проводимого противовоспалительного лечения.

Литература

1. Клемент Р.Ф., Лаврушин А.А., Котеков Ю.М., Тер-Погасян П.А. Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей. Л.; 1986.
2. Кузнецова В.К., Клемент Р.Ф., Котеков Ю.М. и др. Критерии оценки нарушений механических свойств аппарата вентиляции на основе исследования отношений

- поток—объем и состояния объемов легких: Метод. рекомендации. Л.; 1988.
3. Стандартизация тестов исследования легочной функции. Пульмонология 1993; прилож.: 1–92.
 4. Baraldi E., Ghiro L., Piovon P. *et al.* Safety and success of exhaled breath condensate collection in asthma. Arch. Dis. Child. 2003; 88 (4): 358–360.
 5. Carpagnano G.E., Barnes P.J., Francis J. *et al.* Breath condensate pH in children with cystic fibrosis and asthma: a new noninvasive marker of airway inflammation? Chest 2004; 125 (6): 2005–2010.
 6. Carpagnano G.E., Foschino Barbaro M.P., Resta O. *et al.* Exhaled markers in the monitoring of airways inflammation and its response to steroid's treatment in mild persistent asthma. Eur. J. Pharmacol. 2005; 519 (1–2): 175–181.
 7. Carraro S., Folesani G., Corradi M. *et al.* Acid-base equilibrium in exhaled breath condensate of allergic asthmatic children. Allergy 2005; 60 (4): 476–481.
 8. Effros R.M., Su J., Casaburi R. *et al.* Utility of exhaled breath condensates in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review. Curr. Opin. Pulm. Med. 2005; 11: 135–139.
 9. Hom S., Smith A., Bunyan D. *et al.* Identification of laryngopharyngeal reflux and acid aspiration using exhaled breath condensate pH. Eur. Respir. J. 2005; 26 (suppl. 49): A3156.
 10. Hunt J.F., Fang K., Malik R. *et al.* Endogenous airway acidification. Implications for asthma pathophysiology. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 694–699.
 11. Kazerooni E.A., Martinez F.J., Flint A. *et al.* Thin section CT obtained at 10 mm increments versus three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. Am. J. Roentgenol. 1997; 169: 977–983.
 12. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Effects of corticosteroids on noninvasive biomarkers of inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Proc. Am. Thorac. Soc. 2004; 1: 191–199.
 13. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled markers of pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1693–1722.
 14. Kostikas K., Papatheodorou G., Ganas K. *et al.* pH in expired breath condensate of patients with inflammatory airway diseases. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165 (10): 1364–1370.
 15. Lehmann C., Rothe M., Becher G. Breathing pattern and exhaled breath condensate sampling. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167 (9): A50.
 16. MacGregor G., Ellis S., Andrews J. *et al.* Breath condensate ammonium is lower in children with chronic asthma. Eur. Respir. J. 2005; 26 (2): 271–276.
 17. Niimi A., Nguyen L.T., Usmani O. *et al.* Reduced pH and chloride levels in exhaled breath condensate of patients with chronic cough. Thorax 2004; 59 (7): 608–612.
 18. Ojoo J.C., Mulrennan S.A., Kastelik J.A. *et al.* Exhaled breath condensate pH and exhaled nitric oxide in allergic asthma and in cystic fibrosis. Thorax 2005; 60 (1): 22–26.
 19. Quanjer Ph.H., Dalhuijsen A., Van Zomeren B.C. Summary equations of reference values. Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1983; 19 (suppl. 5): 45–51.
 20. Rosias P.P., Dompeling E., Hendriks H.J. *et al.* Exhaled breath condensate in children: pearls and pitfalls. Pediatr. Allergy Immunol. 2004; 15 (1): 4–19.
 21. Sznajder J.I., Fraiman A., Hall J.B. *et al.* Increased hydrogen peroxide in the expired breath of patients with acute hypoxemic respiratory failure. Chest 1989; 96: 606–612.
 22. Tate S., MacGregor G., Davis M. *et al.* Airways in cystic fibrosis are acidified: detection by exhaled breath condensate. Thorax 2002; 57 (11): 926–929.
 23. Vaughan J., Ngamtrakulpanit L., Pajewski T.N. *et al.* Exhaled breath condensate pH is a robust and reproducible assay of airway acidity. Eur. Respir. J. 2003; 22 (6): 889–894.
 24. Wood L.G., Gibson P.G., Garg M.L. Biomarkers of lipid peroxidation, airway inflammation and asthma. Eur. Respir. J. 2003; 21 (1): 177–186.

Поступила 03.11.05
© Коллектив авторов, 2005
УДК 616.24-002-008.7-074

Применение двух форм ингаляционного бесфреонового беклометазона дипропионата у больных бронхиальной астмой

1 — Кафедра пульмонологии РГМУ, Москва;

2 — ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва;

3 — Диагностический центр № 1 Юго-Западного округа Москвы;

4 — Поликлиника № 7 ЦАО Москвы;

5 — Поликлиника № 190 СЗАО Москвы;

6 — Городская клиническая больница № 13, Москва

A.S.Belevsky, S.N.Ardeev, R.R.Assadulina, T.V.Denisova, L.I.Korneva, O.A.Peshkova, Yu.N.Popova

Administration of 2 types of inhaled freon-free beclomethasone dipropionate in asthmatic patients

Summary

The aim of this study was to compare clinical efficiency of freon-free ultra-fine metered dose aerosol of beclomethasone dipropionate (BDP) (Beclason ECO) and Easy-Breath system (Beclason ECO EB), or an inhaler with larger BDP particles (Beclojet).

Methods. The study involved 120 moderate to severe asthma (BA) patients (the average age, 50 yrs; the mean length of the disease, 12 to 13 yrs). More than 75 % of the Beclason and Beclojet group patients have received inhaled steroids when starting the study (the mean doses, 542 ± 308 and 641 ± 379 mcg daily, respectively). The patients have been treated with Beclason ECO 500 mcg daily or Beclojet 1 000 mcg daily (moderate BA), Beclason ECO EB 750 mcg daily or Beclojet 1 500 mcg daily (severe BA) for 12 wks.

Results. FEV₁ increased by 18 and 20 % in Beclason ECO / Beclason ECO EB group and Beclojet group, correspondingly; FVC increased by the 11 and 21 %, and FEF₂₅₋₇₅ grew by 26 and 24 % correspondingly by the end of the study. Daytime symptoms improved by 1.6 and 1.3 scores in the Beclason ECO / Beclason ECO EB patients and Beclojet patients correspondingly and nighttime symptoms improved by 1.0 score in both the groups. The need in beta-2-agonists reduced during the study by 3.1 and 3.4 doses daily correspondingly in the groups. Quality of life improved in both the groups, the difference between the groups was not significant. The inhaled drugs were well-tolerated, rate of unwanted events was low and quite similar in both the groups. Therefore, the freon-free ultra-fine aerosols of BDP (Beclason ECO and Beclason ECO EB) have the comparable clinical efficiency with freon-free non-ultra-fine aerosol (Beclojet) in the dose ratio 2 : 1.

Резюме

Цель исследования — изучение клинической эффективности применения в 2 раза меньшей дозы бесфреонового ультрамелкодисперсного беклометазона дипропионата (БДП) в обычном дозированном аэрозольном ингаляторе (Беклазон ЭКО) и в форме ингалятора Легкое Дыхание (Беклазон ЭКО ЛД) по сравнению с немелкодисперсным аналогом (Беклоджет).

Методы. В исследование были включены 120 больных бронхиальной астмой (БА) тяжелого и среднетяжелого течения (средний возраст — около 50 лет, средняя длительность заболевания — 12–13 лет). Свыше 75 % больных на момент включения в исследование принимали ИГКС (средняя доза — 542 ± 308 и 641 ± 379 мкг / сут. в группах больных, принимающих Беклоджет и Беклазон). Больные в течение 12 нед. получали терапию Беклазоном или Беклоджетом (среднетяжелая астма — Беклазон ЭКО 500 мкг / сут. либо Беклоджет 1 000 мкг / сут.; тяжелая астма — Беклазон ЭКО ЛД 750 мкг / сут. либо Беклоджет 1 500 мкг / сут.).

Результаты. К концу исследования ОФВ₁ вырос в среднем на 18 и 20 % в группах Беклазона ЭКО / Беклазона ЭКО ЛД и Беклоджета, ФЖЕЛ — на 11 и 21 %, МОС_{25-75%} — на 26 и 24 % соответственно. Выраженность дневных симптомов уменьшилась в среднем на 1,6 и 1,3 балла в группах Беклазона ЭКО / Беклазона ЭКО ЛД и Беклоджета, выраженность ночных симптомов — на 1,0 и 1,0 балла соответственно. Во время исследования в обеих группах больных значительно сократилось число ингаляций β_2 -агонистов короткого действия — в среднем на 3,1 и 3,4 инг. в сутки. Отмечено значительное клинически значимое улучшение качества жизни у больных сравниваемых групп, при этом различий отмечено не было. Сравнимые препараты хорошо переносились больными, число побочных эффектов было невелико и практически не различалось между группами больных. Выводы. Препараты бесфреонового БДП в виде ультрамелкодисперсной формы (ингаляторы Беклазон ЭКО и Беклазон ЭКО ЛД) по своей клинической эффективности сравнимы с препаратами бесфреонового немелкодисперсного БДП (Беклоджет) при соотношении доз БДП 2 : 1.

Введение

В настоящее время общепризнано, что ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами для терапии бронхиальной астмы (БА) [1]. Но эффективность ИГКС зависит не только от их химической структуры, но и от устройства доставки аэрозоля в дыхательные пути. Дозированные

аэрозольные ингаляторы (ДАИ) являются наиболее популярными и распространенными в мире системами доставки лекарственных аэрозолей [2]. Главным недостатком классических ДАИ является наличие в них пропеллента — хлорфторуглевода (CFC) или фреона, оказывающего повреждающее действие на озоновый слой атмосферы, что ведет к гло-

бальному потеплению климата (парниковый эффект).

Для замены фреона были предложены другие пропелленты — гидрофторалканы (HFA) [3, 4]. В отличие от фреона, HFA не содержат атома хлора, не вызывают разрушения озонового слоя и имеют очень низкую химическую реактоспособность [5]. Достоинством бесфреонных ДАИ является создание низкоскоростного "облака" аэрозоля, что приводит к намного меньшей депозиции препарата в ротоглотке и меньшему риску развития "эффекта холодного фреона".

Создание новых ДАИ с наполнителем HFA позволило также значительно уменьшить и размер частиц аэрозоля, например, размер частиц беклометазона дипропионата (БДП) в ДАИ на основе HFA (*Qvar*, *3M Pharmaceutical*) значительно меньше частиц БДП в обычной "фреоновом" ингаляторе (1,1 мкм против 3,5 мкм) [6]. Изменение профиля частиц аэрозоля приводит к изменению величины легочной депозиции препарата, при использовании HFA-БДП депозиция у больных БА достигает 56 % по сравнению с 4 % при использовании CFC-БДП [7]. Такое различие в дозировке препаратов требует пересмотра доз иГКС [6].

В ряде исследований было показано, что, действительно, для адекватного контроля БА достаточно в 2 раза меньшей дозы HFA-БДП по сравнению с БДП на основе классических CFC-содержащих ДАИ [8–10]. В России в настоящее время доступен ультрамелкодисперсный аэрозоль HFA-БДП в виде препарата Беклазон ЭКО в обычном ДАИ и в ингаляторе "Легкое Дыхание" (Беклазон ЭКО ЛД). Ингалятор "Легкое Дыхание" относится к ДАИ, активируемым вдохом, и позволяет успешно решать проблемы координации "больной—ингалятор", что позволяет значительной улучшить эффективность ингаляционной терапии. Исследований, сравнивавших эффективность БДП, принимаемого при помощи бесфреоновых немелкодисперсных ДАИ и БДП в виде бесфреоновых ДАИ Беклазон ЭКО и Беклазон ЭКО ЛД, не проводилось.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности применения в 2 раза меньшей дозы бесфреонового ультрамелкодисперсного БДП в обычном дозированном аэрозольном ингаляторе (Беклазон ЭКО) и в форме ингалятора "Легкое Дыхание" (Беклазон ЭКО ЛД) по сравнению с немелкодисперсным аналогом (Беклоджет).

Материалы и методы

Пациенты

Критерии включения пациентов в исследование:

- БА подтверждена данными анамнеза, клинической картиной и функциональными методами диагностики [1];
- БА средней тяжести и тяжелого течения [1];
- возраст 18–65 лет;
- объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) < 80 %;

- прирост ОФВ₁ после ингаляции бронхолитиков 12 % (или 200 мл);
- симптомы астмы > 1 раза в неделю, ночные приступы чаще 2 раз в месяц;
- использование β_2 -агонистов короткого действия не реже 2 раз в сутки.

Критерии исключения из исследования:

- прием системных ГКС > 6 мес. (> 5 мг в сутки в пересчете на преднизолон);
- острые респираторные инфекции за 4 нед. до включения в исследование;
- обострение БА, требующее госпитализации, за 1 мес. до включения в исследование;
- большие ХОБЛ с застойной сердечной недостаточностью, раком легкого, тромбоэмболией ветвей легочной артерии, хронической почечной недостаточностью;
- пациенты, не способные правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД) и правильно использовать ингаляторы;
- беременность и лактация;
- непереносимость больным БДП;
- одновременное участие больных в других исследованиях.

Во время исследования разрешался прием следующих препаратов:

- ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия (БАКД);
- ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия;
- ипратропиум (в т. ч. и в комбинации с β_2 -агонистами, возможно использование беродуала);
- отхаркивающие препараты;
- препараты, необходимые для терапии сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, артериальной гипертензии, ИБС и др.).

Не разрешался прием следующих препаратов:

- теофиллины;
- другие иГКС (кроме изучаемых препаратов БДП);
- комбинированные препараты (иГКС / β_2 -агонисты длительного действия);
- ингибиторы лейкотриеновых рецепторов;
- β -блокаторы.

Дизайн исследования

Исследование носило мультицентровой проспективный сравнительный рандомизированный контролируемый открытый дизайн. Продолжительность исследования составила 14 нед.

Исследование включало себя 2 фазы:

1. Вводный (*run-in*) период в течение 2 нед.
2. Период терапии в течение 12 нед.

Во время вводного периода, необходимого для первичной оценки больных и подтверждения комплаенса больных к уже проводимой терапии, пациенты принимали привычные дозы иГКС. Затем на протяжении следующих 12 нед. (период терапии) —



Рис. 1. Дизайн исследования

изучаемые препараты — Беклазон ЭКО, Беклазон ЭКО ЛД и Беклоджет (рис. 1).

Рандомизация проводилась при помощи слепых непрозрачных пакетов. В исследовании приняли участие 4 пульмонологических центра на базе поликлиник Москвы.

Предполагалось включить в исследование 120 пациентов с БА, при равном соотношении больных с тяжелой и среднетяжелой БА согласно критериям тяжести с учетом проводимой терапии [1].

Больным со среднетяжелой астмой назначали либо терапию Беклазоном ЭКО 500 мкг / сут. либо Беклоджетом 1 000 мкг / сут. Больным тяжелой БА назначали либо терапию Беклазоном ЭКО ЛД 750 мкг / сут. либо Беклоджетом 1 500 мкг / сут.

Все больные принимали ингаляции препаратов БДП в утренние и вечерние часы, приблизительно в одно и то же время. Перед началом исследования (после рандомизации) со всеми больными было проведено занятие, посвященное правильной технике использования ингаляторов.

Прекращение участия больного в исследовании предусматривалось в следующих случаях:

- отказ больного от дальнейшего участия в исследовании;
- тяжелые побочные эффекты препаратов, требующие прекращения дальнейшего их введения;
- ухудшение состояния больного, требующее госпитализации и проведения интенсивной терапии.

Визиты больных осуществлялись каждые 4 нед. в течение периода терапии. Во время каждого визита проводились клиническая оценка, контроль ведения больными учета дневных и ночных симптомов заболевания, контроль мониторингирования больными пиковой скорости выдоха (ПСВ), учитывалась потребность в ингаляциях БАКД, проводилась оценка функции внешнего дыхания (ФВД), качества жизни (КЖ) и осложнений терапии.

Измерения

Клиническое исследование на визитах больных включало оценку частоты дыхательных движений, сердечных сокращений, артериального давления. Пациенты ежедневно самостоятельно оценивали свои дневные и ночные симптомы, потребность в ингаляциях БАКД, ПСВ при помощи пик-флоуметра 2 раза /сут., эти све-

дения 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 нормальную жизнедеятельность и не требующие ингаляции БАКД; 2 — умеренные симптомы: нарушающие нормальную жизнедеятельность и требующие ингаляции БАКД; 3 — тяжелые симптомы: значительно нарушающие нормальную жизнедеятельность.

Оценка ФВД проводилась путем анализа кривой "поток—объем" на компьютерных спироанализаторах. Измерения проводились в вертикальном сидячем положении больного с использованием носового зажима. При анализе спирометрии использовались следующие показатели: ОФВ₁, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), максимальный средне-экспираторный поток (МОС_{25–75} %). Оценка полученных результатов осуществлялась при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества стали и угля [11].

Оценка КЖ больных проводилась при помощи русскоязычной версии астма-специфического опросника *Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)* в начале и в конце периода терапии. Критериями оценки КЖ являлись следующие показатели: "активность", "симптомы", "эмоции", "окружающая среда", также оценивалось "общее качество жизни" [12].

Оценка осложнений проводилась на каждом визите больных. Особое внимание уделялось таким осложнениям как дисфония, кашель, ларингит, кандидоз и другие, кроме того, развитие обострения БА, госпитализации в стационар. Также оценивались изменения общего и биохимического анализов крови, ЭКГ.

Статистический анализ

Все численные данные представлены как $\text{mean} \pm \text{SD}$. Достоверность различий количественных показателей между группами определяется при помощи непарного t-критерия *Student* и критерия *Mann—Whitney U test* (при ненормальном распределении), качественные различия между группами — при помощи *Fisher's exact test*. Достоверность различий одноименных показателей внутри одной группы определяется при помощи парного t-критерия *Student*. Для оценки различий одноименных показателей между группами был использован тест *ANOVA*. Различия считаются статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов будет проведена при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Release 6.0, "StatSoft, Inc."*

Результаты

Характеристика больных

В исследование были включены 120 больных БА тяжелого и среднетяжелого течения, по критериям

Таблица 1
Характеристика больных

Показатели	Группа Беклазона ЭКО (n = 54)	Группа Беклоджета (n = 59)
Возраст, лет	49,5 ± 11,4	52,0 ± 11,2
Пол: М / Ж	30 / 24	31 / 28
ВМІ, кг / м ²	26,9 ± 5,6	26,9 ± 4,3
Длительность заболевания, лет	12,0 ± 8,2	13,2 ± 8,6
Число обострений / год	3,1 ± 1,4	2,8 ± 1,7
Стаж курения, пачко-лет	3,7 ± 7,8	2,3 ± 8,9
FEV ₁ , % _{дож.}	60,3 ± 16,7	62,6 ± 15,2
FVC, % _{дож.}	62,2 ± 18,4	72,1 ± 16,2*
Эозинофилы крови, %	2,4 ± 1,4	2,3 ± 2,1
иГКС, п (%)	42 (78)	45 (76)
иГКС, исходная доза (мг / сут.)	641 ± 379	542 ± 308
Ингаляционные β ₂ -агонисты, n (%)	54 (100)	59 (100)
Ингаляционный ипратропиум, n (%)	10 (19)	12 (20)
Теofilлины, n (%)	23 (43)	29 (49)

Примечание: * — $p < 0,01$.

GINA (2004). Основные исходные демографические и функциональные показатели пациентов представлены в табл. 1. Средний возраст БА составлял около 50 лет. Средняя длительность заболевания у большинства больных — более 12–13 лет. Свыше 75 % больных на момент включения в исследование принимали иГКС, средняя доза иГКС составляла 542 ± 308 и 641 ± 379 мкг / сут. (в перерасчете на БДП) в группах больных, которым в дальнейшем назначали Беклоджет и Беклазон ЭКО / Беклазон ЭКО ЛД, соответственно.

По своему функциональному статусу больные были ближе к тяжелой бронхиальной обструкции (ОФВ₁ — около 60 %_{дож.}), причем исходно у больных группы Беклазона ЭКО / Беклазона ЭКО ЛД были отмечены более низкие показатели ФЖЕЛ (62 ± 18 vs. 72 ± 16 ; $p < 0,01$).

Завершили исследование 113 больных. 3 больных выбыли из исследования в связи с развитием обострений БА, потребовавших госпитализации в стационар (1 — на фоне приема Беклоджета, 2 — на фоне приема Беклазона ЭКО ЛД), 4 больных не явились на плановые визиты и также были исключены из исследования.

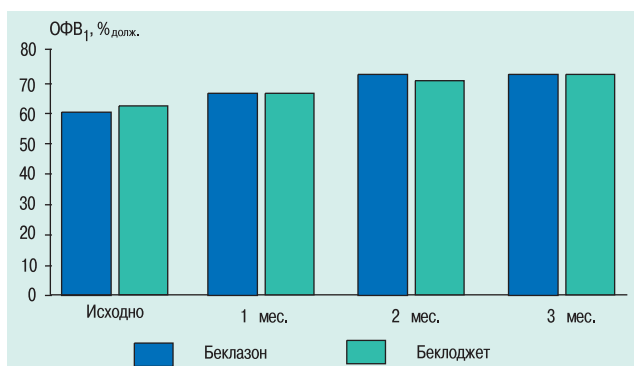


Рис. 2. Изменение показателей ОФВ₁ при терапии препаратами БДП

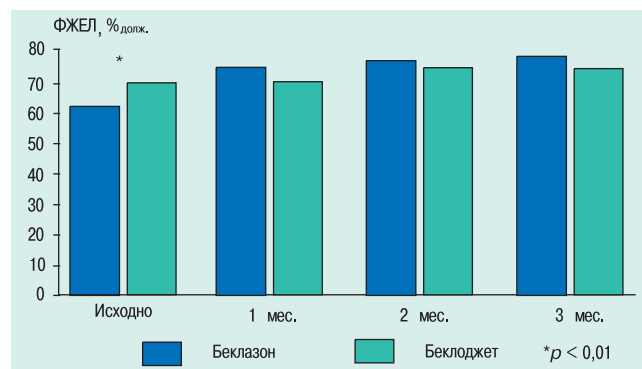


Рис. 3. Изменение показателей ФЖЕЛ при терапии препаратами БДП

Клиническая эффективность

На протяжении всего периода исследования у больных БА была отмечена значительная положительная динамика со стороны клинических и функциональных показателей, достоверных отличий между группами ни по одному сравниваемому параметру выявлено не было.

Изменения параметров ФВД больных БА на фоне приема Беклазона ЭКО / Беклазона ЭКО ЛД и Беклоджета представлены на рис. 2–4: отмечено улучшение показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ и МОС_{25–75%} (все изменения статистически достоверны). К концу исследования ОФВ₁ вырос в среднем на 18 и 20 % в группах Беклазона ЭКО / Беклазона ЭКО ЛД и Беклоджета, ФЖЕЛ — на 11 и 21 %, МОС_{25–75%} — на 26 и 24 % соответственно.

Также, по данным записей в дневнике самоконтроля, отмечена существенная положительная динамика утренних и вечерних показателей ПСВ ($p < 0,01$) (табл. 2). Средний прирост утренней ПСВ составил 29 и 37 % в группах Беклазона ЭКО / Беклазона ЭКО ЛД и Беклоджета, а вечерней ПСВ — 17 и 18 % соответственно.

У больных сравниваемых групп наблюдалось достоверное улучшение дневных и ночных симптомов (табл. 2). К концу исследования выраженность дневных симптомов уменьшилась в среднем на 1,6 и 1,3 балла в группах Беклазона ЭКО / Беклазона ЭКО ЛД и Беклоджета, выраженность ночных симптомов — на 1,0 и 1,0 балла соответственно.

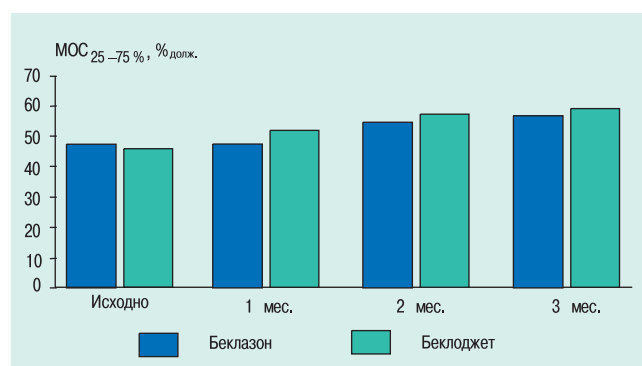


Рис. 4. Изменение показателей МОС_{25–75%} при терапии препаратами БДП

Таблица 2
Динамика функциональных и клинических показателей

Показатели	M ₀	M ₁	M ₂	M ₃
ПСВ (утро), л / мин				
Беклазон ЭКО	312 ± 122	385 ± 158	414 ± 149	408 ± 144
Беклоджет	284 ± 140	373 ± 145	395 ± 115	399 ± 119
ПСВ (вечер), л / мин				
Беклазон ЭКО	333 ± 188	356 ± 150	378 ± 133	388 ± 140
Беклоджет	335 ± 144	387 ± 117	398 ± 125	396 ± 102
Дневные симптомы, баллы				
Беклазон ЭКО	2,8 ± 0,4	2,2 ± 0,9	1,9 ± 0,9	1,2 ± 1,0
Беклоджет	2,7 ± 0,5	2,2 ± 1,0	2,0 ± 0,9	1,4 ± 1,1
Ночные симптомы, баллы				
Беклазон ЭКО	2,0 ± 1,0	1,7 ± 1,1	1,5 ± 1,0	1,0 ± 1,0
Беклоджет	2,1 ± 0,9	1,8 ± 1,1	1,7 ± 1,1	1,1 ± 1,3
Прием β₂-агонистов, вдых./сут.				
Беклазон ЭКО	4,6 ± 2,3	3,1 ± 2,3	2,1 ± 1,7	1,5 ± 1,7
Беклоджет	5,0 ± 3,6	3,3 ± 2,8	2,2 ± 2,0	1,6 ± 1,5

Во время исследования в обеих группах больных также значительно сократилось число ингаляций БАКД: в среднем на 3,1 и 3,4 ингаляций в сутки (табл. 2). Опять же при сравнении данного параметра между группами больных БА достоверных различий обнаружено не было.

Влияние терапии на качество жизни больных

Перед началом исследования группы больных БА были сравнимы между собой по всем доменам КЖ, оцененного при помощи опросника AQLQ, за исключением домена "активность" (у больных группы Беклоджета были выявлены более высокие показатели) (табл. 3). В ходе исследования было отмечено значительное, клинически значимое (т. е. изменение

более чем на 0,5 балла) улучшение общего КЖ у больных БА: прирост данного показателя составил около 1,1 и 1,1 баллов в группах Беклазона ЭКО / Беклазона ЭКО ЛД и Беклоджета. Также наблюдались достоверные и клинически значимые улучшения всех 4 доменов КЖ: "активность" — прирост на 1,4 и 1,0 балла; "симптомы" — прирост на 0,9 и 1,1 балла; "эмоции" — прирост на 0,9 и 1,2 балла; "окружающая среда" — прирост на 0,9 и 0,8 балла соответственно (табл. 3).

Безопасность

Во время исследования обострения БА были отмечены у 7 больных, при этом 3 пациента нуждались в госпитализации в стационар. К наиболее частым побочным эффектам, отмеченным в ходе исследования, относились ларингит (9 больных), дисфония (8), неприятный вкус после ингаляции препаратов (7), кашель (6), усиление одышки (5). Достоверных различий по данным побочным эффектам между исследуемыми группами выявлено не было (табл. 4). Других серьезных побочных эффектов в ходе исследования отмечено не было. Также на фоне приема препаратов БДП не было выявлено значимых изменений параметров ЭКГ и анализов крови.

Таблица 3
Изменение показателей качества жизни

Показатели	M ₀	M ₃
Качество жизни AQLQ: A		
Беклазон ЭКО	3,1 ± 1,2	4,5 ± 1,4
Беклоджет	3,7 ± 0,8*	4,7 ± 1,1
Качество жизни AQLQ: C		
Беклазон ЭКО	3,3 ± 1,2	4,2 ± 1,5
Беклоджет	3,6 ± 0,0	4,7 ± 1,2
Качество жизни AQLQ: Э		
Беклазон ЭКО	3,1 ± 1,3	4,0 ± 1,6
Беклоджет	3,2 ± 1,1	4,4 ± 1,2
Качество жизни AQLQ: ОС		
Беклазон ЭКО	3,8 ± 1,4	4,7 ± 1,4
Беклоджет	4,0 ± 1,2	4,8 ± 1,5
Качество жизни AQLQ: ОКЖ		
Беклазон ЭКО	3,2 ± 1,2	4,3 ± 1,4
Беклоджет	3,5 ± 0,9	4,6 ± 1,1

Примечание: * — $p < 0,05$.

Таблица 4
Побочные эффекты

Побочные эффекты	Группа Беклазона ЭКО (n = 54)	Группа Беклоджета (n = 59)
Кашель, n (%)	4 (7)	2 (3)
Усиление одышки, n (%)	2 (4)	3 (5)
Дисфония, n (%)	4 (7)	4 (7)
Неприятный вкус, n (%)	5 (9)	2 (3)
Ларингит, n (%)	4 (7)	5 (8)
Обострение астмы, n (%)	5 (8)	2 (4)

Беклазон Эко Легкое Дыхание®

Легкость каждого вдоха!

100 и 250 мкг/1 доза

Беклометазона
дипропионат в безфреоновом
аэрозольном ингаляторе,
активируемом вдохом
(200 доз)

Не требует
синхронизации вдоха
и нажатия на баллон

Легкая
техника
ингаляции

Увеличение
комплаенса
больных

**Оптимальный
контроль
астмы¹**

Увеличение
легочной
депозиции¹

Ингалятор,
активируемый
вдохом

**Аэрозольный
ингалятор,
активируемый
вдохом!**



IVAX

«Айвакс фармасы-тикалс с.р.о.» (Чехия),
входит в состав IVAX Corporation (CIIA)
107031 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

¹ Leach C.L. et al. // Eur. Respir. J. 1998, №12, P. 1348-1353.

Выводы

1. Препараты бесфреонового БДП в виде ультрамелкодисперсной формы (ингаляторы Беклазон ЭКО и Беклазон ЭКО ЛД) по своей клинической эффективности сравнимы с препаратами бесфреонового немелкодисперсного БДП (Беклоджет) при соотношении доз БДП 2 : 1.
2. На фоне терапии препаратами БДП в виде ультрамелкодисперсной формы и немелкодисперсной формы при соотношении доз БДП 2 : 1 наблюдалось достоверное и клинически значимое улучшение КЖ больных, при этом оба режима терапии не отличались друг от друга по влиянию на домены КЖ.
3. Сравнимые препараты хорошо переносились больными, число побочных эффектов было невелико и практически не различалось между группами больных.

Литература

1. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI / WHO Workshop report: NIH publication No 02-3659. The updated 2004 report is available on www.ginasthma.com.
2. Tansey T. The technical transition to CFC-free inhalers. Br. J. Clin. Pract. 1997; 89 (suppl.): 22–27.
3. Matthys H. CFCs and their effect on the ozone layer: the Montreal Protocol and consequences for physicians. Eur. Respir. Rev. 1997; 7 (41): 29–31.
4. June D. Achieving to change: challenges and successes in the formulation of CFC-free MDIs. Eur. Respir. Rev. 1997; 7 (41): 32–34.
5. Tashkin D.P. New devices for asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1998; 101: S409–S416.
6. Lipworth B.J. Targets for inhaled treatment. Respir. Med. 2000; 94(suppl. D): S13–S16.
7. Leach C.L., Davidson P.J., Boudreau R.J. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. Eur. Respir. J. 1998; 12: 1346–1353.
8. Ederle K. Multicentre Study Group Improved control of asthma symptoms with a reduced dose of HFA-BDP extrafine aerosol: an open-label, randomised study. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2003; 7: 45–55.
9. Juniper E.F., Price D.B., Stampone P.A. et al. Clinically important improvements in asthma-specific quality of life, but no difference in conventional clinical indexes in patients changed from conventional beclomethasone dipropionate to approximately half the dose of extrafine beclomethasone dipropionate. Chest 2002; 121: 1824–1832.
10. Gross G., Thompson P.J., Chervinsky P., Vanden Burgt J. Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate, 400 microg, is as effective as chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate, 800 microg, for the treatment of moderate asthma. Chest 1999; 115: 343–351.
11. 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.
12. 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.

Поступила 15.11.05
© Коллектив авторов, 2005
УДК 616.248-085.234.032.23

Р.С.Фассахов¹, И.Д.Решетникова¹, Н.И.Ильина², Ф.И.Петровский³, Л.М.Огородова³, В.И.Трофимов⁴,
Б.А.Черняк⁵, А.В.Жестков⁶, Н.А.Смирнов⁷, Н.А.Горшунова¹

Возможности контроля гормонозависимой бронхиальной астмы флутиказона пропионатом и сальметеролом / флутиказона пропионатом: по материалам российского многоцентрового исследования ГРОЗА

1 — ФГУН Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, Казань;

2 — ГНЦ РФ Институт иммунологии, Москва;

3 — Сибирский государственный медицинский университет, Томск;

4 — Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург;

5 — Иркутский институт усовершенствования врачей, Иркутск;

6 — Самарский государственный медицинский университет, Самара;

7 — Лига содействия клиническим исследованиям и защите прав участников фармацевтического рынка, Москва

R.S.Fassakhov, I.D.Reshetnikova, N.I.Ilyina, F.I.Petrovsky, L.M.Ogorodova, V.I.Trofimov, B.A.Chernyak, A.V.Zhestkov, N.A.Smirnov, N.A.Gorshunova

Achieving control of steroid-dependent asthma with fluticasone propionate or salmeterol / fluticasone propionate: result of the Russian multicentre study GROZA

Summary

The aim of the study was to assess efficacy and safety of 24-month treatment with Seretide (salmeterol / fluticasone propionate, 100 / 1 000 mcg daily) or Flixotide (fluticasone propionate, 1 000 mcg daily) in 105 steroid-dependent asthma patients aged 18 to 60 yrs who had received oral steroids for at least 6 months but not longer than 10 years.

Methods. The study was comparative, randomized, multicentre, open in parallel groups (15 visits with 2-week intervals). Reduction of oral steroid doses started at the 3-rd visit.

Results. In spite of the continual treatment with oral steroids patients did not reach asthma control. After 6-month therapy with fluticasone propionate or salmeterol / fluticasone propionate the maintaining dose of prednisolone was 6 times lower in comparison with baseline. Moreover, oral steroids were abolished in each second patient receiving Seretide and each third patient receiving Flixotide. The asthma control and quality of life significantly increased.

Conclusion. The therapy with fluticasone propionate or salmeterol / fluticasone propionate allows to reduce doses of oral steroids and to cease oral steroids in most cases. Moreover, the patients can maintain good asthma control.

Резюме

Цель исследования: изучена эффективность и безопасность 24-недельной терапии Серетидом (сальметерол / флутиказона пропионат, дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ), 100 / 1 000 мкг / сут.) и Фликсотидом (флутиказона пропионат, ДАИ, 1 000 мкг / сут.) в снижении дозы системных глюкокортикоидов (сГКС) у 105 больных с гормонозависимой бронхиальной астмой (ГЗБА) в возрасте от 18 до 60 лет, получавших от 6 мес. до 10 лет сГКС.

Методы: дизайн исследования — сравнительное рандомизированное многоцентровое открытое исследование в параллельных группах (15 визитов с 2-недельным интервалом, на 2-м визите пациенты рандомизировались в 2 лечебные группы, на 3-м визите начиналось снижение дозы сГКС до 15-го визита).

Результаты. Несмотря на постоянный прием сГКС, течение заболевания у больных ГЗБА характеризовалось как неконтролируемое. Проведенное исследование показало, что назначение больным ГЗБА флутиказона пропионата (ФП) или Серетида позволило за 6 мес. снизить дозу сГКС в среднем в 6 раз по сравнению с исходной и даже полностью отменить их прием в среднем у каждого 2-го пациента на фоне терапии Серетидом, а среди получавших Фликсотид — в среднем у каждого 3-го пациента, одновременно улучшив контроль над заболеванием и качество жизни пациентов.

Заключение. Терапия флутиказона пропионатом и сальметеролом / флутиказона пропионатом позволяет не только существенно снизить дозу сГКС у подавляющего большинства пациентов и полностью их отменить у части больных, но и добиться существенного улучшения показателей контроля заболевания.

Несмотря на то, что в официальных классификациях определение "гормонозависимая бронхиальная астма" (ГЗБА) отсутствует, его часто можно встретить в историях болезни, амбулаторных картах и научных

публикациях. Клиницистам хорошо известно, что это особая категория больных, характеризующаяся тяжелым, часто инвалидизирующим течением бронхиальной астмы (БА), осложняющимся разви-

тием нежелательных эффектов системной глюкокортикостероидной терапии. К сожалению, в международных и отечественных руководствах по диагностике и лечению бронхиальной астмы (БА) рекомендации по ведению этой категории больных отсутствуют.

Как достигнуть контроля заболевания у этих пациентов? Что можно сделать, чтобы не допустить зависимости больных от системных глюкокортикостероидов (сГКС)? Как "снять" больного с таблеток? Наиболее очевидный и доступный подход к снижению и отмене сГКС при ГЗБА — замещение их ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) в комбинации с длительнодействующими β_2 -агонистами [1]. В 2004–2005 гг. в России был спланирован и осуществлен проект ГРОЗА (ГоРмональнОзависимая Астма), выполненный в дизайне сравнительного многоцентрового рандомизированного открытого исследования в параллельных группах с целью изучения эффективности и безопасности терапии флутиказона пропионатом (ФП) и комбинации сальметерола / флутиказона пропионата (СФП) в снижении дозы системных сГКС у больных ГЗБА [2, 3]. В исследование, проведенное в 6 российских центрах: в Москве (проф. Н.И.Ильина), Санкт-Петербурге (проф. В.И.Трофимов), Казани (проф. Р.С.Фассахов), Иркутске (проф. Б.А.Черняк), Томске (проф. Л.М.Огородова), Самаре (проф. А.В.Жестков), были включены 105 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 60 лет с документально подтвержденным диагнозом БА, в течение, как минимум, 6 предшествующих месяцев, но не более 10 лет, получавшие пероральные препараты преднизолона в дозе 5–30 мг (или эквивалентную дозу другого перорального ГКС) ежедневно либо в дозе 10–60 мг через день в течение не менее 6 мес. до включения в исследование (таблица), применявшие до исследования иГКС в неадекватной дозе (эквивалентной < 1 000 мкг ФП); демонстрирующие $\text{ОФВ}_1 > 50\%$ долж. до применения бронхолитика, и с обратимостью обструкции дыхательных путей > 12 % и одновременно > 200 мл от исходного через 15 мин после ингаляции 400 мкг сальбутамола, а также с отсутствием сочетания $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ} < 70\%$ и $\text{ОФВ}_1 < 80\%$ долж. после применения бронхолитика.

План исследования включал 2-недельный вводный период, в течение которого пациенты продолжали прием сГКС без изменения дозы; рандомизационный визит, когда пациенты распределялись в одну из исследуемых групп: 1-я группа получала флутиказона

пропионат (дозирующий аэрозольный ингалятор (ДАИ) Фликсотид, "GlaxoSmithKline", Великобритания) 250 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день; 2-я группа получала терапию сальметеролом / флутиказона пропионатом (ДАИ Серетид, "GlaxoSmith Kline", Великобритания) 25 / 250 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день; 13 визитов лечебного периода с 2-недельным интервалом и визит последующего наблюдения.

Основными конечными точками (показателями эффективности) были выбраны: количество больных в %, у которых удалось полностью отменить сГКС или снизить дозу сГКС; снижение дозы сГКС в % по сравнению с исходной (доза, получаемая на рандомизационном визите) к моменту завершения лечебного периода. Дополнительно в конце лечебного периода по сравнению с исходными оценивались следующие показатели: ОФВ_1 ; утренние показатели пиковой скорости выдоха ПСВ; выраженность ночных и дневных симптомов; потребность в сальбутамоле; параметры качества жизни по вопроснику AQLQ; частота среднетяжелых и тяжелых обострений.

Показатели безопасности: на протяжении 6 мес. лечебного периода регистрировали нежелательные явления; в динамике на 2-м и 14-м визитах оценивали утренний уровень кортизола сыворотки крови.

Снижение дозы сГКС начинали с 3-го визита по рекомендуемым схемам, которые могли быть изменены по решению врача-исследователя в каждом конкретном случае: больным, принимавшим сГКС в суточной дозе > 10 мг (по преднизолону), снижали ее на 5 мг на каждом последующем визите; при достижении дозы 10 мг / сут. — на 2,5 мг на каждом последующем визите; а при достижении дозы 5 мг — на 1,25 мг на каждом последующем визите; больным, принимавшим сГКС в дозе до 10 мг / сут. (по преднизолону), снижали ее на 2,5 мг на каждом последующем визите; при достижении дозы 5 мг — на 1,25 мг на каждом последующем визите; пациентам, получавшим до 20 мг преднизолона через день дозу снижали на 2,5 мг через день.

Результаты и обсуждение

Согласно международному руководству GINA [4] целью лечения БА является достижение контроля над симптомами: минимальное количество симптомов или их полное отсутствие днем и ночью, минимальное количество обострений астмы, отсутствие обращений за неотложной медицинской помощью,

Таблица
Дозы сГКС у больных, включенных в исследование

Препарат	$\text{mean} \pm SD$	Минимальная доза	Максимальная доза	Число пациентов
Преднизолон (мг)	$11,65 \pm 7,05$	5,0	35,0	65
Метилпреднизолон (мг)	$5,33 \pm 1,73$	4,0	8,0	9
Триамцинолон (мг)	$8,07 \pm 4,19$	4,0	20,0	30
Дексаметазон (мг)	1,0	1,0	1,0	1

минимальная потребность в бронходилататорах короткого действия, отсутствие ограничений в повседневной активности и выполнении физических упражнений, близкая к нормальной функция легких, минимальное проявление или полное отсутствие побочных эффектов лечения.

В реальной амбулаторной практике эффективность терапии обычно оценивают по ее влиянию на отдельные показатели, отражающие либо субъективные ощущения, либо объективный статус пациента, а в стационарах — по степени тяжести их состояния, фокусируя внимание на купировании симптомов обострения. Вместе с тем, ни один из перечисленных показателей, взятых в отдельности, не может являться критерием эффективности контроля над астмой. Только совокупность этих признаков отражает реальный уровень контроля заболевания. Несмотря на то, что цели лечения астмы определены руководством *GINA*, данные исследований демонстрируют, что используемая в настоящее время терапия далека от идеала во многих развитых странах, поскольку хорошего контроля удается достичь всего у 5 % больных [5].

Как можно оценить состояние контроля у больных ГЗБА с позиций *GINA*?

- *Минимальное количество симптомов или их полное отсутствие днем и ночью.*

Пациенты отмечали ежедневные симптомы астмы в среднем $1,7 \pm 1,3$ раза днем и $1,0 \pm 1,0$ раз ночью (в среднем — $1,6 \pm 1,3$ / $1,0 \pm 1,0$ симптомов в группе ФП, и $1,8 \pm 1,3$ / $1,1 \pm 1,0$ — в группе СФП).

- *Минимальное количество обострений астмы.*

В течение года, предшествующего исследованию, пациенты в среднем $1,2 \pm 1,4$ раза госпитализировались в связи с обострением астмы, средняя продолжительность госпитализации составила $23,8 \pm 28,1$ дней.

- *Отсутствие обращений за неотложной медицинской помощью.*

В течение последнего года пациенты в среднем $5,4 \pm 10,2$ раза ($5,5 \pm 10,3$ и $5,3 \pm 10,2$ соответственно) были вынуждены обращаться за скорой медицинской помощью в следствие симптомов астмы.

- *Минимальная потребность в бронходилататорах короткого действия.*

Все пациенты ежедневно использовали для купирования симптомов астмы короткодействующие бронходилататоры в среднем $3,3 \pm 2,6$ раза / сут. ($3,0 \pm 2,4$ и $3,6 \pm 2,8$).

- *Отсутствие ограничений в повседневной активности и выполнении физических упражнений.*

Большинство пациентов отмечали, что астма ограничивает такие аспекты жизни, как профессиональная деятельность, сон, повседневная физическая активность.

- *Близкая к нормальной функция легких.*

У включенных в исследование пациентов регистрировались исходно низкие значения показателей: ОФВ₁ (в среднем — $66,3 \pm 15,4$ %) и ПСВ ($60,1 \pm 17,5$ %).

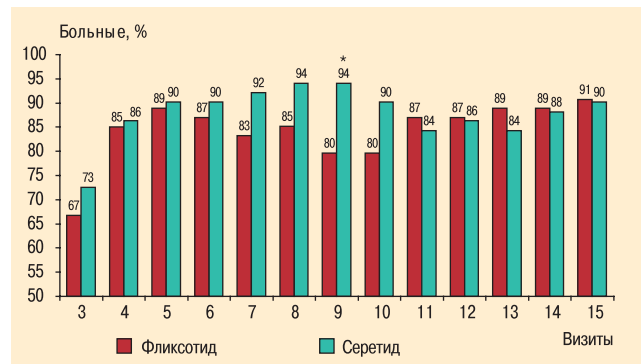


Рис. 1. Число больных, у которых удалось снизить дозу сГКС по сравнению с первоначальной: * — $p < 0,05$ между группами терапии Фликсотидом и Серетидом

- *Минимальное проявление или полное отсутствие побочных эффектов лечения.*

У большинства пациентов зарегистрированы осложнения сГКС-терапии: у каждого 2-го больного — стероидный васкулит (повышенная ломкость сосудов); стероидный остеопороз — в 40 % случаев; синдром Иценко—Кушинга — у каждого 4-го пациента; стероидная язва желудка — у 12,4 % больных; стероидный сахарный диабет — в 11,4 % случаев; стероидная катаракта — у 5,7 % пациентов.

Таким образом, несмотря на постоянный прием сГКС, течение заболевания у больных ГЗБА характеризуется как неконтролируемое.

Анализ результатов 24-недельного лечебного периода показал, что на фоне адекватной заместительной терапии ФП и СФП удалось существенно снизить дозу сГКС в обеих исследуемых группах (рис. 1): у пациентов, исходно получавших сГКС в дозе > 10 мг / сут. в группе ФП поддерживающая доза сГКС была снижена на 83,9 % (с $21,8 \pm 8,2$ до $3,5 \pm 5,8$ мг); а в группе СФП — на 89,5 % (с $17,9 \pm 3,4$ до $1,9 \pm 3,4$ мг; $p = 0,7$); а среди пациентов, получавших сГКС в исходной дозе < 10 мг / сут., доза была снижена в группе ФП в среднем на 66,4 % (с $7,7$ до $2,6 \pm 2,7$ мг) и на 79,1 % (с $7,7$ до $1,6 \pm 2,3$ мг) — в группе СФП ($p = 0,23$).

Полностью отменить сГКС удалось практически у каждого 3-го пациента в группе ФП и у каждого 2-го больного в группе СФП (рис. 2).

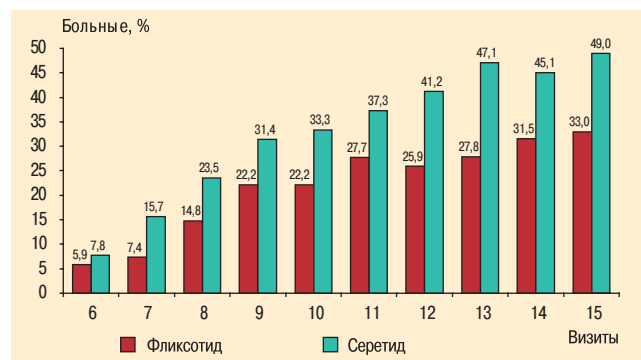


Рис. 2. Число больных, у которых удалось полностью отменить сГКС: * — $p > 0,05$ между группами терапии Фликсотидом и Серетидом

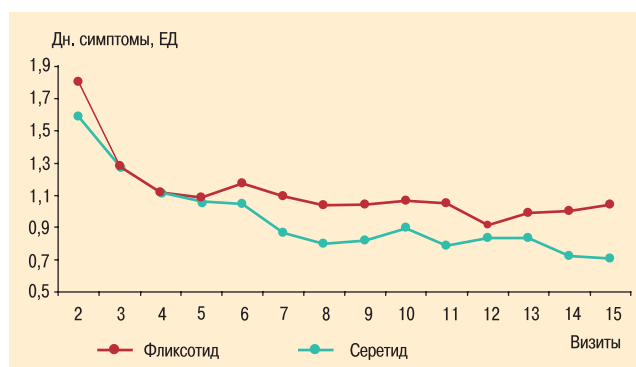


Рис. 3. Дневные симптомы на фоне терапии Серетидом и Фликсотидом: * $p > 0,05$ между группами терапии Фликсотидом и Серетидом

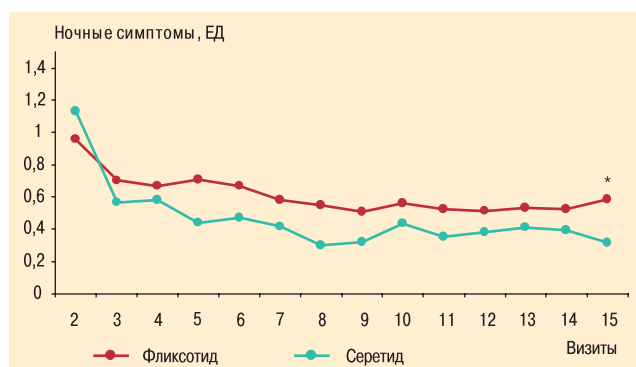


Рис. 4. Ночные симптомы на фоне терапии Серетидом и Фликсотидом: * $p < 0,05$ между группами терапии Фликсотидом и Серетидом

Снижение поддерживающей дозы сГКС происходило на фоне улучшения показателей контроля астмы:

- *Минимальное количество симптомов или их полное отсутствие днем и ночью.*

К концу лечебного периода по сравнению с исходными данными в 2 раза уменьшились количество и выраженность дневных и ночных симптомов астмы в среднем до $0,87 \pm 1,0$ и $0,4 \pm 0,6$ соответственно, в группе ФП — $1,0 \pm 1,0$ и $0,6 \pm 0,6$, а в группе СФП — $0,7 \pm 1,0$ и $0,3 \pm 0,5$. Причем значимый эффект между симптомами отмечался уже через 2 нед. лечения (рис. 3, 4).

- *Минимальное количество обострений астмы.*
В ходе исследования зарегистрировано лишь 1 тяжелое обострение астмы в группе ФП, в связи

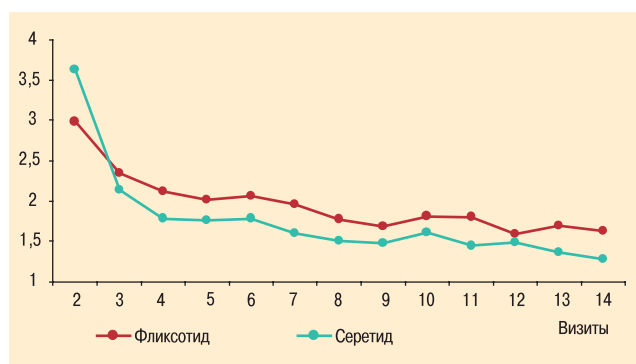


Рис. 5. Среднее количество эпизодов использования средств скорой помощи на фоне терапии Серетидом и Фликсотидом: * $p < 0,05$ между группами терапии Фликсотидом и Серетидом

с чем больной выбыл из исследования. Всего зафиксированы 57 среднетяжелых обострений, которые требовали индивидуализации терапии, замедления темпов снижения дозы сГКС.

- *Отсутствие обращений за неотложной медицинской помощью.*

В ходе исследования больные ГЗБА ни разу не обращались за скорой помощью.

- *Минимальная потребность в бронходилататорах короткого действия.*

В процессе снижения дозы сГКС существенно снизилась потребность в короткодействующих бронходилататорах: в группе ФП — более чем в 2 раза ($1,6 \pm 1,6$), а в группе СФП — почти в 3 раза ($1,3 \pm 1,8$), составив в среднем $1,5 \pm 1,8$ в сутки (рис. 5).

- *Отсутствие ограничений в повседневной активности и выполнении физических упражнений.*

О повышении активности пациентов, в т. ч. повседневной, свидетельствует достоверное увеличение динамики по сравнению с исходными всех показателей качества жизни по специализированному опроснику AQLQ (активность, симптомы, эмоции, влияние окружающей среды и общее качество жизни).

- *Близкая к нормальной функция легких.*

Уже к концу 2-й нед. лечебного периода отмечено увеличение показателей ОФВ₁, утренних значе-

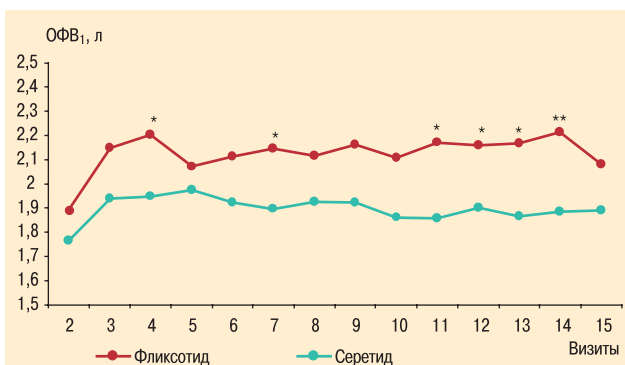


Рис. 6. Динамика показателей ОФВ₁ (л) на фоне терапии Серетидом и Фликсотидом: * $p < 0,05$ между группами терапии Фликсотидом и Серетидом; ** $p < 0,01$ между группами терапии Фликсотидом и Серетидом

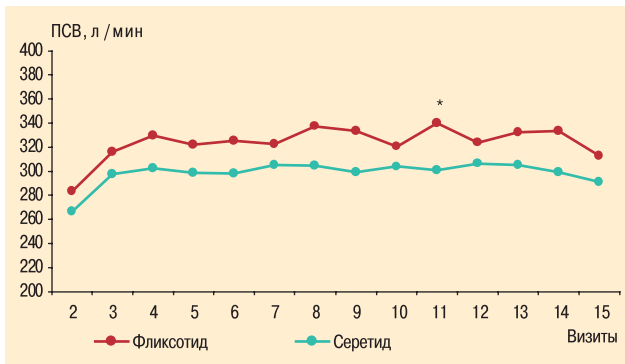


Рис. 7. Динамика показателей ПСВ (л/мин) на фоне терапии Серетидом и Фликсотидом: * $p < 0,05$ между группами терапии Фликсотидом и Серетидом

Разные пациенты с астмой Одинаковое чувство ПОЛНОГО КОНТРОЛЯ



При лечении СЕРЕТИДОМ значительно больше пациентов по сравнению с монотерапией ингаляционными кортикостероидами достигают ПОЛНОГО КОНТРОЛЯ и живут без симптомов астмы.



Жизнь с астмой без симптомов астмы

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Дисpersный аэрозоль для ингаляций 25/100 мкг/доза, 25/125 мкг/доза, 25/250 мкг/доза, 125 доз; Мультидиск 60/100 мкг/доза, 60/250 мкг/доза, 60/500 мкг/доза, 60 доз. **СОСТАВ ПРЕПАРАТА.** Действующее вещество: сальметерол кониолат, флутиказон пролонгированного действия. Вспомогательные вещества: 1,1,1,3-тетрафторэтан (HFA), лактоза моногидрат (Мультидиск). **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.** Серетид содержит сальметерол и флутиказон пролонгированного действия, которые обладают разными механизмами действия. Сальметерол предотвращает возникновение симптомов, флутиказон пролонгированного действия улучшает легочную функцию и предотвращает обострения. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Базисная терапия хронической, сопровождающейся обструкцией дыхательных путей (хроническая бронхитальная астма у детей и взрослых), когда целесообразно назначение комбинированной терапии: бронходилататор и препарат на группы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). Серетид показан пациентам, получающим эффективные поддерживающие дозы астматического бета-2-адреномиметиков длительного действия и ИГКС, пациентам, у которых сохраняются симптомы на фоне терапии ИГКС, пациентам, получающим регулярное лечение бронходилататорами и ингаляционными ИГКС. Поддерживающая терапия при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Серетид предназначен только для ингаляций. Для получения оптимального эффекта препарат следует принимать регулярно, даже при отсутствии соответствующих симптомов. Начать дозу препарата можно только по рекомендации врача. Дозу Серетид следует подобрать до самой низкой дозы, обеспечивающей адекватный контроль симптомов. Если контроль симптомов обеспечивается двукратным приемом Серетид в сутки, минимальным эффективным дозам может составить однократный прием в сутки. Конкретному пациенту следует назначить такой ингалятор Серетид, который содержит дозу флутиказона пролонгированного действия, соответствующую тяжести его болезни. **РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ.** Длительный поддерживающий ингалятор. Взрослые и дети 12 лет и старше: для ингаляций (25 мкг сальметерола и 80 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки, или для ингаляций (25 мкг сальметерола и 125 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки, или для ингаляций (25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки. Дети 4-11 лет и старше: для ингаляций (25 мкг сальметерола и 80 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Для взрослых пациентов максимальная рекомендуемая доза составляет для ингаляций (25 мкг сальметерола и 80 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки, или для ингаляций (25 мкг сальметерола и 125 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки, или для ингаляций (25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки. Дети 4-11 лет и старше: для ингаляций (25 мкг сальметерола и 80 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Для взрослых пациентов максимальная рекомендуемая доза составляет для ингаляций (25 мкг сальметерола и 80 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки, или для ингаляций (25 мкг сальметерола и 125 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки, или для ингаляций (25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки. Длительное применение Серетид Мультидиск у детей младше 4-х лет не рекомендуется. **Особые группы пациентов:** нет необходимости изменять дозу Серетид у пожилых пациентов, а также у пациентов с нарушениями функции почек или печени. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов, возраст до 4-х лет. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Серетид содержит сальметерол и флутиказон пролонгированного действия, поэтому следует ожидать, что он может вызывать побочные эффекты, характерные для указанных компонентов. Нет данных о том, что из описанных побочных эффектов вызывает дополнительные побочные эффекты. Редко возникают: тремор, сердцебиение, головная боль, охриплость голоса и раздражение полости рта и глотки, парадоксальный бронхоспазм. **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ.** Серетид предназначен для длительного приема и не является средством экстренной помощи, а не для купирования приступов. Пациентов нужно проинформировать о том, чтобы они всегда имели под рукой препарат для купирования острых симптомов. Из-за опасности обострения лечения Серетидом нельзя резко прекращать у больных хронической астмой, дозу препарата следует снижать постепенно под контролем симптомов и функции легких. Следует соблюдать осторожность у пациентов с перитоническим, астматическим и некротическим туберкулезом. Возможным системным эффектом является снижение функции коры надпочечников, истощение, задержка роста у детей, катаракта, глаукома. Рядом с возможностью угнетения надпочечников пациентами, получающими с длительными ингаляционными глюкокортикостероидами на длительном протяжении. Рекомендуется регулярно следить за равновесием роста детей, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды в течение длительного времени. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ.** Беременным и кормящим женщинам, как и любые лекарства, Серетид можно назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза для самой пациентки превышает любой возможный риск для плода или ребенка. **PBT, КОМП. П. НЕОПАСНЫ.**

Для профессионального использования

ний ПСВ, которые сохранялись на достигнутом уровне до конца лечебного периода (рис. 6, 7).

- *Минимальное проявление или полное отсутствие побочных эффектов лечения.*

Среди побочных эффектов отмечены только 2 случая (кандидоз ротовой полости), связанные с исследуемыми терапевтическими режимами, которые не требовали отмены терапии.

Заключение

Применение сГКС у больных ГЗБА не приводит к достижению контроля над заболеванием, что проявляется в наличии ежедневных симптомов и связанной с этим потребности в короткодействующих бронходилататорах, ограничении повседневной активности, низких значениях показателей ФВД, обращении за скорой медицинской помощью и госпитализации в связи с обострением БА в течение предшествующего года, наличии осложнений терапии сГКС у подавляющего числа пациентов.

Терапия высокими дозами флутиказона пропионата и комбинации сальметерола / флутиказона пропионата в течение 6 мес. позволила снизить поддерживающую дозу сГКС в обеих исследуемых группах в среднем в 6 раз по сравнению с исходной у большинства пациентов; полностью отменить сГКС в группе пациентов, получавших ФП у каждого 3-го пациента, а среди получавших СФП — в каждом 2-м случае.

Терапия флутиказона пропионатом и сальметеролом / флутиказона пропионатом позволяет не толь-

ко существенно снизить поддерживающую дозу сГКС у подавляющего большинства пациентов и полностью их отменить у части больных, но и добиться существенного прогресса в контроле заболевания.

Литература

1. Фассахов Р.С., Богоудинова О.Е., Владимирова Д.И. Стероидзависимая бронхиальная астма. Атмосфера 2002; 1: 11–14.
2. Фассахов Р.С., Ильина Н.И., Решетникова И.Д. и др. Эффективность и безопасность применения серетиды и флутиказона пропионата в снижении дозы системных глюкокортикостероидов у больных гормонозависимой бронхиальной астмой. (Результаты российского многоцентрового исследования ГРОЗА). Аллергология 2005; 3: 3–8.
3. Фассахов Р.С., Ильина Н.И., Решетникова И.Д. и др. Гормональнозависимая бронхиальная астма: эффективный подход к снижению дозы системных глюкокортикостероидов (результаты российского многоцентрового исследования ГРОЗА). Атмосфера 2005; 2: 56–59.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA): Пер. с англ. под ред. А.Г.Чучалина. М.: Изд. Атмосфера 2002.
5. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insight and Reality in Europe (AIRE) study. Eur. Respir. J. 2000;16: 802–807.

Поступила 24.10.05
© Коллектив авторов, 2005
УДК 616.248-085.234

Е.И.Шмелев, С.И.Овчаренко, А.Н.Цой, А.В.Безлепко, З.Р.Айсанов, Н.М.Шмелева, Т.А.Федорова, А.Г.Чучалин

Эффективность фенспирида (Эреспала) у больных хронической обструктивной болезнью легких

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава; ЦНИИТ РАМН; ММА им И.М.Сеченова; Главный военный госпиталь им. Н.Н.Бурденко; КДЦ № 6; больница им. С.П.Боткина, Москва

E.I.Shmelev, S.I.Ovcharenko, A.N.Tsoy, A.V.Bezlepko, Z.R.Aisanov, N.M.Shmeleva, T.A.Fedorova, A.G.Chuchalin

Efficacy of fenspirid (Erespal) in chronic obstructive lung disease

Summary

The aim of this study was to assess efficacy of the anti-inflammatory drug fenspirid (Erespal) in patients with stable COPD. The study was opened, comparative, randomized, multi-centre and involved 84 patients with 2 stage stable COPD from 7 Russian medical centres. The patients were randomly divided in 2 groups: the study group (42 patients) received Erespal during 6 months additionally to the standard therapy, the comparative group (42 patients) received the standard therapy only which included ipratropium bromide (Atrovent) 2 doses twice daily and salbutamol as needed. Significant improvement in cough severity ($p = 0.004$), need in salbutamol ($p = 0.023$), and FEV_1 ($p = 0.012$) was noted in the Erespal group by the end of the study period. These parameters also improved in the comparative group but with no statistical significance. The exacerbation rate was lower in the Erespal group but the difference was not significant. Quality of life improved in all the parameters in the Erespal group and only in psychological health in the comparative group. Therefore, Erespal allows improving cough severity, need in salbutamol, and quality of life, slowing FEV_1 decline. The rate of side effects while using Erespal is similar to the standard therapy. The results show reasonability of basic administration of Erespal in stable 2 stage COPD patients.

Резюме

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности противовоспалительного препарата фенспирид (Эреспал) у больных стабильной хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Исследование с участием 84 больных ХОБЛ 2-й стадии стабильного течения проводилось в 7 российских центрах и было открытым, сравнительным, рандомизированным, многоцентровым. Пациенты были рандомизированы на 2 параллельные группы: основная группа (42 человека) получала Эреспал в течение 6 мес. как дополнение к стандартной терапии, группа сравнения (42 человека) получала только стандартную терапию. Стандартная терапия включала в себя ипратропиум бромид (Атровент) 2 дозы 2 раза в день и сальбутамол по потребности.

В группе Эреспала к концу исследования достоверно уменьшился кашель ($p = 0,004$), снизилась потребность в сальбутамоле ($p = 0,023$), улучшился $ОФВ_1$ ($p = 0,012$). В группе сравнения отмечалась тенденция к улучшению этих показателей, но без статистической достоверности. Число и длительность обострений в группе Эреспала были ниже, чем в группе сравнения, но статистической значимости эти различия не достигли. Качество жизни в группе Эреспала достоверно улучшилось по всем показателям, в группе сравнения — только по показателю психическое здоровье.

Таким образом, при использовании Эреспала происходит уменьшение выраженности кашля и снижается потребность в сальбутамоле, замедляется снижение $ОФВ_1$, улучшается качество жизни пациентов. Число побочных эффектов при использовании Эреспала по сравнению со стандартной терапией не увеличивается. Полученные результаты подтверждают целесообразность систематического использования Эреспала как средства базисной терапии больных стабильной ХОБЛ 2-й стадии.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает 4-е место в мире как причина смертности в возрастной группе старше 45 лет и является единственной болезнью, при которой смертность продолжает увеличиваться [1–5]. Эффективность лечебных мер по прекращению прогрессирования ХОБЛ в полной мере зависит от возможностей лечения хронического воспаления как главного звена в патогенезе ХОБЛ. В связи с этим уместно привести цитату из GOLD (2000): "Исследование клеточных и молекулярных механизмов воспаления для поиска лекарственных средств, способных тормозить воспаление, лежащее в основе ХОБЛ, — одно из важнейших направлений исследований по проблеме ХОБЛ" [5].

Большие надежды возлагаются на новое поколение ингибиторов провоспалительных медиаторов

или рецепторов к ним как средства противовоспалительной терапии для длительного применения у больных ХОБЛ [6]. Одним из таких препаратов является фенспирид (Эреспал).

Противовоспалительное действие Эреспала при хроническом воспалении проявляется на различных уровнях дыхательного тракта [6, 7]. В верхних дыхательных путях, трахее и дистальных отделах Эреспал снижает гиперплазию бокаловидных клеток, секретирующих муцин, уменьшает объем секреции и содержание в нем гексозы и фруктозы. С фармакологической точки зрения по механизму действия Эреспал, как и стероиды, оказывает ингибирующее действие на активность фосфолипазы A_2 ($ФЛА_2$), при этом если кортикостероиды ингибируют активность $ФЛА_2$ через индукцию синтеза специального

белка-ингибитора, то Эреспал блокирует транспорт ионов Ca^{2+} , необходимых для активации FLA_2 [8–10]. Следовательно, по точке приложения противовоспалительного действия и эффективности каскада арахидоновой кислоты Эреспал сопоставим с кортикостероидами и, подобно им, прерывает формирование как простагландинов и тромбоксана, так и лейкотриенов. Однако Эреспал не является стероидным гормоном, и поэтому его применение не сопровождается характерными для стероидов побочными эффектами. К настоящему времени механизм действия Эреспала изучен также в отношении его антигистаминного эффекта (блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы) и влияния на свободные радикалы. Препарат снижает образование перекиси водорода примерно на 30 % и подавляет продукцию малонового диальдегида на 43 %. При этом, вероятно, Эреспал воздействует на раннюю стадию клеточной продукции свободных радикалов. Указывается также бронхолитическое действие этого препарата, которое объясняется тем, что Эреспал является α_1 -адренолитиком и вызывает специфическую ингибицию фосфодиэстеразы — фермента, участвующего в катаболизме циклического 3', 5'-аденозинмонофосфата (цАМФ), а также предотвращает сокращение гладкой мускулатуры, вызываемой ацетилхолином, серотонином, субстанцией P, нейрокинами, лейкотриеном D4, причем воздействие это носит неспецифический характер и относится ко всем контракильным агентам. В экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo* изучено влияние Эреспала на освобождение тромбоксана B, простагландинов (PG D2 и $9\alpha11\beta$, PGF2 α) и лейкотриенов (LTC $_4$, LTD $_4$), а также синтез дериватов арахидоновой кислоты. Данные, полученные в этих исследованиях, суммировались авторами следующим образом [11–13]: Эреспал снижает образование метаболитов простагландин и уровень тромбоксана в комплексе с простагландином E. Таким образом, Эреспал обладает уникальным фармакологическим действием в отношении воспалительных процессов, протекающих в органах дыхания, отличающимся и от действия кортикостероидов.

Приведенные достоинства противовоспалительного действия Эреспала дают основание для его широкого применения в клинической практике. В ряде крупных исследований, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины, продемонстрирована эффективность Эреспала при ХОБЛ. Так, в двойном слепом многоцентровом 6-месячном исследовании (Akoun G. et al., 1991 [6]) изучались влияние Эреспала на функцию дыхания и показатели газообмена у 212 больных ХОБЛ средней тяжести. Анализ полученных данных показал, что различия в ОФВ $_1$ между группой Эреспала и группой плацебо были статистически достоверны. В группе пациентов, получавших Эреспал, через 6 мес. ОФВ $_1$ увеличился на 4,4 % (с $56,7 \pm 1,9$ до $61,1 \pm 2,5$; $p < 0,01$), также было отмечено существенное увеличение PaO_2 по сравнению с группой плацебо. Кроме положи-

тельного влияния на показатели функции внешнего дыхания, авторами было установлено и значительное улучшение клинической картины, выражавшееся в изменении характера и уменьшении количества выделяемой мокроты, а также снижении интенсивности кашля у больных, получавших Эреспал, по сравнению с плацебо.

Приведенные данные характеризуют популяцию больных хроническим обструктивным бронхитом. В то же время представляется актуальным изучение лечебной эффективности Эреспала у больных стабильной ХОБЛ в тех стадиях, когда еще нет выраженной дыхательной недостаточности и декомпенсированных необратимых изменений, связанных с неуклонным прогрессированием ХОБЛ.

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности лечения больных стабильной ХОБЛ с использованием противовоспалительного препарата фенспирид (Эреспал).

Основные задачи — исследовать влияние Эреспала:

- на основные клинические проявления ХОБЛ;
- на спирометрические параметры;
- на лабораторные маркеры активности воспаления.

Схема исследования

Настоящее исследование проводилось в 7 российских центрах и соответствовало дизайну открытого сравнительного рандомизированного многоцентрового наблюдения (рис. 1).

В исследование были включены (на 1-м визите) 86 пациентов. Рандомизация пациентов проводилась на 2-м визите. 2 пациента не были рандомизированы, поэтому в программу терапии вошли 84 пациента. В ходе наблюдения пациенты оценивались в 2 параллельных группах. Пациенты рандомизировались в группы терапии в соотношении 1 : 1. Пациенты, рандомизированные в 1-ю (основную) группу, получали Эреспал в течение 6 мес. как дополнение к стандартной терапии. Пациенты, рандомизированные во 2-ю группу (группу сравнения), получали только стандартную терапию.

В виде стандартной терапии ХОБЛ все пациенты получали ингаляции ипратропиума бромид (Атровента) по 2 вдоха 2 раза в день. Данная доза Атровента

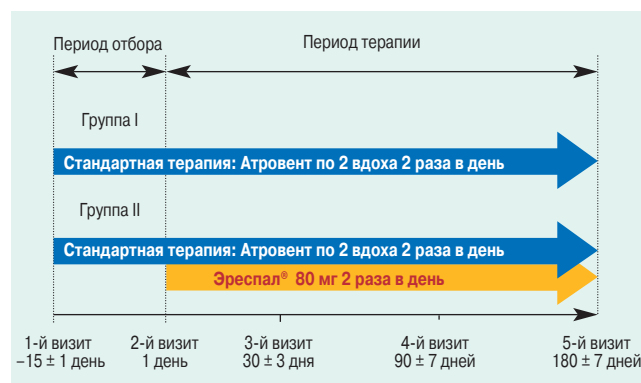


Рис. 1. Схема исследования

могла быть изменена в течение наблюдения в зависимости от состояния пациента. Допускалось увеличение дозы Атровента, но не более 2 вдохов 4 раза в день.

Исследование состояло из 2 периодов: отбора и лечения. Период отбора продолжался 15 дней и включал в себя 2 визита: В1 и В2. Во время квалификационного визита (В1) и 2-го визита (В2) пациенты проходили спирометрическое обследование, результаты которого позволяли оценить стабильность заболевания и включить пациента в наблюдение. Так же на В1 проводились тесты и анализы, позволяющие включить пациента в наблюдение на В2.

Кроме того, всем пациентам, участвующим в программе, на В2 выдавался ингалятор с сальбутамолом для использования по необходимости при ухудшении состояния при недостаточном эффекте ингаляций Атровента.

Период лечения продолжался 6 мес. и включал в себя 3 визита:

- 3-й визит (В3) — после 1-го мес. лечения: 30 дней $\pm$ 3 дня;
- 4-й визит (В4) — после 3-го мес. лечения: 90 $\pm$ 7 дней;
- 5-й визит (В5) — после 6-го мес. лечения: 180 $\pm$ 7 дней.

Кроме того, каждым пациентом ежедневно в Дневнике пациента проводилась оценка выраженности клинических симптомов ХОБЛ. Врач-исследователь следил за полнотой заполнения Дневника, просматривая его на каждом визите. Рассматривались следующие симптомы: кашель, характер отхождения мокроты, ее количество и характеристика, затруднение дыхания (одышка).

Критерии включения

Общие критерии:

1. Женщины или мужчины в возрасте 30–70 лет.
2. Наличие подписанного информированного согласия.

Пульмонологические критерии:

3. Пациенты с ХОБЛ в стабильной фазе (вне обострения ХОБЛ). Изменение значения $ОФВ_1$ на В2 относительно В1 не должно превышать 15 %.
4. $СаО_2$ в покое ≥ 90 %.
5. $ОФВ_1$ между ≥ 50 % и ≤ 80 % от должного расчетного уровня (что соответствует 2-й стадии ХОБЛ).
6. $ОФВ_1 / ФЖЕЛ \leq 70$ %.
7. Увеличение $ОФВ_1$ менее чем на 15 % от исходного уровня спустя 15 мин после ингаляции 400 мкг сальбутамола.

Критерии исключения

1. Пациенты с бронхиальной астмой, бронхоэктатической болезнью, аллергией к фенспириду, легочным туберкулезом, муковисцидозом, онкологической патологией.

2. Пациенты с дыхательной недостаточностью и с потребностью в кислородотерапии.
3. Почечная недостаточность (креатинин > 150 мкмоль / л), тяжелая патология печени (АЛТ, АСТ в 2 и более раз превышают верхнюю границу нормы), нестабильная стенокардия напряжения, тяжелая артериальная гипертензия, не контролируемая терапией (систолическое — 180, диастолическое — 110 мм рт. ст.), сердечная недостаточность (III и IV ФК по NYHA).
4. Пациенты с необходимостью продолжения запланированного сопутствующего лечения.
5. Лечение кортикостероидами (ингаляционные и пероральные) в течение 2 мес., предшествующих визиту.
6. Лечение фенспиридом в течение 30 дней, предшествующих 1-му визиту.
7. Психические и поведенческие расстройства.
8. Больные наркоманией и токсикоманией.
9. Участие в других клинических наблюдениях в течение последних 3 мес.
10. Беременные (положительный тест на беременность) или кормящие женщины.
11. Желание беременности в течение периода наблюдения.
12. Нежелание / неспособность пациента соблюдать назначения врача.

Статистический анализ был выполнен контрактно-исследовательской компанией ООО "ИннФарм". Все статистические тесты были проведены для двустороннего 5%-ного уровня значимости. Динамика переменных эффективности и безопасности была представлена относительно исходного уровня, в качестве которого был принят В2 или В1, в случае, когда на В2 показатель не измерялся. В качестве конечной точки оценки было использовано последнее доступное значение показателя.

Статистическая достоверность изменений количественных переменных оценивалась с использованием парного t-теста Стьюдента или знакового критерия Уилкоксона (в случае невыполнения законов нормального распределения). Для сравнения групп терапии был проведен дисперсионный анализ (в случае невыполнения законов нормального распределения дисперсионный анализ был проведен по ранжированным данным). Сравнения групп терапии по качественным переменным проводилось с использованием точного критерия Фишера (или критерия χ^2), что применимо для неупорядоченных категорий, и с использованием критерия Уилкоксона— Манна—Уитни — для упорядоченных категорий.

Общая характеристика включенных в исследование пациентов

Всего 86 пациентов со 2-й стадией стабильной ХОБЛ подписали информированное согласие на участие в наблюдении в 7 центрах Москвы. На 2-м визите 84 из 86 больных были рандомизированы по группам

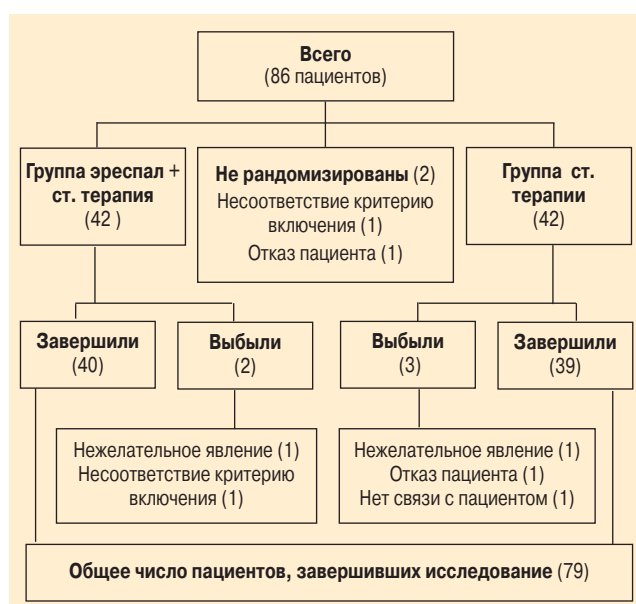


Рис. 2. Распределение пациентов

терапии: 42 — в основную группу, 42 — в группу сравнения.

Прошли полный курс терапии и завершили исследование в соответствии с протоколом (на В5) 79 / 84 (94,1 %) пациентов, в т. ч.: 40 / 42 (95,2 %) пациентов в группе Эреспала и 39 / 42 (92,9 %) пациентов в группе сравнения. Досрочно завершили терапию и выбыли из программы наблюдения 5 / 84 (5,95 %) пациентов: 2 / 42 (4,8 %) пациента в группе Эреспала и 3 / 42 (7,1 %) пациента в группе сравнения (рис. 2).

Основные показатели исследованной популяции больных ХОБЛ 2-й стадии в стабильном состоянии представлены в табл. 1

Результаты исследования

Эффективность терапии

Анализ влияния терапии на клинические симптомы ХОБЛ проводился по дневникам, заполненным пациентами в ходе исследования. Выраженность симптомов пациенты оценивали в баллах (от 0 до 3) с использованием специальной шкалы. При оценке влияния терапии на клинические проявления ХОБЛ в обеих группах отмечалась тенденция к уменьшению основных симптомов ХОБЛ. Однако статистически значимым оказалось только изменение кашля в группе Эреспала (табл. 2). Статистически значимое

Таблица 1
Общая характеристика больных ХОБЛ

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
Пол, м / ж	26 / 16	23 / 19
Возраст, годы	60,7 ± 1,6	59,6 ± 1,7
Продолжительность ХОБЛ, годы	17,6 ± 2,2	12,5 ± 1,6
Средняя продолжительность последней ремиссии, мес.	5,5 ± 0,5	6,1 ± 0,8
Среднее число обострений за последний год	0,98 ± 0,1 (от 0 до 4)	0,98 ± 0,1 (от 0 до 4)
Курильщики, кол-во	33	32
ОФВ ₁ , % _{долг.}	65,7 ± 1,4	66,8 ± 1,3
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	58,8 ± 1,4	59,6 ± 1,5
Прирост ОФВ ₁ в бронходил. тесте, %	3,5 ± 0,5	4,5 ± 0,5

уменьшение кашля имело место к концу 5-го мес. терапии ($p = 0,004$).

Статистическая значимость ($p = 0,005$), полученная при межгрупповом сравнении по изменению в симптоматике кашля, свидетельствует о том, что по полученным результатам группы терапии значимо различались, и уменьшение кашля на фоне получаемой терапии Эреспалом было более выраженным на протяжении всего периода наблюдения (рис.3).

Анализ результатов оценки других симптомов ХОБЛ не выявил статистически значимых различий как в динамике изучаемых показателей в ходе программы, так и по данным показателям между группами исследованных больных.

В ходе исследования оценивалась также потребность в применении ингаляций сальбутамола. Как видно из динамики этого показателя на протяжении исследовательского периода (табл. 3), в группе Эреспала потребность в ингаляциях сальбутамола была ниже на протяжении всего исследовательского периода, но уменьшение количества ингаляций сальбутамола достигло своей статистической значимости в группе Эреспала к концу 5-го мес. терапии ($p = 0,023$).

При исследовании влияния полугодовой терапии на спирометрические параметры были выявлены различия между группами по влиянию на показатель ОФВ₁ (табл. 4).

Статистическую значимость имела только динамика ОФВ₁ в группе Эреспала (рис. 4). Увеличение результата ОФВ₁ к концу наблюдения в этой группе составило $4,8 \pm 11,6 \%$ ($p = 0,012$). Изменение в группе сравнения результата ОФВ₁ составило $-0,1 \pm 9,4 \%$ и не имело статистической значимости ($p = 0,940$).

Таблица 2
Динамика выраженности кашля (в баллах)

Группы	Сроки наблюдения, мес.						Изменения от исходных показателей (по месяцам)			
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	3-й	4-й	5-й	6-й
Основная	1,7	1,7	1,4	1,6	1,4	1,3	-0,3	-0,1	-0,3*	-0,4*
Сравнения	1,7	1,6	1,5	1,5	1,8	1,6	-0,1	-0,2	0,1	-0,1

Примечание: * — статистически значимые различия (по критерию Вилкоксона).

Таблица 3
Потребность в ингаляциях салбутамола у больных ХОБЛ

Группы	Среднее число ингаляций в день									
	Сроки наблюдения, мес.						Изменения от исходных показателей (по месяцам)			
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	3-й	4-й	5-й	6-й
Основная	1,9	1,6	1,7	1,3	0,8	1,0	-0,2	-0,6	-1,1*	-0,9
Сравнения	1,8	1,6	1,7	1,6	1,4	1,6	-0,1	-0,2	-0,4	-0,2

Примечание: * — статистически значимые различия (по критерию Вилкоксона).

Исследованные группы больных по изменению ОФВ₁ за время программы имели статистически значимое различие ($p = 0,040$). Оценка результатов остальных показателей спирометрии не выявила статистически значимых изменений изучаемых параметров как в ходе программы, так и между группами больных.

Влияние терапии на обострения ХОБЛ

Обострения ХОБЛ были зарегистрированы за исследовательский период у 36 / 82 (43,9 %) пациентов обеих групп: у 17 / 41 (41,5 %) пациентов в основной группе и у 19 / 41 (46,3 %) пациентов в группе сравнения. Основные показатели, характеризующие обострения ХОБЛ за период исследования, представлены в табл. 5. В обеих группах преобладали пациенты с легкой степенью тяжести обострений: 12 / 41 (29,3 %) пациентов в основной группе и 10 / 41 (24,4 %) пациентов в группе сравнения. Количество и средняя длительность обострений были ниже в группе Эреспала по сравнению с группой сравнения, но статистической значимости эти различия не достигли ($p = 0,331$).

Оценка терапии исследователями и пациентами

Состояние пациента за время наблюдения оценивалось врачом и самим пациентом.

По оценке эффективности лечения группы статистически значимо различались между собой ($p < 0,001$). С точки зрения лечащего врача, у боль-

шинства пациентов в группе Эреспала наблюдалось улучшение состояния различной степени — у 29 / 41 (70,7 %) пациентов; в группе сравнения улучшение состояния за время наблюдения исследователи отметили у 9 / 41 (22,0 %) пациентов. Согласно оценке терапии самими пациентами в основной группе большинство больных также отметили в своем состоянии улучшение различной степени — 30 / 41 (73,2 %) пациентов; в группе сравнения улучшение состояния к концу наблюдения отметили 14 / 41 (34,2 %) пациентов (рис. 5, табл. 6).

Влияние терапии на качество жизни

Оценка качества жизни пациентов осуществлялась с использованием шкалы SF-36. Анализ данных проводился в соответствии с правилами обработки результатов шкалы SF-36, представленными в *Manual and Interpretation Guide for SF-36 Health Survey* (Copyright 1993, 2002 by John E. Ware). При обработке шкалы и анализе данных первоначальный вариант опросника качества жизни пациентов, состоявший из 11 разделов, был трансформирован в 8 подшкал, в каждой из которых результаты указаны в баллах (по 100-балльной системе). Чем выше полученный балл — тем лучше результат пациентов каждой отдельно взятой характеристики качества жизни. Результаты динамики жизни пациентов за период наблюдения представлены в табл. 7.

Статистически значимое увеличение балльной оценки в основной группе отмечалось по всем подшкалам к концу терапии, в группе сравнения —

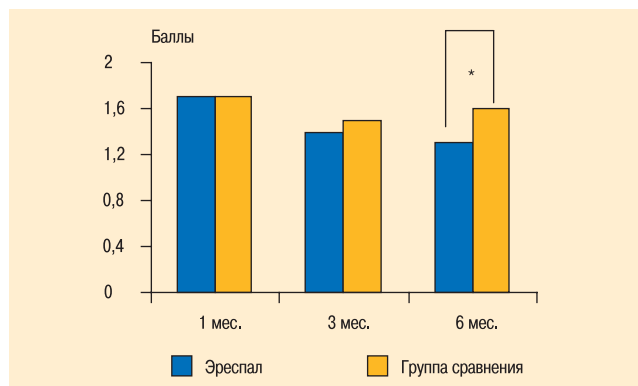


Рис. 3. Динамика выраженности кашля, баллы: 0 — нет, 1 — по утрам, 2 — редкое покашливание среди дня, 3 — постоянный кашель; * — $p = 0,005$

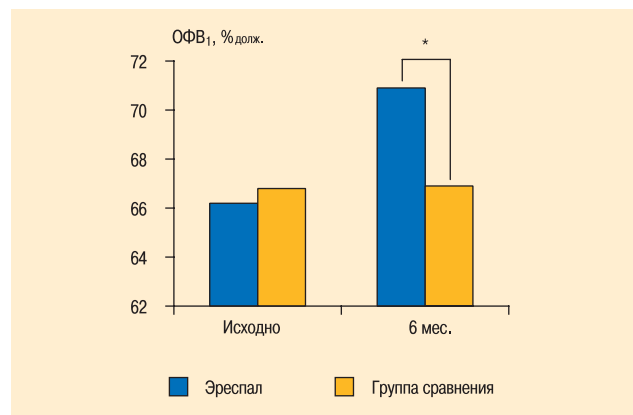


Рис. 4. Динамика показателя ОФВ₁: * — $p = 0,04$

Таблица 4
Изменение ОФВ₁ в ходе 6-месячной терапии

Группы	ОФВ ₁ , % _{дож.} (по месяцам)				Изменения ОФВ ₁ от исходного уровня (по месяцам)		
	Исходный уровень	1-й	3-й	6-й	1-й	3-й	6-й
Основная	66,2 ± 1,3	67,1 ± 1,7	66,4 ± 1,8	70,9 ± 1,8	-0,9	+0,2	+4,7*
Сравнения	66,8 ± 1,3	65,5 ± 1,7	68,5 ± 1,7	66,9 ± 1,9	-1,3	+1,7	-0,1

Примечание: * — статистически значимые различия (по критерию Вилкоксона).

только по характеристике психического здоровья пациентов к концу наблюдения ($p = 0,023$).

Переносимость терапии

За период наблюдения нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы всего у 24 / 83 (28,9 %) пациентов, из них: 12 / 42 (28,6 %) — в основной группе, 12 / 41 (29,3 %) — в группе сравнения. Наиболее часто среди НЯ регистрировались метаболические нарушения: у 5 / 42 (11,9 %) пациентов — в группе Эреспала, у 5 / 41 (12,2 %) — в группе стандартной терапии. При этом в обеих группах терапии преобладали нежелательные явления легкой степени тяжести: 7 / 42 (16,7 %) и 7 / 41 (17,1 %) пациентов соответственно.

Обсуждение

Проведенное исследование выявило особенности течения ХОБЛ 2-й степени при длительном применении терапевтических доз Эреспала. Поскольку исследовательские группы формировались методом рандомизации и различались лишь применением Эреспала в основной группе, то все отличия в течении ХОБЛ у обследованных больных обеих групп в течение полугодового наблюдения расценивались как действие Эреспала.

Первое, на что обращает внимание врач-исследователь, изучающий течение заболевания, — это выраженность клинической симптоматики. Следует подчеркнуть, что при 2-й степени стабильной ХОБЛ доминирующим симптомом является кашель, являющийся наиболее ярким клиническим проявлением хронически текущего воспаления. Бронхиальная обструкция при 2-й степени стабильной ХОБЛ формируется на протяжении более 10 лет и определяется не столько самим воспалением, сколько его последствиями: эмфиземой и перибронхиальным фиброзом.

Таблица 5
Влияние терапии на возникновение обострений у больных стабильной ХОБЛ 2-й степени

Показатели	Основная группа (Фенспирид)	Группа сравнения
Не было обострений	58,5 ± 7,6 %	53,7 ± 7,7 %
Среднее число обострений на больного	1,2 ± 0,4	1,7 ± 0,9
Средняя длительность обострений, дни	18,0 ± 1,6	24,5 ± 2,15

Исследованные больные адаптированы к этой постепенно сформированной обструкции, о чем свидетельствуют нормальные показатели сатурации крови кислородом и отсутствие других признаков декомпенсации. Результаты бронходилатационного теста (прирост не более 4,5 %) являются дополнительным указанием на природу бронхиальной обструкции у этих больных, вторичной по отношению к морфологическим последствиям хронически текущего воспаления.

В настоящем исследовании установлено уменьшение интенсивности кашля под влиянием Эреспала. Это можно объяснить непосредственным противовоспалительным действием Эреспала. Уменьшение потребности в ингаляциях салбутамола, наблюдавшееся у больных, принимающих Эреспал, также отражает противовоспалительное действие исследуемого препарата. Так как салбутамола уменьшает выраженность экссудативного (отечного) компонента (что ведет к снижению интенсивности кашля), то снижение потребности в салбутамоле — косвенный признак уменьшения активности эндобронхиального воспаления.

Основным и существенным проявлением ХОБЛ с функциональных позиций является неуклонное уменьшение ОФВ₁. Результаты проведенного исследования подтвердили данные более ранних работ [14] о том, что под влиянием Эреспала происходит стабилизация этого показателя. В группе Эреспала отмечен прирост ОФВ₁ на 4,8 %, в то время как в группе сравнения продолжалось закономерное снижение этого показателя. Данный факт может быть

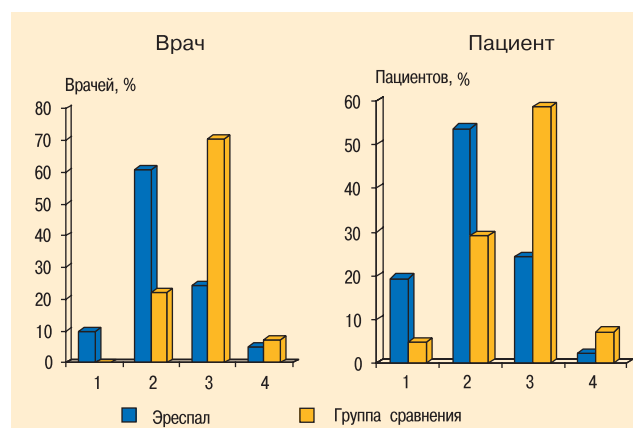


Рис. 5. Состояние пациента за время наблюдения (по оценкам врача и пациента): 1 — значительное улучшение, 2 — улучшение, 3 — без изменений, 4 — ухудшение

эреспал®

фенспирид

**Новое эффективное
противовоспалительное средство**

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

- ✓ Патогенетическое воздействие на ключевые звенья воспалительного процесса независимо от этиологии
- ✓ Уменьшение отека слизистой оболочки и гиперсекреции мокроты
- ✓ Противодействие бронхоконстрикции
- ✓ Улучшение отхождения мокроты
- ✓ Воздействие на кашель
- ✓ Улучшение мукоцилиарного клиренса



Регистрационное удостоверение П-8-242 № 005548

Таблица 6

Состояние пациента за время наблюдения (оценка врача и пациента)

Критерии оценки	Все рандомизированные пациенты		Основная группа		Группа сравнения		p-величина (критерий Уилкоксона–Манна–Уитни)
	число	%	число	%	число	%	
Оценка состояния пациента врачом							
Значительное улучшение	4	4,9	4	9,8	0	0,0	< 0,001
Улучшение	34	41,5	25	61,0	9	22,0	
Без изменений	39	47,6	10	24,4	29	70,7	
Ухудшение	5	6,1	2	4,9	3	7,3	
Оценка состояния пациентом							
Значительное улучшение	10	12,2	8	19,5	2	4,9	0,003
Улучшение	34	41,5	22	53,7	12	29,3	
Без изменений	34	41,5	10	24,4	24	58,5	
Ухудшение	4	4,9	1	2,4	3	7,3	

подтверждением предположения о принципиальной возможности Эреспала воздействовать на ключевой механизм прогрессирования ХОБЛ — хроническое воспаление, что проявляется в торможении процесса утраты ОФВ₁.

В ходе проведенного наблюдения при оценке влияния Эреспала на обострения ХОБЛ не удалось получить статистически достоверных данных о профилактическом влиянии Эреспала на характер обострений. Полученные результаты подтверждают существующее положение о том, что обострения ХОБЛ принципиально отличаются по многим патогенетическим механизмам от ХОБЛ в стабильном состоянии, при этом ключевую роль играет инфекция. Тем не менее, несмотря на небольшой объем выборки, следует отметить выявленную в ходе исследования тенденцию к сокращению продолжительности обострений при применении Эреспала. Для получения достоверных данных об эффективности включения Эреспала в схему терапии обострений ХОБЛ необходимо проведение более масштабного исследования.

Преимущества включения Эреспала в схему терапии стабильной ХОБЛ 2-й стадии очень значимо проявились при оценке проводимой терапии исследователями и пациентами. Как известно, в клинике ХОБЛ существенное значение имеют системные

проявления заболевания, проявляющиеся в первую очередь в ощущениях больных. В связи с этим полученное при самооценке состояния больными ХОБЛ существенное превосходство у пациентов, принимавших Эреспал, имеет важное клиническое значение. Важно, что более высокий процент улучшения в ходе терапии в группе Эреспала отметили и сами пациенты, и исследователи.

Полученные данные нашли подтверждение и при оценке качества жизни в 2 сравниваемых группах. Было отмечено значительное превосходство терапии с применением Эреспала по влиянию практически на все показатели качества жизни. Этот факт позволяет сделать заключение о выраженном влиянии противовоспалительного препарата Эреспал на системные проявления ХОБЛ 2-й стадии в стабильном состоянии, что еще недостаточно учитывается в рутинной врачебной практике.

Проведенный анализ безопасности позволяет сделать вывод о хорошем профиле безопасности Эреспала в качестве дополнения к стандартной терапии ХОБЛ. Добавление Эреспала к стандартной терапии бронходилататором не приводило к какому-либо увеличению частоты нежелательных явлений. При этом не было установлено сколько-нибудь значимых показаний к ограничению применения препарата.

Заключение

Полученные в ходе данного открытого сравнительного рандомизированного многоцентрового наблюдения результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Добавление в схему лечения больных стабильной ХОБЛ 2-й стадии противовоспалительной терапии с использованием препарата Эреспал имеет определенные преимущества перед монотерапией бронходилататором.
2. При использовании Эреспала происходит уменьшение выраженности кашля — основного симптома ХОБЛ 2-й стадии, а также снижение потребности в применении ингаляций сальбутамола.

Таблица 7

Изменения качества жизни в ходе терапии (SF-36)

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
Физическая активность	7,6 ± 2,4*,**	2,4 ± 1,9
Роль физического состояния	21,7 ± 5,8*	11,2 ± 6,1
Боль	16,6 ± 3,3*	9,8 ± 3,6
Состояние здоровья в целом	6,6 ± 1,8*	2,6 ± 1,6
Жизнеспособность	5,8 ± 2,2*	2,9 ± 1,9
Социальная активность	9,6 ± 2,9*	5,6 ± 3,7
Роль эмоциональных факторов	20,3 ± 7,1*,**	0,9 ± 5,3
Психическое здоровье	5 ± 2	5,2 ± 2

Примечание: различия статистически значимы: * — по сравнению с 1-м визитом; ** — между группами.

3. Терапия с применением Эrespала у пациентов с ХОБЛ 2-й стадии позволяет замедлить прогрессивное снижение показателя ОФВ₁.
4. Под влиянием Эrespала улучшается качество жизни пациентов, отмечается значительно более выраженное улучшение состояния по оценке пациентов и исследователей.
5. Число побочных эффектов при добавлении в схему терапии Эrespала не увеличивается по сравнению со стандартной терапией с применением бронходилататора.
6. Полученные результаты подтверждают целесообразность систематического использования Эrespала как средства базисной терапии больных стабильной ХОБЛ 2-й стадии.

Литература

1. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа. М.; 2004.
2. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Consilium Medicum 2000; 2 (1): 21–31.
3. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких. М; 2003.
4. Шмелев Е.И., Овчаренко С.И., Хмелькова Н.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: методические рекомендации для врачей терапевтов. М.; 1997.
5. Global initiative for chronic obstructive lung disease.WHO; 2003.
6. Akoun G., Arnaud F., Blanchon F. et al. Effects of fenspiride on airway function and blood gases in stable COPD patients. Eur. Respir. Rev. 1991; 1 (2): 111–125.
7. Cuenant G. Efficacy of Pneumorel 80 mg (fenspiride) in the treatment of chronic sinusitis. Double-blind placebo-controlled study. Rhinology 1988; suppl. 4: 21–29.
8. Girard B., Naline E., Crambes O. et al. Pre-and postjunctional inhibitory effects of fenspiride on guinea-pig bronchi. Eur. Respir. J. 1997; 10 (5): 1015–1020.
9. Lima M.C.R., Hatmi M., Martins M.A. et al. Mediators of inflammation and antagonism of experimental pleurisy in the rat by fenspiride. Rhinology 1988; suppl. 4: 87–95.
10. Sozzani P., Cambon C., Frisach M.F. et al. Fenspiride inhibits phosphatidyl inositol hydrolysis in mouse inflammatory macrophages. Eur. Respir. J. 1993; 6 (suppl. 17): 3055–PO776.
11. Olivieri D., Del Donno M. Efficacy of fenspiride on mucociliary transport. Double-blind with placebo trial. Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1987; 23 (suppl. 12).
12. Plusa T., Nawacka D. Efficacy and tolerance of fenspiride in adult patients with acute respiratory tract infections. Pol. Merkuriusz Lek. 1998; 5 (30): 368–371.
13. Lirsac B., Benezet O., Dansin E. et al. Evaluation and symptomatic treatment of surinfectious exacerbations of COPD: preliminary study of antibiotic treatment combined with fenspiride (Pneumorel 80mg) versus placebo. Rev. Pneumol. Clin. 2000; 56 (1): 17–24.
14. Волкова Л.И., Будкова А.А., Филонова Н.Н. и др. Эффективность дополнительной противовоспалительной терапии Эrespалом при хроническом обструктивном и необструктивном бронхите. Тер. арх.; 2004; 76 (8): 51–56.

Поступила 05.06.05
 © Коллектив авторов, 2005
 УДК 616.24-036.12-085.23

Комбинированная ингаляционная длительная терапия при хронической обструктивной болезни легких растворами ипратропиума бромидом и амброксола у интенсивно курящих пациентов

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

A.R.Tatarsky, E.V.Sukhanova, E.V.Bobkov, A.B.Kiryukhin

Long-term combined inhaled therapy with ipratropium bromide and ambroxol of heavy smoking patients with chronic obstructive lung disease

Summary

The study was aimed to investigate the efficiency of long-term combined inhaled therapy with ipratropium bromide and ambroxol via compressor pneumatic nebulizer in 86 COPD patients. Significant improvement in clinical status, physical tolerance and cell content (macrophages, neutrophils) of induced sputum was revealed in all the patients in comparison with a control group. Mild to moderate COPD patients had considerable improvement in FEV₁. The authors concluded that the proposed treatment had resulted in the positive effects.

Резюме

Настоящая работа посвящена изучению эффективности длительной комбинированной ингаляционной терапии с использованием небулайзера растворов ипратропиума бромидом и амброксола у 86 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. В отличие от контрольной группы, через 18 мес. были отмечены достоверное уменьшение клинических проявлений болезни, увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение показателей клеточного состава (макрофаги, нейтрофилы) индуцированной мокроты, а у больных с легкой и среднетяжелой стадиями заболевания — достоверный прирост ОФВ₁. Авторами делается вывод о положительном эффекте предложенной программы лечения.

Важнейшим событием современной клинической пульмонологии является: описание и выделение в отдельную нозологическую форму хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) как заболевания, характеризуемого частично обратимым ограничением воздушного потока, вызываемого неаллергической реакцией легочной ткани на различные патогенные частицы и газы (поллютанты). Термин "ХОБЛ" утратил свой прежний смысл как собирательное понятие болезней, протекающих с ведущим симптомом обструкции дыхательных путей. В настоящее время доминирующая идеология ХОБЛ изложена в документе "Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких" (*GOLD*) — совместном проекте Института сердца, легких, крови (США) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2001, 2003).

В исследовании *Global Burden of Disease Study*, проведенном при содействии ВОЗ и *World Bank*, показатели распространенности ХОБЛ на 1990 г. составили 9,34 / 1 000 — для мужчин, и 7,33 / 1 000 — для женщин [1]. По данным ВОЗ (*WHO*, 1999), ХОБЛ занимает 5-е место среди основных причин общей смертности во всем мире. Авторы национальной программы по ХОБЛ в своих комментариях, касающихся *GOLD*, указывают [2], что в России, по результатам подсчетов с использованием эпидемиоло-

гических маркеров, гипотетически должно быть около 11 млн больных ХОБЛ. Однако, по официальной статистике, их число не превышает 1 млн человек.

Как правило, заболевание диагностируется в поздних стадиях, когда самые современные лечебные программы не позволяют замедлить неуклонное прогрессирование болезни, являющейся основной причиной высокой смертности больных ХОБЛ [2]. ХОБЛ ведет к значительной утрате трудоспособности, снижению производительности труда и качества жизни, причем эти последствия усугубляются по мере прогрессирования болезни. Обострения и дыхательная недостаточность, развивающиеся при тяжелом течении ХОБЛ, требуют частых госпитализаций и длительного дорогостоящего лечения, включая длительную терапию кислородом, вспомогательную вентиляцию легких и хирургические методы [1, 2].

Высокая распространенность этого заболевания связана с ухудшением экологических условий жизни: атмосферными проявлениями (домашним загрязнением воздуха), длительным воздействием профессиональных факторов (пыли, содержащей кадмий и кремний [3, 4]), химических раздражителей и паров вредных веществ и, главное, с широким распространением курения табака. Для курящих лиц характерны максимальные показатели смертности

от ХОБЛ [2]. Считается, что отказ от курения — самый простой и эффективный способ профилактики ХОБЛ, однако на практике такая задача является трудновыполнимой.

Реально отказаться от курения при использовании самых современных психотерапевтических приемов и заместительной терапии никотином может не более 6–8 % пациентов. В основе ХОБЛ лежит хронический воспалительный процесс, вовлекающий в патологический процесс все основные структуры легких с накапливающимися морфологически необратимыми изменениями в них. В связи с этим встает вопрос о разработке и использовании в клинике методов, снижающих повреждающее воздействие табачного дыма на органы дыхания и замедляющих прогрессирование ХОБЛ. Особенности воспалительного процесса в легких в результате воздействия табачного дыма являются: отек стенки бронхов, повышенное образование секрета по причине гиперплазии и гипертрофии желез подслизистого слоя и бокаловидных клеток. Степень выраженности воспаления увеличивается по мере уменьшения диаметра бронхов. При увеличении секрета увеличивается миграция в просвет бронхов палочкоядерных лейкоцитов. В основе повреждения эндотелия лежат механизмы воздействия нейтрофильной эластазы и кислородных радикалов, дисбаланс системы протеаза–антипротеаза под влиянием табачной смолы и дыма.

Нарушение мукоцилиарного клиренса способствует активизации бактериальной флоры верхних дыхательных путей. При прогрессировании ХОБЛ могут возникать плоскоклеточная метаплазия, атрофия и дисплазия эпителия, усугубляется обструкция бронхов, формируется эмфизема легких и пневмосклероз, развивается легочная гипертензия, происходят структурные изменения в правых отделах сердца. Исходя из особенностей этиологии и патогенеза воспаления дыхательных путей, основное направление медикаментозной терапии направлено на разработку и внедрение методов противовоспалительной терапии, способной максимально поддерживать дренажную функцию бронхов. Как показали многочисленные международные исследования, проведенные как в Европе, так и США (*Euroscop, Lung Health II, Isolde*) назначение большим ХОБЛ с этой целью ингаляционных глюкокортикостероидов оказалось значительно менее эффективным, чем при бронхиальной астме. Поэтому одним из наиболее перспективных подходов, направленных на поддержание дренажной функции бронхов, считается длительное использование комбинации ингаляционного М-холинолитика (ипратропиума бромид), уменьшающего стимуляцию ирритантных рецепторов дыхательных путей и бронхоконстрикцию в сочетании с амброксолом гидрохлорида (амброксол), активно стимулирующим образование нормального секрета в бронхиальном дереве. Кроме влияния на продукцию слизи в дыхательных путях и образование сурфактанта, амброксол также обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами.

Успешная ингаляционная терапия ХОБЛ зависит не только от правильного выбора препарата, но и от адекватного способа доставки лекарства в дыхательные пути. Один из таких подходов связан с получением аэрозоли бронхолитических препаратов с использованием небулайзеров [5–8]. Скорость воздушного потока при ингаляции через небулайзер составляет 4–8 л / мин [9], дисперсность частиц — 1–5 мкм [10–12]. Установлено, что оптимальным размером частиц аэрозолей бронходилататоров для больных ХОБЛ тяжелой степени является 3 мкм [13]. Таким образом, небулайзерная терапия обеспечивает оптимальный размер частиц и оптимальный путь доставки бронходилататоров и мукорегуляторов в просвет бронхов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ [14]. Кроме того, появляется возможность широкого маневра дозами лекарственных веществ без появления нежелательных эффектов передозировки последних [14]. Использование небулайзера является более простым методом терапии, не требует обучения пациентов дыхательному маневру и контроля врача над техникой проводимой ингаляции. Введение лекарственных аэрозолей с помощью небулайзера позволяет быть более уверенным, что больной получит необходимую дозу лекарственного препарата. Немаловажным эффектом ингаляции через небулайзер является увлажнение бронхиального дерева. Использование небулайзеров отвечает требованиям экологической безопасности [15], приводит к быстрому развитию бронхорасширяющего действия и увеличивает экономический эффект терапии [16–19].

Цель работы

Целью исследования явилось изучение влияния длительной небулизационной комбинированной терапии ипратропиумом бромида (Атровентом) и амброксолом гидрохлорида (Амброксол) на течение и темпы прогрессирования ХОБЛ у пациентов, продолжающих интенсивно курить.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 86 пациентов с частыми обострениями ХОБЛ в возрасте от 45 до 75 лет с продолжительным стажем и высокой интенсивностью курения (30 ± 15 лет, индекс курящего человека (ИКЧ) > 200), на момент исследования находящиеся вне выраженного обострения заболевания и продолжающие активно курить. Больные были распределены по степени тяжести ХОБЛ в соответствии с рекомендациями GOLD, 2003 (больные с IV стадией заболевания в исследование не включались). У всех пациентов при исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) отмечались отрицательные бронходилатационный и ингаляционный тест с метахолином. При аллергологическом обследовании получены отрицательные скарификационные кожные тесты с неинфекционными аллергенами,

Таблица 1

Распределение больных по полу, возрасту, стажу курения, длительности кашля и одышки

Группы (n = 86)	Пол		Возраст, лет	Стаж курения, лет	Длительность, лет	
	Мужчины	Женщины			кашля	одышки
1-я (n = 56)	51 (91 %)	5 (9 %)	58,2 ± 8,0	38,0 ± 8,0	28 ± 6	8,8 ± 5,2
2-я (n = 30)	28 (93 %)	2 (7 %)	59,0 ± 8,2	36,0 ± 9,6	27,4 ± 6	9,0 ± 4,0

отрицательные внутрикожные тесты с грибковыми аллергенами. Обязательным условием включения пациента в исследуемую группу являлось исключение любой другой легочной и соматической патологии.

1-я группа (56 пациентов) на протяжении 18 мес. получала ингаляции растворами ипратропиума бромида (Атровента) по 250 мкг 2 раза в сут. и амброксола гидрохлорида (Амбраксола) по 15 мг 2 раза в сут. (препараты фирмы "Boehringer Ingelheim", Австрия) 10 дней каждого месяца при помощи активируемых вдохом поточных небулайзеров NE-CX, NE-CX-3 ("Omron", Япония). Приборы производят аэрозоль с диаметром частиц от 3–8 мк и сертифицированы по низкочастотной каскадной импакции в соответствии с международным стандартом prEN 13544-1.

2-ю (контрольную) группу составили 30 пациентов с ХОБЛ, которые также наблюдались в течение 18 мес., продолжали курить, но не получали активной ингаляционную терапию.

Для контроля над течением заболевания исходно и через 18 мес. использовались:

- клиническая оценка состояния больных по специально разработанной анкете, учитывающей динамику симптомов заболевания, выраженную в баллах (0 — отсутствие, 1 — улучшение, 2 — ухудшение, 3 — не изменилось). Уменьшение суммы баллов свидетельствовало о положительном влиянии лечения на клиническую картину заболевания;
- оценка влияния на ФВД — функциональные легочные тесты (показатели: форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), л; ФЖЕЛ в 1-ю мин (ФЖЕЛ₁), л; индекс Тиффно, %), проводимые на спироанализаторе "SuperSpiro" (Великобритания);
- определение толерантности к физической нагрузке (показатель максимальной нагрузки при субмаксимальной частоте сердечных сокращений (ЧСС), кгм / мин) на велоэргометре "Велоэрготест — ВЭ-05 с Босет 6000" (Германия);
- цитологическое исследование индуцированной мокроты, получаемой с помощью ультразвукового небулайзера NE-U12 "Omron" (Япония) по методике Pin [20] в модификации Попова [21, 22]. Анализировались состав и показатели общего

числа клеток мокроты. Исследование проводилось исходно и через 12 мес. От начала терапии.

Анализ статистических данных проводился с использованием программы *Statistica for Windows 5,0* ("StatSoft") с вычислением средних значений и среднеквадратичного отклонения выборки. Достоверность различий одноименных показателей внутри групп определялись при помощи парного t-теста Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Пациенты 1-й группы при оценке динамики клинических симптомов имели достоверное ($p < 0,001$) уменьшение клинических проявлений болезни (рис. 1, 2). В этой группе у пациентов с I стадией ХОБЛ выраженность симптомов уменьшилась в 3,5 раза, со II стадией — в 2,8 раза, а с III — в 3 раза.

У пациентов 2-й группы также отмечалось уменьшение симптомов (рис. 3), не носящее достоверный характер. Через 18 мес. сумма баллов у них имела лишь тенденцию к снижению.

Использование комбинированной терапии повлияло на функциональные показатели пациентов 1-й группы. При анализе функциональных показателей отмечается достоверный прирост ФЖЕЛ₁ у пациентов 1-й группы с легким и среднетяжелым течением:

- легкое течение: до лечения — $2,6 \pm 0,4$, после лечения — $3,2 \pm 0,5$ ($p < 0,05$);
- среднетяжелое течение: до лечения — $1,4 \pm 0,9$, после лечения — $1,6 \pm 0,2$ ($p < 0,05$).

У пациентов с легким течением ХОБЛ отмечено достоверное увеличение индекса Тиффно (исходно — $65,0 \pm 5,8$ %, через 18 мес. — $72,0 \pm 4,2$ %; $p < 0,05$). Во всех остальных группах другие показатели ФВД имели тенденцию к приросту, но достоверной значимости не имели ($p > 0,05$) (табл. 3).

При анализе результатов толерантности к физической нагрузке при проведении велоэргометрии (ВЭМ) уровень максимальной нагрузки при до-

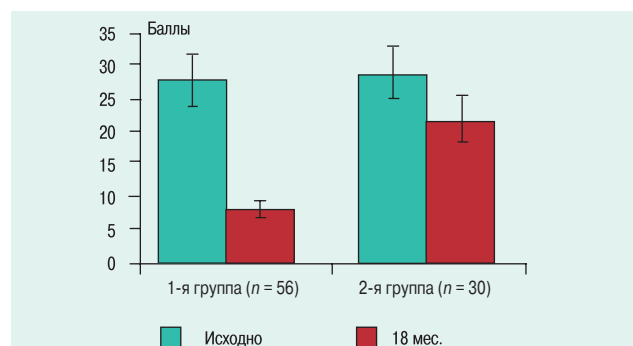


Рис. 1. Общая динамика симптомов

Таблица 2

Распределение больных по степени тяжести ХОБЛ

Группы (n = 86)	Легкая	Средняя	Тяжелая
1-я (n = 56)	14	32	10
2-я (n = 30)	10	14	8

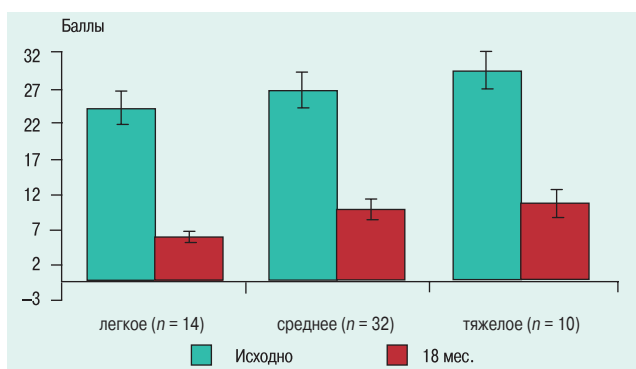


Рис. 2. Динамика симптомов у больных 1-й группы

стижении субмаксимальной ЧСС достоверно повысился у всех пациентов 1-й группы ($n = 56$) и составил (кгм / мин):

- легкое течение: до лечения — 636 ± 132 , после лечения — 778 ± 106 ($p < 0,01$);
- среднетяжелое течение: до лечения — 256 ± 106 , после лечения — 458 ± 169 ($p < 0,001$);
- тяжелое течение: до лечения — 260 ± 74 , после лечения — 440 ± 165 ($p < 0,001$).

Для пациентов 2-й группы достоверных изменений вентиляционных показателей за период наблюдения выявлено не было (табл. 4.)

Анализ показателей клеточного состава индуцированной мокроты выявил следующие различия. В 1-й группе, получающей длительную ингаляционную терапию, цитоз клеток через 12 мес. снизился в 1,3 раза. Изменение по клеточному составу: нейтрофилы — $2,16 \pm 0,3$ vs. $1,12 \pm 0,5$ ($p < 0,05$); макрофаги — $1,07 \pm 0,4$ vs. $1,4 \pm 0,4$ ($p < 0,05$) (табл. 5).

Во 2-й группе, не получающей терапии, достоверного изменения этих показателей не отмечено (табл. 6).

По нашему мнению положительные эффекты длительной комбинированной ингаляционной терапии через небулайзер растворами ипратропия бромид и амброксола связаны со следующими факторами:

- уменьшение бронхоконстрикции в ответ на раздражение ирритантных рецепторов (ипратропия бромид);

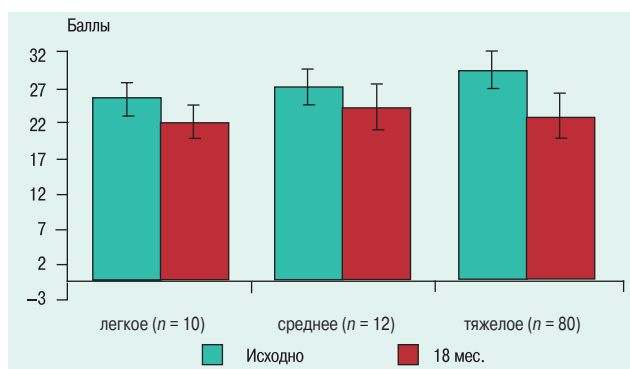


Рис. 3. Динамика симптомов у больных 2-й группы

- снижение гиперсекреции в верхних отделах дыхательных путей за счет снижения активности слизистых желез, иннервируемых ветвями *p. vagus*, уменьшения образования мокроты, являющейся средой для колонизации инфекционных агентов, и обструкции дыхательных путей вязким секретом (интрапроприум бромид);
- увеличение продукции секрета пониженной вязкости, богатого сурфактантом, особенно в нижних отделах дыхательных путей (терминальных и респираторных бронхиолах) за счет стимуляции бокаловидных клеток, клеток Клара (амброксол);
- увеличение секреции в уязвимых, особенно чувствительных и функционально значимых структурах легочной ткани (терминальные и респираторные бронхиолы), когда улучшение мукоцилиарного клиренса приводит к эффекту "промыывания", "отмывания" и удаления патогенетически значимых компонентов табачного дыма, большого количества активированных гранулоцитов, продуктов их деградации, избыточного количества пристеночных ферментов, свободных радикалов. Этот эффект "отмывания" можно сравнить с эффектом, получаемым при проведении бронхоальвеолярного лаважа (терапевтический, медикаментозный, бронхоальвеолярный лаваж).

Таблица 3

Динамика функциональных показателей в 1-й группе больных

Стадии	ФЖЕЛ, л		ФЖЕЛ ₁ , л		ИТ, %		ВЭМ, кгм / мин	
	Исходно	18 мес.	Исходно	18 мес.	Исходно	18 мес.	Исходно	18 мес.
Легкая (n = 14)	4,0 ± 0,7	4,44 ± 0,7	2,6 ± 0,4	3,2 ± 0,5*	65,0 ± 5,8	72,0 ± 4,2*	640 ± 132	778 ± 106**
Средняя (n = 32)	2,2 ± 0,55	2,45 ± 0,53	1,4 ± 0,9	1,6 ± 0,2*	66,4 ± 18,4	67,7 ± 16,2	256 ± 106	458 ± 169***
Тяжелая (n = 10)	1,7 ± 0,4	2,0 ± 0,46	0,98 ± 0,25	1,14 ± 0,28	49 ± 3,5	59,5 ± 2,9	260 ± 74	440 ± 165**

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$; *** — $p < 0,001$.

Таблица 4

Динамика функциональных показателей во 2-й группе больных

Стадии	ФЖЕЛ, л		ФЖЕЛ ₁ , л		ИТ, %		ВЭМ, кгм / мин	
	Исходно	18 мес.	Исходно	18 мес.	Исходно	18 мес.	Исходно	18 мес.
Легкая (n = 10)	3,8 ± 0,8	4,1 ± 0,7	2,8 ± 0,3	2,8 ± 0,5	68,7 ± 6,3	68,5 ± 4,8	585 ± 185	530 ± 150
Средняя (n = 14)	2,42 ± 0,6	2,38 ± 0,5	1,5 ± 0,2	1,46 ± 0,2	63,4 ± 24,4	62,0 ± 19,8	400 ± 145	372 ± 152
Тяжелая (n = 8)	1,6 ± 0,4	1,6 ± 0,34	1,02 ± 0,23	0,98 ± 0,24	49,0 ± 13,3	49,4 ± 14,5	255 ± 94	200 ± 84

Таблица 5

Динамика показателей клеточного состава мокроты в 1-й группе

n = 21	Цитоз 10 ⁶	АМ 10 ⁶	ПЯЛ 10 ⁶	ЭОЗ 10 ⁶	ЛИМФ 10 ⁶
Исходно	3,27 ± 0,4	1,07 ± 0,4	2,16 ± 0,3	0,06 ± 0,03	0,03 ± 0,01
12 мес.	2,5 ± 0,4**	1,4 ± 0,4*	1,12 ± 0,5**	0,97 ± 0,02	0,03 ± 0,03

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$; АМ — альвеолярные макрофаги, ПЯЛ — палочкоядерные лимфоциты, ЭОЗ — эозинофилы, ЛИМФ — лимфоциты.

Таблица 6

Динамика показателей клеточного состава мокроты во 2-й группе

n = 10	Цитоз 10 ⁶	АМ 10 ⁶	ПЯЛ 10 ⁶	ЭОЗ 10 ⁶	ЛИМФ 10 ⁶
Исходно	3,6 ± 0,4	1,3 ± 0,6	2,28 ± 0,5		
12 мес.	3,2 ± 0,5	1,4 ± 0,4	1,9 ± 0,6		

Заключение

Использование длительной программы ингаляционной терапии растворами ипратропума бромид и амброксола приводит к уменьшению клинических проявлений болезни, темпов прогрессирования, уменьшает степень активности воспалительного процесса, улучшая дренаж бронхов у пациентов, продолжающих активно курить. Данная терапия может рассматриваться в качестве методов лечения и вторичной профилактики ХОБЛ, позволяющих стабилизировать дренажную функцию бронхов на максимально возможном для данных пациентов уровне и таким образом контролировать течение их заболевания.

Литература

1. Доклад рабочей группы GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) — пересмотр 2003 г. — <http://www.goldcopd.com>.
2. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. М.; 1999.
3. Postma D.S. Epidemiology of COPD risk factors IICOPD: Diagnosis and treatment. Excerpta Medica, 1996, 17 Report. Chronic bronchitis in Great Britain. Br. Med. J. 1961; 2: 973.
4. Burge P.S. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur. Respir. J., 1994; 7: 1032–1034.
5. Бакенова Р., Сейсембекова Т., Чернова Н., Кенжина З. Использование небулайзера в лечении бронхиальной астмы и хронического обструктивного бронхита. Пульмонология 1998; Прил.: Сборник резюме 8-го Национально конгресса по болезням органов дыхания: 10.
6. Гельцер Б.И., Майданов Ю.Б. Функциональная активность сурфактанта легких при хроническом бронхите. Тер. арх. 1997; 3: 9–12.
7. Овчаренко С.И. Хронические обструктивные заболевания легких (современные концепции и перспективные направления). Тер. арх. 1996; 8: 86–88.
8. Игнатьев В., Заблоцкая П., Алкацева И. Эффективность небулайзерной терапии беродуалом. Пульмонология 1998; Прил.: Сборник резюме 8-го Национального конгресса по болезням органов дыхания: 440.
9. Knoch M., Sommer E. Jet nebulizer design and function. Eur. Respir. Rev. 2000; 10: 183–186.
10. Task Group on Lung Dynamics. Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory flow; tract. Hlth Phys. 1966; 12:173–208.
11. Barry P., O'Callaghan C. Therapeutic aerosols. Medicine (Lond.) 1995; 23: 270–273.
12. Smith L.J. Aerosols. In: Baum G.L., Grapo J.D., Celli B.R., Karlinsky J.B., eds. Textbook of pulmonary diseases. Philadelphia; New York, Lippincott-Raven Publishers; 1998. 313–320.
13. O'Callaghan C., Barry P. The science of nebulized drug delivery. Thorax 1997; 52 (suppl. 2): S31–S44.
14. Bowler S.D., Mitchell C.A., Armstrong J.G., Scicchitano R. Nebulized fenoterol and i.v. aminophylline in acute severe asthma. Eur. J. Respir. Dis. 1987; 70 (5): 280–283.
15. Matthys H. CFCs and their effect on the ozone layer: the Montreal Protocol and consequences for physicians. Eur. Respir. Rev. 1997; 7: 29–31.
16. Idris A.H., McDermott M.F., Raucchi J.C. et al. Emergency department treatment of severe asthma. Metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent ineffectiveness to nebulizer. Chest 1993; 103: 665–672.
17. Rodrigo C., Rodrigo G. Salbutamol treatment of acute severe asthma in the ED: MDI versus handheld nebulizer. Am. J. Emerg. Med. 1998; 16: 637–642.
18. Maguire G.P., Newman T., DeLorenzo L.J. et al. Comparison of a hand-held nebulizer with a metered dose inhaler-spacer combination in acute obstructive pulmonary disease Chest 1991; 100: 1300–1305.
19. Gates C J, Rowe B.H. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane library, Oxford: Update Software; 2000; Issue 3.
20. Pin I., Gibson P.G., Kolendovicz R. et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. Thorax 1992; 47: 25–29.
21. Popov T.A., Pizzichini M.M., Pizzichini E., et al. Some technical factors influencing the induction of sputum for cell analysis. Eur. Respir. J. 1995; 8: 559–565.
22. Авдеев С.Н., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Применение метода индуцированной мокроты для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей. Пульмонология 1998; 2: 81–87.

Поступила 07.04.05

© Коллектив авторов, 2005

УДК [616.24-036.12-06:613.84]-085.234.032.23

НЕБУЛАЙЗЕРЫ

САМЫЙ МАЛЕНЬКИЙ
УЛЬТРАЗВУКОВОЙ НЕБУЛАЙЗЕР
OMRON *Micro A-I-R U22*

- Уникальная технология VMT – респираторная фракция до 85%
- Экономный расход лекарственного препарата
- Камера для лекарственного препарата закрытого типа – возможность использования у лежачих и ослабленных пациентов.
- Портативный (97г)
- До 4-х часов непрерывной работы от батареек – быстрый эффект в любой ситуации
- Широкий спектр лекарственных средств, в том числе гормональных препаратов.

КОМПРЕССОРНЫЙ НЕБУЛАЙЗЕР
OMRON *NE-CX-Pro*

- Камера, активируемая вдохом с клапанами вдоха и выдоха.
- Экономный расход лекарственного препарата
- Широкий спектр лекарственных средств, в том числе гормональные препараты и антибиотики.
- Возможность кипячения и автоклаваживания небулайзерной камеры – использование в лечебных учреждениях.

КОМПРЕССОРНЫЙ НЕБУЛАЙЗЕР
OMRON *NE-U17*

- Высокопроизводительный профессиональный небулайзер
- Респираторная фракция до 80%
- Антибактериальный фильтр – широкое использование в лечебных учреждениях
- Максимальный воздушный поток до 17 л/мин
- Возможность непрерывной подачи лекарственного препарата до 72 часов, в том числе кислородотерапии.
- Регулируемая производительность, таймер, индикация процессов на дисплейной панели.
- Широкий спектр, используемых препаратов.

В Гармонии со Здоровьем

Новые подходы к оценке фармакотерапии больных бронхиальной астмой в Самарской области

1 — Самарская областная клиническая больница им. М.И.Калинина;

2 — Министерство здравоохранения Самарской области;

3 — Кафедра госпитальной терапии Самарского государственного медицинского университета

O.V.Mishchenko, V.V.Pavlov, V.I.Kupaev

New approach to drug therapy of asthma patients at Samara region

Summary

The aim of the study was to analyze granted drug provision for asthma (BA) patients at Samara region to spend healthcare resources more rationaly and to improve asthma patients' quality of life. This population-based study of drug therapy involved 19,697 BA patients surveyed at Samara region in 2003–2004. The analysis was performed using a personified database of the granted drug provision and integral parameters of health. We used multi-factorial statistical analysis with mathematical modelling.

The results demonstrated that the healthcare quality for BA patients depends on a structure of the drug therapy. A model of basic anti-asthmatic therapy for Samara region was created using the study results.

Резюме

Цель исследования — анализ льготного лекарственного обеспечения больных бронхиальной астмой (БА) в Самарской обл. для оптимизации расходования ресурсов здравоохранения, направленных на повышение качества жизни пациентов с астмой.

В работе предлагаются результаты популяционного исследования качества фармакотерапии 19 697 больных БА, находившихся на диспансерном наблюдении в Самарской обл. в 2003 и 2004 гг., по анализу персонифицированной базы данных льготного лекарственного обеспечения и интегральным показателям здоровья. Применен многофакторный статистический анализ с элементами математического моделирования.

Полученные результаты продемонстрировали, что качество медицинской помощи больным БА зависит от структуры противоастматической терапии. На основе исследования предложена модель структуры базисной противоастматической терапии в Самарской обл.

Внедрение в здравоохранение обязательного медицинского страхования и элементов рыночных отношений привело к необходимости широкого внедрения новых форм управления отраслью. Одна из них — система управления качеством в здравоохранении.

Важной составляющей качества медицинской помощи является лекарственное обеспечение. По данным Всемирной организации здравоохранения, ни в одной стране мира нет достаточных финансовых ресурсов для покрытия потребностей здравоохранения [1, 7]. Оптимизация расходования средств является мировой проблемой. В связи с этим актуальны методологические подходы по экономической оценке эффективности и качества фармакотерапии. В настоящее время широкое распространение получили клинико-экономические методы исследований, оценивающие лечение с точки зрения его стоимости и эффективности. До настоящего времени были проведены исследования на модели 1 лечебного учреждения [1, 6]; популяционных исследований явно недостаточно. Целью нашего исследования стал анализ льготного лекарственного обеспечения больных бронхиальной астмой (БА) в Самарской обл. за 2003–2004 гг. для оптимизации расходования ресурсов здравоохранения, направленных на повышение качества жизни пациентов с астмой.

Материалы и методы

В работе предлагаются результаты популяционного исследования качества фармакотерапии 19 697 больных БА, находившихся на диспансерном наблюдении в Самарской обл. в 2003 и 2004 гг. Анализ проводился среди больных старше 17 лет по персонифицированной базе данных льготного лекарственного обеспечения, позволяющей оценить структуру противоастматических препаратов, назначаемых в Самарской обл., и сопоставить ее с интегральными показателями качества медицинской помощи. Для анализа были взяты следующие индикаторы медицинской помощи: распространенность по обращаемости; заболеваемость; уровни госпитализации и вызовов неотложной помощи; количество больных, получающих льготы; стоимость медикаментозного лечения 1 больного астмой в год; структура потребления противоастматических препаратов, выражающаяся в каждом торговом наименовании в единицах дозы на 1 больного в день и стоимости в рублях.

Применен многофакторный статистический анализ с элементами математического моделирования. Использовались методы параметрической статистики и многофакторного анализа из программного пакета *Statistica 5,5 "StatSoft"* [4]. При проведении клас-

терного анализа выявляли закономерности группирования как объектов исследования, так и признаков в отдельные локальные подмножества (кластеры). В работе использовался метод *k*-средних. Так как в нашем случае объекты сравнивались ни по одному, а сразу по нескольким неоднородным по смыслу параметрам одновременно, то мы вначале стандартизовали их. Для этого из каждого значения переменной вычисляли среднее и делили на стандартное отклонение. Поэтому показатели, которые были меньше средних значений, имели отрицательный знак, с большим значением — положительный.

Анализ качества жизни (КЖ) производили по анкете *MOS 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36), содержащей 36 вопросов и прошедшей адаптацию и валидизацию в России по следующим критериям: ФА — фактическая активность (PF); РФ — роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (RP); ТБ — телесная боль (BP); ОЗ — общее восприятие здоровья (GH); ЖС — жизнеспособность (VT); СА — социальная активность (SF); РЭ — роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (RE); ПЗ — психическое здоровье (MH) [5]. Анализ КЖ проводился среди 158 пациентов обоих полов с БА (средний возраст — 40 ± 1 год), со стажем болезни > 3 лет.

Результаты и обсуждение

БА — одно из самых распространенных заболеваний. Его распространенность чрезвычайно варьируется, составляя, по данным эпидемиологических исследований по опросникам *ECRHS*, от 2 до 25,5 % [3, 7, 8]. В России принята система анализа распространенности заболевания по обращаемости, которая только в некоторых районах приближалась к показателю, выявленному в ходе эпидемиологических исследований. Так, в Самарской обл. среднеобластной показатель распространенности находится на уровне 1,09 %, с колебанием по территориям — от 0,634 до 2,435 % (рис. 1). Распространенность БА в Самаре имеет статистически значимые отличия только по

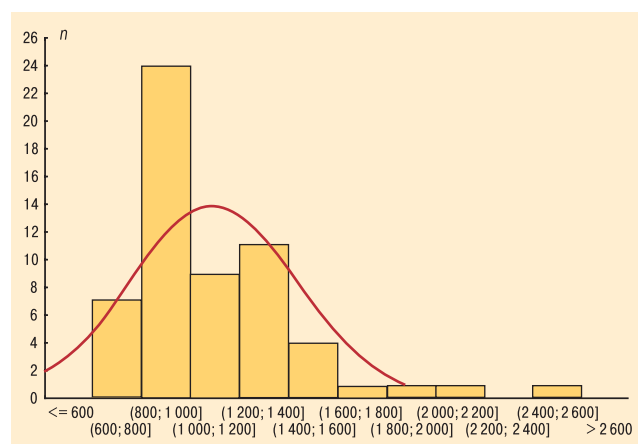


Рис. 1. Гистограмма распространенности БА по обращаемости в ЛПУ Самарской обл. на 100 тыс. населения

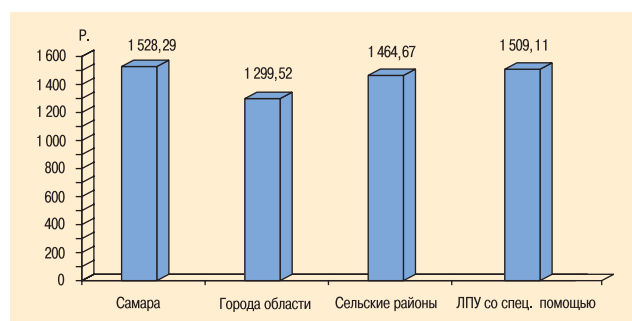


Рис. 2. Финансовые затраты на лекарственную терапию 1 больного БА на территориях Самарской обл. в 2004 г. (в рублях)

сравнению с сельскими районами области ($t = 2,1$; $p = 0,04$), чего нельзя сказать при сравнении с показателем других городов области. В тоже время значение этого показателя на территориях работы амбулаторных пульмонологов равно $1,441 \pm 0,455$ %, что имеет статистически значимые отличия от распространенности БА на территориях, неохваченных амбулаторной пульмонологической помощью ($t = 4,0$; $p = 0,0002$), что объясняется лучшей диагностикой в 1-м случае.

Доля больных БА, получающих медикаменты по льготе, от общего количества зарегистрированных составляет 75,7 %, что доказывает репрезентативность наших исследований для всей популяции больных Самарской обл.

Анализ базы данных по финансовым затратам на медикаментозную терапию демонстрирует незначительную вариабельность в разрезе лечебных учреждений области. В среднем этот показатель находился в пределах 1 500 р. на 1 больного в год. Колебания показателя в год составляют всего 228,77 р., что представляется несущественным (рис. 2). Во всех лечебных учреждениях средства, выделенные для медикаментозного лечения больных астмой, используются в полном объеме. Следовательно, на качественные показатели медицинской помощи оказывает большее влияние на объем финансирования помощи больным БА, а структура назначений препаратов.

Предварительный анализ структуры противоастматических препаратов в разрезе лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) обнаружил отличия как по номенклатуре, так и по средней дозе ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) на 1 потребителя. По ряду ЛПУ преобладают средства для симптоматической терапии, слабоэффективные кромоны и низкодозные иГКС. В 2004 г. на базисную терапию БА в Самарской обл. затрачено всего лишь 40 % всех средств, отпущенных на медикаментозную терапию БА. В 2003 г. этот показатель был равен 36 %.

Поиск новых подходов к оценке качества проводимой фармакотерапии привел к необходимости применения многофакторного анализа.

Нами был использован кластерный анализ, позволивший разделить 62 ЛПУ области на 3 группы (кластера), отличающиеся друг от друга по показате-

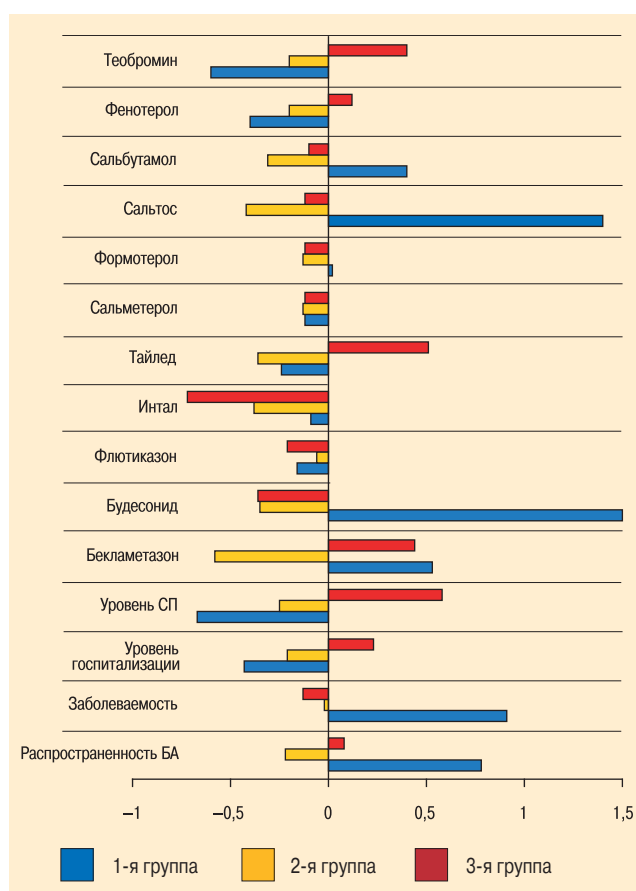


Рис. 3. Результаты кластерного анализа амбулаторно-поликлинической помощи больным БА Самарской обл.

лями качества медицинской помощи и структуре лекарственного обеспечения (рис. 3).

В 1-ю группу вошли ЛПУ, где отмечался низкий уровень госпитализации (73,3 на 1 000 больных), вызовов скорой помощи — СП (219 на 1 000 больных) при значительном потреблении иГКС и комбинированных базисных препаратов. Обращает на себя

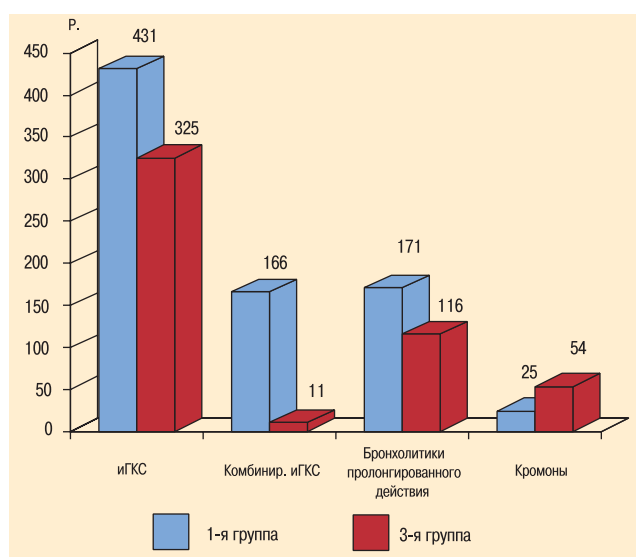


Рис. 4. Структура потребления в ЛПУ Самарской обл. контролируемых препаратов для лечения 1 больного БА в год (в рублях по группам)

внимание высокий уровень использования отечественных эффективных недорогих препаратов, таких как Бенакорт® и Сальтос®. В 1-й группе оказались 11 лечебных учреждений, причем в 9 из них регулярно оказывается специализированная пульмонологическая помощь на протяжении многих лет, что составляет 82 % ЛПУ этой группы.

2-ю группу составили ЛПУ со средним уровнем госпитализации, вызовов СП и потребления иГКС. Это была самая многочисленная группа, образованная из 32 ЛПУ. Следует отметить, что только в 4 поликлиниках работала пульмонологическая служба, что составило 12,5 % от общего количества лечебных учреждений этой группы. Причем в 2 ЛПУ амбулаторные пульмонологи работали < 1 года.

В 3-группу вошли ЛПУ, для которых были характерны низкая распространенность БА, высокий уровень госпитализации (151 на 1 000 больных) и вызовов СП (929 на 1 000 больных) из-за БА, высокое потребление бронходилататоров короткого действия на фоне использования низкодозных иГКС. 3-й кластер был образован 19 ЛПУ, что составило 1/3 всех лечебных учреждений области. Следует отметить, что в основном это отдаленные ЦРБ Самарской обл., пациенты которых не имеют доступной специализированной помощи.

В ходе кластерного анализа выявлено, что уровень госпитализации в 2 раза ниже, а уровень вызовов СП — в 4,5 раза меньше в группе ЛПУ, относящихся к 1-й группе, чем в 3-й группе. В структуре потребления лекарственных препаратов в этой группе доля средств, затраченных на базисные препараты, преобладает над симптоматическими. В то же время в структуре потребления лекарственных препаратов в 3-й группе преобладала доля средств, затраченных на симптоматическую терапию, не контролирующую течение БА. В этом кластере ЛПУ значительно ($p < 0,05$) меньше средств тратилось

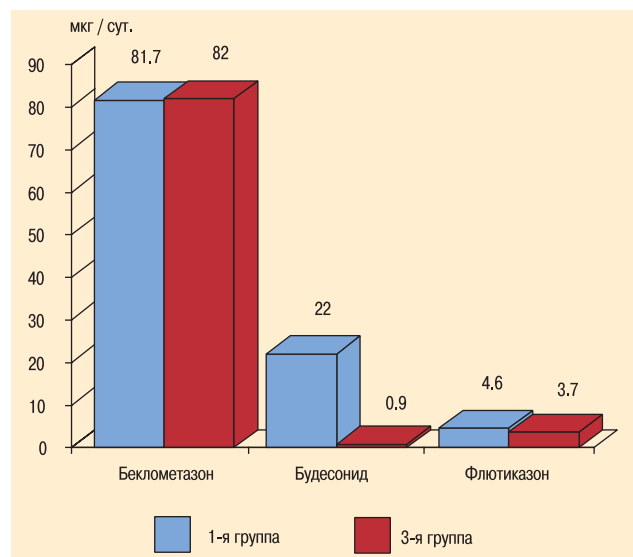


Рис. 5. Структура назначений иГКС для лечения 1 больного БА 1-й и 3-й групп (мкг / сут.)



ПУЛЬМОМЕД

Производство лекарственных препаратов
для базисной терапии бронхиальной астмы

СВОБОДНОЕ ДЫХАНИЕ - ПОЛНОЦЕННАЯ ЖИЗНЬ!

Биастен®
БУДЕСНИД + САЛЬБУТАМОЛ

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



РМ 0000000000

Сальтос®
САЛЬБУТАМОЛ

ТАБЛЕТКИ
10 мг сальбутамола



РМ 0000000000

Бенакорт®
БУДЕСНИД

ПОРОШОК ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ



РМ 0000000000

РАСТВОР ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ
0,1 мг будесонида/2 мл 0,05 мг/ml



РМ 0000000000

Сальгим®
САЛЬБУТАМОЛ

ПОРОШОК ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ
100 мкг сальбутамола/100 мкг



РМ 0000000000

РАСТВОР ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ
2,2 мг сальбутамола/2 мл 0,11 мг/ml



РМ 0000000000



РМ 0000000000

Бенарин®
БУДЕСНИД

КАПЛИ НАЗАЛЬНЫЕ
0,1 мг будесонида/мл



РМ 0000000000

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

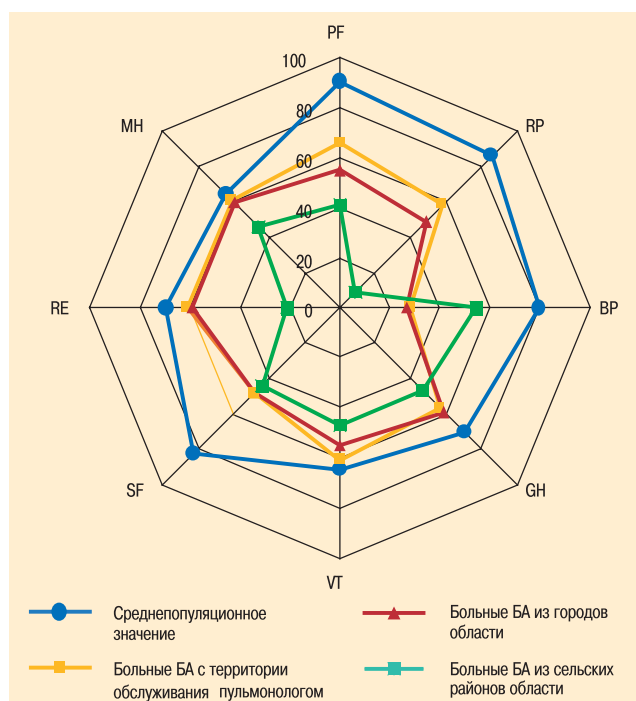


Рис. 6. Профиль КЖ больных БА Самарской обл. в зависимости от качества медицинской помощи

в год на назначение препаратов из группы иГКС на 1 больного и чаще использовались кромоны (рис. 4).

Детальный анализ структуры потребления иГКС выявил, что в 1-й и 3-й группах ЛПУ в одинаковой степени используются препараты на основе Бекламетазона и Флютиказона, в то же время в 1-й группе в ЛПУ широко применяются иГКС на основе будесонида (Бенакорт®) (рис. 5).

Регрессионный анализ структуры иГКС показал обратную корреляционную связь применения препаратов на основе будесонида с уровнем госпитализации ($r = -0,43, p < 0,05$). То есть, чем выше уровень применения будесонида (Бенакорт®), тем меньше уровень госпитализации. Общеизвестно, что это единственный препарат, у которого выдерживалась больными адекватная терапевтическая доза иГКС в силу его доступности. Это также показали исследования, проведенные в Томске, по анализу прямых затрат на лечение больных БА [2].

Оценивая профиль КЖ больных БА в Самарской обл., можно констатировать выраженность ассоциации КЖ с медико-социальным статусом больных. Исследование КЖ больных в зависимости от уровня медицинской помощи выявило прямопропорциональную зависимость. Данные этого исследования представлены на диаграмме (рис. 6). Если значение индексов КЖ у больных из категории городского населения не имело существенных отличий от территорий, охваченных специализированной пульмонологи-

Таблица
Модель структуры ежемесячных назначений базисных препаратов для лечения 100 больных БА в Самарской обл. в 2005 г. (без учета степени тяжести заболевания)

Препараты	Лекарственная форма	Усредненная доза препарата, мкг / сут.	Кол-во упаковок на 1 больного в мес	Доля пациентов, получающих лечение, %	Кол-во упаковок препарата на 100 больных БА
иГКС					
Беклометазон				63	
Беклоджет	р-р д./ инг. 250 мкг / доза 200 доз фл.	750	0,45	28	12,6
Беклазон Эко	аэр. инг. 250 мкг / доза 200 доз бал.	750	0,45	20	9
Беклазон Эко Легкое Дыхание	аэр. инг. 250 мкг / доза 200 доз бал.	500	0,3	15	4,5
Будесонид				34	
Бенакорт	пор. д./ инг. 200 мкг / доза 200 доз циклохалер	600	0,45	30	18
Пульмикорт-турбухалер	пор. д./ инг. 200 мкг / доза 100 доз турбухалер	600	0,9	1	0,9
Симбикорт	пор. д./ инг. 60 доз турбухалер доза — 160 мкг будесонида / 4,5 мкг форматерола	320	1	1	1
Биастен	пор. д./инг. 200 доз, циклохалер доза — 100 мкг будесонида / 200 мкг сальбутамола	400	0,6	2	1,2
Флютиказон				3	
Фликсотид	аэр. инг. 125 мкг / доза 60 доз бал.	500	2	1	2
Фликсотид	аэр. инг. 250 мкг / доза 60 доз бал.	500	1	2	2
β_2-агонисты длительного действия					
Формотерол				6	
Форадил	пор. д./инг. 12 мкг с инг. капс. № 30	24	2	1	2
Оксис	пор. д./ инг. 4,5 мкг / доза 60 доз турбухалер	9	1	5	5
Салметерол				2	
Серевент	аэр. инг. 25 мкг / доза 60 доз бал.	50	1	2	2
Сальбутамол замедленного высвобождения				10	
Сальтос	таб. 7,23 мг № 30	14,46	1	10	10

ческой помощью, то в сельских районах области показатели КЖ существенно были снижены почти по всем шкалам, за исключением отношения к боли. Все это свидетельствовало о существенном влиянии доступности медицинской помощи на КЖ больных БА. В данном случае выявлена прямая зависимость показателей КЖ от уровня получения льгот, структуры потребления противоастматических препаратов, среднесуточной дозы ИГКС, т. к. все эти показатели по сельским районам не являются оптимальными.

С целью оптимизации лекарственной терапии БА на основе проведенных исследований нами создана математическая модель структуры базисного лечения больных БА в пересчете на 100 больных без учета степени тяжести (таблица). В модели определена потребность лекарственных препаратов для ЛПУ, где реально доминирует БА тяжелой и среднетяжелой степени тяжести. Планирование ежемесячной потребности в конкретном лекарственном препарате производится через расчет от числа зарегистрированных больных БА на территории на то количество препарата, которое указано в модели на 100 больных. Эта модель позволила лечебным учреждениям области планировать ежемесячную потребность в лекарственных препаратах, что изменило за короткий период времени структуру в сторону усиления базисного лечения и увеличения суточной дозы ИГКС в среднем на 12,4 %.

Выводы

1. Качество медицинской помощи больным БА значительно выше в ЛПУ с амбулаторной пульмонологической помощью.
2. В рамках формирования института врача общей практики необходимо предусмотреть образовательные программы по выполнению современных стандартов лечения БА, особенно в сельских районах.
3. Размеры существующего в Самарской обл. бюджетного финансирования льготного лекарственного обеспечения при оптимальном использовании ресурсов позволяют иметь высокий уровень помощи больным БА, проявляющийся низким значением госпитализаций и вызовов скорой помощи.

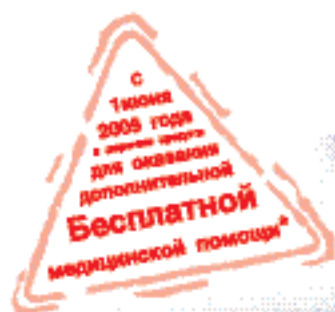
4. Преимущественное использование в базисном лечении больных БА недорогих высокодозных ИГКС снижает уровень прямых затрат на лечение. Применение для лечения больных БА отечественных препаратов на основе будесонида повышает качество медицинской помощи, проявляющееся улучшением КЖ пациентов.
5. Системный подход к оценке фармакотерапии с использованием многофакторного анализа позволяет принимать адекватные управленческие решения, повышающие качество медицинской помощи.

Литература

1. Бельтюков Е.К. Клинико-экономический анализ эффективности современных технологий ведения больных бронхиальной астмой в условиях локальной противоастматической программы. Пульмонология 2003; 1: 83–89.
2. Ленская Л.Г., Огородова Л.М., Малаховская М.В., Кобякова О.С. Анализ прямых медицинских затрат на лечение бронхиальной астмы в Томской области. Пульмонология 2004; 4: 37–43.
3. Лещенко И.В. Бронхиальная астма: распространенность, диагностика, лечение и профилактика — региональная программа в Свердловской области: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1999.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера; 2002.
5. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С., Чучалин А.Г. Оценка влияния образовательных программ в пульмонологии (астма-школы) на качество жизни больных бронхиальной астмой (первый опыт применения в России опросника SF-36 в пульмонологии). Пульмонология 1997; 3: 18–22.
6. Федосеева Л.С., Купаев В.И., Буцык Н.В., Сенкевич Н.Ю. Контроль бронхиальной астмы в амбулаторных условиях. Пульмонология 2002; 12 (5): 72–76.
7. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. М.; 2003.
8. Viegi G., Anneci I., Matteoli G. Epidemiology of asthma / Asthma, edit. by Chung F. and Fabbri L.M. Eur. Respir. Mon. 2003; 8 (23): 1–25.

Поступила 18.11.05
© Коллектив авторов, 2005
УДК 616.248-085.234 (470.43)

 **ТАВАНИК®**
(левофлоксацин)



www.tavanic.ru

9 8 7 6 5 4 3 2 1
главное — победа, а не участие

1
Таваник®
Удобный
антибиотик.
Эффективность
подтверждена
у 300 миллионов
пациентов.


sanofi aventis
Дамос — аэромос

107045, Москва, Последний пер., д. 23, стр. 3 — Тел.: (095) 721 14 00 — Факс: (095) 721 14 11
101000, Москва, Уланский пер., д. 5, стр. 1 — Тел.: (095) 828 57 03/11/24/35 — Факс: (095) 828 57 10/34

*Приказ № 245 Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 31 марта 2005 года.

А.В.Емельянов

Бронхолитическая терапия хронической обструктивной болезни легких стабильного течения

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова

A.V.Emelyanov

Bronchodilating therapy of stable chronic obstructive lung disease

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) развивается у 4–6 % мужчин и 1–3 % женщин старше 40 лет [1, 2]. В европейских странах она является причиной смерти 200–300 тыс. человек ежегодно [3]. Заболеваемость и смертность пациентов от ХОБЛ продолжают увеличиваться во всем мире, что в первую очередь обусловлено широкой распространенностью курения. Высокое медико-социальное значение этого заболевания явилось причиной для издания нескольких международных согласительных документов, посвященных его диагностике, лечению, профилактике и основанных на принципах доказательной медицины [1, 4, 5]. В нашей стране недавно опубликовано 2-е издание Федеральной программы по ХОБЛ [6].

По современным представлениям, ХОБЛ – заболевание, характеризующееся прогрессирующей, частично обратимой бронхиальной обструкцией, которая связана с воспалением дыхательных путей,

возникающим под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды (курение, профессиональные вредности, поллютанты и др.). Морфологические изменения при ХОБЛ наблюдаются в центральных и периферических бронхах, легочной паренхиме и сосудах [1, 5, 7]. Ее клиническими симптомами являются кашель с выделением мокроты и одышка. В международных рекомендациях подчеркивается, что развитие этого заболевания можно предупредить и при его лечении возможно добиться успехов [4].

Основными направлениями терапии ХОБЛ являются уменьшение воздействия на больного неблагоприятных факторов внешней среды (в т. ч. при отказе от курения), использование лекарственных средств и немедикаментозная терапия (оксигенотерапия, реабилитация и др.)

Бронхолитики занимают центральное место в лечении ХОБЛ. Они уменьшают выраженность обратимого компонента обструкции бронхов. Эти сред-

Таблица 1
Основные ингаляционные бронхолитики для лечения ХОБЛ стабильного течения

Химическое название	Торговое название	Форма выпуска (мкг / доза)	Доза (кратность назначения, раз / день)
<i>β₂-агонисты короткого действия</i>			
Сальмутамо	Сальбутамол, Вентолин, Саламол Эко, Саламол Эко Легкое Дыхание	Дозир. ингалятор (100)	100–200 мкг (3–4)
	Сальбен	Циклохалер (порошок) (200)	200–400 мкг (3–4)
Фенотерол	Беротек Н	Дозир. ингалятор (100)	100–200 мкг (3–4)
<i>β₂-агонисты длительного действия</i>			
Сальметерол	Серевент, Сальметерол	Дозир. ингалятор, порошок (25)	50 мкг (2)
Формотерол	Оксис	Турбухалер, порошок (9)	9–18 мкг (2)
	Форадил	Аэролайзер, порошок (12)	12–24 мкг (2)
<i>Холинолики короткого действия и комбинированные средства</i>			
Ипратропия бромид	Атровент Н	Дозир. ингалятор (20)	2–3 инг. (3–4)
Ипратропия бромид / фенотерол	Беродуал Н	Дозир. ингалятор (20 / 50)	1–2 инг. (3–4)
Ипратропия бромид / сальбутамол	Комбивент*	Дозир. ингалятор (20 / 120)	1–2 инг. (3–4)
<i>Холинолитик длительного действия</i>			
Тиотропия бромид	Спирива	ХандиХалер, порошок (18)	1 инг. (1)

Примечание: * — препарат не используется в России.

ства используются в режиме по требованию или регулярно. Они применяются для купирования или уменьшения выраженности клинических симптомов заболевания, хотя и не влияют на темп снижения бронхиальной проходимости. Предпочтительным путем введения бронхолитиков является ингаляционный [5].

К числу бронхорасширяющих средств относятся холинолитики, β_2 -адреномиметики и теофиллины. По длительности эффекта различают препараты короткого (4–6 ч) и длительного (12–24 ч) действия.

Бронхолитики используются при лечении ХОБЛ в фазах обострения и ремиссии. Настоящая статья посвящена поддерживающей бронхорасширяющей терапии ХОБЛ стабильного течения. Перечень основных препаратов для ингаляционного введения и формы их выпуска приведены в табл. 1.

Механизм действия

Бронхолические средства улучшают бронхиальную проходимость за счет непосредственного действия на тонус гладких мышц бронхов. β_2 -агонисты стимулируют β_2 -адренорецепторы дыхательных путей и расслабляют гладкие мышцы на всем протяжении бронхиального дерева. По сравнению с короткодействующими β_2 -адреномиметиками липофильность формотерола и сальметерола выше, что объясняет большую продолжительность (до 12 ч) их действия [8]. Начало бронхолитического эффекта сальметерола (15–30 мин) более медленное, чем формотерола (2–3 мин) [9, 10].

Холинолитики блокируют различные типы мускариновых (М) холинорецепторов, ингибируют холинергическую рефлекторную бронхоконстрикцию и уменьшают тонус блуждающего нерва. Известно, что в дыхательных путях представлены 3 вида М-холинорецепторов. М₁-рецепторы располагаются в парасимпатических ганглиях. За счет их стимуляции осуществляется проведение нервного импульса. М₂-рецепторы находятся на пресинаптической мембране, и их активация тормозит выделение ацетилхолина — основного медиатора парасимпатической нервной системы. М₃-рецепторы локализируются на постсинаптических окончаниях. Их стимуляция вызывает сокращение гладких мышц бронхов, секрецию трахеобронхиальных желез и вазодилатацию [11].

Различия в продолжительности действия холинолитиков обусловлены их способностью блокировать различные М-холинорецепторы. Ипратропиум бромид (атровент) является антагонистом всех 3 типов холинорецепторов. Продолжительность его действия составляет 6–8 ч. В отличие от него, тиатропия бромид (ТБ) блокирует преимущественно М₃- и М₁-рецепторы. Время связывания его с М₂-рецепторами ($t_{1/2} = 3,6$ ч) существенно меньше, чем с М₃ ($t_{1/2} = 34,7$ ч) и М₁ ($t_{1/2} = 14,6$ ч). За счет этого препарат вызывает длительную (24 ч) бронходилатацию и может использоваться 1 раз / сут. [12].

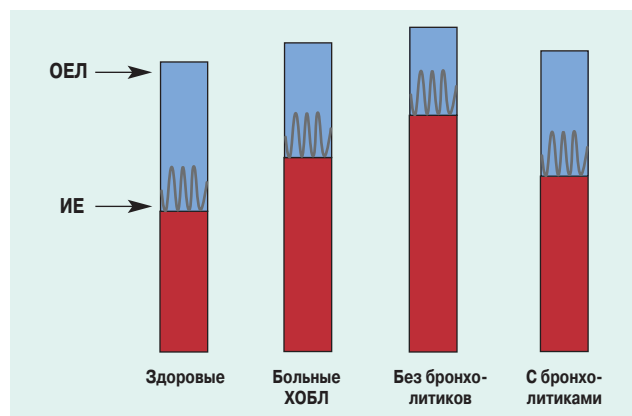


Рис. Легочная гиперинфляция у больных ХОБЛ: ОЕЛ — общая емкость легких, ИЕ — емкость вдоха

(По сравнению со здоровыми у больных ХОБЛ отмечается гиперинфляция легких с увеличением функциональной остаточной емкости легких (красный цвет) и снижение емкости вдоха (голубой цвет). Это повышает нагрузку на дыхательные мышцы. Гиперинфляция ухудшается при физической нагрузке и снижает толерантность к ней больных (динамическая гиперинфляция). Ингаляционные бронхолитики снижают динамическую гиперинфляцию и гиперинфляцию в покое (не показано). Они уменьшают работу дыхательных мышц и повышают толерантность больных к нагрузке [14].)

Препараты теофиллина обладают относительно слабым бронхолитическим эффектом, который, вероятно, обусловлен неселективной ингибцией фосфодиэстераз и накоплением в гладкомышечных клетках циклического аденозин- и гуанозин-монофосфата [13]. Особенности теофиллинов являются небольшая разница между их терапевтической (10–20 мг / л) и токсической (> 20 мг / л) концентрациями в плазме крови, а также взаимодействие с другими лекарственными средствами. Это увеличивает вероятность появления у больных побочных эффектов (тошнота, рвота, изжога, нарушения сердечного ритма, гипотония и др.). Трудности дозирования и невозможность определения в большинстве лечебных учреждений концентрации теофиллина в крови ограничивают его использование в клинической практике. В качестве препаратов 1-го ряда предпочтение отдается ингаляционным холинолитикам и β_2 -адреномиметикам. При их недостаточной эффективности у больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения возможно добавление теофиллинов длительного действия [5].

Следует отметить, что относительно небольшой прирост объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) после приема бронхолитиков может сочетаться со значительными изменениями легочных объемов и снижением динамической гиперинфляции легких. Это способствует уменьшению выраженности у больных одышки и повышению их толерантности к физической нагрузке (рисунок). Отражением фармакологической редукции динамической гиперинфляции легких является увеличение емкости вдоха (*inspiratory capacity*), которая является более чувствительным показателем действия бронхолитиков, чем изменение ОФВ₁ (рисунок).

Бронхолитики короткого действия

Препараты короткого действия (ипратропиум бромид, сальбутамол, фенотерол) назначаются для лечения обострений и поддерживающей терапии ХОБЛ различной тяжести течения в режиме по требованию для уменьшения выраженности одышки и повышения толерантности к физической нагрузке. В отличие от короткодействующих β_2 -адреномиметиков ипратропиум бромид улучшает качество жизни больных и снижает частоту обострений ХОБЛ (табл. 2). Комбинированные препараты, содержащие ипратропиум бромид и фенотерол или сальбутамол, обладают более выраженной бронхолитической активностью, чем каждый из компонентов в отдельности. Они начинают действовать быстрее, чем ипратропиум бромид [15].

Поддерживающая монотерапия бронхолитиками короткого действия показана при ХОБЛ легкого течения. Согласно международным и национальным рекомендациям при средней тяжести, тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ для этой цели назначаются длительно действующие бронходилататоры [4–6, 16].

Бронхолитики длительного действия

β_2 -адреномиметики длительного действия

По сравнению с плацебо, β_2 -адреномиметики длительного действия (сальметерол, формотерол) улучшают бронхиальную проходимость, переносимость физической нагрузки, уменьшают гиперинфляцию легких, выраженность одышки, потребность в короткодействующих бронхолитиках, частоту обострений и повышают качество жизни пациентов с ХОБЛ (табл. 2). При назначении сальметерола в течение 6 мес. показана возможность развития толерантности к его бронхолитическому эффекту. В нескольких исследованиях не было доказано преимущества β_2 -адреномиметиков длительного действия перед ипратро-

пиум бромидом [17, 3, 18, 19]. Комбинация этих средств оказалась более эффективной, чем монотерапия каждым препаратом [20].

β_2 -адреномиметики длительного действия и ингаляционные глюкокортикоиды

В последние годы выполнены 4 большие многоцентровые двойные слепые плацебо-контролируемые клинические испытания, предусматривающие использование высоких доз будесонида (800–1 200 мкг / сут.; *European Respiratory Society study in chronic obstructive pulmonary disease (EUROSCOP)* и *Copenhagen study*), флутиказона пропионата (1 000 мкг / сут.; *Inhaled steroids in obstructive lung disease in Europe study — ISOLDE study*) и средних доз триамцинолона ацетонида (1 200 мкг / сут.; *Lung Health Study*) в течение 3 лет у пациентов с ХОБЛ различной тяжести. Они не выявили достоверного влияния изучаемых препаратов на величину ежегодного снижения объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) [21–25]. В группе пациентов с тяжелым течением заболевания, получавших флутиказона пропионат, отмечено достоверное улучшение качества жизни и снижение частоты обострений (на 25 %) заболевания [21, 22]. Эти данные подтверждены при мета-анализе рандомизированных исследований продолжительностью не менее 6 мес. [26]. Среди побочных эффектов у пациентов отмечено достоверное снижение концентрации эндогенного кортизола (флутиказона пропионат), появление кровоточивости кожи (флутиказона пропионат, будесонид) и снижение плотности костной ткани позвоночника и бедра (триамцинолон ацетонид).

Таким образом, результаты цитируемых выше исследований свидетельствуют об отсутствии влияния ингаляционных стероидов на прогрессирующее снижение бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ (табл. 2). Для достижения других терапевтических эффектов требуется применение высоких доз

Таблица 2
Влияние лекарственных средств на течение ХОБЛ [4]

Препараты	ОФВ ₁	Легочный объем	Одышка	КЖ	Обострения ХОБЛ	Переносимость ФН	Темп снижения ОФВ ₁	Смертность	ПЭ
β_2-агонисты короткого действия	+	+	+	н / д	н / д	+	н / д	н / д	Возможны
Ипратропия бромид	+	+	+	+	+	+	–	н / д	Возможны
β_2-агонисты длительного действия	+	+	+	+	+	+	–	н / д	Минимальны
Тиотропия бромид	+	+	+	+	+	+	н / д	н / д	Минимальны
иГКС	+	н / д	+	+	+	н / д	–	н / д	Возможны
Теofilлин	+	+	+	+	н / д	+	н / д	н / д	Возможны тяжелые ПЭ

Примечания: КЖ — качество жизни; ФН — физическая нагрузка; ПЭ — побочные эффекты; иГКС — ингаляционные глюкокортикоиды; "+" — положительное влияние; "–" — отсутствие влияния; н / д — нет данных; в скобках приводятся уровни доказательности: А — рандомизированные контролируемые исследования, большой объем данных; В — рандомизированные контролируемые исследования, ограниченный объем данных; С — нерандомизированные исследования, клинические наблюдения; Д — мнение экспертов [1, 5].

этих препаратов, что увеличивает вероятность появления их побочного действия и значительно увеличивает стоимость лечения.

Недавние исследования показали, что глюкокортикоиды не влияют на количество клеток, концентрацию цитокинов и протеаз в мокроте у больных ХОБЛ [27, 28]. Причины относительной стероидной резистентности воспаления дыхательных путей при ХОБЛ являются предметом интенсивных исследований. Не исключено, что она обусловлена тем, что кортикостероиды увеличивают продолжительность жизни нейтрофилов за счет торможения их апоптоза. Молекулярные механизмы, лежащие в основе устойчивости к действию глюкокортикоидов, изучены недостаточно. В последние годы появились данные о снижении под влиянием курения и свободных радикалов активности деацетилазы гистонов, являющейся мишенью для действия стероидов [29, 30]. Это может уменьшать тормозящее влияние глюкокортикоидов на транскрипцию "воспалительных" генов.

Использование ингаляционных глюкокортикоидов с длительнодействующими β_2 -адреномиметиками позволило повысить эффективность проводимого лечения. Установлено, что комбинированные препараты (серетид, 50 / 500 мкг, 1 инг. 2 раза / день и симбикорт 160 / 4,5 мкг, 2 инг. 2 раза / день) при длительном (6–12 мес.) назначении улучшают ОФВ₁, снижают выраженность одышки, потребность в бронхолитиках, частоту обострений, а также улучшают качество жизни пациентов по сравнению с монотерапией ингаляционными глюкокортикоидами (иГКС), β_2 -адреномиметиками длительного действия и плацебо при ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения [31–34]. Отмена иГКС у таких больных может приводить к ухудшению течения ХОБЛ [35].

Согласно международным и национальным согласительным документам использование иГКС в сочетании с β_2 -адреномиметиками длительного действия показано у больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения (при ОФВ₁ < 50 %_{долж.}) при наличии частых обострений заболевания [5, 6, 16].

Тиотропия бромид

ТБ (Спирива) является новым длительнодействующим холинолитиком. Его бронхолитическое действие развивается через 30 мин после ингаляции и продолжается 24 ч. Препарат выпускается в виде порошка по 18 мкг в 1 дозе. Для его доставки в дыхательные пути больных используется специальный ингалятор ХандиХалер.

В нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях показано, что ТБ, назначаемый в течение 6–12 мес., вызывает достоверное улучшение показателей бронхиальной проходимости, уменьшает выраженность одышки, потребность в сальбутамоле, улучшает показатели качества жизни, снижает частоту обострений (в среднем на 20 %) и госпитализаций (в среднем на 47 %) у больных

ХОБЛ средней тяжести, тяжелого и крайне тяжелого течения (табл. 2). Следует отметить, что к бронхолитическому действию препарата при продолжительном приеме не развивалось толерантности [36–40]. Установлено, что ТБ достоверно улучшает емкость вдоха и снижает гиперинфляцию легких, которые лучше других спирографических показателей коррелируют с уменьшением выраженности одышки у пациентов с ХОБЛ [41, 42]. Максимальный бронхолитический эффект при ХОБЛ наблюдается уже на 2-й день его приема. Вместе с тем снижение легочной гиперинфляции, происходит более медленно и отмечается на 8-й день использования ТБ [43]. Полученные данные свидетельствуют о необходимости его длительного приема больными.

Показано, что ТБ по сравнению с плацебо повышает эффективность реабилитации, улучшает качество жизни больных ХОБЛ и их толерантность к физической нагрузке, а также уменьшает выраженность одышки. Эти эффекты сохранялись в течение 3 мес. после завершения реабилитационной программы [44].

В 2 многоцентровых двойных слепых исследованиях, продолжавшихся 3 и 12 мес., установлено, что ТБ превосходит ипратропиум бромид по влиянию на показатели бронхиальной проходимости, выраженность одышки, качество жизни, частоту, длительность обострений и сроки госпитализации у пациентов с ХОБЛ средней тяжести, тяжелого и крайне тяжелого течения [40, 45].

В нескольких работах проводилась сравнительная оценка эффективности ТБ и β_2 -адреномиметиков длительного действия. В 3 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показано, что ТБ, назначаемый пациентам с ХОБЛ в течение 3–6 мес. в дозе 18 мкг 1 раз / сут., оказывает более выраженное бронхолитическое действие, уменьшает выраженность одышки и улучшает качество жизни у большего числа больных по сравнению с сальметеролом (50 мкг 2 раза / день) и плацебо [37, 46, 47]. Установлено, что ТБ (18 мкг / сут.), используемый 6 нед. пациентами с ХОБЛ средней тяжести, тяжелого и крайне тяжелого течения, обладает более выраженным бронхолитическим эффектом в дневное время, чем формотерол (12 мкг 2 раза / сут.). Комбинированная терапия ТБ (18 мкг / сут.) и формотеролом (12 мкг / сут.), назначаемая 1 раз / сут., была более эффективна, чем лечение каждым из этих препаратов в отдельности [48].

Единственным побочным действием ТБ, наблюдаемым у 10–16 % пациентов, была небольшая сухость во рту [12, 38, 47]. Эти данные позволяют рассматривать его в качестве препарата 1-го ряда для лечения ХОБЛ у больных, имеющих сопутствующие заболевания (ИБС, артериальную гипертензию, нарушения сердечного ритма и др.). Показано, что у пациентов с ХОБЛ, у которых наблюдаются аритмия и гипоксемия, назначение β_2 -адреномиметиков длительного действия может вызывать тахикардию и появление экстрасистол [49].



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, фенотерола гидробромид — 50 мкг.

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

119040, Москва, ул. Дроздовая 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**

Таким образом, результаты выполненных в последние годы исследований свидетельствуют о высокой эффективности бронхолитиков и подтверждают их центральное место в терапии ХОБЛ. Полученные данные открывают перспективу использования комбинации препаратов, имеющих различные механизмы действия (например, ТБ и β_2 -адреноагонисты длительного действия или ТБ, длительнодействующие β_2 -адреномиметики и иГКС) для лечения больных этим заболеванием [50, 51].

Литература

- Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. National Heart, Lung, and Blood Institute 2001; publ. number 2701.
- Loddenkemper R, Gibson G.J. et al. European lung white book. The first comprehensive survey on respiratory health in Europe. London; 2003. 34–43.
- Mahler D.A., Donohue J.F., Barbee R.A. et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115 (4): 957–965.
- Celli B.R., MacNee W. and committee members. Standards for diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of ATS / ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (6): 932–946.
- Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. National Heart, Lung, and Blood Institute, update 2004. www.goldcopd.com.
- Чучалин А.Г. (ред.) Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа. (Издание 2-е, переработанное и дополненное). М.; 2004.
- Wright J.L., Levy R.D., Churg A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implication for treatment. *Thorax* 2005; 60: 605–609.
- Anderson G.P., Linden A., Rabe K.F. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long acting? *Eur. Respir. J.* 1994; 7 (3): 569–578.
- Cazzola M., Santagello G., Piccolo A. et al. Effect of salmeterol and formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Pulm Pharmacol.* —1994.— Vol 7. — P. 103–107
- Celic G., Kayacan O., Beder S. et al. Formoterol and salmeterol in partially reversible chronic obstructive pulmonary disease: a crossover, placebo controlled comparison of onset and duration of action. *Respiration* 1999; 66: 434–439.
- Barnes P. Theoretical aspects of anticholinergic treatment. In: *Anticholinergic therapy in obstructive airways disease* / Gross N., ed. London: Franklin Scientific Publications; 1993. 88–104.
- Gross N.J. Tiotropium bromide. *Chest* 2004; 126 (6): 1946–1953.
- Barnes P. Theophylline. New perspective for an old drug. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (6): 813–818.
- Sutherland E.R., Cherniak R.M. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (26): 2689–2697.
- Barnes P. Management of chronic obstructive pulmonary disease. Science Press Ltd; 1999. 35–40.
- Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59 (suppl. 1): 1–232.
- Husereau D., Shukla V., Boucher M. et al. Long acting β_2 -agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease with poor reversibility: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Pulm. Med.* 2004; 4: 7–18.
- Rennard S.I., Anderson W., Zuwallack R et al. Use of long acting inhaled β_2 -adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (5): 1087–1092.
- Stahl E., Wadbo M., Bengtsson T. et al. Health-related quality of life, symptoms, exercise capacity and lung function during treatment for moderate to severe COPD. *J. Drug Assess.* 2002; 5: 81–94.
- van Noord J.A., de Munck D.R., Banje T.A. et al. Long term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and additive effect of ipratropium. *Eur. Respir. J.* 2000; 15 (5): 878–885.
- Burge P.S. EUROSCOP, ISOLDE and the Copenhagen City Lung Study. *Thorax* 1999; 54 (4): 287–288.
- Burge P.S., Calverley P.M.A., 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 (7245): 1297–1303.
- Pauwels R.A., Lofdahl C.-G., Laitinen L.A. et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340 (25): 1948–1953.
- The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Eng. J. Med.* — 2000.— Vol. 343, N 26.— P. 1902–1909.
- Vestbo J., Sorensen T., Lange P. et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 1999; 353 (9167): 1819–1823.
- Alsaedi A., Sin D.D., McAlister F.A. The effect of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am. J. Med.* 2002; 113 (1): 56–65.
- Culpitt S.V., Nightingale J.A., Barnes P. Effect of fluticasone propionate on induced sputum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with COPD. *Am. Rev. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (5, pt 1): 1635–1639.
- Keatings V.M., Jatakanon A., Worsdel Y.-M., Barnes P. Effect of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am. Rev. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (2): 542–548.
- Barnes P.J., Adcock I. M., Ito K. Histone diacetylation and deacetylation importance in inflammatory lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (3): 552–563.
- Ito K., Lim S., Caramori G. et al. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. *FASEB J.* 2001; 15 (6): 1100–1102.
- Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive

- pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361 (9356) 449–456
32. Calverley P., Boonswat W., Cseke Z. et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (6): 912–919.
 33. Mahler D.A., Wire P., Horstman D. et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the Discus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1084–1091.
 34. Szafranski W., Cukier A., Ramiez A. et al. Efficacy and safety of budesonide / formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (1): 74–81.
 35. Wouter E.F.M., Postma D., Fokkens B. et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol / fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomized controlled trial. *Thorax* 2005; 60: 480–487.
 36. Anzueto A., Tashkin D., Menjoge S., Kesten S. One year analysis of longitudinal changes in spirometry in patents with COPD receiving tiotropium. *Pulm. Pharm. Ther.* 2005; 18: 75–81.
 37. Brusasco V., Hodder R., Miravittles M. et al. Health outcomes following treatment for six months with one daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003; 58: 399–404.
 38. Casaburi R., Mahler D.A., Johnes P.W. et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (2): 217–224.
 39. Donohue J.F., Menjorge E., Kesten S. Tolerance to bronchodilating effect of salmeterol on COPD. *Respir. Med.* 2003; 97: 1014–1020.
 40. Vincken W., van Noord A.P.M., Greeffrost Th.A. et al. Improvement health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (2): 209–216.
 41. Celli B., ZuWallack R., Wang S., Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest* 2003; 124: 1743–1748.
 42. O'Donnel D.E., Fluge T., Gerken F. et al. Effect of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (6): 832–840.
 43. van Noord J.A., Smeets J.J., Custers F.L.J. et al. Pharmacodynamic steady state of tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (4): 639–644.
 44. Casaburi R., Kukafka D., Cooper C.B. et al. Improvement in exercise tolerance with the combination of Thiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; 127 (3): 809–817.
 45. van Noord J.A., Bantje Th.A., Eland M.E. et al. A randomized controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of COPD. *Thorax* 2000; 55 (4): 289–294.
 46. Briggs D.D., Covelli H., Lapidus R. et al. Improvement day-time spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD. *Pulm. Pharm. Ther.* 2005; 18 (6): 397–404.
 47. Donohue J.F., van Nord J.A., Bateman E.D. et al. A 6-months, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122 (1): 47–55.
 48. van Noord J.A., Aumann J.L., Janssens E. et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 214–222.
 49. Cazzola M., Imperatore F., Salzillo A. et al. Cardiac effect of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest* 1998; 114 (2): 411–415.
 50. Cooper C.B., Tashkin D.P. Recent developments in inhaled therapy in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Br. Med. J.* 2005; 330: 640–644.
 51. Currie G.P., Rossiter C., Miles S.A. et al. Effects of tiotropium and other long acting bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharm. Ther.* 2005; E. publication June 18.

Поступила 03.11.05
© Емельянов А.В., 2005
УДК 616.24-036.12-085.23



www.pulmonology.ru



Сервер создан и поддерживается журналом "Пульмонология"

Единое информационное пространство

journal.pulmonology.ru



Интернет-версия журнала
"Пульмонология"

Содержание всех выпусков
за 15 лет существования
журнала

Резюме статей на русском и
английском языках

Электронные версии журнала
в формате PDF за 10 лет

Самая полная
и достоверная
информация
для специалистов
в области диагностики
и лечения
заболеваний
органов дыхания

society.pulmonology.ru



Подробная информация
о деятельности Российского
респираторного общества
и проводимых им
мероприятиях

congress.pulmonology.ru



Официальный сайт
ежегодного Национального
конгресса по болезням
органов дыхания

Регистрация участников
в режиме on-line

Сборники тезисов
прошедших конгрессов

institute.pulmonology.ru



Информация для
специалистов и пациентов
о научной, лечебно-
профилактической и
образовательной
деятельности Научно-
исследовательского
института пульмонологии

Собственная поисковая система
Более 900 статей в формате PDF
Более 1200 веб-страниц

Раздел "Новости пульмонологии"
под ред. акад. РАМН А.Г.Чучалина

ers.pulmonology.ru



Русскоязычная версия
сервера Европейского
респираторного общества
(ERS)

Информация о ежегодных
конгрессах ERS

Образовательные
программы ERS

А.А. Овчинников, Р.В. Середин, В.П. Середин

Случай первичной солитарной плазмоцитомы трахеи

ММА им. И.М. Сеченова, кафедра факультетской хирургии № 2; городская клиническая больница № 61, Москва

А.А. Ovchinnikov, R.V. Seredin, V.P. Seredin

A case of primary solitary plasmocytoma of trachea

Термин "плазмоцитома" в настоящее время применяется для всех лимфопролиферативных процессов, морфологическим субстратом которых является злокачественная пролиферация плазматических клеток. Заболевание относится к группе гемобластозов, т. е. злокачественных опухолей гемопоэтической ткани. Как правило, плазмоцитома бывает множественной и локализуется в костном мозге. В зарубежной литературе генерализованная форма заболевания называется "множественной миеломой", "болезнью Рустицкого—Калера", в отечественной литературе больше распространен термин "миеломная болезнь".

Далримпл (1846), Бенс—Джонс (1848) и Макинтайнер (1850) [1] впервые описали заболевание, характе-

ризующееся болями в костях, размягчением и повышенной хрупкостью костей, а также наличием в моче особой термолабильной белковой субстанции. О.А. Рустицкий (1873) подробно описал патологоанатомическую картину, а Калер (1889) представил клинико-морфологический и патогенетический анализ заболевания.

Миеломная болезнь обычно встречается у лиц старше 40 лет (средний возраст — 65 лет). Распространенность заболевания в России, США и западноевропейских странах составляет в среднем 3 человека на 100 тыс. населения [1].

Классическая клиническая картина заболевания включает в себя триаду: костно-мозговой плазмоци-

Таблица
Описанные в литературе наблюдения экстрамедуллярной плазмоцитомы бронхолегочной локализации
(P. Sherwitz et al., 1997)

№	Автор	Год	Пол	Возраст	Локализация	Диагноз	Лечение	Генерализация
1	Gordon J.	1942	Ж	30	л в / д	п. опер.	Лобэктомия	н / д
2	Hill L.	1944	Ж	3	л н / д + в / д	п. опер.	Пневмонэктомия	—
3	Childress W.	1944	М	37	л в / д	п. опер.	Атипичная резекция	—
4	Childress W.	1948	М	21	п ср / д + в / д	п. опер.	Сегментарная резекция	—
5	Rozsda St.	1948	М	56	п в / д	пункц. биоп.	Не проводилось	+
6	Rozsda St.	1949	М	69	п в / д	п. опер.	Пневмонэктомия	—
7	Cotton B.	1949	Ж	57	л в / д	п. опер.	Лобэктомия	—
8	Kuley M.	1949	Ж	30	п корень	пункц. биоп.	Облучение	—
9	Kennedy J.D.	1954	М	17	ср / д бронх	п. опер.	Нижняя билобэктомия	—
10	Kennedy J.D.	1957	М	66	трахея	эндобиопсия	Бронхоскопическое удаление + клиновидная резекция	—
11	Romanoff H.	1957	Ж	17	п в / д	п. опер.	Сегментарная резекция	—
12	Kilburn K.	1957	М	47	л корень	п. опер.	Энуклеация опухоли	—
13	Kinare S.G.	1965	Ж	10	л в / д + н / д	п. опер.	Пневмонэктомия	—
14	Mazumdar P.	1969	М	45	п н / д бронх	п. опер.	Нижняя билобэктомия	—
15	Wile A.	1976	М	40	л н / д	п. опер.	Пневмонэктомия	—
16	Baroni C.D.	1975	М	14	п в / д	п. опер.	Лобэктомия + химиотерапия	—
17	Amin R.	1977	М	63	п в / д	пункц. биоп.	Облучение	+
18	Amin R.	1978	Ж	66	п в / д	пункц. биоп.	Облучение	+
19	Amin R.	1980	Ж	72	л н / д	п. опер.	Лобэктомия + облучение	+
20	Cousineau S.	1982	М	56	л н / д бронх	п. опер.	Пневмонэктомия	—
21	Chin K.	1983	М	61	плевра л в / д	п. опер.	Резекция плевры	+
22	Morinaga S.	1985	Ж	54	л н / д + бронх + корень	эндобиопсия	Лобэктомия	—
23	Joseph G.	1992	М	79	п. корень	п. опер.	Ср. лобэктомия	—
24	Eigene	1996	М	67	л в / д бронх	п. опер.	Облучение	—

Примечание: л — лево; п — право; ср / д — средняя доля; в / д — верхняя доля; н / д — нижняя доля; п. корень — корень правого легкого; н. д. — нет данных; "—" — генерализация не выявлена; "+" — генерализация выявлена; п. опер. — диагноз установлен после оперативного вмешательства; пункц. биоп. — пункционная биопсия; эндобиопсия — биопсия при бронхоскопии.

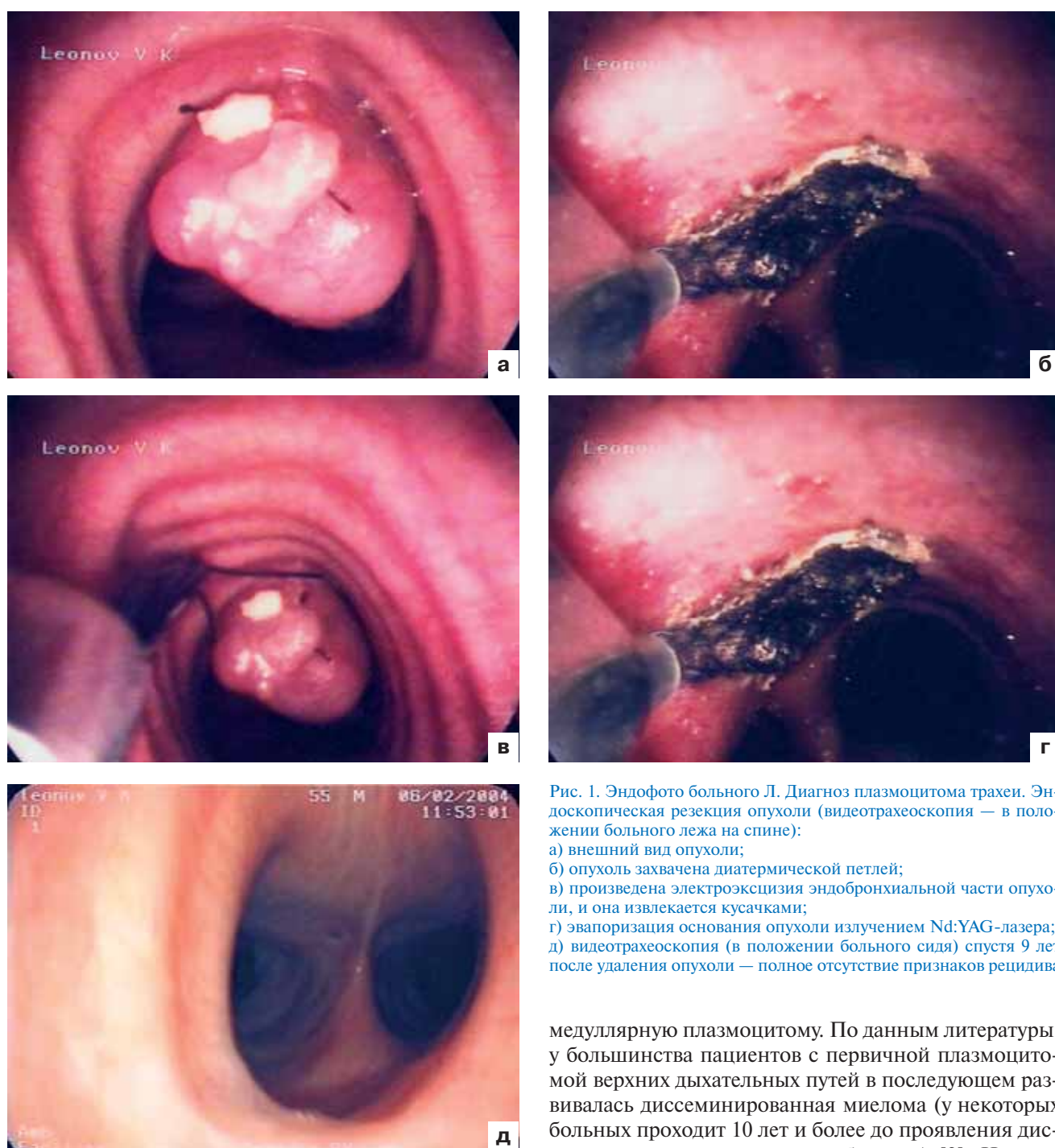


Рис. 1. Эндофото больного Л. Диагноз плазмоцитома трахеи. Эндокопическая резекция опухоли (видеотрахеоскопия — в положении больного лежа на спине): а) внешний вид опухоли; б) опухоль захвачена диатермической петлей; в) произведена электроэксцизия эндобронхиальной части опухоли, и она извлекается кусачками; г) эвапоризация основания опухоли излучением Nd:YAG-лазера; д) видеотрахеоскопия (в положении больного сидя) спустя 9 лет после удаления опухоли — полное отсутствие признаков рецидива

тоз (> 10 %), литические повреждения костей и парапротеинемию (при электрофоретическом фракционировании сыворотки крови на белковые фракции выявляется резкое (пикообразное) повышение в области гамма-глобулиновой фракции — т. н. М-компонент, в анализе мочи парапротеинемия может отражаться наличием белка Бенс-Джонса).

Кроме классической генерализованной формы заболевания выделяют 2 важных варианта болезни: солитарную костную плазмоцитому (при которой обнаруживается единичный костный дефект без костномозгового плазмозитоза) и, более редкую, экстра-

медуллярную плазмоцитому. По данным литературы, у большинства пациентов с первичной плазмоцитомой верхних дыхательных путей в последующем развивалась диссеминированная миелома (у некоторых больных проходит 10 лет и более до проявления диссеминированной миеломной болезни) [2]. Некоторые авторы эти локальные формы заболевания считают фазами развития генерализованной миеломы.

Согласно различным источникам в мировой литературе на настоящий момент были описаны около 500 наблюдений этого заболевания [3]. Существует мнение, что характер патологического процесса зависит от локализации опухоли. Так, плазмоцитомы полости рта и носоглотки по своему клиническому течению в большинстве случаев являются злокачественными, а плазмоцитомы гортани и трахеи — доброкачественными. Существуют разногласия по поводу лечения данного заболевания. Одни авторы считают достаточным хирургическое вмешательство, другие отдают

предпочтение лучевому лечению, имеются сторонники лучевого воздействия и химиотерапии.

Значительно реже встречается солитарная экстрамедуллярная плазмоцитома другой локализации — в коже [4], в легких [5]. За последние 60 лет в литературе были описаны 24 наблюдения плазмоцитомы бронхолегочной локализации [6] (таблица). Возраст пациентов варьировался от 3 до 79 лет. Гистологический диагноз до операции был установлен у 5 из 24 пациентов на основании данных трансторакальной и эндобронхиальной биопсии. Только в 1 случае опухоль локализовалась в трахее, и была предпринята попытка эндоскопического удаления опухоли, которая была дополнена открытым вмешательством — локальным иссечением стенки трахеи. В остальных 23 наблюдениях опухоль имела различную бронхолегочную локализацию. Лечение, как правило, было оперативным и заключалось в удалении пораженной части органа. Кроме пневмон-, лоб- и билобэктомий были выполнены резекции (в 2 случаях — сегментарная, в 1 — атипичная), в 4 случаях применялась толь-

ко радиотерапия, в 3 — комбинированное лечение (хирургическое вмешательство сочеталось в 2 случаях с лучевой и в 1 — с химиотерапией). Генерализация процесса была выявлена у 5 больных.

Приводится наблюдение заболевания с локализацией опухоли в трахее.

Пациент Л. 1949 г.р., по профессии журналист, поступил в торакальное отделение 61-й ГКБ 10.01.95 с жалобами на сухой кашель, одышку и затруднение дыхания при физической нагрузке. Болен с июня 1994 г. В ноябре этого же года был госпитализирован в терапевтическое отделение 63-й ГКБ с диагнозом обструктивный бронхит. При диагностической фибробронхоскопии выявлена экзофитная подвижная опухоль, располагающаяся в нижней трети трахеи. Выполнена щипковая биопсия, при гистологическом исследовании поставлен диагноз — карциноид. Больной переведен в торакальное отделение 61-й ГКБ для оперативного лечения.

При поступлении — состояние удовлетворительное. В общем анализе крови обнаружено повышение СОЭ до 20 мм / ч. 11.01.95 выполнена трахеоскопия ригидным бронхоскопом под наркозом. В нижней части трахеи на расстоянии 2,3 см от бифуркации располагалась экзофитная округлая опухоль диаметром около 1,5 см на узком основании (рис. 1а). С помощью диатермической петли произведена ее электроэксцизия (рис. 1б). Опухоль захвачена кусачка-

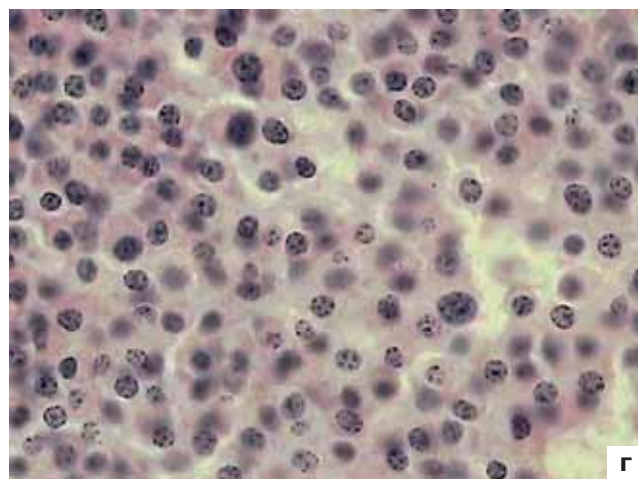
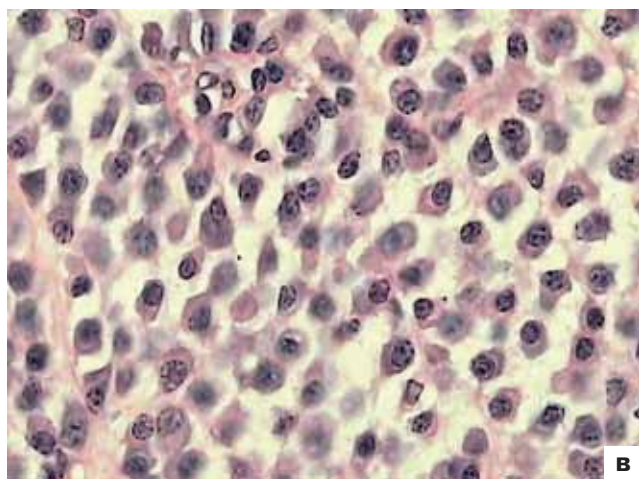
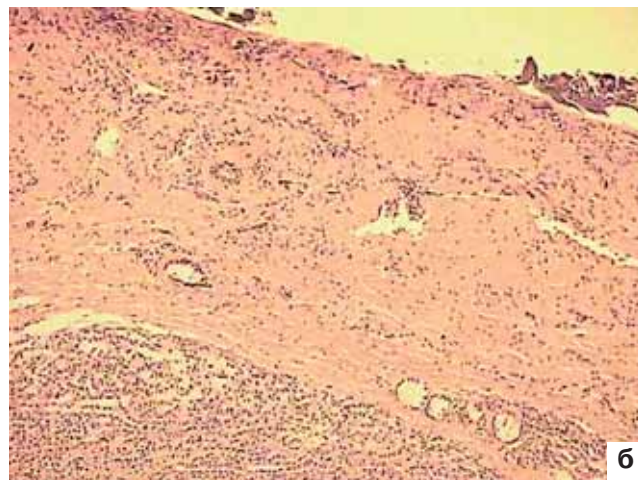
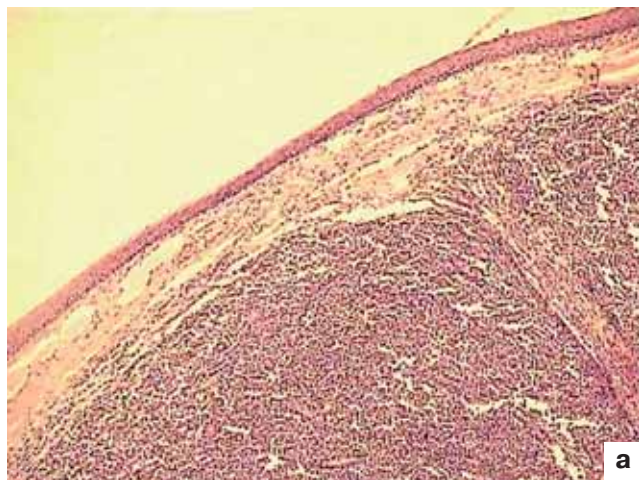


Рис. 2. Микрофотографии опухоли:

а) фиброзная капсула опухоли, покрытая респираторным эпителием с эпидермоидной метаплазией. Окрашена гематоксилином и эозином, $\times 200$; б) участок опухоли в месте электроэксцизии: видна зона коагуляционного некроза, окруженная фиброзной капсулой, т. е. опухоль удалена в пределах здоровых тканей. Окрашена гематоксилином и эозином, $\times 200$; в) плазматические клетки круглой или овальной формы с эксцентрически расположенными ядрами и резко базофильной цитоплазмой. Окрашена гематоксилином и эозином, $\times 900$; г) типичное для плазматических клеток строение ядра: радиальное расположение хроматина — "колесо со спицами". Окрашена гематоксилином и эозином, $\times 900$

ми и извлечена (рис. 1в). Основание опухоли (знак диаметра) 0,8 см дополнительно коагулировано излучением YAG-неодимового лазера (рис. 1г). 13.01.95 больной выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Макроскопически удаленная ткань представляла округлое опухолевидное образование размерами $1,8 \times 1,5 \times 1,5$ см, на разрезе — серо-розового цвета, мягкоэластической консистенции. При патогистологическом исследовании выявлена плазмоцитома с участками альвеолярного строения с фиброзной капсулой, покрытой респираторным эпителием с плоскоклеточной метаплазией (рис. 2а). Рост опухоли экзофитный, опухоль прорастает в стенку трахеи до уровня желез подслизистого слоя, которая удалена в пределах здоровых тканей (рис. 2б). Удаленная опухоль представлена плазматическими клетками округлой или овальной формы с характерно базофильной цитоплазмой. Ядра круглой или овальной формы расположены эксцентрично (рис. 2в). По периферии ядерной оболочки радиально располагаются грубые темные глыбки конденсированного хроматина, нередко имеющие треугольную форму и придающие ядру вид колеса со спицами или циферблата часов (рис. 2г). Диагноз гистоцитомы подтвержден ведущим научным сотрудником Онкологического научного центра РАМН Натальей Александровной Пробатовой и профессором кафедры патологической анатомии ММА им И.М.Сеченова — Евгенией Александровной Коган.

После операции у больного исчезли симптомы легочного заболевания, он чувствовал себя здоровым человеком, активно работал, жалоб не предъявлял.

В феврале 2004 г. при трахеобронхоскопии признаков местного рецидива опухоли не выявлено (рис. 1д), изменений в периферической крови не обнаружено, в анализе мочи белковые тела Бенс-Джонса не выявлены. Все клинические и биохимические показатели (включая белковые фракции) — в пределах нормы. На рентгенограммах легких изменений нет. При рентгенологическом исследовании костей черепа, кистей и стоп — патологических изменений не выявлено. Таким образом, при контрольном обследовании спустя 9 лет признаков местного рецидива опухоли и генерализации процесса не выявлено, что позволяет считать проведенное лечение радикальным. Больной находится под наблюдением клиники.

Солитарные плазмоцитомы эндобронхиальной локализации чрезвычайно редко встречаются в кли-

нической практике. Иногда врач в течение всего периода своей профессиональной деятельности может не встретиться с данной патологией. Единого подхода к лечению данного заболевания в настоящее время не существует. Одни авторы считают достаточным хирургическое вмешательство, другие отдают предпочтение лучевому лечению, много сторонников комбинированного лечения и химиотерапии. В доступной литературе нам не удалось найти описание наблюдения успешных эндоскопических вмешательств при эндобронхиальной локализации плазмоцитомы. Представленное нами наблюдение показывает возможность радикального удаления солитарных плазматом эндобронхиальной локализации при бронхоскопических вмешательствах.

Литература

1. Мокеева Р.А., Лемберг А.А., Новикова Э.З., Хохлова М.П. Миеломная болезнь. В кн.: Петровский Б.В. (ред.) БМЭ. 3-е изд. М.: Советская энциклопедия; 1981; т. 15: 149—154.
2. Rosai J., ed. Ackerman's surgical pathology. 8-th ed. St. Louis: Mosby-Year Book Inc.; 1996; vol. 1: chapt. 7, 303.
3. Ваккер А.В. Плазмоцитомы ЛОР-органов. Мед. новости 2001; 8: 68—70.
4. Разнатовский И.М., Аронсон В.Б., Мошколова И.А. и др. Солитарная первичная плазмоцитома кожи. Журн. дерматовенерол. и косметол. 1996; 1: 30—32.
5. Hasleton P.S., ed. Spencer's pathology of the lung. 6-th ed. New York: Mc-Graw-Hill; 1996; chapt. 29: 970; chapt. 33: 1123—1124.
6. Sherwitz P., Kruger I., Eidt S. Extramedullary plasmocytoma of the bronchial system. Chirurg 1997; 68 (8): 821—824.

Поступила 11.04.05
© Коллектив авторов, 2005
УДК 616.231-006.447-021.3



Белевский
Андрей Станиславович,
профессор кафедры
пульмонологии РГМУ,
национальный делегат
от России в ERS

Дорогие друзья!

Летом этого года состоялись перевыборы национальных делегатов в Европейское респираторное общество (ЕРО). Пульмонологическое сообщество нашей страны оказало мне большую честь, в связи с чем 21 сентября 2005 года началось действие моего мандата в качестве национального делегата от России в ЕРО. Хочу сразу сказать, что на последнем конгрессе ЕРО (позвольте в дальнейшем использовать аббревиатуру ERS — *European Respiratory Society*) в так называемой Национальной деревне (*European Village* — зона в конгресс-центре, где представлены национальные общества различных европейских стран) наша страна была достойно представлена благодаря усилиям профессора В.И. Трофимова и его команды из Санкт-Петербурга.

Что же означает членство в ERS для российского доктора?

На удивление много!

1. ERS — потрясающий источник информации по респираторной медицине. Если мы зайдём на сайт ERS (www.ersnet.org), то найдём массу интересных вещей. Во-первых, это различные публикации общества — "Европейский респираторный журнал", "Респираторное обозрение", журнал постоянного образования "Breath" ("Дыхание") и, наконец, газета ERS. Что это значит? Это значит — получить доступ к самой последней информации о научных исследованиях, самым свежим обзорам по респираторной медицине, самым актуальным статьям для повышения своего уровня в области пульмонологии и, наконец, самой свежей информации о жизни ERS. Кроме того, это возможность ознакомиться с уникальными монографиями по самым разным разделам пульмонологии, написанными лучшими европейскими специалистами.
2. На сайте ERS (www.ersnet.org) размещаются самые последние рекомендации и стандарты, клинические примеры и рентгенологические диагнозы, а также есть форум, на котором каждый из желающих может поделиться своими мыслями, клиническими случаями или задать вопрос эксперту.
3. Более того, ERS предлагает участие в различных школах: на 2006 год объявлены школы по раку легкого, функциональной диагностике, неинвазивной вентиляции и т. д. Думаете, невозможно попасть? Ошибаетесь.
4. В рамках ERS желающие могут пройти стажировки — краткосрочные, среднесрочные и длительные. Информацию о стажировках также можно найти на сайте, но если есть желание пройти стажировку в каком-либо другом центре — нет вопросов. Спишитесь, и, если и вы, и эксперт — члены ERS, то дорога открыта.
5. Вы говорите — школы и стажировки дороги? Верно. Однако, если вы член ERS, то вы имеете совершенно реальную возможность получить спонсорскую поддержку, которая может покрыть часть расходов или полностью все затраты — это зависит от многих причин, в том числе от ваших обоснований и настойчивости. Необходимо отправить электронное сообщение с обоснованием того, почему вы хотите получить тот

или иной грант, и есть очень большая вероятность, что вы этот грант получите. То же самое касается и участия в ежегодном конгрессе *ERS*. Однако там отдается предпочтение тем, чьи тезисы приняты для участия в конгрессе (кстати, следующий конгресс пройдет в Мюнхене в начале сентября 2006 года).

Все это возможно при двух условиях:

1. Если есть хоть небольшие познания в английском языке.
2. Если вы — член *ERS*.

Как стать членом ERS?

Очень просто. Надо заплатить членский взнос. Каков же он? Для России он следующий:

1. Если мы хотим получать журнал *ERS*, а также иметь доступ ко всем печатным источникам через Интернет, то надо заплатить 85 евро в год. Членство в *ERS* дает также право голосовать при выборах членов разных комитетов, национальных делегатов, а также право быть выбранными и иметь скидку, если мы едем на конгресс *ERS* и должны платить регистрационный взнос.
2. Если мы хотим получить только электронный доступ (то есть через Интернет), то мы платим 10 евро в год.
3. Если мы хотим быть полноправными членами *ERS*, то есть голосовать, получать все журналы, монографии, выбирать, быть избранными и выглядеть нормальными людьми в Европе, то это стоит 170 евро в год.

Как платить?

1. На ежегодном конгрессе Российского респираторного общества обычно работает стенд *ERS*, где можно сделать членский взнос. К сожалению,

эта возможность теперь наступит только в ноябре 2006 года в Санкт-Петербурге.

2. При посещении Конгресса *ERS* можно заплатить членский взнос там.
3. Самый простой способ — это распечатать с сайта www.ersnet.org бланк взноса для стран с годовым доходом менее 3 000 евро и заполнить его, следуя инструкции, изложенной на нем.

Самое главное — в графе *PAYMENT* указываем сумму взноса (Внимание! 1-я слева ячейка — за 3 года, 2-я — за 1 год). После этого, внизу 1-й страницы бланка, указываем номер кредитной карты и дату окончания ее действия (Внимание! Действуют карты Виза и Мастеркард / Еврокард. Не действуют карты с надписью "Электрон". Если карта рублевая, то снимается сумма, эквивалентная сумме в евро). После этого по факсу, указанному на бланке, отправляем бланк в Лозанну.

Через некоторое время, вне зависимости от вида оплаты, Вам пришлют членскую карту *ERS* с членским номером. И все. Путь открыт.

Будущее

- Мы пытаемся развить сеть региональных координаторов по связям с *ERS*. Таковые уже есть в Поволжье, на Урале. Вступать в члены *ERS* и платить текущие взносы можно будет через них. Они же будут координировать различные мероприятия от имени *ERS*. Координаторы других регионов появятся в ближайшем будущем.
- Скоро открывается Страница национального делегата *ERS* на сайте www.pulmonology.ru. Там будет все, включая региональных координаторов.

Пожалуйста, учите английский язык!

(и все остальные)

Ваш Андрей Белевский