



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

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Шестым номером журнала "Пульмонология" завершается публикация серии статей, посвященных отеку легких. В предыдущих номерах эта проблема рассматривалась с позиций патофизиологических механизмов возникновения, классификации и клинических форм отека легких. В этом номере освещаются лечебные программы. Особое внимание хочется обратить на дифференцированную диагностику таких форм, как кардиогенный и некардиогенный отек легких, что имеет принципиальное значение для терапии больных с этими формами патологии.

Фундаментальную работу представила группа ведущих отечественных специалистов в области вакцинологии, которых возглавили проф. *Семенов Борис Федорович* и акад. *Гинцбург Александр Львович*. Их обзор посвящен такому приоритетному направлению развития науки, как вакцинопрофилактика, ее современному состоянию и перспективам.

Я думаю, что читатели с большим интересом познакомятся с лекциями *С.Н.Авдеева* и *Н.Е.Чернеховской*.

Неинвазивная вентиляция легких является одной из актуальных тем, которая активно обсуждается во время годовичных конгрессов Европейского респираторного и Американского торакального обществ. Каждый год появляются новые данные в области показаний, методов применения неинвазивной вентиляции легких, совершенствуются системы ее проведения. Лекция доктора мед. наук *С.Н.Авдеева* содержит современную информацию о методах неинвазивной вентиляции легких у пациентов, течение болезни которых осложнилось развитием острой дыхательной недостаточности.

Проф. *Н.Е.Чернеховская* является отечественным лидером в области клинического применения бронхоскопии. В ее лекции рассматриваются новые подходы и возможности применения бронхоскопии как с лечебной, так и с диагностической целью.

Среди оригинальных исследований, опубликованных в данном номере журнала, хотелось бы отметить статью проф. *П.М.Котлярова*, одного из ведущих специалистов в области имидж-диагностики, в которой раскрываются новые подходы к применению лучевой диагностики при диффузных заболеваниях органов дыхания. Это весьма сложная и запутанная тема, требующая, как правило, проведения консилиумов с участием клиницистов, специалистов-морфологов и специалистов по имидж-диагностике.

Совместная работа группы ученых из Белоруссии и Германии — *О.А.Мелешкевич*, *П.Аренс* и *В.Герайн* — посвящена такому новому подходу, как исследование оксида азота в выдыхаемом воздухе в качестве маркера аллергического воспаления при проведении бронхиальных провокационных тестов.

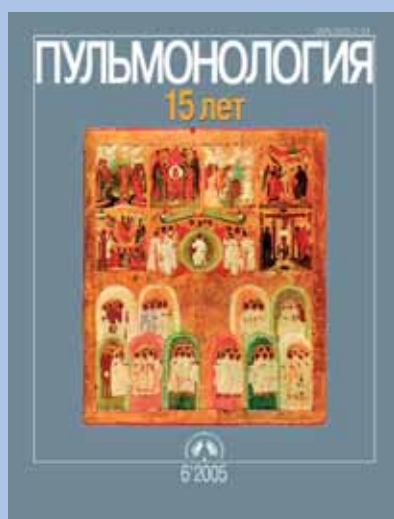
Хотелось бы также привлечь внимание к работе *Г.П.Поспеховой* и соавт., которая раскрывает малоизученную сторону функционирования дыхательной системы — регулирующую водно-электролитный обмен. На протяжении последних лет авторы активно исследуют развитие оксалоэза при некоторых формах легочной патологии.

Как всегда, в центре внимания — фармакотерапия ряда заболеваний, новые методы акустики, применяемые сегодня при исследовании дыхательных шумов, оригинальные исследования, проводимые в России.

Наконец, читателям, полагаю, будет интересно познакомиться с клиническим разбором, который проводит проф. *С.И.Овчаренко*, касаясь такой сложной темы, как тромбоз легочных сосудов и осложнения, возникающие при тромбоэмболии легочной артерии.

Главный редактор журнала "Пульмонология"

Чучалин А.Г.



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

На обложке "Шестоднев", XV в.

Сложная композиция этой иконы возникла под прямым воздействием "Шестоднева" Кирилла Философа, представляющего назидательные поучения на шесть дней недели. Верхнее левое клеймо с изображением сошествия во ад символизирует всю неделю, размещенный рядом "Собор архангелов" относится к понедельнику, следующие далее композиции связываются со вторником ("Крещение"), средой ("Благовещение"), четвергом ("Омовение ног"), пятницей ("Распятие") и субботой всех святых (десять закругленных сверху клейм с изображением блаженных, апостолов, преподобных, святителей, пророков, врачей-бездельников, преподобных жен, мучеников и мучениц). В центре дана фигура Еммануила во славе, окруженного Богоматерью, Иоанном Предтечей и собором архангелов. Эта дробная композиция, казалось бы не поддающаяся объединению, увязывается в единое целое с помощью красок, среди которых доминирует чистый белый цвет. В сочетании с кораллово-розовыми, бледно-фисташковыми и соломенно-желтыми тонами он проходит лейтмотивом через всю колористическую гамму, легкую и воздушную.

В. Н. Лазарев
(Московская школа иконописи. М.; 1980)

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

- Чучалин А.Г.
Отек легких: лечебные программы5

Приоритетные направления развития науки

- Воробьев А.А., Егорова Н.Б., Захарова Н.С., Курбатова Е.А., Семенов Б.Ф.,
Гинцбург А.Л., Народицкий Б.С., Семенова И.Б., Зверев В.В., Киселевский М.В.
Прогноз в области создания вакцин нового поколения для
вакцинопрофилактики и вакцинотерапии инфекционных
и неинфекционных болезней15

Лекции

- Авдеев С.Н.
Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности37

- Чернеховская Н.Е.
Новые технологии в бронхоскопии55

Оригинальные исследования

- Котляров П.М., Георгиади С.Г.
Новые технологии и прогресс лучевой диагностики диффузных
заболеваний легких61

- Мелешкевич О.А., Арнс П., Герайн В.
Диагностическая значимость оксида азота при проведении
бронхиальных провокационных тестов70

- Духанина И.В., Малявин А.Г., Александрова О.Ю., Духанина М.В.
Объективизация оценки качества труда и материального стимулирования
медицинского персонала в стационаре77

- Поспехова Г.П., Алешина Л.А., Воронина О.В., Вахарловский В.Г.,
Разренова Т.С.
Клеточные маркеры непрогрессиентности при респираторном оксалозе81

- Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Батын С.З., Чучалин А.Г.
Эффективность терапии Беродуалом Н с помощью малых спейсеров
при обострении обструктивных болезней легких86

- Визель А.А., Пронина Е.Ю., Визель И.Ю., Юнусова М.А.
Оценка влияния длительного приема фенспирида (Эреспала)
на клинико-функциональное состояние больных хронической
обструктивной болезнью легких92

- Пашкова Т.Л., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Науменко Ж.К., Неклюдова Г.В.,
Шварц Г.Я., Чучалин А.Г.
Клиническая эффективность и переносимость новой бесфреоновой
лекарственной формы тровентола при бронхиальной астме96

- Сухова Е.В., Сухов В.М., Корнев А.В.
Социальные последствия туберкулеза легких101

Обзоры

- Гусейнов А.А., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г.*
Акустический анализ дыхательных звуков: состояние вопроса105

Дискуссии

- Г.З.Пискунов*
Оториноларингология — основа профилактического
направления медицины113

Заметки из практики

- Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Забражнина И.Н., Королева И.М.,
Фоминых Е.В.*
Тромбоз легочных сосудов под маской пневмонии
с плевральным выпотом. Трудности диагностики119

Памяти ученого

- Щегольков А.М.*
Лев Михайлович Клячкин — выдающийся клиницист, ученый, педагог125

Новости ERS

-128

Contents

Editorial

- Chuchalin A.G.*
Pulmonary oedema: treatment programmes5

Priority directions of science development

- Vorobyev A.A., Egorova N.B., Zakharova N.S., Kurbatova E.A., Semenov B.F.,
Gintsburg A.L., Naroditsky B.S., Semenova I.B., Zverev V.V., Kiselevsky M.V.*
Prognosis of development of future vaccine generations for prevention
and therapy of infectious and non-infectious diseases15

Lectures

- Avdeev S.N.*
Non-invasive ventilation in acute respiratory failure37

- Chernekhovskaya N.E.*
New bronchoscopic technologies55

Original studies

- Kotlyarov P.M., Georgiadi S.G.*
New technologies and progress of imaging of diffuse interstitial lung diseases61

- Meliashkevich O.A., Ahrens P., Gerein V.*
Diagnostic value of exhaled nitric oxide and bronchial challenge tests70

- Dukhanina I.V., Malyavin A.G., Alexandrova O.Yu., Dukhanina M.V.*
Objective assessment of quality of work and material stimulation of medical
staff in a hospital77

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,
А.Л.Черняев, 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"

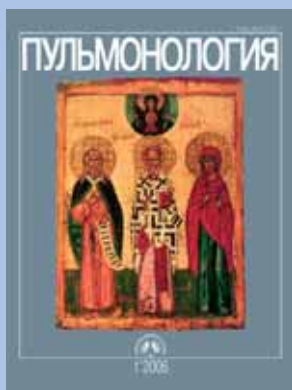
Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Ответственный редактор Т.В.Пархоменко

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

Подписано в печать 09.02.2006. Формат 60 x 90 1 / 8. Печать
офсет. Тираж 2 000 (1-й завод 1 – 1 100). Заказ № 80
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"
Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Лига-Принт"
© Пульмонология, 2005

<i>Pospekhova G.P., Aleshina L.A., Voronina O.V., Vakharlovsky, V.G. Razorenova T.S.</i> Cytological markers of non-progredient course of respiratory oxalosis	81
<i>Avdeev S.N., Nuralieva G.S., Batin S.Z., Chuchalin A.G.</i> Efficacy of therapy with Berodual N by means of small spacers in patients with acute exacerbations of obstructive pulmonary diseases	86
<i>Visel A.A., Pronina E. Yu., Visel I. Yu., Yunusova M.A.</i> Effect of long-term treatment with fenspiride (Erespal) on clinical and functional status of patients with chronic obstructive lung disease	92
<i>Pashkova T.L., Chikina S. Yu., Chernyak A.V., Naumenko Zh.K., Nekludova G.V., Shvarts G. Ya., Chuchalin A.G.</i> Clinical efficacy and tolerability of new non-freon aerosol of troventol in asthma	96
<i>Sukhova E.V., Sukhov V.M., Kornev A.V.</i> Social sequences of lung tuberculosis	101
Reviews	
<i>Guseinov A.A., Aisanov Z.R., Chuchalin A.G.</i> Acoustic analysis of respiratory sounds: state of art	105
Discussions	
<i>Piskunov G.Z.</i> Otorhinolaryngology as a basis of preventive medicine	113
Practical notes	
<i>Ovcharenko S.I., Litvinova I.V., Zavrazhina I.N., Koroleva I.M., Fominykh E.V.</i> Pulmonary vascular thrombosis masked by pneumonia with pleural effusion. Diagnostic problems	119
In memory of a scientist	
<i>Schegolkov A.M.</i> Lev M. Klyachkin as a prominent clinician, scientist, teacher	125
ERS news	128



Читайте в следующем номере:

Острая сердечная недостаточность. Практические рекомендации Европейского общества кардиологов
Чучалин А.Г. и соавт.

Тяжелая бронхиальная астма и гастроэзофагеальный рефлюкс
Плешко Р.И. и соавт.

Дискуссионные вопросы исследования биомеханики дыхания
Тетенев Ф.Ф.



А.Г. Чучалин

Отек легких: лечебные программы

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава

A.G. Chuchalin

Pulmonary oedema: treatment programmes

Отек легких, развившийся у больных с самой разнообразной патологией, требует проведения незамедлительных лечебных мероприятий, целью которых являются борьба с острой дыхательной недостаточностью и элиминация факторов, влияющих на процесс аккумуляции воды, электролитов и белков в экстраваскулярном пространстве легких. Рациональная терапия должна быть построена на точной диагностике и понимании тех патологических процессов, с которыми связано развитие отека легких. Стратегия профилактики отека легких обеспечивает более высокие показатели качества жизни больных.

Современные клинические рекомендации облегчают врачу выбор рациональной и эффективной терапии больного с одной из форм отека легких (алгоритм ведения больного с отеком легких — см. рисунок).

Основные принципы начальной терапии построены на том, чтобы уменьшить клинические проявления острой дыхательной недостаточности. Эта цель достигается адекватной респираторной поддержкой: назначается кислород или, в более тяжелых случаях, приступают к неинвазивной вентиляции легких. Если требуется проведение реанимационных мероприятий, то не исключается искусственная вентиляция

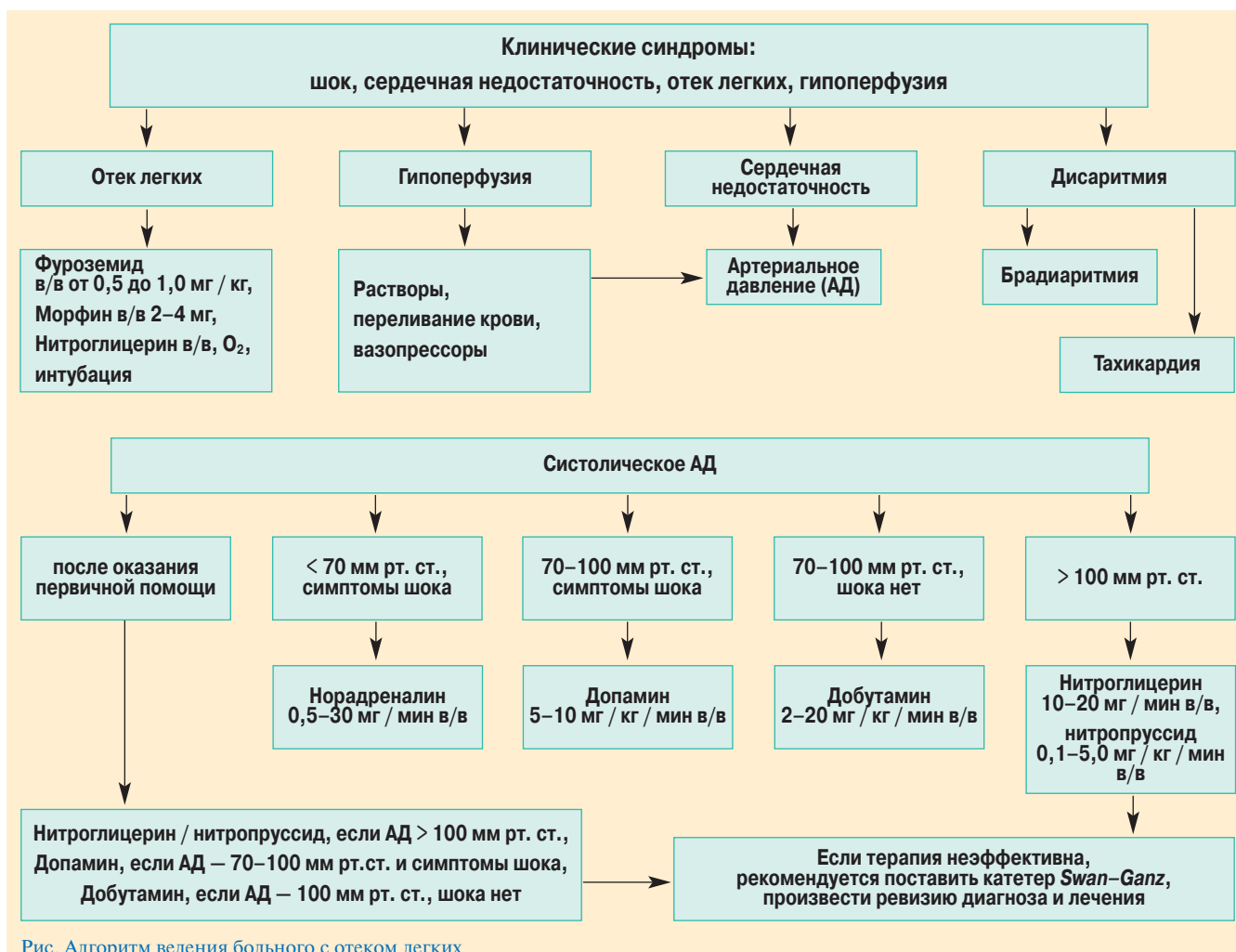


Рис. Алгоритм ведения больного с отеком легких

легких. Современные методы респираторной поддержки существенно повлияли на исход отека легких.

Большой опыт накоплен врачами по применению сульфата морфина в целях купирования отека легких. Препарат рекомендуется вводить внутривенно (в/в) медленно (в течение нескольких минут). Выполнять рекомендации необходимо строго, в противном случае могут проявиться нежелательные побочные реакции на введение морфина. К таким реакциям относится либерация гистамина, которая может вызвать бронхоспастическую реакцию и тем самым усугубить проявления дыхательной недостаточности. С гистамином связывают и увеличение сосудистой проницаемости, что в случае отека легких может так же отрицательно сказаться на выраженности дыхательной недостаточности. Поэтому очень важно при назначении морфина всегда вводить его медленно и обязательно визуально контролировать общее состояние больного. Соблюдая эти рекомендации, можно не опасаться угнетения активности дыхательного центра. Морфин является очень важным лекарственным средством, особенно при лечении кардиогенного отека легких (КОЛ). Его центральный механизм действия приводит к выраженному седативному эффекту, с ним связывают также вазодилатацию. Он не угнетает контрактильную функцию миокарда, при его назначении существенно снижается давление в микрососудах легких, что оказывает положительное влияние на центральную гемодинамику. Гипотензивное действие морфина проявится только тогда, когда назначаются дозы > 10 мг или когда объем циркулирующей крови снижен и требуется восполнение венозного объема крови. В тех клинических ситуациях, когда по разным причинам невозможно назначить лекарственные средства, прибегают к рекомендациям, которыми пользовались врачи во все времена. Имеются в виду возвышенное положение больного в постели и наложение жгутов на его конечности. Эти приемы немедикаментозного лечения позволяют уменьшить венозный приток крови к правым отделам сердца. Больного укладывают в постели в положении полусидя, что дает возможность венозной крови задерживаться в нижних конечностях, т. е. больному придается положение ортопноэ. Больного следует освободить от одежды, и обеспечить достаточный приток свежего воздуха в помещение, где он находится. Спокойная обстановка и уверенные действия врача часто оказывают существенную помощь в лечении больного с отеком легких. На верхние и нижние конечности рекомендуется наложить манжеты или жгуты, которые рекомендуется распускать каждые 15 мин. Общая продолжительность этих мероприятий не должна превышать 45 мин. Наконец, опыт врачей прошлого показал достаточную эффективность кровопусканий. Объем крови, который может быть удален из вен, не должен превышать 500 мл. Однако если у больного с отеком легких отмечается гипотония, то кровопусканий рекомендуется избе-

гать. Ингаляции кислорода необходимо производить через маску, которая плотно прилегает к лицу. Повышенное давление в дыхательных путях играет важную роль в снижении внутрисосудистого давления в легких, что имеет патогенетическое значение в разрешении отека легких. При проведении респираторной поддержки рекомендуется мониторировать эффективность этих лечебных мероприятий по параметрам кислорода. При оказании неотложных мероприятий лечение начинают с ингаляции кислорода. Обычно используется 60%-ный кислород от 2 до 4 л / мин. В течение ближайших 10–15 мин необходимо оценить эффективность проводимой ингаляции кислорода. Повышение сатурации кислорода на 2–3 % рассценивается как эффективный ответ на ингаляцию кислородом. Необходимо стремиться к сатурации O_2 , которая должна приблизиться к 95 %. Рекомендуется избегать назначения чистого кислорода, т. к. он может проявить свои токсические свойства. Однако при тяжелых реанимационных ситуациях порой приходится ингалировать 100%-ный кислород.

После оказания неотложной первой помощи больному назначается комплексная терапия, которая включает в себя вазодилататоры, диуретики, лекарственные средства с инотропным действием. Основная цель комплексной терапии — снизить гидростатическое давление в легочных капиллярах и тем самым уменьшить количество жидкости, которая фильтруется в экстравазальное легочное пространство. Решив данную задачу, можно ожидать улучшения транспорта кислорода. Большая дискуссия и по сегодняшний день идет о целесообразности постановки плавающего катетера в легочную артерию. Это продиктовано сообщениями, что смертность в группе больных, у которых был использован плавающий катетер, выше, чем у тех, у которых он не использовался. В последних клинических рекомендациях Американского общества анестезиологов эти данные поставлены под сомнение. Очевидно, что врач и персонал должны быть хорошо обучены технике постановки катетера и соблюдать требования по уходу за ним. (В литературе содержатся сведения об индуцированном катетером сепсисе.) Особенно важно воспользоваться этим методом у тяжело больных, у которых природа отека легких не установлена; требуется более тщательный подбор лекарственных средств для лечения респираторного дистресса, шока, полиорганной недостаточности. Оценка центральной гемодинамики также позволяет выбрать оптимальные режимы вентиляционного пособия. Таким образом, постановка катетера *Swan—Ganz* позволяет решить многие вопросы диагностики и дать более полную оценку эффективности проводимого лечения.

Назначение вазодилаторов имеет патогенетическое значение, т. к. они могут оказывать влияние на острое повышение давления в микрососудах легких. Эффект наступает в течение нескольких минут; дилатация вен приводит к увеличению емкости сосу-

дов, и кровь распределяется по периферии. Конечной целью влияния вазодилаторов является снижение количества крови, которое фильтруется через капилляры легких. Ударный и минутный сердечный объемы возрастают за счет эффекта дилатации артерий, таким образом, работа сердца становится энергетически более эффективной. В лечении отека легких применяют один из 3 классов вазодилаторов: венодилатор (например, нитраты), дилаторы артериол (например, фентоламин, гидралазин) и дилаторы смешанного действия (например, нитропруссид).

Нитропруссид натрия обладает прямым действием дилатации гладких мышц артериол и вен, что приводит к снижению резистентности сосудов и поэтому увеличивает минутный объем посредством снижения постнагрузки; он также снижает сопротивление току крови в аорте и левом желудочке. Назначение нитропруссида натрия достаточно быстро приводит к положительному эффекту, купируя отек легких. Однако необходимо строго титровать и индивидуально подбирать эффективную дозу нитропруссида натрия, в противном случае может развиваться гипотония, которая окажет негативное влияние на процесс разрешения отека легких. Индивидуальное дозирование нитропруссида натрия достигается мониторингом артериального давления. Длительное введение нитропруссида натрия может привести к другому нежелательному эффекту: может развиваться интоксикация цианидом или тиоционатом. Период полувыведения тиоционата колеблется от 3 до 7 сут., в то время как у нитропруссида натрия он существенно короче — 10 мин. Рекомендуется определять в крови концентрацию цианида и тиоционата, если терапия нитропруссидом натрия проводится в течение нескольких дней. Механизм интоксикации связан с высвобождением цианида из эритроцитов при их реакции с нитропруссидом натрия. Этим метаболическим расстройством предшествует развитие метаболического ацидоза. Гипоксемия может нарастать при назначении вазодилаторов, что обусловлено эффектом вазодилатации, при котором перфузия крови увеличивается в легких через те ее участки, которые не вентилируются. Другой механизм, с которым связывают увеличение гипоксемии, обусловлен образованием метгемоглобина, который образуется в ответ на введение нитроглицерина или нитропруссида натрия.

Стартовая доза нитропруссида натрия обычно составляет 10 мг / мин, препарат вводится в/в. Доза удваивается каждые 3–5 мин до тех пор, пока не удастся достичь желаемого эффекта. При этом систолическое артериальное давление не должно быть ниже 90, а диастолическое — ниже 60 мм рт. ст. У большинства больных эффективной дозой является 50–100 мг / мин.

Нитроглицерин и другие нитраты также обладают прямым действием на гладкие мышцы вен, что отличает эту группу лекарственных средств от нитропруссида натрия. Внутривенное введение нитрог-

лицерина особенно показано больным с инфарктом миокарда или же застойной сердечной недостаточностью, у которых развился отек легких. Нитроглицерин вызывает эффект дилатации коллатеральных сосудов сердца, тем самым уменьшает гипоксемию миокарда. При пограничной артериальной гипертензии с нитроглицерином связывают и его гипотензивное действие. Гипотензивный эффект средних и высоких доз нитроглицерина имеет разные механизмы. Так, при средних дозах снижение системного артериального давления происходит преимущественно за счет возросшего количества крови, которая заполняет венозные сосуды, — эффекта дилатации вен. Высокие дозы нитроглицерина оказывают уже гипотензивный эффект за счет релаксации мышц артериол. При назначении высоких доз нитроглицерина необходимым условием является строгий контроль над систолическим и диастолическим артериальным давлением. Внутривенная инфузия нитроглицерина начинается с дозы от 10 до 15 мг / мин с последующим ее увеличением на 5–10 мг каждые 5 мин. Контролем служат показатели артериального давления, и если оно снизилось на 20 % от исходного уровня, то считается, что эффект снижения давления в легочных капиллярах достигнут. Больных часто начинает беспокоить головная боль, порой она носит нестерпимый характер, и они вынуждены принимать анальгезирующие лекарственные препараты. Если отек легких протекает на фоне ангинозного статуса, то он под действием нитроглицерина часто купируется. Появление тахикардии при инфузионной терапии свидетельствует о снижении сердечного выброса. В этом плане более предпочтительно назначать нитропруссид натрия.

Изосорбид динитрат также является одним из препаратов группы вазодилаторов, которые применяют при лечении отека легких. Считается, что назначение высоких доз изосорбида динитрата в/в вместе с маленькими дозами фуросемида является оптимальной схемой ведения больных с КОЛ. Действие лекарственного средства начинается быстро, и пик приходится на 5–ю мин от начала его введения. Период его выведения очень быстрый, поэтому эффект продолжается не более 30 мин. Изосорбид начинают вводить в/в с 3 мг болюсно и повторяют каждые 5 мин. Эффективной дозой изосорбида считается та, при которой выросла сатурация, снизилось артериальное давление на 30 % от исходного уровня, но систолическое давление не опустилось ниже 90 мм рт. ст.

Если состояние больного позволяет избежать внутривенного введения препаратов группы нитроглицерина, то могут быть применены другие лекарственные формы: трансдермальная мазь нитроглицерина или изосорбид (от 20 до 100 мг) *per os*. Вазодилатационный эффект при приеме изосорбида продолжается более 3 ч, поэтому, если больной с отеком легких не является критически тяжелобольным человеком, прием внутрь является адекватной схе-

мой лечения. Однако при системном приеме препаратов группы нитроглицерина трудно титровать эффективную дозу, в этом плане внутривенный способ введения имеет существенное преимущество. Тolerантность к препаратам группы нитроглицерина развивается достаточно быстро, но после короткого периода эффективность к их действию восстанавливается вновь.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента имеют ограниченное применение при лечении отека легких. В литературе опубликованы данные по применению каптоприла и эналаприла у больных отеком легких. Однако рандомизированных исследований не проведено, поэтому рекомендации к их применению не сформировались до конца. Теоретическим обоснованием к их применению является их способность снижать давление в легочных капиллярах, т. е. оказывать влияние на гидростатическое давление.

Традиционно больным с отеком легких назначают диуретики. Они оказывают положительное влияние на процесс разрешения отека легких. Диуретики могут вызывать быстрый эффект, т. к. влияют на венозное кровообращение и снижают перфузию микрососудов легких. Однако принципиальный механизм их фармакологической активности состоит в экскреции почками хлористого натрия и воды. С увеличением диуреза понижается конечное диастолическое давление в полости левого желудочка, что в свою очередь ведет к снижению гидростатического давления в легочных капиллярах. Таким образом, диуретики обладают многими фармакологическими свойствами (прямое дилатирующее действие на легочные сосуды, повышение диуреза), что позволяет снизить гидростатическое давление и уровень фильтрации легочных микрососудов. Из всех существующих диуретических лекарственных средств предпочтение отдается фуросемиду, местом действия которого является клубочки нефрона (клубочковые диуретики). Фуросемид в дозе 20–40 мг водится в/в медленно. Другой схемой его назначения является начальная доза 80 мг и в последующем — капельное введение препарата в дозе 10–20 мг в течение каждого часа. Если в течение часа при мониторингировании диуреза ответа на введенный препарат нет, то рекомендуется повторить дозу 80 мг. Другие клубочковые диуретики (буметандин, торсемид, этакриновая кислота) также могут быть использованы в лечении больных с отеком легких. Однако с этими лекарственными средствами связан целый ряд нежелательных эффектов. С повышением диуреза возрастает потеря калия и в больших количествах хлора, что может индуцировать сердечные аритмии. Поэтому при использовании этого класса диуретиков рекомендуется прибегать к заместительной терапии препаратами, содержащими соли калия. Определенные преимущества имеют спиролактоны, которые способны задерживать калий, а также оказывать влияние на гидростатическое давление легочных сосудов. Однако

эффект их действия требует времени. Так, фармакологическая активность спиролактонов наступает спустя час после их назначения. Следует указать, что при выраженной гипотензии (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.) или при развитии шока назначение диуретиков не оказывает столь выраженного эффекта. Это обусловлено низкой перфузией потока крови через почки. Диуретические препараты тоже могут быть неэффективны у больных с сопутствующими заболеваниями почек. У этой категории больных можно добиться эффекта в разрешении отека легких, применив экстракорпоральные методы лечения. Наибольший эффект достигнут при применении гемофильтрации.

При отеке легких применяют и препараты, обладающие инотропным эффектом. Целью их назначения является улучшение сердечного выброса и борьба с гипотонией, которые осложняют течение отека легких. Лекарственные средства с инотропным действием особенно эффективны в решении таких клинических проблем, как контроль артериального давления, острой сердечной недостаточности, при проведении механической вентиляции легких, когда особо необходимо уменьшить приток крови к легким. Катехоламины часто назначают в современной клинической практике при острых неотложных ситуациях. Фармакологическая активность этой группы препаратов связана с их биологической ролью оказывать влияние на функциональную активность α - и β -адренергических рецепторов: стимуляция деятельности α -адренергических рецепторов приводит к эффекту вазоконстрикции периферических сосудов, в то время как стимуляция деятельности β -адренергических рецепторов сопровождается эффектами вазодилатации. Относительно неселективные агонисты, к которым относится норадrenalин (норэпинефрин), увеличивают контрактильную способность миокарда, но другим их фармакологическим действием является повышение внутрисосудистого сопротивления, а также возрастает потребность миокарда в кислороде. Селективный β -агонист изопроterenол оказывает влияние на минутный объем сердца в большой степени, чем этот эффект наблюдается при назначении норадrenalина; он также снижает давление в легочных капиллярах. Однако его вазодилатирующий эффект может приводить к снижению артериального давления и увеличению числа сердечных сокращений. Эти фармакологические свойства изопроterenола могут приводить к усугублению ишемии миокарда. В современной клинической практике для достижения инотропного эффекта чаще прибегают к назначению допамина (непосредственного метаболического предшественника эндогенного синтеза норадrenalина) и синтетического катехоламина — добутамина.

Низкие дозы допамина увеличивают контрактильную способность миокарда, повышается минутный объем сердца, при этом не возрастает потребность миокарда в кислороде, не нарастает число

сердечных сокращений; он также снижает общее сосудистое сопротивление и улучшает кровообращение в почках. Необходимо отметить, что допамин обладает прямым действием через допаминовые рецепторы, улучшая кровоток в почках. Таким образом, при его назначении можно ожидать увеличения диуреза и экскреции натрия. Эти свойства допамина особенно важно учитывать при лечении больного с отеком легкого и гипотонией. Конечное диастолическое давление в полости левого желудочка, как правило, остается неизменным, в то время как давление в микрососудах малого круга кровообращения может возрасти и увеличить количество жидкости, которая фильтруется, поступая в экстравазальные части легких. Перераспределение жидкости во время введения допамина может привести к ее депонированию в легких, в данном случае это нежелательные эффекты допамина. У той категории больных, у которых отек легких сочетается с низкими цифрами артериального давления, комбинированная терапия допамина и нитроглицерина способна удачно дополнить друг друга и нивелировать нежелательные эффекты каждого из них в отдельности. Так, нитроглицерин снизит давление в малом круге кровообращения, в то время как при введении допамина произойдет повышение системного артериального давления. В сочетании допамин и нитропруссид натрия, так же как и в вышеописанной комбинированной терапии, удачно дополняют друг друга в лечении больных с гипотонией и отеком легких. С повышением дозы допамина нарастают его эффекты стимуляции α -адренергических рецепторов. Это связано с тем, что нервные окончания симпатической нервной системы начинают больше выделять норадреналина. Высокие дозы допамина приводят к развитию тахикардии, аритмии, что может усугубить состояние больных и проявиться рецидивом отека легких. Допамин назначают в/в, стартовая доза составляет 2–5 мг / кг / мин. Доза титруется до достижения терапевтического эффекта. Однако следует подчеркнуть, что доза > 10–15 мг / кг / мин обычно приводит к нежелательным выраженным эффектам стимуляции α -адренергических рецепторов, т. е. может быть выражена вазоконстрикторная реакция артериол, и в ряде случаев настолько, что приводит к дигитальным некротическим реакциям. Рекомендуются вводить допамин через широкий катетер, чтобы избежать локальных спастических реакций сосудов и возможного местного некроза тканей. Добутамин отличается от допамина тем, что не вызывает системных спастических реакций сосудов. Он вызывает умеренный инотропный эффект и не очень выраженный вазодилатационный. При введении добутамина увеличивается минутный объем, т. к. он обладает прямым инотропным эффектом на сердечную мышцу, а также под его действием снижается системное периферическое сопротивление сосудов. Конечное диастолическое давление снижается, что способствует уменьшению количества жидкости,

которая фильтруется через микрососуды легких. Добутамин может увеличить клиренс жидкости, которая депонировалась при альвеолярной фазе отека легких. Почечный кровоток повышается, хотя прямого действия на допаминергические рецепторы у добутамина нет. Это фармакологическое действие добутамина опосредуется через повышение сократительной функции миокарда. Добутамин особенно эффективен при лечении отека легких, который протекает на фоне выраженной сердечной недостаточности, наступившей при падении сократительной деятельности миокарда. Стартовая доза добутамина составляет 2–3 мг / кг / мин и увеличивается каждые 10–30 мин до достижения терапевтического эффекта. Необходимо указать, что порой эффект действия добутамина может наступить через 10 мин от начала его инфузионного введения. Терапевтическая доза колеблется от 5 до 15 мг / кг / мин; побочные эффекты начинают себя проявлять, когда доза превысит 15 мг / кг / мин. Наиболее частыми побочными реакциями являются тахикардия, аритмия. Обеспечение миокарда кислородом снижается, что проявляется в ишемии миокарда. Подчеркивается, что оптимальным условием для эффективного назначения добутамина является повышение давления в левом желудочке до 18–20 мм рт. ст. или выше. Препарат следует назначать с большой осторожностью больным с мерцательной аритмией, т. к. он способствует ускорению проведения импульсов через атриовентрикулярный узел, что может привести к желудочковой тахикардии. В такой клинической ситуации предпочтительнее назначать дигиталис, учитывая его инотропный эффект.

Отек легких относится к числу жизнеугрожающих осложнений большой группы заболеваний, и больные нуждаются в проведении незамедлительных терапевтических мероприятий. Выше были обсуждены основные методы лечения и ведение больных преимущественно с кардиогенной формой отека легких. Стратегия лечения этой группы больных основана на более углубленном знании основной болезни, течение которой осложнилось развитием отека легких. В процессе проведения основных лечебных действий необходимо постоянно оценивать их эффективность и возможное развитие нежелательных реакций на проводимую медикаментозную терапию и респираторную поддержку. Терапия строится исходя из основных патофизиологических процессов, которые обуславливают развитие отека легких. Как при клинической классификации, так и при анализе патофизиологических механизмов выделены 2 принципиальные формы отека легких. Отек, в одном случае, развивается вследствие повышенного гидростатического давления в сосудах малого круга кровообращения, в другом — из-за повышенной проницаемости альвеолярных капилляров.

При КОЛ целью лечения является снижение гидростатического давления в микрососудах легких, но этого следует достичь, не ухудшая работу сердца. Ча-

ще всего эта форма отека легких протекает на фоне ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, клапанного поражения сердца, нарушений ритма сердца. Поэтому стратегически решить проблему отека легких можно лишь тогда, когда удастся повысить контрактильную функцию миокарда, снизить уровень систолической и диастолической дисфункций левого желудочка, нормализовать показатели артериального давления, уменьшить приток крови к правым отделам сердца. Эффективная работа миокарда оказывает прямое действие на процесс разрешения отека легких. С патофизиологической позиции, проводимое медикаментозное лечение должно привести к снижению давления заклинивания, которое должно быть < 20 мм рт. ст. Однако необходимо учитывать те клинические варианты отека легких, которые протекают на фоне обострения хронической сердечной недостаточности. У этой категории больных развиваются компенсаторные механизмы, и их гемодинамические параметры несколько отличаются от тех, которые бывают при острых формах отека легких. Так, положительный ответ на проводимое лечение у больных с хронической сердечной недостаточностью и отеком легких купируется при более высоких, по сравнению с физиологической нормой, показателях давления заклинивания. Более тяжелые больные с респираторным дистрессом требуют проведения механической вентиляции, которая в свою очередь оказывает существенное влияние на гемодинамические параметры кровообращения как по малому, так и по большому кругу. Меняется чувствительность к лекарственным средствам, назначенным больным с отеком легких.

В последние годы активно исследуется роль натрийуретического пептида (тип В, Несиритид) как диагностического теста застойной сердечной недостаточности, так и лекарственного средства. В данном случае он применялся для лечения кардиогенного отека легких. Несмотря на то, что больные с этой формой отека легких недостаточно эффективно отвечали на эндогенный пептид, при внутривенном введении он оказывал значительный эффект в купировании основных проявлений отека легких: уменьшались одышка, общая слабость, повышался диурез. Механизм действия несиритида состоит в его способности взаимодействовать с рецептором гуанинмонофосфата гладких мышц сосудов и эндотелиальных клеток. Этот процесс приводит к внутриклеточному увеличению концентрации гуанинмонофосфата, и через этот механизм реализуется эффект релаксации гладких мышц сосудов. Несиритид оказывает заметное влияние на уровень давления заклинивания, установлена строго зависящая корреляция давления от дозы лекарственного средства. Противопоказанием к назначению несиритида является гипотония и шок, которые часто встречаются при КОЛ. Проведены достаточно большое количество клинических испытаний, однако окончательных клинических реко-

мендаций сформировать до конца не удалось. Препарат имеет ограниченное применение при гипотонии и кардиогенном шоке. Показанием к его назначению являются противопоказания к введению симпатомиметических лекарственных препаратов (норадреналина, допамина, добутамина), особенно в группе больных с мерцательной аритмией, тахикардией. Прямым показанием к назначению несиритида являются больные, у которых снижен ответ на вводимые диуретики. В настоящее время проводятся клинические исследования по сочетанному назначению несиритида и катехоламинов, диуретиков, вазодилаторов. Он вводится болюсно в/в в дозе $2 \text{ мкг} / \text{кг} / \text{мин}$, а в последующем — инфузионно в дозе $0,01 \text{ мкг} / \text{кг} / \text{мин}$. Доза может повторяться каждые 3 ч, однако если произошло снижение исходного систолического давления на 30 %, то введение препарата следует приостановить. Меры предосторожности: не назначать больным с КОЛ, если систолическое давление исходно < 100 мм рт. ст.

Таким образом, тактика лечения кардиогенного отека легких основана, с одной стороны, на строгих патофизиологических параметрах, с другой — остается областью, в которой необходимо овладевать искусством ведения этой тяжелой категории больных. Так, основной целью лечения при данной форме отека легких с патофизиологических позиций является снижение гидростатического давления в легочных капиллярах. Маркерами этого процесса будет повышение показателей сатурации кислорода, ударного и минутного объема сердца и т. д. С клинических позиций, позитивные сдвиги в лечении отека легких оцениваются по уменьшению интенсивности цианоза, одышки, тахикардии, нормализации артериального давления, уменьшению участков легких, где выслушиваются влажные хрипы. Патофизиологические и фармакологические данные позволяют выбрать патогенетическую терапию. Стратегия этой терапии включает наркотические лекарственные средства, вазодилаторы, диуретики, лекарственные средства с инотропным действием и некоторые другие медикаментозные препараты. Перед клиницистом стоит предельно сложная задача: индивидуальное титрование дозы лекарственных средств, указанных групп, их взаимодействие, оценка эффективности. Основная цель, которой должен достичь врач в максимально короткий период времени, — купировать отек легких, который реально угрожает жизни больного человека.

Стратегия лечения больных с отеком легких, у которых он развился вследствие повышенной проницаемости сосудов малого круга кровообращения, отличается от КОЛ. При этой форме отека легких развивается повышенная проницаемость эндотелиальных клеток, снижается барьерная функция альвеолитов, в то время как гидростатическое давление находится в пределах физиологической нормы или несколько понижено. В этом принципиальное отличие патофизиологических механизмов 2 форм отека

легких. Изменение проницаемости сосудов возникает вследствие острого повреждения легочной ткани. Этот процесс остается мало изученным. Национальный институт здоровья США индуцировал проведение исследований по изучению механизмов острого повреждения легких и разработку современных программ лечения этой тяжелой группы больных.

Основными целями лечения являются:

1. Минимизация аккумуляции отека (что может быть достигнуто за счет снижения объема циркулирующей крови), контроль гидростатического давления.
2. Активный поиск инфекционного процесса и адекватное лечение.
3. Поддерживающая терапия: ингаляция кислорода, длительная вентиляционная поддержка с минимальным повреждением легочной ткани, контроль артериального давления и ударного объема сердечного выброса.
4. В процессе лечения необходимо избегать гипотонии, перегрузки объема циркулирующей крови, токсического действия кислорода, госпитальной инфекции.

Причину, которая привела к развитию острого повреждения легких и некардиогенному отеку легких (НОЛ), часто бывает трудно установить. В клинических случаях, когда причина развития отека остается неясной, рекомендуется более тщательно проанализировать роль острого инфекционного заболевания. Роль сепсиса сегодня является общепризнанной. Входными воротами сепсиса могут оказаться острые инфекционные заболевания органов грудной клетки, брюшной полости, урогенитальной сферы, возможна и другая локализация. Практические рекомендации по ведению больных с острым повреждением легких включают в себя эмпирическое назначение антибиотиков. Особенно важно назначить антибиотики у тех больных, у которых причина развития острого респираторного дистресса остается неустановленной. Наиболее частыми возбудителями сепсиса могут выступать стафилококки, синегнойная палочка и другие возбудители. Поэтому, приступая к назначению антибиотиков, придерживаются рекомендаций по ведению больных с госпитальной инфекцией, т. е. назначают фторхинолоны, цефалоспорины 3-й и 4-й генерации. Одним из грозных осложнений, возникающих у больных с НОЛ, является развитие гипотонии и шока. Гемодинамические параметры нестабильны, снижается сатурация кислорода, нарастают признаки дыхательной недостаточности — все эти изменения требуют проведения по жизненным показаниям искусственной вентиляции легких. Эта область интенсивной терапии в последние годы явилась специальным объектом проведения мультицентровых исследований. К проведению этих исследований и составлению исследовательских протоколов побудили такие нежелательные эффекты искусственной вентиляции легких, как баротравма, токсическое действие чистого кислоро-

да, вентиляционные пневмонии. В настоящее время выработаны рекомендации длительной протективной вентиляционной поддержки, принципы которой изложены в клинических рекомендациях Американского торакального общества. Параметры вентиляции легких строятся по ассистирующему вентиляторному объему, минутному легочному объему, частоте вентиляций, которая определяется параметрами рН, соотношению инспирации к экспирации, напряжению кислорода в артериальной крови и сатурации кислорода, которую необходимо удерживать на уровне 95 %, режим РЕЕР выбирается в зависимости от показателя FiO_2 .

Борьба с гипотонией является одним из важных разделов лечебной программы больных с некардиогенным шоком. Приведем несколько параметров, которые влияют на выбор методов лечения. При уровне гемоглобина $< 9-7 \text{ г / дл}$ необходимо произвести переливание отмытых эритроцитов, которые так же восполняют объем циркулирующей крови. Обычно при низких показателях давления заклинивания (10 мм рт. ст. и ниже) прибегают к восполнению циркулирующего объема кристаллоидами. В тех клинических ситуациях, когда гипотензия не разрешилась после введения в/в растворов, всегда возникает вопрос о необходимости назначения вазопрессоров. У больных с септическим шоком предпочтение следует отдать норадреналину и допамину из-за выраженного вазодилатационного эффекта у больных с сепсисом. В другом случае, когда ригидность сосудов стала повышаться, предпочтение следует отдать ведению добутамина. Необходимо подчеркнуть, что гемодинамические параметры у больных с НОЛ могут быть разными. Так, если респираторный дистресс протекает на фоне сниженного давления заклинивания, то необходимо прибегать к лечебным методам, которые способны его повысить. В другой клинической ситуации, которая сближает данную форму отека легких с кардиогенной, при которой регистрируется повышение давления заклинивания, необходимо назначать вазодилататоры, диуретики и инотропные лекарственные средства.

Таким образом, при некардиогенном отеке легких вентиляционные параметры, гемодинамика малого круга кровообращения и системного кровообращения характеризуются большим разнообразием, что и диктует разные методы лечения. Однако основными принципами лечения этой категории больных являются борьба с возможным инфекционным заболеванием (как приобретенным, так и нозокомиальным), адекватная щадящая вентиляционная поддержка, борьба с гипотонией и улучшение работы миокарда.

Специфическая медикаментозная терапия включает в себя достаточно большой и разнообразный по механизму своего действия список лекарственных препаратов. Это — кортикостероиды, ибупрофен, оксид азота, простагландины E_1 , липосомальные простагландины класса E_1 , сурфактант, антиоксиданты, антитела против тумор-некротического фак-

тора- α , антагонисты тромбоцит-активирующего фактора, антагонисты рецепторов IL-1, кетоконазол, пентоксиллин, ацетил цистеин и некоторые другие, проходящие в настоящее время клинические испытания. Такой обширный список лекарственных средств и поиск новых свидетельствуют о том, что сохраняется недостаточное знание патологических механизмов острого повреждения легких.

Применение кортикостероидов в лечении больных с острым повреждением легких и клиническим проявлением респираторного дистресса имеют длительную историю. Однако и по сегодняшний день ведется дискуссия об эффективности и безопасности терапии кортикостероидами у больных этой группы. Основным аргументом, сдерживающим включение кортикостероидов в клинические рекомендации по лечению больных с НОЛ, является роль инфекционных заболеваний и сепсиса, как наиболее частой причины его развития. В данном случае имеется в виду вероятность эскалации инфекционного воспалительного процесса, который может наступить под воздействием терапии кортикостероидами. Было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование высоких доз метилпреднизолона, которое не выявило качественного влияния на исход больных с острым повреждением легких. Однако в практической деятельности врачи всегда назначают кортикостероиды, исходя при этом из их потенциальных свойств стабилизировать гемодинамику, усиливать действие лекарственных средств с инотропным и диуретическим эффектами действия. Практическими рекомендациями остается их назначение при остром респираторном дистресс-синдроме в умеренных дозах. Следует подчеркнуть, что кортикостероиды не относятся к базисной терапии при этой форме патологии у человека, в отличие от таких заболеваний, какими являются бронхиальная астма, ревматоидный полиартрит и др.

Включение в схему лечения больных с острым повреждением легких сурфактанта основано на его патогенетической роли в формировании альвеолярной фазы отека легких. Функции сурфактанта многообразны, в последние годы подчеркивается его роль как иммунномодулятора. Однако его основная функция — обеспечить диффузию газов: кислорода и диоксида углерода. Сурфактант назначался в виде инстилляций в дыхательные пути больным с острым респираторным дистресс-синдромом, которые находились на искусственной вентиляции легких. Данная группа больных относится к наиболее тяжелой. Сурфактант не оказал у этой категории больных заметного улучшения состояния в отличие детей с респираторным дистресс-синдромом.

Антиоксиданты и их применение при некардиогенном отеке легких имеют патогенетическое обоснование. Так, свободным радикалам приписывается ведущая патогенетическая роль в развитии острого повреждения легочной ткани. К антиоксидантам относится большая группа лекарственных средств, од-

нако рандомизированные исследования выполнены только на ацетилцистеине. С назначением повышенных доз N-ацетил цистеина происходило повышение антиоксидантов в крови у больных с острым респираторным дистресс-синдромом. Следует подчеркнуть, что ацетилцистеин может быть использован как антидот. Эти его свойства очень важны при сложном медикаментозном лечении, когда необходимо устранить токсическое действие лекарственных средств или их нежелательные эффекты (например, при терапии кортикостероидами, антибиотиками и другими лекарственными средствами).

Пентоксифиллин является ингибитором фосфодиэстеразы, что приводит к увеличению циклического аденозин-3'5-монофосфата (цАМФ). Он применяется в клинической практике в течение длительного срока. Основным показанием является улучшение микроциркуляции и борьба с образованием микроэмболов. Эти эффекты при назначении пентоксифиллина достигаются за счет увеличения способности эритроцитов деформироваться, что приводит к снижению вязкости крови. В экспериментальных моделях было продемонстрировано, что ингибиторы фосфодиэстеразы способны предотвратить острое повреждение легких. Однако клиническая картина некардиогенного отека легких настолько сложна, что дать оценку эффективности этой группы препаратов достаточно сложно.

В последние годы большое внимание уделено исследованию патологических процессов, которые протекают при участии оксида азота. Его биологическая роль многообразна, но подчеркивается участие оксида азота в формировании дисфункции эндотелиальных клеток. Другим свойством оксида азота является его способность регулировать вентиляцию и перфузию, что имеет большое значение в лечении больных с острым респираторным дистресс-синдромом. Таким образом, оксид азота в качестве лекарственного средства может быть применен при лечении больных с НОЛ. Успех применения оксида азота зависит от индивидуально подобранной дозы. Критерием эффективности дозы является увеличение сатурации на 2–3 % при средней дозе 15–20 ppm. Доза может повышаться, контролем служит увеличение содержания диоксида азота в выдыхаемом воздухе или увеличение концентрации метгемоглобина. В литературе ведется дискуссия по вопросу о целесообразности назначения оксида азота у больных с острым респираторным дистресс-синдромом. Причиной разных точек зрения (назначать или не назначать оксид азота) является отсутствие договоренности, как титровать индивидуальную дозу оксида азота. Опыт автора свидетельствует о высокой эффективности препарата у данной группы больных. Показанием к назначению оксида азота является также сепсис. Можно ожидать, что в ближайшее время появятся более строгие доказательства о пользе лечения больных оксидом азота и обоснование эффективных схем лечения.

Определенные перспективы в лечении больных сепсисом, осложненным развитием респираторного дистресс-синдрома, связывают с применением простагландинов. Простагландин E1 был исследован у больных с НОЛ. Простагландин обладает выраженными свойствами вазодилатора, и показал свою большую эффективность в лечении больных с первичной легочной гипертензией. Однако получить обнадеживающие клинические данные в группе больных с острым респираторным дистресс-синдромом не удалось. В основном простагландин E1 рассматривают как профилактическое средство при возможном развитии острого повреждения легких.

В многоцентровых исследованиях по лечению сепсиса устанавливается роль целого ряда антител. Так, проведены многоцентровые исследования при сепсисе, вызванном грамотрицательной флорой человеческих антител HA-1A и E5 (гуманизированные мышиные антитела). Молекулярно-биологические технологии позволили создать эффективные лекарственные средства в борьбе с острым респираторным дистресс-синдромом. Однако следует добавить, что из этих исследований исключались больные с септическим шоком. Другая перспектива открывается с использованием антител, ингибирующих активность тумор-некротического фактора- α . Выживаемость больных этой тяжелой категории выросла, что является обнадеживающим в отношении дальнейших перспектив лечения. Наконец, при сепсисе проведены широкие исследования с рекомбинантным протеином С. Смертность у больных с сепсисом снизилась более чем на 6 %, что свидетельствует о большом прогрессе. Механизм действия протеина С достаточно сложный. Его противовоспалительные свойства связывают с прокагулянтной активностью. Исследования эффективности и безопасности протеина С при остром повреждении легких только начались, так что еще предстоит определить место и роль данного вида лечения у больных с НОЛ.

Таким образом, лечебная программа больных, которые переносят НОЛ, ставит задачу обеспечить вентиляционную функцию легких на физиологическом уровне и вывести больных из критического гипоксемического состояния. Это достигается за счет адекватной состоянию больного оксигенотерапии, однако большинство больных нуждаются, как минимум, в проведении неинвазивной вентиляции легких, а значительная часть из них — в проведении длительной протективной искусственной вентиляции легких. Важным разделом лечебной программы больных с НОЛ является поддержание гемодинамики большого и малого кругов кровообращения в пределах физиологической нормы. Исходя из конкретной ситуации, сложившейся у больного, возникает целый ряд терапевтических решений: от переливания крови до введения лекарственных средств с эффектом вазопрессоров. Состояние сократительной функции миокарда, оценка систолической и диастолической дисфункции, ишемии миокарда имеют по-

рой определяющее значение в исходе НОЛ. Выше уже подчеркивалось, что наиболее частой причиной развития острого респираторного дистресса является сепсис, поэтому диагностический поиск причин сепсиса и его входных ворот, а также реализация современных программ по борьбе с сепсисом играют определяющую роль в спасении жизни больных.

Другие клинические формы отека легких, такие как остро протекающий отек легких (ОПОЛ), неврогенный отек легких (НЕОЛ), отек легких у наркоманов, при передозировке салицилатов имеют целый ряд особенностей в их ведении.

ОПОЛ близок по своим патогенетическим механизмам к КОЛ. Отличительной гемодинамической характеристикой ОПОЛ являются нормальные показатели давления заклинивания при повышенном давлении левого предсердия. Неотложная терапия включает в себя назначение ингаляции кислорода через плотно подогнанную к лицу маску и введение лекарственных средств, которые способны поддерживать гемодинамику. Остальная лечебная программа содержит основные принципы лечения, которые были изложены в разделе лечения КОЛ. После оказания неотложной помощи следует решить вопросы о необходимости ревазуляризации коронарных сосудов (при ОПОЛ) и восстановления кровоснабжения в ишемизированной почке (при стенозе почечных артерий). Эта форма отека легких может протекать при высоких цифрах артериального давления, поэтому в лечение этой категории больных включаются средства для борьбы с артериальной гипертензией.

НЕОЛ встречается при большой группе заболеваний центральной нервной системы, однако ведущими причинами развития НЕОЛ являются травма головы и геморрагический инсульт. Успех в лечении определяется в первую очередь течением основного заболевания, приведшего к развитию НЕОЛ. Больные нуждаются в проведении оксигенотерапии. Рекомендуются ингалировать кислород через маску, а в случаях недостаточной обеспеченности транспортом кислорода этой категории больных показана искусственная вентиляция легких. Особенностью ведения НЕОЛ является включение в программу лечения больных фентоламина (блокатор α -рецепторов). Одним из показаний к ведению фентоламина является артериальная гипертензия, часто осложняющая течение НЕОЛ. Другие лекарственные препараты, включенные в схему ведения этой категории больных, близки к тем, которые используют при КОЛ.

При передозировке наркотических субстанций рекомендуется проведение искусственной вентиляции легких. Учитывая широкое распространение наркомании, необходимо иметь в виду особенности проведения лечебных программ у этой категории больных.

Таким образом, лечение отека легких относится к ургентным состояниям. Больным необходимо незамедлительно проводить ингаляции кислорода, наложить жгуты на конечности и распускать их каждые

15 мин, ввести медленно в/в сульфат морфия. Основные лечебные программы, которые применяются при различных клинических формах отека легких, имеют патогенетическое обоснование. При КОЛ назначают вазодилаторы, диуретики и лекарственные средства с инотропным эффектом. Сочетание лекарственных средств, доз, темпов ведения определяется конкретными изменениями системного и центрального кровообращения, а также выраженностью гипоксемии и изменений сферы сознания. Большое влияние на прогноз при кардиогенном отеке легких имеют состояние миокарда, функции почек и печени. Стратегия лечения при НОЛ направлена на адекватную респираторную поддержку, которая включает последовательное назначение ингаляций кислорода, неинвазивную вентиляцию легких, щадящую искусственную вентиляцию легких, а также борьбу с сепсисом как наиболее частую причину, приводящую к развитию респираторного дистресс-синдрома. Лекарственная программа предусматривает коррекцию гемодинамических расстройств при этой клинической форме отека легких. В целом эта

часть лечебной программы близка к той, которая обсуждалась в случае КОЛ. Однако имеется и целый ряд различий, которые продиктованы пониженным давлением заклинивания. У некоторых больных необходимо проводить терапию в связи с развитием острого синдрома анемии. НЕОЛ занимает как бы срединное место между КОЛ и НОЛ. Особенностью ведения больных с этой формой патологии является назначение фентоламина — блокатора α -адренергических рецепторов. При других формах отека легких также имеется целый ряд особенностей ведения этой разнообразной категории больных, которые основаны на патогенетических механизмах, приводящих к их клиническому развитию.

В подготовке к лекциям был использован следующий материал:

Mason R., Broaddus C., Murray J., Nadel J.: Textbook of respiratory medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005; vol. 1–2. Up-to-date. 2005. Pulmonary Edema.

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

*А.А.Воробьев¹, Н.Б.Егорова², Н.С.Захарова², Е.А.Курбатова², Б.Ф.Семенов², А.Л.Гинцбург³,
Б.С.Народицкий³, И.Б.Семенова³, В.В.Зверев⁴, М.В.Киселевский⁵*

Прогноз в области создания вакцин нового поколения для вакцинопрофилактики и вакцинотерапии инфекционных и неинфекционных болезней

1 — Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии ММА им. И.М.Сеченова МЗ и СР РФ;

2 — Институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН;

3 — Институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН;

4 — Институт вирусных препаратов им. О.Г.Анджапаридзе РАМН;

5 — Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

*A.A.Vorobyev, N.B.Egorova, N.S.Zakharova, E.A.Kurbatova, B.F.Semenov, A.L.Gintsburg, B.S.Naroditsky,
I.B.Semenova, V.V.Zverev, M.V.Kiselevsky*

Prognosis of development of future vaccine generations for prevention and therapy of infectious and non-infectious diseases

Введение

В настоящее время международные эксперты и правительства большинства стран рассматривают вакцинопрофилактику как наиболее доступный и экономически эффективный способ снижения детской смертности, увеличения ожидаемой продолжительности жизни и достижения активного долголетия во всех социальных группах развитых и развивающихся стран.

В 1998 г. в России принят Федеральный закон "Об иммунопрофилактике инфекционных болезней", в котором устанавливаются правовые основы государственной политики в области иммунопрофилактики инфекционных болезней, осуществляемой в целях охраны здоровья и обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации.

Ниже приводятся данные, свидетельствующие о том, что в ближайшее 10-летие будет существенно расширена сфера применения вакцин. Это расширение произойдет в нескольких направлениях за счет: 1) сохранения и расширения прививок в рамках национальных календарей; 2) создания вакцин для предупреждения новых и возвращающихся инфекций, а также для защиты от бактериологических актов; 3) разработки препаратов для иммунопрофилактики и иммунотерапии онкологических заболеваний; 4) создания средств для иммунологической защиты и лечения наркозависимости и курения; 5) конструирования вакцин, предупреждающих и нормализующих болезни иммунной системы (аллергия, аутоиммунные процессы); 6) увеличения удель-

ного веса терапевтических вакцин, применяемых в рамках комплексного лечения хронических болезней разной этиологии; 7) применения вакцин для профилактики соматических заболеваний (инсулинозависимый диабет, миокардит, атеросклероз, инфаркт и т. д.).

Для решения перечисленных задач будут использоваться достижения геномики и протеомики с учетом новых идей иммунологии, связанных с признанием ведущей роли в создании защиты от патогена системы врожденного иммунитета (*innate immunity*).

В обзоре рассмотрены также пути преодоления противоречия между высокой социальной эффективностью вакцин и низкой рентабельностью производства этих препаратов.

Факторы, стимулирующие развитие рынка вакцин. Возникающие проблемы

Высокая эффективность. Ожидаемое расширение календаря прививок

К 2000 г. стало очевидно, что массовая вакцинация (охват 95 % детей первых лет жизни) приводит в развитых странах к ликвидации полиомиелита (Россия, 1997) и снижению заболеваемости корью, коклюшем, столбняком на 95–98 % по сравнению с довакцинным периодом. По данным ВОЗ, в начале XXI в. в 102 странах не регистрировали или регистрировали только единичные случаи дифтерии.

Прогнозируется, что в национальный календарь прививок 2025 г. войдут вакцины для детей (23) и взрослых (3). Дети получают защиту от гепатита А, В, С; респираторно-синцитиального вируса, вируса парагриппа 1–3-го типов, аденовирусов типа 1, 2, 5–7, менингококков типа А, В, С, пневмококков, полиомиелита, гемофильной инфекции, ротавирусов, кори, паротита, краснухи, ветряной оспы, болезни Лайма, цитомегаловируса, вирусов Эпштейна–Барр, папилломы человека, простого герпеса типа 2, парвовируса и, возможно, против вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Для взрослых планируется использование инактивированной гриппозной вакцины, пневмококковой вакцины и вакцины против вируса ветряной оспы (профилактика опоясывающего лишая, актуального в старших возрастных группах).

Большинство вакцин, планируемых для применения в 2025 г., уже созданы и производятся. На стадии разработки находятся вакцины против гепатита С, ВИЧ-инфекции, менингококка типа В и некоторые др.

Вакцинозависимость

Мировой опыт, в т. ч. и опыт России, свидетельствует о том, что современное общество стало вакцинозависимым и для поддержания эпидемиологического благополучия необходима вакцинация 95 % детей даже тогда, когда предупреждаемая инфекция не регистрируется или регистрируются спорадические случаи. Прекращение вакцинации неминуемо ведет к развитию эпидемии. Возврат коклюша наблюдали в Японии, дифтерии — в России, полиомиелита — на Гаити, в Нидерландах, Югославии, Азербайджане и других странах СНГ, кори — в Колумбии и Венесуэле. Даже ликвидация инфекции, например полиомиелита, в масштабе страны и континента не приведет к прекращению прививок. Предсказывается, что после глобального искоренения полиомиелита постликвидационный период, когда продолжится массовое применение вакцины, продлится 10 лет.

Сказанное означает, что ожидаемый эпидемиологический эффект вакцинации (снижение заболевания или ликвидация инфекции) не приведет в обозримом будущем к свертыванию рынка вакцин.

Появление новых или возвращение старых инфекций. Опасность биотеррористических актов

В современном обществе защита от биологической опасности, под которой прежде всего подразумевается опасность инфекций, рассматривается как одна из актуальных задач государственной политики развитых стран, в т. ч. и России.

Обсуждаются 3 наиболее вероятные источника опасности: 1) природные резервуары; 2) биотерроризм; 3) деятельность человека, связанная с вакцинопрофилактикой.

В течение 1972–2003 гг. в человеческую популяцию были занесены 40 ранее неизвестных патогенов, среди которых оказались представляющие серьезную опасность для человека ВИЧ, вирус гепатита В и С. Большую тревогу вызвало появление возбудителя тяжелого острого респираторного синдрома. Предсказывается, что появления новых патогенов следует ожидать и в будущем. Так, недавно (в 2001 г.) в Голландии изолировали человеческий вирус метапневмонии, который в настоящее время обнаруживается по всему Земному шару как возбудитель тяжелой острой инфекции респираторного тракта у детей, пожилых лиц и людей со вторичными иммунодефицитами.

В феврале 2003 г. ВОЗ объявила об угрозе пандемии гриппа. Прогнозируются 2 варианта развития событий. Возвращение подтипа, несущего гемагглютинины H2, или распространение возбудителя с подтипом гемагглютинина, с которым человечество не сталкивалось. В 1-м случае в группу риска войдут все лица моложе 35 лет (они составят примерно 50 % населения); во 2-м к пандемическому вирусу окажется восприимчивым все население Земли.

В качестве кандидата в пандемический вирус называют обнаруженный в 1997 г. подтип вируса птичьего гриппа (H5N1), который до этого времени был неизвестен. Кандидат обладает 2 из 3 свойств, необходимых для превращения в пандемический вариант. Он способен проникать в организм человека и вызывать у него заболевание. Как только кандидат приобретет способность передаваться от человека человеку, начнется пандемия.

В последние годы стало очевидным, что с успехом применяемая для ликвидации полиомиелита живая вакцина Сэбина может быть источником т. н. вакцинных дериватов полиовируса, которые вызывают типичные для дикого вируса параличи и являются причиной единичных и групповых заболеваний. Такие заболевания зарегистрированы уже в 10 странах, включая Россию.

Потенциальная опасность паралитогенных дериватов вакцинных штаммов будет возрастать по мере сокращения циркуляции диких штаммов под влиянием вакцинации. Поэтому ставится задача прекратить использование живой полиомиелитной вакцины, применять для поддержания коллективного иммунитета в постликвидационном периоде инактивированную вакцину, которая, как ожидается, вытеснит из популяции штаммы Сэбина и их паралитогенные дериваты.

О возможности использовать микроорганизмы в качестве биологического оружия террористами заговорили после 11 сентября 2001 г.

Существует несколько списков микроорганизмов, квалифицированных как вероятное биологическое оружие. Первые места в этих списках занимает вирус натуральной оспы и возбудитель сибирской язвы.

Международные эксперты признают, что живая вакцина, с помощью которой элиминировали оспу

на Земле, не может использоваться для защиты современного общества от этого возбудителя, если он будет использован террористами. Применению осповакцины препятствуют высокий риск осложнений у привитых и опасность передачи штамма лицам с нарушениями функции иммунной системы или поражениями кожных покровов, что ведет к развитию генерализованной инфекции и распространенной инфекции кожных покровов. В 2002 г. в США выявили 20 млн человек с противопоказаниями к прививке осповакцины.

Признается актуальным создание нового варианта живой оспенной вакцины с ограниченной способностью размножаться в организме или реанимация проведенных в СССР работ по конструированию пероральной оспенной вакцины. В качестве радикального решения проблемы безопасности предлагается разработать технологии получения вакцин и создать запасы вакцин против всех известных или вновь появляющихся микроорганизмов, даже против тех, которые в настоящее время не представляют опасности, поскольку любой из них при определенных условиях может превратиться в глобальную угрозу (ожидаемую — вирус птичьего гриппа, или реальную — коронавирус, возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома). Очевидно, что решение указанной задачи произойдет в далеком будущем.

Возможность использования вакцин для профилактики некоторых соматических и онкологических болезней, а также наркозависимости

В последние годы доказано, что ряд соматических и онкологических заболеваний ассоциированы с патогенными для человека микроорганизмами. В сезонный подъем гриппа возрастают показатели госпитализации и летальности в связи с инфарктами. Участие вируса паротита и краснухи в развитии инсулинозависимого диабета у детей продемонстрировано эпидемиологическими методами. Развитие гепатокарциномы в 73 % случаев связывают с инфицированием вирусом гепатита В, а в 27 % — с заражением вирусом гепатита С. Вирус папилломы выявляют в новообразованиях половых органов у 65 % пациентов из развитых и 87 % больных из развивающихся стран.

Показано, что применение инактивированной вакцины против гриппа снижает госпитализацию в связи с обострением сердечно-сосудистой патологии на 18–20 %, а летальность — на 50 %. В группу риска, которая с помощью гриппозной вакцины может быть защищена от обострения хронической патологии, входят пациенты с диабетом, гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, нарушениями мозгового кровообращения и хроническими болезнями легких. В США такая группа риска насчитывает 9,9 млн человек.

Данные о влиянии рекомбинантной вакцины против вируса гепатита В на развитие гепатокарциномы получены на Тайване. У привитых детей число диаг-

ностируемых новообразований уменьшилось в 4 раза. В США завершена экспериментальная разработка и начаты клинические испытания вакцины против вируса папилломы.

Ведутся работы по отбору кандидатов в вакцину против *Chlamydia pneumoniae*, рассматриваемой как вероятный индикатор атеросклеротического процесса у человека. Работы основаны на получении рекомбинантных белков с помощью технологий обратной вакцинологии (*reverse vaccinology*). Исследуются 170 протеиновых молекул. Оценивается их способность индуцировать иммунный ответ у лабораторных животных.

Новые идеи в иммунологии, определяющие конструкции вакцин и развитие вакцинных технологий

Длительное время конструирование вакцин шло по пути идентификации и получения чистых протективных антигенов. Однако созданные с помощью генноинженерных технологий такие антигены оказались малоиммуногенными. Решение этой проблемы, как показывает анализ, лежит в использовании новых иммунологических знаний.

В общем виде современная теория иммунитета выглядит следующим образом: ответ на любой чужеродный элемент экзогенной и эндогенной природы развивается в результате взаимодействия 2 взаимосвязанных компонентов иммунитета — системы врожденного и приобретенного (адоптивного) иммунитета. Такое взаимодействие обнаружено у 2 % многоклеточных, включая человека. Общеизвестно, что без активации врожденного иммунитета формирования приобретенного (вакцинного) иммунитета не произойдет.

Система врожденного иммунитета распознает чужеродные элементы (в рассматриваемой ситуации — микроорганизмы) и передает сигнал распознавания лимфоцитам, что ведет к их активации и развитию протективного (вакцинного) иммунитета.

Клетки врожденной системы иммунитета (дендритные, тучные) распознают у микроорганизмов патоген-ассоциированные молекулярные структуры (ПАМС), которые являются консервативными, присущими только микробам и необходимыми для их выживания.

Распознаются ПАМС 2 типами рецепторов. TOLL-подобными рецепторами, встроенными во внешнюю мембрану дендритных и тучных клеток. Описаны 10 таких рецепторов. 2-й тип рецепторов для патогенов — это растворимые рецепторы для фрагмента C1q комплемента, для ЛПС, для маннозы и т. д.

События начальных этапов иммунного ответа характеризуют 3-сигнальной моделью. 1-й сигнал от дендритной клетки Т-лимфоцитам — это предъявление в контексте молекул МНС переработанного ан-

тигена. Однако такого предъявления недостаточно для запуска вакцинного иммунитета. Необходим 2-й — костимулирующий сигнал. Он генерируется дендритной клеткой после того, как клетка распознает ПАМС. За распознаванием следует созревание дендритной клетки, ее активация и экспрессия на мембране костимулирующих молекул (CD80, CD86). Предъявление Т-лимфоцитам антигена без костимулирующего сигнала ведет к специфической гипореактивности или анергии. С ПАМС связывают и 3-й сигнал, который определяет путь дифференцировки Т-лимфоцитов по типу Th-1 или Th-2. Изложенные иммунологические представления послужили теоретической базой для нижеперечисленных предложений и рекомендаций при конструировании вакцин будущего:

- пептидные препараты, полученные с помощью любой технологии, не могут использоваться в качестве вакцин, т. к. они не способны продуцировать костимулирующие сигналы, без которых невозможно развитие перспективного иммунитета;
- для превращения пептидной конструкции в эффективную вакцину следует использовать адъюванты, в качестве которых могут служить природные ПАМС, их синтетические аналоги и ряд цитокинов;
- манипулируя адъювантами, можно направлять развитие иммунного ответа по типу Th-1 или Th-2;
- используя адъюванты, можно создавать вакцины против аллергии, аутоиммунных процессов, злокачественных опухолей и опасных низкомолекулярных соединений (наркотиков);
- открывается перспектива создания индивидуальных вакцин для иммунотерапии рака и ВИЧ-инфекции на основе активированных дендритных клеток;
- вакцины против ВИЧ-инфекции, малярии и туберкулеза должны формировать иммунный ответ типа Th-1;
- активация системы врожденного иммунитета открывает путь для индукции быстрой неспецифической защиты против неизвестных патогенов (вакцины против биотеррора).

Технологии конструирования вакцин

В настоящее время создание новых вакцин идет по пути усовершенствования классических технологий и создания новых технологий на основе достижений геномики и протеомики.

Усовершенствование классических вакцин

Работа идет в нескольких направлениях:

1. Использование в качестве носителя анатоксинов с целью повышения иммуногенности бактериальных полисахаридов. В 2000 г. лицензирована 7-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина на основе дифтерийного анатоксина.

2. Создание поликомпонентных вакцин. Актуальность таких конструкций продиктована стремлением уменьшить число инъекций, получаемых ребенком, и снизить таким образом риск заражения вирусом гепатита В или ВИЧ-1, а также минимизировать затраты на организацию прививок. В 2000–2003 гг. зарегистрированы АКДС-вакцина с цельноклеточным коклюшным компонентом, объединенная с рекомбинантной вакциной против гепатита В; АКДС-вакцина с бесклеточным коклюшным компонентом, в которую включены рекомбинантная В-гепатитная вакцина и инактивированная полиомиелитная вакцина. В 2001 г. лицензирована комбинированная вакцина против гепатита А (инактивированная) и гепатита В (рекомбинантная). В Европе зарегистрированы 2 6-валентные вакцины против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита (инактивированная), гепатита В и *H. influenzae*. При испытании на добровольцах эта вакцина вызывала более слабый гуморальный ответ на полисахарид *H. influenzae*, поэтому в США она не была признана пригодной для практики.
3. Возвращение к разработкам прошлого. В 2003 г. лицензирована 3-валентная гриппозная вакцина из холодоадаптированных температурочувствительных мутантов. Вакцина предназначена для интраназального применения.

Методы создания вакцин на основе достижений молекулярной биологии

В течение практически 20 лет для создания новых вакцин использовали и используют рекомбинантные ДНК-технологии. Начало XXI в. ознаменовалось активным развитием технологии по конструированию достижений геномики и протеомики.

Результаты использования рекомбинантных ДНК-технологий

Как видно из материалов таблицы, разные варианты рекомбинантной технологии использовали для создания вакцин против многих бактерий, вирусов и паразитов, патогенных для человека. Была изучена эффективность живых рекомбинантных вакцин, белков, пептидов, векторов и ДНК-вакцин.

В практику пока вошли только 3 препарата. Рекомбинантная вакцина против гепатита В, предложенная 2 фирмами (1986, 1989), рекомбинантная вакцина против болезни Лайма (1998) и детоксицированный коклюшный токсин, который включен в состав АКДС-вакцины, применяемой в Италии.

В настоящее время стало очевидным, что в большинстве случаев с помощью рекомбинантных технологий получают препараты, обладающие слабой иммуногенностью. Для преодоления рассматриваемого недостатка предложено применять ревакцинацию с использованием для 2-й прививки антигена в иной, чем при 1-й инокуляции, форме (*prime-boost strate-*

gies). Так, обезьянам сначала вводили ДНК-вакцину, кодирующую антигены ВИЧ, а затем их ревакцинировали аттенуированным вариантом вируса осповакцины, экспрессирующим те же антигены. Сообщений о результатах испытаний предложенной схемы вакцинации при работе с добровольцами пока нет.

Современная иммунология объясняет слабую иммуногенность продуктов, получаемых с помощью рекомбинантных технологий, тем, что они лишены патоген-ассоциированных молекулярных структур, распознавание которых необходимо для запуска ответа сначала врожденного иммунитета, а затем развития адаптивного иммунного ответа.

Прогнозируется, что рекомбинантные вакцины получат широкое применение в практике только тогда, когда будут лицензированы для применения на людях новые адъюванты, потенцирующие антигенную активность этих вакцин.

ДНК-вакцины

За последние 10 лет в вакцинологии сформировалось новое направление, основанное на принципе, когда в организм вводится не белок, а нуклеиновая кислота (ДНК или РНК). Это направление называют "генетической иммунизацией", "вакцинацией нуклеиновыми кислотами", "ДНК-вакцинацией" и связывают с этим направлением революционные изменения в вакцинологии ближайшего будущего. Несмотря на то, что способность ДНК и РНК инициировать синтез кодируемых ими белков после проникновения в клетку известна давно, только в середине 90-х гг. прошлого века были осознаны и сформулированы возможности этой технологии применительно к медицине, ветеринарии и фундаментальной науке. Этот новый подход достаточно прост, дешев и, самое главное, дает возможность унифицировать методические подходы. После разработки относительно безопасных векторных систем, повышения эффективности доставки нуклеиновых кислот в ткани и обнаружения возможности длительной (до года) экспрессии чужеродной ДНК в трансформированных клетках *in vivo* стал ясен потенциал этой технологии в генотерапии и создании вакцинных препаратов. В 1993 г. было показано, что ДНК-вакцинация приводит к полноценному иммунному ответу, т. е. к образованию антител (гуморальный ответ) и цитотоксических Т-лимфоцитов (клеточный ответ), и обеспечивает у животных высокий уровень защиты от вирусной инфекции.

Экспериментальная работа по конструированию ДНК-вакцины ведется очень активно, особенно в области конструирования вирусных систем. С января 2000 г. по март 2003 г. опубликованы результаты исследования на мышах 139 конструкций, созданных на основе 18 вирусов, включая ВИЧ-1 и ВИЧ-2, дельта-вирус, вирусы гриппа, кори, гепатита С и т. д.

В рамках указанных исследований изучали разные ДНК-системы, возможность повышения их эффективности за счет использования новых адъювантов и

применения для ревакцинации генноинженерной вакцины другого типа (*prime-boost strategies*). Для ревакцинации, которая проводится после первичного применения ДНК-вакцины, предлагают использовать или рекомбинантный белок, или рекомбинантный вирусный вектор.

Интерес к ДНК-вакцинам стимулирует ряд перспективных свойств, которыми они обладают.

Используя один и тот же плазмидный или вирусный вектор, можно создавать вакцины против различных инфекционных заболеваний, меняя только последовательность, кодирующую необходимые антигены. При этом отпадает необходимость манипулирования с патогенными вирусами и бактериями. Отпадает сложная и дорогостоящая процедура очистки антигенов. Важно также то, что препараты ДНК-вакцин не требуют специальных методов доставки и стабильны длительное время при комнатной температуре.

ДНК-вакцины содержат структуры, распознаваемые системой врожденного иммунитета как чужие (СрG-олигонуклеотиды бактериальной нуклеиновой кислоты). Поэтому от них ожидают высокую иммунологическую эффективность.

Однако прежде чем ДНК-вакцинация войдет в медицинскую практику, следует решить целый ряд вопросов, связанных с безопасностью введения таких препаратов в организм человека, изучить длительность индуцируемого ими иммунитета и последствия для иммунной системы нового способа представления антигена.

Поэтому для того, чтобы этот метод получил широкое применение, необходимо решить целый ряд принципиальных научных вопросов.

До сих пор до конца не ясен механизм поглощения ДНК клетками. Установлено, что лучше всего ДНК поглощается клетками поперечнополосатых мышц (скелетные мышцы, мышцы сердца). При в/м инъекции ДНК происходит трансформация от 0,01 до 1 % фибрилл. Регенерирующие мышцы включают ДНК более интенсивно, вследствие большей доступности миоцитов, когда межклеточные структуры в ткани еще не сформировались. После включения ДНК наблюдается длительный синтез антигена трансформированными клетками. В скелетных мышцах это продолжается 3–6 мес., в сердечной мышце — 14–60 сут.

Существуют данные, что введенная ДНК не встраивается в геном, а длительное время (18 нед.) существует как эписома.

Если эти данные подтвердятся, то многие опасения (инсерционный мутагенез, активация протоонкогенов) отпадут сами по себе.

Несмотря на то, что мышечная ткань поглощает ДНК интенсивнее, чем другие органы, неясно, лучший ли это способ введения таких вакцин в организм. Например, при подкожном введении ДНК поглощается кератиноцитами, фибробластами, макрофагами, клетками Лангерганса. Единичная инъек-

ция обеспечивает полноценный гуморальный и Т-клеточный иммунный ответ в течение 60–70 нед. Титр антител выше, чем при введении ДНК в мышечную ткань. Есть предположение, что кератиноциты и миоциты, синтезирующие антигены, не способны правильно представлять их иммунной системе. В роли таких клеток могут выступать дендритные клетки и / или макрофаги, которые присутствуют в эпидермисе в большем количестве.

Существует много других способов доставки ДНК (катионные липосомы, вирусные системы). Однако с повышением эффективности доставки падает ее специфичность. Так, липосомы доставляют ДНК в различные органы (сердце, печень, селезенку и т. д.). Последний из разработанных методов введения ДНК-вакцин — "генная пушка". В этом методе используется сжатый гелий, содержащий микрочастицы коллоидного золота с сорбированными на них плазмидами (< 1 мг), экспрессирующими антиген. Препарат вводится в эпидермис. Этот метод эффективнее, чем обычный, по нескольким причинам. Во-первых, эффективность трансфекции выше, т. к. препарат попадает непосредственно в клетки. Во-вторых, усиление иммунного ответа происходит из-за того, что большая часть плазмид прямо контактирует с клетками Лангерганса или трансфицирует кератиноциты, которые способны продуцировать цитокины. Часто для получения более сильного иммунного ответа вместе с антигенами экспрессируются цитокины или молекулы, стимулирующие комплекс МНС / рецептор.

Различия в способе представления антигена при обычной и ДНК-вакцинации — один из наиболее важных и интересных вопросов как для фундаментальной иммунологии, так и для практической медицины. При обычном способе вакцинации экзогенные антигены, такие как вирусные частицы, бактерии, растворимые белки, разрушаются до представления внутри эндосомных образований клетки. Далее они соединяются с молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса для представления комплексов на поверхности клеток Т-хелперным лимфоцитам (Th-типа). При ДНК-вакцинации процесс напоминает вирусную инфекцию. В этом случае вирусные белки синтезируются в цитозоле и протеолитически расщепляются до пептидов, которые переносятся в эндоплазматический ретикулум. Здесь пептиды взаимодействуют с молекулами главного комплекса гистосовместимости I класса (МНСI) и транспортируются к клеточной поверхности для распознавания Th-лимфоцитами класса CD8. Те, в свою очередь, организуют иммунный ответ, стимулируя выработку антител В-клетками, клональную экспансию CTL и активируя макрофаги-киллеры. Есть экспериментальные данные о том, что один и тот же антиген, введенный в организм обычным методом и с помощью ДНК-вакцинации, продуцирует разные варианты иммунного ответа. При ДНК-вакцинации синтезируются имму-

ноглобулины IgG2a, а при обычной — IgG1 и IgE. В 1-м случае максимальный титр антител достигается через 6 нед., а во 2-м — через 1–2 нед. После стимуляции *in vitro* антигеном Т-хелперы животных, вакцинированных ДНК, секретируют интерферон- γ , а после обычной вакцинации — IL-4 и IL-5.

Таким образом, ДНК-вакцинация приводит к т. н. Т-хелперному ответу-1 (Th-1), а обычная — к Th-2.

После первичной иммунизации белком, а последующей ревакцинации ДНК, формируется Th-1-ответ, если же провести иммунизацию наоборот, то Th-1-ответ сохраняется. То есть Th-1-ответ, вызванный ДНК-вакцинацией, доминирует. В ответе иммунной системы важен и количественный аспект. При обычной вакцинации антиген вводится в организм сразу в больших количествах и существует в нем сравнительно недолго. В случае ДНК-вакцинации небольшие количества антигена длительное время синтезируются внутриклеточно. В некоторых случаях Th-1-ответ предпочтительней. Например, анафилаксия вызывается взаимодействием антигена с IgE-антителами, связанными с тучными клетками. Если в крови присутствуют только антитела класса IgG, то происходит нейтрализация антигена и анафилаксия не развивается. Таким образом, ДНК-вакцинация может оказаться предпочтительнее для людей, страдающих аллергическими заболеваниями.

В настоящее время разработаны и испытываются ДНК-вакцины против инфекций, вызываемых вирусами гепатитов В и С, гриппа, лимфоцитарного хориоменингита, бешенства, иммунодефицита человека (ВИЧ), японского энцефалита, а также возбудителями сальмонеллеза, туберкулеза и некоторых паразитарных заболеваний (лейшманиоз, малярия). Выбор инфекций связан не только с их высокой актуальностью для человечества, но и с безуспешными попытками создать надежные вакцинопрепараты классическими, широко используемыми в настоящее время методами.

ДНК-вакцинация представляется одним из самых перспективных направлений в борьбе с раком. Разработаны следующие методические подходы к вакцинотерапии различных опухолей при помощи различных рекомбинантных ДНК:

1. Введение в организм (опухоль) ДНК, кодирующих раковые антигены.
2. Активация антиген-представляющих клеток.
3. Введение в раковые клетки генов цитокинов и иммуномодуляторов.
4. Комбинированные подходы, которые заключаются в одновременном использовании векторных систем, кодирующих раковые антигены, гены "убийства" клетки и цитокины.

Потенциальные раковые антигены включают в себя гликолипиды и гликопротеиды (ганглиозиды), антигены развития (MAGE, тирозиназа, мелан-А, gp75, мутантные онкогены и продукты (p53, HER2/neu). Так, например, перспективной мишенью для иммунотерапии рака является белок p53, антитела к которому

содержат около 20 % больных раком молочной железы и легкого. Противоопухолевый иммунитет к новообразованиям, содержащим этот белок можно вызвать экспериментально ДНК-вакциной, содержащей отдельные эпитопы указанного белка. Получен протективный Т-клеточный иммунный ответ у мышей после ДНК-вакцинации рекомбинантными аденовирусами, кодирующими раковые антигены человека MART-1 и gp100. Показано также, что внутримышечная инъекция плазмидной ДНК, кодирующей ген MUC-1, приводит к развитию гуморального и Т-клеточного ответа и защите 80 % иммунизированных мышей от последующего заражения раковыми клетками. Можно использовать и путь представления раковых антигенов через антиген-представляющие клетки (дендритные клетки, активированные В-клетки, макрофаги). Обнаружена индукция Т-клеточного ответа у шимпанзе к муцину после вакцинации аутологичными В-лимфоцитами, трансформированными вирусом Эпштейна–Барр, несущим ген, определяющий синтез муцина (MUC-1). Трансформация клеток рака легкого рекомбинантной ДНК, синтезирующей IL-3, приводит к повышению уровня CTL, что связано со стимуляцией IL-3 образования макрофагоподобных антигенпредставляющих клеток, концентрация которых увеличивается в опухоли. Выраженный противораковый эффект вызывает и синтез в раковых клетках различных цитокинов. Местный синтез цитокинов часто более эффективен, чем системное введение в организм, и не сопровождается побочным действием. Кроме того, показано, что вылеченные мыши приобретают устойчивость к заражению злокачественными клетками. Так, ДНК-вакцинация геном тимидинкиназы вируса герпеса с одновременной экспрессией гена IL-2 при раке толстой кишки приводит не только к регрессии опухоли, но и вызывает формирование Т-клеточного ответа. Все эти результаты позволяют считать вакциноотерапию опухолей одним из самых перспективных подходов к борьбе с этой группой заболеваний. Достаточно сказать, что в настоящее время за рубежом уже 6 вакцинных противоопухолевых препаратов проходят различные стадии клинических испытаний, а еще около 10 к таким испытаниям подготовлены.

Недостатки этого подхода связаны прежде всего с тем, что его эффективность на людях пока ниже, чем на мышиных моделях. Однако стремительное развитие методических подходов к исследованию молекулярных механизмов иммунного ответа в онкогенезе позволит в самом ближайшем будущем (3–4 года) их преодолеть.

Генетические вакцины, базирующиеся на вирусных и бактериальных векторах

Данный подход предусматривает использование природного тропизма вектора (вируса или бактерии) по отношению к определенным типам клеток, что существенно увеличивает адресность доставки необходимой генетической информации и может быть использовано в терапевтических целях.

История использования вирусов в качестве вакцинных векторов насчитывает уже более 10 лет. За это время определились основные векторные системы, среди которых наибольшую популярность получили покс- и аденовирусные (Ад-) векторы.

Созданы 3 поколения Ад-векторов, которые классифицируются по локализации и размеру делений в вирусном геноме. В вирусных векторах 1-го поколения делегирована E1-область, ответственная за регуляцию транскрипции (активация и ингибирование) вирусных и клеточных генов и ингибирование апоптогенных сигналов, возникающих в клетке в ответ на вирусную инфекцию. Также в векторах 1-го поколения может быть делегирована E3-область, кодирующая белки, которые взаимодействуют с иммунной системой хозяина. В векторах 2-го поколения дополнительно делегированы E2-область (обеспечивает репликацию вирусного генома) и / или E4-область (участвует в регуляции транскрипции и ингибировании апоптоза). Векторы 3-го поколения содержат только инвертированные концевые повторы и сигнал упаковки.

Ад-векторы имеют несколько существенных преимуществ перед другими векторными системами. Во-первых, как уже было отмечено, из генома удалены области, ответственные за взаимодействие с клеткой, что делает вектор безопасным и практически инертным с точки зрения взаимодействия с клеткой. Во-вторых, разработано большое количество Ад-векторов с измененным за счет модификации структурных белков тропизмом. Такие векторы способны обеспечивать селективную доставку генетической информации в различные ткани организма. Тканевая специфичность Ад-векторов также обеспечивается заменой промоторов ранних областей, необходимых для репликации вирусного генома на определенные тканеспецифические промоторы. В-третьих, разработан обширный инструментарий, который позволяет обеспечить быстрое получение различных рекомбинантных вирусов не только в эукариотических клетках (клетки млекопитающих, дрожжи), но и в бактериях при использовании членичных плазмидных конструкций или космид. В качестве дополнительного преимущества Ад-векторов может выступать способность их структурных белков активировать клеточный иммунный ответ. Однако иммуногенность данных белков, в случае наличия в реципиенте предсформированного иммунитета в результате перенесенной аденовирусной инфекции, может существенно снизить эффективность использования генетической вакцины.

Полностью протективный цитотоксический иммунный ответ удалось получить при использовании для вакцинации против возбудителя малярии *Plasmodium yoelii* Ад-вектора, экспрессирующего белок CS. Ад-вектор в данном исследовании использовался для праймирования иммунного ответа, после чего производилось бустирование поксвирусным вектором, экспрессирующим тот же белок.

В другом случае внутрикожное либо внутримышечное введение Ад-вектора, экспрессирующего гликопротеин G вируса бешенства вызывало развитие иммунитета, который полностью предотвращал экспериментальное заражение мышей. Испытаны вакцины, вызывающие развитие протективного иммунитета по отношению к вирусу Эбола. В этом случае протективный иммунитет был индуцирован путем праймирования рекомбинантной плазмидой, экспрессирующей гликопротеин (GP(Z)), и последующего бустирования рекомбинантным аденовирусом, экспрессирующим тот же белок. При других сочетаниях (ДНК-вакцина + ДНК-вакцина; рекомбинантный Ад + рекомбинантный Ад) не удавалось добиться предотвращения гибели животных при экспериментальном заражении.

Другим активно развивающимся направлением является генетическая вакцинация, базирующаяся на использовании бактериальных векторов. Главными преимуществами таких векторов являются их способность индуцировать гуморальный ответ в слизистых, что имеет первостепенную значимость при целом ряде заболеваний, а также возможность использования их для пероральной иммунизации. В качестве экспериментальных векторных систем были испытаны аттенуированные штаммы шигелл, сальмонелл и листерий.

Оценивая эффективность генетических вакцин, базирующихся на бактериальных векторах, следует отметить, что это, несомненно, перспективное направление требует дальнейшего изучения с точки зрения как эффективности, так и безопасности.

Для всех генетических вакцин, базирующихся на вирусных и бактериальных векторах, существенным ограничением может становиться наличие предсуществующего иммунитета. Преодоление этого негативного для иммунизации фактора возможно путем использования в качестве векторов микроорганизмов, относящихся к другим серотипам.

Обратная вакцинология и протеомика

Безуспешные попытки создания новых вакцинопрепаратов против некоторых инфекционных заболеваний, таких как ВИЧ-инфекция, гепатит С, малярия, стрептококковая инфекция, а также бурное развитие в последнее 10-летие геномики, биоинформатики и протеомики привело к возникновению совершенно нового подхода к созданию вакцин, получившего название "обратная вакцинология" (*reverse vaccinology*).

В современной литературе используют 2 понятия, характеризующие протеомику — функциональная и структурная протеомика.

Функциональная протеомика описывает количественные и качественные изменения при экспрессии белков во время дифференциации, пролиферации и сигнализации клеток; сопоставляет эти изменения с экспрессией генов.

Структурная протеомика идентифицирует молекулярные структуры, т. е. аминокислотные последо-

вательности белковых молекул, вовлеченных в конкретный процесс, и соотносит эти данные с информацией об идентифицированных генах.

Предложенный термин "обратная вакцинология" четко выражает суть нового технологического приема. Если раньше при создании кандидатов в вакцину шли по нисходящей — от целого микроорганизма к его составляющим, то теперь предлагается противоположный путь — от генома к его продуктам. Такой подход основан на том, что большинство протективных антигенов являются белковыми молекулами. Поэтому полные знания обо всех белковых компонентах любого патогена могут позволить определить те из них, которые являются потенциальными кандидатами на включение в состав вакцинного препарата. До недавнего времени разработка вакцин на базе данных о полной структуре геномов и белков была невозможна из-за недостаточного количества знаний и отсутствия некоторых технологий. Однако геномная и постгеномная революция резко изменили ситуацию. Определение нуклеотидной последовательности полного генома возбудителей инфекционных заболеваний в настоящее время — вопрос, если не нескольких дней, то нескольких недель. Причем предварительная работа по получению библиотек клонов ДНК возбудителя (плазмиды, содержащие вставку ДНК возбудителя 2 или 10 кв) уже давно проводится с помощью стандартных коммерческих наборов ферментов.

Современные приборы для автоматического определения нуклеотидной последовательности позволяют проводить в год до 14 млн реакций. Таким образом, за период с 1997 г. по 18 марта 2003 г. определена полная нуклеотидная последовательность 78 бактериальных патогенов. Полная компьютерная сборка генома и его описание с полным списком кодируемых белков при помощи компьютерных программ занимает в настоящее время несколько месяцев. В результате этого анализа исследователь имеет не только список возможных кодируемых белков, но и некоторые их характеристики. Такие, например, как принадлежность к определенным группам на основе предполагаемых их функций, возможную локализацию внутри бактериальной клетки, секреторную способность, ассоциированность с мембраной, антигенные свойства. Поэтому такой компьютерный анализ (*in silico*) определяет первую важную стратегию по отбору возможных кандидатов в вакцинный препарат.

Другим важнейшим критерием для отбора антигенов является анализ транскрипционной активности отдельных генов патогена, используя изучение микропостроения ДНК. Цель этой технологии — одновременное измерение уровней синтеза мРНК всех продуктов генов, экспрессирующихся в живой клетке. Для этих целей используется целый ряд методов, суть которых заключается в том, что на нейтральных носителях с помощью специально синтезированных фрагментов ДНК исследуются все возможные рамки

считывания исследуемого патогена. Эксперименты проводятся несколько раз в различных условиях для набора достоверных статистических данных. Разработаны и специальные компьютерные программы, позволяющие рисовать транскрипционные профили всех изучаемых генов. Эта технология дает полную картину транскрипционной активности патогена и позволяет провести сравнительную характеристику экспрессии генов в различных условиях роста и определить гены, специфически регулируемые во время инфекции. Очень часто продукты таких генов представляют наибольший интерес для создания вакцинных препаратов.

3-й подход к отбору кандидатов в вакцины базируется на протеомной технологии, методы которой позволяют в значительной мере детализировать количественную и качественную характеристики белков в различных клеточных компонентах микроорганизма. В настоящее время разработан целый ряд методов выделения, очистки и исследования белковых молекул. В протеомике используются практически все известные методы количественного и качественного анализа белков, начиная с обычного и двумерного электрофореза, хроматографии, которые могут дать только предварительные характеристики молекулярной массы и количества белка в клетке. Однако полный переворот в протеомике произвел метод масспектрографии и его различные модификации. С помощью этого метода сейчас можно дать полную количественную и качественную характеристики белковых продуктов, определить принадлежность белка к той или иной группе, указать его локализацию в клетке. Кроме того, существуют компьютерные программы, которые, используя базы данных об известных и хорошо изученных белках, могут по аминокислотной последовательности предсказать не только трехмерную структуру изучаемого белка, но и его свойства и функции.

Используя эти 3 стратегии можно отобрать тот пул генов (белков) которые представляют определенный интерес для создания вакцинного препарата. Как правило, этот пул включает в себя около 20–30 % всех генов (белков) бактериального генома.

Эта отобранная группа нуждается в дальнейшей проверке на возможность вызывать протективный ответ в организме. Для этого необходимо экспрессировать отобранный антиген в различных гетерологических системах и очистить его в необходимых для иммунизации животных количествах. Уже разработан целый ряд векторных систем и методов для клонирования и экспрессии клонированного гена в бактериальных и эукариотических клетках, которые позволяют нарабатывать белок в любых препаративных количествах. Для очистки необходимого белка в настоящее время используются специальные полностью автоматизированные приборы, которые позволяют выделить и очистить большое количество исследуемых белков, достаточное для иммунизации. Так, например, используя эти технологии, лаборато-

рия, состоящая из 3 исследователей, может в течение месяца выделить и очистить более 100 различных исследуемых белков.

Впервые этот подход был использован для создания вакцины против менингококков группы В (*Neisseria meningitidis B*). Несмотря на то, что против менингококков других серогрупп существуют надежные вакцинные препараты, основанные на оболочечных полисахаридах, такой подход для менингококков серогруппы В оказался неэффективным по нескольким причинам. Поэтому нуклеотидная последовательность генома этого микроорганизма была проанализирована в специальных программах для поиска генов, потенциально кодирующих белки, которые могли бы экспонироваться на поверхности или секретироваться. Предположительно такие свойства могли иметь 650 потенциальных белков. Половину из них удалось экспрессировать в бактериальной системе, выделить, очистить и провести ими иммунизацию животных. В результате работы удалось идентифицировать 5 высококонсервативных антигенов у 34 штаммов, которые вызывали продукцию защитных антител. Параллельно провели сравнительный анализ транскрипционной активности генов *N. meningitidis B* при взаимодействии с человеческими эпителиальными клетками и в других условиях. 12 белков, чья транскрипция активировалась во время адгезии, были выделены и проверены на иммунологическую активность. В результате были отобраны 5 различных белков, после введения которых зафиксировали синтез протективных антител. Протеомное изучение мембранной фракции белков этого возбудителя позволило идентифицировать 250 белков, 20 из которых были экспрессированы в *E. coli* и проверены на иммунологическую активность. 2 исследованных белка индуцировали антитела, способные убивать менингококки группы В. В результате была создана комбинация антигенов, способных защищать от инфекции, и разработан вакцинопрепарат.

Используя описанный подход, создали вакцинопрепараты против инфекций, вызываемых *Streptococcus agalactiae* (2002), *Staphylococcus aureus* (2002), *S. pneumoniae* (2001), *Porphyromonas gingivalis* (2001), *Chlamydia pneumoniae* (2002) и *Plasmodium falciparum* (2000).

Возможность идентифицировать сотни новых потенциальных кандидатов в вакцинные препараты, используя данные о полной геномной последовательности микроорганизма, позволит полностью революционизировать вакцинологию. С помощью классических подходов можно было определить только несколько кандидатов, которые часто оказывались неудачными после нескольких лет исследований. Успехи в технологии определения нуклеотидных последовательностей открывают возможность очень быстро определять полные геномные последовательности для большинства инфекционных патогенов. Эти возможности в комбинации с высокоразвитыми и автоматизированными методами биоинформатики, даю-

щими полную характеристику кандидатов в вакцины, уже в ближайшие 5–10 лет позволят завершить эксперименты по созданию кандидатов в вакцины и начать их клиническое испытание. Очевидно, что эти кандидаты окажутся эффективными только в том случае, если они будут сочетаться с новыми адъювантами, поскольку получаемые методом обратной вакцинологии белки, как предполагают, не содержат или содержат в недостаточной степени патоген-ассоциированные молекулы. В настоящее время распознавание названных молекул рассматривают как ключевой момент в запуске иммунного ответа и формировании протективного иммунитета.

Обратная транскрипция (*reverse transcription*)

В последнее время довольно часто для подготовки вакцинных штаммов различных микроорганизмов прибегают к давно разработанной методике сайт-направленного мутагенеза. Для того чтобы получить аттенуированный штамм микроорганизма в нуклеотидную последовательность его генома искусственно вносят точечные мутации, не влияющие на антигенную структуру, но изменяющие другие свойства вируса (инфекционность, способность адаптироваться к росту на определенных линиях клеток и др.). Чтобы изменить нуклеотидную структуру какого-либо гена искусственно синтезируют олигонуклеотиды, практически повторяющие последовательность гена с необходимой мутацией, и в определенных условиях синтезируют новый ген с необходимыми свойствами либо клонируют мутантный ген в геноме возбудителя. Именно таким способом в настоящее время предлагают создавать вакцинопрепарат против вируса птичьего гриппа с антигенной структурой H5N1. Имеются сообщения, что потребовалось всего 30 дней для создания методом обратной транскрипции кандидата в посевной штамм, планируемый для производства вакцины против ожидаемого пандемического вируса гриппа.

Способы усиления иммуногенности генноинженерных продуктов

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что полученные методами ДНК-рекомбинации белки обладают слабой иммуногенностью. Прогнозируется, что продукты обратной вакцинации также будут демонстрировать недостаточную антигенность. Поэтому разработка способов усиления иммуногенной активности генноинженерных продуктов рассматривается как один из ключевых моментов развития новой вакцинологии. Разработка идет в 2 направлениях — создание и апробация разнообразных адъювантов и конструирование систем доставки антигена в организм.

Адъюванты

На протяжении многих 10-летий единственными адъювантами, применявшимися при создании вак-

цин, были гидроокись и фосфат алюминия. Однако их использование при конструировании новых вакцин, особенно тех, которые должны стимулировать развитие иммунного ответа по Th-1-типу, ограничено.

В России создан и разрешен для применения в практике биodeградируемый полимер с выраженной адъювантной активностью, получивший название "полиоксидоний". Клетками-мишенями для полиоксидония являются факторы врожденного иммунитета — моноциты / макрофаги, естественные киллеры. Этот адъювант входит в состав лицензированной инактивированной гриппозной вакцины, хорошо зарекомендовавшей себя в практике. Полиоксидоний использовали при создании вакцин для иммунотерапии полинозов. При конструировании нового варианта бесклеточной вакцины гидроокись алюминия была заменена полиоксидонием.

Весьма активно изучаются адъюванты микробного происхождения и их синтетические аналоги. Интерес к этой группе адъювантов обусловлен тем, что они взаимодействуют с Toll-подобными рецепторами клеток врожденного иммунитета и запускают процесс формирования адортивного иммунитета.

В состав рассматриваемой группы входят очищенный дериват ЛПС-Липид А (MPL), пептидогликан, тейхоевая кислота, липопептиды, флагеллины, синтетические олигонуклеотиды бактериальной ДНК (CpG), полученный химическим путем ацитилированный моносахарид, структурно сходный с Липидом А (AGP), синтетические липопептиды, минимальный компонент пептидогликана (МДР) и др.

Для ряда природных и синтетических адъювантов микробного происхождения определены конкретные Toll-подобные рецепторы (TLR), с которыми они взаимодействуют, что позволит рационально определять возможные области применения этих адъювантов. Для МДР и липопептидов — это TLR-2 и TLR-6, для MPL — TLR-4, для флагеллина — TLR-5, для CpG — TLR-8, TLR-9.

MPL испытывали как адъювант в составе вакцин против гриппа, герпеса и гепатита В. Под наблюдением находились более 10 тыс. человек.

Исследования других представителей бактериальных адъювантов не вышли за рамки доклинических испытаний или 1-й фазы клинических испытаний.

Много внимания уделяется адъювантам, стимулирующим иммунный ответ слизистых покровов (мукозальные адъюванты). Подробно этот вопрос рассмотрен ниже.

В качестве адъювантов испытывают разнообразные биологически активные молекулы эндогенного происхождения. К ним относятся белки теплового шока и различные цитокины.

Белки теплового шока (БТШ) обладают способностью доставлять антиген антиген-представляющим клеткам и запускать т. н. костимулирующий сигнал, необходимый для развития адаптивного иммунитета

(экспрессия костимулирующих молекул, секреция противовоспалительных цитокинов).

Начаты клинические испытания индивидуальной противораковой вакцины, в состав которой входят пептиды опухоли конкретного пациента и БТШ.

Несмотря на большое число исследований, пока остается неясным, какой из цитокинов может быть рекомендован в качестве адъюванта при конструировании вакцин.

Имеются сообщения о способности гранулоцит-моноцит-колониестимулирующего фактора (YM-CSF) потенцировать развитие клеточного иммунитета к опухолевым антигенам у раковых пациентов.

Продемонстрирована активация мукозального иммунитета под влиянием IL-1 α и IL-1 β .

Выявлены закономерности, которые следует учитывать при использовании цитокинов в качестве адъювантов: 1) максимальная доза не всегда дает оптимальный результат; 2) комбинация цитокинов позволяет существенно усилить адъювантный эффект.

Однако внедрение новых адъювантов в практику невозможно без решения следующих проблем:

1. Для адъювантов, планируемых для конструирования оральных вакцин, необходимо убедиться, что они не нарушают толерантность кишечника к пищевым аллергенам. Возникновение такого эффекта создаст предпосылки для развития аллергии.
2. Требуется доказать, что предполагаемое сочетание определенного антигена с адъювантом не поведет к развитию аутоиммунитета. Подобное развитие событий может произойти в тех случаях, когда конкретный бактериальный антиген имеет структуры, идентичные структурам клеток хозяина.
3. Следует предсказать пути развития иммунного ответа при каждой предлагаемой комбинации антигена и адъюванта, особенно в тех случаях, когда антиген сам обладает иммуностимулирующей активностью.

Системы доставки антигенов

Способность доставлять генноинженерные продукты антигенпредъявляющим клеткам выявлена у значительной группы соединений. К ним относятся микрочастицы, липосомы и виросомы. Помимо функции доставки антигена эти соединения обладают адъювантной активностью. Кроме того, они способны доставлять и адъюванты. Наибольшее внимание сейчас привлекают водно-масляный адъювант MF59 (см. выше) и иммуностимулирующие комплексы (ISCOM), а также виросомы.

Иммуностимулирующий комплекс (ISCOM)

Комплекс состоит из иммуностимулирующей фракции, источником которой является *Quillaja saponaria*, инкорпорированная в жировые частицы, образованные холестерином, фосфолипидами и антигенами клеточных мембран.

До начала 2004 г. вакцины на основе ISCOM были изучены на разных видах лабораторных животных

и 1 000 волонтеров, при проведении 1-й фазы клинических испытаний.

Показано, что ISCOM-вакцины индуцируют смешанный Th-1 и Th-2 иммунный ответ, эффективны при интраназальном применении и запускают реакции как врожденного, так и приобретенного иммунитета в присутствии антител, нейтрализующих вирус.

ISCOM использовали при конструировании вакцин против вирусов гриппа, ВИЧ, папилломы человека, псевдобешенства, возбудителя малярии и ряда опухолей (опухоль яичек, рак шейки матки). В состав ISCOM встраивали генноинженерные продукты.

Предполагается, что ISCOM найдет применение при конструировании вакцин для создания быстрой иммунологической защиты (в случае пандемии гриппа) или при разработке терапевтических вакцин, которые будут использоваться при вирусном гепатите В и С, ВИЧ-инфекции, малярии, герпес-вирусной инфекции типа 1 или 2 и инфекции *H. pylori*.

Виросомы

Этот тип носителя с адъювантными свойствами представляет оболочки вируса гриппа, освобожденные от нуклеокапсида и нуклеиновой кислоты. Виросомы несут функциональные вирусные гликопротеины — гемагглютинин и нейраминидазу.

Виросомы защищают антиген от экстрацеллюлярной деградации, создают депо антигена, способствуют презентации антигена В лимфоцитам и доставке антигена дендритным клеткам, а также захвату его этими клетками. Виросомы стимулируют презентацию антигена в контексте как МНС-1, так и МНС-2 молекул.

На базе виросом созданы новые варианты вакцин против гепатита и вируса гриппа, АКДС-вакцина.

Виросомная вакцина против гепатита А в опытах на волонтерах (при оценке гуморального ответа) оказалась в 2 раза более эффективной по сравнению с аналогичным препаратом, содержащим гидроксид алюминия.

Предложена виросомная 3-валентная вакцина для профилактики гриппозной инфекции. В ее состав в качестве носителя и адъюванта входят моновалентные виросомы, каждая из которых несет гемагглютинин и нейраминидазу одного из штаммов, актуального, по данным ВОЗ, для конкретного сезона.

Виросомные вакцины против гепатита А и гриппа лицензированы в Европе.

Липосомы

Классические липосомы — это пузырьки из фосфолипидов. Кроме того, имеется значительное число вариантов липосом. Несмотря на обнадеживающие экспериментальные результаты, для применения липосом в вакцинологии требуется решить серию иммунологических и технологических проблем. Ожида-

ется, что липосомные вакцины появятся на рынке не ранее 2015–2200 г.

Прикладная вакцинология сегодняшнего и завтрашнего дня

Генетически инактивированные токсины (рекомбинантные анатоксины)

Химическая инаktivация бактериальных токсинов с помощью формальдегида предложена в 1923–1924 гг. и применяется в производстве до настоящего времени. Специалисты подчеркивают, что полученные таким способом анатоксины сохраняют способность к реверсии.

Рекомбинантные анатоксины лишены потенциальной опасности химически инактивированных препаратов. В общем виде схема получения генетически инактивированных токсинов выглядит таким образом: делеция участка гена, кодирующего детоксичность; клонирование модифицированного гена; введение его в систему экспрессии; получение иммуногенного белка, лишенного токсичности.

Получены генетически инактивированные токсины возбудителя коклюша, дифтерии, синегнойной инфекции, сибирской язвы, столбняка.

Генетически инактивированный коклюшный токсин (ГИКТ) рассматривают как 1-ю бактериальную субъединичную вакцину, полученную рекомбинантным методом.

Безопасность и иммуногенность ГИКТ были продемонстрированы при клинических испытаниях анатоксина как такового, его комбинации с филаментозным гемоглутинином и пертактином, а также при использовании АКДС-вакцины, содержащей или традиционный анатоксин, или рекомбинантный коклюшный белок. В ходе работы продемонстрировали, что все варианты препаратов с ГИКТ вызвали появление токсинейтрализующих антител в высоких титрах, равно как и развитие выраженного Т-клеточного ответа.

В настоящее время АКДС-вакцина с ГИКТ используется в Италии.

Генетически инактивированный дифтерийный токсин (ГИДТ) получен в 70–80 гг. прошлого века. Он обозначается аббревиатурой GRM197 и отличается от нативного токсигена замещением С52 глицина глутаминовой кислотой. Для его окончательной детоксикации необходима концентрация формалина 1 : 100, которая нужна для инаktivации нативного токсина.

Безвредность ГИДТ, конъюгированного с полисахаридами *H. influenzae* типа В или *S. pneumoniae*, продемонстрирована в эксперименте.

Разработана технология получения рекомбинантного протективного антигена (РПА), являющегося важным компонентом токсина сибирской язвы. Создана ДНК-вакцина, продуцирующая РПА.

В 2002 г. начато промышленное освоение производства РПА токсина сибирской язвы.

Генетически инактивированный экзотоксин типа А *P. aeruginos* (REPA) использовали как носитель при создании брюшнотифозной вакцины. Vi-антиген конъюгировали с REPA. Эта конструкция была безопасна и иммуногенна как при введении взрослым, так и детям до 5–14 лет. Она вызвала бустер-ответ у детей младшего возраста (2–4 года). Конструкция Vi антиген + REPA оказалась высокоиммуногенной при интрадермальном введении, после которого у 90 % детей развивался иммунный ответ.

Метод генетической инаktivации применили для получения кандидатов в мукозальные адъюванты на основе экзотоксина *V. cholerae* и термолабильного токсина энтеротоксигенной *E. coli*.

Терапевтические вакцины

Терапевтические вакцины (ТВ) — это препараты, которые индуцируют развитие иммунного ответа, направленного на прекращение или смягчение (облегчение) существующего заболевания. Спектр реального или прогнозируемого применения ТВ весьма широк и включает в себя: 1) хронические заболевания, ассоциированные со смешанной бактериальной или бактериально-вирусной инфекцией; 2) хронические инфекции, возбудителями которых являются вирусы гепатита В и С, папилломы, ВИЧ; 3) опухоли, прежде всего меланомы, рак молочной железы или прямой кишки; 4) аллергические или аутоиммунные заболевания (рассеянный склероз, диабет I типа, ревматоидный артрит).

В настоящее время на рынке широко представлены ТВ для лечения хронических воспалительных заболеваний, ассоциированных со смешанными бактериальными или бактериально-вирусными инфекциями. Имеются ТВ для терапии аутоиммунных процессов.

Перечисленные препараты получены методами классической вакцинологии. Они состоят из лизатов и антигенных комплексов штаммов условнопатогенных микроорганизмов, рассматриваемых как доминирующий возбудитель инфекции дыхательных путей или мочеполового тракта (пневмококк, стафилококк, клебсиелла, кишечная палочка т. д.).

Бактериальные ТВ вызывают развитие адаптивного иммунитета к входящим в их состав микроорганизмам, нормализуют вторичные иммунодефициты, сопровождающие хронический инфекционный процесс, и активизируют за счет входящих в их состав патоген-ассоциированных молекулярных структур врожденный иммунитет, что приводит к быстрому развитию неспецифической резистентности.

Разрешены для применения и используются Иммуновак-ВП-4 (Россия), анатоксин стафилококковый очищенный (Россия), Рибомунил (Франция), Солко-уровак (Болгария).

Для лечения ревматоидного артрита применяют препарат субреум, состоящий из лизата 18 штаммов кишечной палочки.

Завершены экспериментальная разработка и первые клинические испытания нового класса терапевтических вакцин (аллерготропинов) для лечения аллергии. Эти препараты представляют собой конъюгаты аллергоидов из пыльцы растений с новым иммуномодулятором, созданным в России, — полимерным физиологически активным соединением, получившим название “полиоксидоний”. Полиоксидоний направляет развитие иммунного ответа по Th-1-типу. При применении пациентам с поллинозом лечебный эффект аллерготропинов из пыльцы тимopheевки, березы и полыни достигал 80 %.

Прогнозируется, что к 2020 г. существенно увеличится применение в медицинской практике ТВ за счет расширения выпуска традиционных препаратов и создания вакцин нового поколения для терапии рака, аллергии и аутоиммунных заболеваний.

Ожидается, что эффективность ТВ возрастет за счет включения в их конструкцию новых адъювантов, например CpG-олигонуклеотидов бактериальной ДНК.

Появились сообщения об эффективности ДНК-вакцин в составе микрочастиц при лечении рака прямой кишки у мышей. ДНК-вакцина, адсорбированная на катионовых микрочастицах, продемонстрировала четкую антиопухолевую активность при применении пациентам и с папилломатозом, ассоциированным с вирусом папилломы человека типа 16. Исследования были выполнены в рамках 1-й фазы клинических испытаний.

Предсказывается создание ТВ на основе активированных дендритных клеток. В этом случае успех работы будет в значительной мере определяться выбором адъюванта, потенцирующего созревание этих клеток и экспрессию на их поверхности костимулирующих молекул CD80 и CD86.

Проведены серия доклинических испытаний и 2 клинических исследования терапевтических дендритных вакцин против ВИЧ-1. Четко продемонстрирована их способность вызывать развитие клеточного иммунитета у здоровых людей. Убедительных данных, свидетельствующих об их влиянии на развитие вирусной инфекции, пока не получено.

Вакцины для профилактики и иммунотерапии злокачественных заболеваний, в том числе дендритные вакцины

Рассматривают 2 типа противораковых вакцин. 1 тип направлен против новообразований, ассоциированных с вирусами или бактериями. К таким новообразованиям относят первичную гепатокарциному (вирусы гепатита В или С), саркому Копоши (вирус простого герпеса), В-клеточную лимфому (ВИЧ-1), злокачественные опухоли полового тракта и плоскоклеточный рак (вирус папилломы), лимфому Баркита и назофарингеальный рак (вирус Эпштейна–Барр), Т-клеточный лейкоз взрослых (Т-лимфотропный вирус I и II типа), аденокарциному, лимфому желудка (*H. pylori*).

Другой тип противораковых вакцин — это вакцины против спонтанных опухолей.

Получены первые доказательства того, что вакцины против вируса гепатита В обладают несомненной способностью предупреждать развитие гепатокарциномы. Среди привитых детей, живущих на Тайване, частота развития этой опухоли сократилась на 50 %, смертность от нее — на 70 %.

Лицензированной вакцины против вируса папилломы пока нет. Имеются сообщения об испытании нескольких кандидатов в вакцину, различающихся по своей структуре. Завершена работа по оценке препарата из вирусоподобных частиц, лишенных ДНК, в рамках 2-й фазы клинических испытаний. Идет испытание рекомбинантных пептидов и вирусных онкопротеинов Е6 и Е7, для усиления иммуногенности которых использовали разнообразные адъюванты.

В экспериментах на животных идет апробация, по меньшей мере, 9 ДНК-вакцин против вируса простого герпеса I типа и 6 ДНК-вакцин против этого вируса II типа.

Завершено доклиническое изучение вакцины из цельных клеток *H. pylori*. Прошли 1-ю фазу испытаний вакцины из рекомбинантных белков конъюгированных с мутантами токсинов возбудителя холеры или с *E. coli*.

Проблема вакциноотерапии спонтанных опухолей разрабатывается достаточно долго. К 2000 г. стало очевидным, что использование опухолеассоциированных антигенов (ТАА) не дает желаемого эффекта. Это обусловлено развитием под влиянием опухолей периферической толерантности к ТАА, подавлением функции антигенпредставляющих клеток IL-10 или IL-6, секретируемых злокачественными клетками.

Начата проверка гипотезы, согласно которой иммунологические нарушения при новообразованиях можно преодолеть и вызвать развитие специфического иммунного ответа с помощью т. н. дендритных вакцин.

Суть метода состоит в следующем: *ex vivo* из моноцитов пациента в присутствии гранулоцитарного/макрофаг-колониестимулирующего фактора получают незрелые дендритные клетки, затем иницируют их созревание. Для этой цели используют продукты, несущие патогенассоциированные молекулярные структуры (цельные бактериальные клетки, ЛПС, ДИК бактерий и т. д.) или провоспалительные факторы и их комбинации (IL-1 β , ФНД- α , IL-6 и т. д.). Затем зрелые дендритные клетки нагружают опухолевым антигеном и вводят в организм донора.

Существует мнение, что для изготовления оптимальной противоопухолевой вакцины следует инкубировать незрелые дендритные клетки с опухолевыми антигенами (лизат опухолевых клеток, специфичные для опухоли пептиды или белки, опухолевая РНК и т. д.) в присутствии вышеперечисленных препаратов, стимулирующих созревание этих клеток.

Предлагают разные варианты дендритных противораковых вакцин: 1) дендритные клетки, обработанные опухолевыми антигенами; 2) дендритные клетки, слившиеся с опухолевыми клетками; 3) дендритные клетки, обработанные мРНК, когда ассоциированные с опухолью неизвестны.

Следует подчеркнуть, что дендритные вакцины могут использоваться для лечения как спонтанных опухолей, так и новообразований, ассоциированных с вирусами, поскольку антигены последних относятся к классу опухоль-ассоциированных антигенов, к которым принадлежат также белки, возникшие в результате соматических мутаций; антигены, не экспрессируемые в соматических тканях здорового человека (α -фетопротеин, теломераза) и антигены, гиперэкспрессируемые опухолью. Имеются сообщения о первых результатах испытания дендритных противораковых вакцин на людях. Исследования проводили на ограниченных группах пациентов в IV стадии заболевания.

Четко доказана безвредность вакцин. В ряде случаев наблюдали положительный клинический эффект.

Высказывается предположение, что дендритные вакцины окажутся эффективными для продления безрецидивного периода онкологических больных после максимальной циторедукции хирургическим путем и / или при помощи химиотерапии. В экспериментах на мышах показана возможность предупреждения рецидива карциномы после хирургического вмешательства при применении дендритной вакцины.

Перспективы использования ДНК-вакцин для иммунотерапии злокачественных образований рассмотрены выше.

Неинъекционные вакцины

Необходимость разработки вакцин для непарентального введения продиктована следующими обстоятельствами:

- стремлением повысить безопасность процедуры вакцинации, снизить затраты на ее проведение и сделать эту процедуру более приемлемой (привлекательной) для населения. В настоящее время ребенок первых лет жизни получает в развитых странах до 17–20 лечебных и вакцинальных инъекций. Ожидается, что по мере расширения календаря прививок число инъекций будет увеличиваться;
- предположением, что доставка антигена в зоны локализации дендритных клеток, рассматриваемых в настоящее время как главное звено запуска иммунного ответа, существенно повысит эффективность вакцинации.

Интенсивно разрабатываются вакцины для орального, назального применения и транскожной иммунизации. Первые 2 типа вакцин объединяются понятием мукозальные вакцины.

Мукозальные вакцины

Преимущества мукозальных вакцин обусловлены не только удобством для пациентов, а прежде всего тем, что этот метод стимулирует иммунный ответ во входных воротах большинства известных патогенов. При этом взаимодействие антигена с определенным участком слизистой (кишечника) ведет к стимуляции иммунных реакций в мукозальной системе в целом, а также к развитию системного иммунного ответа. Мукозальные поверхности человеческого тела имеют площадь около 400 м² и являются важнейшим компонентом иммунной системы. Большинство наружных мукозальных поверхностей насыщены фолликулами и важнейшими лимфоидными элементами, включая В-клетки, Т-лимфоциты, плазматические клетки и другие клеточные элементы, участвующие в индукции и поддержании иммунного ответа. Так, установлено, что CD4⁺ и CD8⁺Т-лимфоциты составляют около 80 % всей популяции клеток мукозальной поверхности.

Показано также, что вакцины, нанесенные на слизистые оболочки, вызывают не только общий, но и местный иммунный ответ с высоким уровнем секреции иммуноглобулина класса IgA, который обнаруживается в слизистых секретах.

Теоретически мукозальные вакцины обладают важным свойством, которое не обнаружено у парентеральных препаратов, — они создают местный иммунный ответ и таким образом защищают не только от болезни, но и предупреждают развитие инфекционного процесса на слизистых (колонизацию), что ведет к уменьшению (или прекращению) горизонтальной передачи патогена от носителя к чувствительному субъекту. Предполагается, что именно мукозальные вакцины станут основным инструментом в профилактике и, возможно, глобальной элиминации дифтерии, а также в борьбе с инфекциями, вызываемыми стрептококками группы В, гемофильной палочкой, клебсиеллой.

Основной сложностью применения мукозальных вакцин является необходимость усиления иммунного ответа на протективный антиген с помощью специальных адъювантов.

В семейство мукозальных адъювантов входят бактериальные токсины, бактериальные липопептиды, мукопептиды, липополисахарид и его дериваты, короткие олигонуклеотиды бактериальной ДНК, гидроокись алюминия, фосфат алюминия, сапонин и ряд цитокинов.

Весьма подробно изучены адъювантные свойства бактериальных токсинов, прежде всего термолabile токсина (Lt) *E. coli* и холерного токсина (СТ). Эти токсины состоят из 2 субъединиц: А-субъединицы, обладающей ферментативной активностью, и В-субъединицы, связывающей гликолипиды рецепторов. Используя метод сайт-направленного мутагенеза, в ряде лабораторий мира получены более 50 различных, не токсичных для человека и живот-

ных, мутантных форм токсина LT, имеющих свойства адъювантов. Из всех этих мутантных форм токсина наиболее изучены 2: LTK63, содержащий 1 мутацию в А-субъединице и полностью потерявший ее ферментативную активность, и LTK72, который такую активность сохранил только частично. Эти рекомбинантные формы токсина обеспечивают индукцию иммунного ответа на вирусные, бактериальные и синтетические пептиды при совместном введении на мукозальные поверхности у различных видов животных (мыши, кролики, морские свинки, минисвиньи). Изучение иммунного ответа в этих экспериментах показало, что такие адъюванты индуцируют не только СЭ4 + Т-клетки, но СО8 + цитотоксические лимфоциты специфические для вводимого антигена. Кроме того, если LTK63 усиливает Th-1- и Th-2-ответ, то LTK72 усиливает Th-2-ответ и супрессирует Th-1-ответ. Показано, что LTK63, в отличие от LTK72, усиливает продукцию IL-12, TNF- α и транслокацию NFkB. Уже начаты клинические исследования субъединичной назальной вакцины против гриппа, содержащей также мутантный адъювант LTK63. Есть все основания предполагать, что использование данного подхода может оказаться полезным для создания не только вакцин против респираторных инфекций, но и местных вакцин против некоторых венерических заболеваний и ВИЧ. Появление таких вакцин можно ожидать уже к 2010 г.

Весьма большие надежды возлагают на иммуностимулирующий комплекс (ISCOM). Особого внимания заслуживает адъювант MF59.

Транскожная иммунизация

Метод основан на гипотезе, согласно которой доставка антигена непосредственно в расположение дендритных клеток позволит усилить системный иммунный ответ. Метод находится в стадии экспериментальной разработки. Изучается его эффективность на примере ДНК-вакцин, для введения препарата используют метод *gene-gun* (частицы золота, несущие на своей поверхности антиген, в струе гелия под давлением внедряются в кожу). Рассматриваемый способ введения сопровождается развитием Th-2-ответа. При инъекции ДНК-вакцины формируется преимущественно Th-1-ответ.

Использование метода *gene-gun* приводит в основном к трансфекции 2 типов клеток: белых отростчатых эпидермоцитов (клетки Лангерганса) и кератиноцитов. Трансфицированные кератиноциты в дальнейшем выполняют функцию "фабрики" по производству антигена, а трансфицированные клетки Лангерганса после миграции в регионарные лимфатические узлы участвуют в презентации антигена. Кроме этого, презентировать антиген могут и не трансфицированные клетки Лангерганса, которые захватывают антиген, экспрессированный кератиноцитами или другими клетками кожи, мигрируют в лимфоузлы и обеспечивают включение Т-клеточных реакций.

Вакцины на основе рекомбинантных белков, воспроизводимых в растениях (синонимы — растительные, съедобные вакцины)

Описаны 2 приема получения рекомбинантных белков в растениях:

1. Временная экспрессия, достигаемая путем введения модифицированного вируса, который несет ДНК, кодирующую протективный белок.
2. Стабильная трансформация генома растения. Такое трансгенное растение способно при выращивании синтезировать протективный антиген, который накапливается в плодах, корнях, листьях и стеблях, т. е. в съедобных частях этого растения.

Для получения растительных вакцин используют табак, помидоры, картофель, бананы. В последнее время большое внимание уделяется маису.

Получены следующие растения: 1) трансгенный картофель, в котором синтезируются капсидные белки вируса гепатита В, антигены термолабильного энтеротоксина *E. coli*; 2) трансгенные помидоры как система для получения антигенов ВИЧ, вируса гепатита В, субъединицы В холерного токсина, ротавирусов, вируса *Norwalk*; 3) трансгенный табак, в листьях которого содержатся антигены вируса кори и гепатита В; 4) трансгенный маис — источник рекомбинантной субъединицы термолабильного энтеротоксина *E. coli*; 5) трансгенные бананы, содержащие рекомбинантные бактериальные антигены.

Иммунологическая эффективность рекомбинантных бактериальных и вирусных антигенов, полученных в трансгенных растениях, продемонстрирована в опытах на мышах и в ряде случаев — на людях (энтеротоксин *E. coli* HBsAg, антигены вируса *Norwalk*).

Декларируется серия преимуществ растительных вакцин по сравнению с классическими иммунопрофилактическими препаратами: безопасность, экономичность, высокая технологичность, развитие массового производства без крупных инвестиций.

Пока остается много вопросов, без ответа на которые трансгенные растения (ТР) — продуценты протективных антигенов — не смогут войти в практику:

1. Какова генетическая стабильность ТР, синтезирующих чужеродные антигены; каково влияние этих растений на растения того же вида, и возможно ли распространение ТР естественным путем; меняется ли пищевая или иная ценность овощей, фруктов и других плодов, полученных от ТР?
2. Не нарушат ли трансгенные вакцины кишечную толерантность к пищевым аллергенам?
3. Как законодательно исключить неконтролируемое выращивание и распространение трансгенных растений — продуцентов чужеродных антигенов?

По-видимому, в ближайшие годы работы по получению рекомбинантных белков в трансгенных растениях не выйдут за пределы экспериментов на животных и ограниченных испытаний на людях.

Перечень новых и усовершенствуемых вакцин. Характеристика. Этапы разработки

Возбудитель	Характеристика кандидата в вакцины	Экспериментальная разработка	Стадия испытания			
			Доклиническая	Клиническая фаза		
				I	II	III
<i>Ancylostoma duodenale</i>	Рекомбинантный белок	+	+			
<i>Bacillus anthracis</i>	Рекомбинантные субъединицы	+	+			
<i>Bordetella pertussis</i>	Поверхностный белок, экспрессируемый живым вектором (<i>Salmonella</i> , <i>Vibrio cholerae</i>)	+	+			
	Рекомбинантный коклюшный токсин (КТ)	+	+	+	+	+
	Очищенный КТ и филаментозный антиген (ФАГ)	+	+	+	+	+
	Очищенные КТ, ФАГ агглютиногены 2, 3	+	+	+	+	+
	Очищенные КТ, ФАГ Пертактин	+	+	+	+	+
	Рекомбинантные КТ, ФАГ Пертактин	+	+	+	+	+
	АКДС + Hib (конъюгат)	+	+	+	+	+
	АКДС + Hib + вакцина против гепатита В (ВГВ)	+	+	+	+	+
	АКДС + инактивированная полиовакцина (ИПВ)	+	+	+	+	
	АКДС + Hib + ВГВ	+	+	+	+	
	АКДС с бесклеточным коклюшным компонентом (АКбДС)					
	АКбДС + Hib + ИПВ + ВГВ	+	+	+	+	
	АКбДС + Hib	+	+	+	+	+
	АКбДС + Hib + ИПВ	+	+	+	+	
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Очищенный белок	+	+			
	Рекомбинантный белок	+				
	Аттенуированный штамм	+	+			
<i>Burkholderia burgdorferi</i>	Рекомбинантный белок OspA	+	+	+	+	+
	ДНК-вакцина	+	+			
	Рекомбинантный белок OspA, экспрессируемый BCG	+	+			
	Очищенные белки OspB, OspC	+	+	+		
<i>Calicivirus</i>	Воспроизведенные в трансгенном картофеле вирусные белки	+	+	+		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Очищенные белки наружной мембраны и белки теплового шока	+				
	ДНК-вакцина	+				
<i>Clostridium difficile</i>	Инактивированные формалином токсины типа А и В+	+	+	+		
<i>Clostridium tetani</i>	Рекомбинантный токсин	+	+			
	<i>Salmonella</i> , экспрессирующая рекомбинантный токсин	+	+	+		
<i>Candida albicans</i>	Олигоманнозный эпитоп клеточной стенки	+	+			
Чикунгунья вирус	Аттенуированный штамм	+	+	+	+	
<i>Coccidioides immitis</i>	Инактивированные формалином сферулы	+	+	+	+	+
	Рекомбинантные белки	+	+			
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Рекомбинантный токсин	+	+			
	<i>Salmonella</i> , экспрессирующая рекомбинантный токсин	+	+	+		
<i>Coxiella burnetii</i>	Инактивированные формалином риккетсии	+	+	+	+	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Частично очищенный капсульный полисахарид (КПС)	+	+			
	КПС, конъюгированный со столбнячным анатоксином	+	+	+		
Цитомегаловирус	Аттенуированный штамм	+	+	+	+	
	Генноинженерный аттенуированный штамм	+	+			
	Субъединичная гликопротеиновая вакцина	+	+	+	+	
	ДНК-вакцина	+	+			
Вирус Денге	Рекомбинантные вирусные белки	+	+			
	Инактивированный формалином вирус	+	+	+		
	Вирус осповакцины, экспрессирующий рекомбинантные белки	+	+			
	вирусные субъединицы	+	+			
	Бакуловир, экспрессирующий вирусные субъединицы	+	+			
	Синтетические пептиды	+	+			
	Различные вирусные элементы, включенные в ISCOM	+	+			
	Рекомбинантная вирусная оболочка	+	+			

Возбудитель	Характеристика кандидата в вакцины	Экспериментальная разработка	Стадия испытания			
			Доклиническая	Клиническая фаза		
				I	II	III
Вирус Денге	Аттенуированный штамм	+	+	+	+	
<i>Entamoeba histolytica</i>	Рекомбинантные субъединицы	+	+			
	Рекомбинантный галактозасвязывающий белок (ГСБ)	+	+			
	<i>Salmonella</i> , экспрессирующая рекомбинантный ГСБ	+	+			
Энтеротоксигенная <i>Escheichia coli</i> (ЗЕС)	Конъюгаты инактивированных клеток с β -субъединицей холерного токсина	+	+			
	Нетоксигенный дериват ЭЕС	+	+	+	+	
	Субъединицы анатоксина и термолабильного токсина, экспрессированные в трансгенном картофеле	+	+	+		
Эпштейна–Барр вирус	Гликопротеиновые субъединицы	+	+	+		
	Пептиды	+	+	+		
	Вирус осповакцины, экспрессирующий гликопротеиновые субъединицы	+	+	+		
Эбола вирус	Рекомбинантные субъединицы	+	+			
<i>Francisella tularensis</i>	Аттенуированный штамм	+	+	+	+	
Стрептококки группы А	Конъюгат полисахарида со столбнячным анатоксином	+	+	+		
	Консервативный эпитоп М белка, экспрессируемый <i>S. Gordonii</i>					
Стрептококки группы В	Конъюгат полисахаридов с анатоксинами	+	+	+	+	
	Белки, полученные с помощью геномного метода обратной вакцинологии	+				
<i>Haemophilus ducreyi</i>	Белки наружной мембраны	+	+			
	Гемолизин + цитокины	+	+			
<i>Haemophilus influenzae</i> (нетипируемая)	Рекомбинантные белки с белковым носителем	+	+			
	Субъединичный липопротеин D	+	+	+		
	Субъединичный детоксицированный ЛПС, конъюгированный со столбнячным анатоксином	+	+			
	Субъединичный детоксицированный ЛПС, конъюгированный с НМВ белком <i>H. influenzae</i> (нетипируемой)	+	+	+	+	
	Белки наружной мембраны	+	+	+	+	
	Пили	+	+			
<i>Haemophilus influenzae</i> тип В (Hib)	Конъюгат полисахарида со столбнячным анатоксином	+	+	+	+	+
	с дифтерийным анатоксином	+	+	+	+	+
	с белком наружной мембраны менингококка серогруппы В	+	+	+	+	+
	Hib + ИПВ + ВГВ	+	+	+	+	+
	Полисахарид, конъюгированный с менингококком типа А или С	+	+	+	+	+
Ханта вирус	Рекомбинантные субъединицы	+				
<i>Helicobacter pylori</i>	Рекомбинантная <i>H. pylori</i> уреаза и холерный токсин	+	+	+		
	Антигены в комбинации с детоксицированными мутантами холерного токсина или термолабильного токсина <i>E. coli</i>	+	+	+		
	Инактивированные микробные клетки	+	+			
Гепатита А вирус	Инактивированный вирус	+	+	+	+	+
	Аттенуированный штамм	+	+	+	+	+
	Инактивированный вирус в составе липосом	+	+	+	+	+
	Вирусные белки, экспрессируемые вирусом осповакцины или бакуловирусом	+	+			
Гепатита В вирус	Коровый протеин, экспрессируемый гДНК	+	+			
	Рекомбинантные белки, экспрессируемые дрожжевыми клетками, в которые встроена гДНК	+	+	+	+	+
	ДНК-вакцина	+	+			
	Белки, экспрессируемые в растениях гДНК	+	+	+		
Гепатита С вирус	Поверхностные белки и эпитопы, экспрессируемые гДНК	+	+			
	ДНК-вакцина	+	+			
Гепатита D вирус	Синтетические пептиды	+	+			
	Белки, экспрессируемые бакуловирусом	+				

Возбудитель	Характеристика кандидата в вакцины	Экспериментальная разработка	Стадия испытания			
			Доклиническая	Клиническая фаза		
				I	II	III
Гепатита Е вирус	Рекомбинантные белки	+	+	+	+	
Герпеса простого вирусы типа 1 и 2	Конъюгат рекомбинантного белка, Т-клеточного эпитопа и пептидов вируса	+	+			
	Гликопротеин, экспрессируемый вирусом осповакцины	+	+			
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Очищенный протеин, синтезируемый дрожжами	+	+			
Папиллома вируса человека	Капсидный белок	+	+			
	Рекомбинантные белки вирусов типа 16 и 18	+	+	+	+	
	вируса типа 6	+	+	+	+	
	вируса типа 11	+	+	+		
	поликомпонентный рекомбинантный белок типа 6, 11, 16, 18	+	+			
	ДНК-вакцина	+	+			
Гриппа вирус	Холодоадаптированный, аттенуированный штамм	+	+	+	+	+
	Очищенный гемагглютинин (ГА)	+	+	+		
	Липосомы с гемагглютинином	+	+	+	+	
	Пептиды с Т-клеточным эпитопом	+	+	+		
	Очищенная инактивированная нейраминидаза	+	+	+		
	ГА, экспрессируемый бакуловиром	+	+	+	+	
	Нуклеопротеин, экспрессируемый бакуловиром	+	+	+		
	ДНК-вакцина	+	+			
	Инактивированная вакцина с новыми адъювантами	+	+	+	+	
Японского энцефалита вирус	Цельновиральная инактивированная	+	+	+	+	+
	Аттенуированный штамм	+	+	+	+	
	Рекомбинантный белок	+	+			
<i>Leishmania major</i>	Аттенуированный или инактивированный паразит	+	+	+	+	+
Кори вирус	ГА- и фьюжен-белки, кодируемые гДНК	+	+			
	Рекомбинантные белки и адъювант ISCOM	+	+			
	Аттенуированный штамм	+	+	+	+	+
	Вирус осповакцины, экспрессирующий белки возбудителя кори	+	+			
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Высокомолекулярные белки наружной мембраны, конъюгированные с носителями	+	+			
	Детоксицированный липоолигосахарид, конъюгированный со столбнячным анатоксином или MW-белком нетипируемой <i>H. influenzae</i>	+	+			
Ротавирус	Холодоадаптированный аттенуированный человеческий штамм	+	+	+		
	Вирусные белки, экспрессируемые <i>Salmonella</i>	+	+			
	Рекомбинантные вирусные белки	+	+			
	Рекомбинантные вирусные белки, экспрессируемые вирусом осповакцины	+	+			
Краснухи вирус	Синтетические пептиды	+				
<i>Salmonella typhi</i>	Vi-антиген	+	+	+	+	+
	Аттенуированный штамм Ty21a	+	+	+	+	+
	Аттенуированный аутокотрофный мутант	+	+	+	+	
<i>Schistosoma mansoni</i>	Очищение антигены личинки	+	+			
<i>Schistosoma haematobium</i>	Рекомбинантные антигены личинки	+	+			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Очищенные бактериальные белки	+	+	+		
	Инактивированная цельноклеточная вакцина	+	+	+		
	Синтетические пептиды	+	+	+		
<i>Pseudomonas cepacia</i>	Очищенные бактериальные белки	+				
<i>Pythium insidiosum</i>	Обработанный ультразвуковой антиген	+	+			
	Очищенные белки	+	+			
Бешенства вирус	ДНК-вакцина (ветеринарная)	+	+	+	+	+
Респираторно-синцитиальный вирус	Аттенуированный штамм	+	+	+	+	
	Субъединичная вакцина	+	+	+	+	
<i>Rickettsia rickettsii</i>	Субъединичная вакцина	+	+			

Возбудитель	Характеристика кандидата в вакцины	Экспериментальная разработка	Стадия испытания			
			Доклиническая	Клиническая фаза		
				I	II	III
Долины Рифт вирус	Цельновирионная инактивированная	+	+	+	+	
	Аттенуированный штамм	+	+	+		
<i>Neisseria meningitidis</i> (группа B)	Природные везикулы внешней мембраны	+	+	+		
	Белки внешней мембраны в липосомах	+	+			
	Белки, полученные методами обратной вакцинологии	+				
	Рекомбинантные низкомолекулярные белки внешней мембраны	+	+			
<i>Neisseria meningitidis</i> (группа C)	Полисахарид, конъюгированный со столбнячным анатоксином	+	+	+	+	
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	Рекомбинантные протеины	+	+			
	Синтетические пептиды	+	+			
	ДНК-вакцина	+	+			
<i>Plasmodium falciparum</i>	Пептиды и рекомбинантные белки	+	+	+	+	+
	ДНК-вакцины	+	+	+		
	Поливалентная на основе живого вектора, содержащая антигены разных стадий развития паразита	+	+	+	+	+
Полиовирус	Неревертирующие аттенуированные вакцинные штаммы Сэбина	+				
<i>Mycobacterium leprae</i>	БЦЖ в смеси с очищенными антигенами <i>M. leprae</i>	+	+			
	БЦЖ, экспрессирующая антигены <i>M. leprae</i>	+	+			
	БЦЖ в смеси с инактивированной теплом <i>M. leprae</i>	+	+	+	+	+
	Вирус осповакцины, экспрессирующий лепрозные антигены	+	+			
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	БЦЖ в смеси с очищенными антигенами <i>M. tuberculosis</i>	+	+			
	ДНК-вакцина	+	+			
	Рекомбинантная БЦЖ, секретирующая цитокины	+	+			
	Дендритные клетки, обработанные пептидом	+	+			
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Рекомбинантный, ассоциированный с мембраной протеин	+	+			
	Очищенный протеин наружной мембраны	+	+			
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Цельноклеточная вакцина	+	+			
	ЛПС анти-идиотип	+	+			
<i>Neisseria meningitidis</i> (группа A)	Полисахарид, конъюгированный со столбнячным анатоксином	+	+			
	Липополисахарид	+				
<i>Shigella dysenteriae</i>	Живой, аукоотрофный мутант	+	+	+		
	Белково-полисахаридный конъюгат	+	+	+	+	
<i>Shigella flexneri</i>	Белково-полисахаридный конъюгат	+	+	+	+	
	Аттенуированный штамм для перорального применения	+	+	+	+	
	ЛПС в протеосомах	+	+			
<i>Shigella sonnei</i>	Аттенуированный штамм для перорального применения	+	+			
	ЛПС в протеосомах	+	+			
	Белково-полисахаридный конъюгат	+	+	+	+	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Капсульный полисахарид типа 5, конъюгированный с рекомбинантным протеином <i>A. P. aeruginosa</i>	+	+	+	+	
Стафилококковый энтеротоксин типа B	Рекомбинантный анатоксин	+	+			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Полисахариды (1, 4, 5, 6B, 9N, 14, 18C, 19F, 23F), конъюгированные с белком наружной мембраны менингококка группы B	+	+	+	+	+
	Полисахариды (3, 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), конъюгированные с дифтерийным или столбнячным анатоксином	+	+	+	+	
	23-валентная лицензированная вакцина, конъюгированная с новыми адъювантами (монофосфорилированный липид А-МФЛ; трипептидный глюкозид — сапонин, фракция <i>Quilaja saponaria</i> — QuilA и т. д.)	+	+	+		
	Поливалентная вакцина, конъюгированная с носителями (анатоксинами и т. д.) в комбинации с новыми адъювантами (МФЛ, сапонины, QuilA и т. д.)	+	+	+		
	Аутолизин	+	+			
	Нейраминидаза	+	+			
	11-валентная вакцина, конъюгированная с белком наружной мембраны нетипируемой <i>H. influenzae</i>	+	+	+	+	

Возбудитель	Характеристика кандидата в вакцины	Экспериментальная разработка	Стадия испытания			
			Доклиническая	Клиническая фаза		
				I	II	III
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Комбинация синтетических пептидов с капсулярным полисахаридом	+	+			
Клещевого энцефалита вирус	ДНК-вакцина	+	+			
	Инактивированная цельновирионная с гидроокисью алюминия	+	+	+	+	
<i>Toxoplasma gondii</i>	Рекомбинантные поверхностные белки	+	+			
	Аттенуированный штамм	+	+			
	Рекомбинантные белки, экспрессируемые вирусным вектором	+	+			
<i>Treponema pallidum</i>	Поверхностные липопротеины	+	+			
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Рекомбинантные пептиды	+	+			
Опоясывающего герпеса вирус	Аттенуированный штамм	+	+	+	+	+
	Субъединичные гликопротеины	+				
	Рекомбинантные гликопротеины, секретируемые вирусом осповакцины	+				
Венесуэльского лошадиного энцефаломиелита вирус	Цельновирионная инактивированная вакцина	+	+	+	+	
	Аттенуированный штамм	+	+	+	+	
<i>Vibrio cholerae</i>	Инактивированные бактериальные клетки в сочетании с В-субъединицей холерного токсина	+	+	+	+	+
	Живая рекомбинантная 01	+	+	+	+	+
	Живая рекомбинантная 0139	+	+	+	+	
Желтой лихорадки вирус	Аттенуированный штамм	+	+	+	+	+
Западного лошадиного энцефалита вирус	Цельновирионная инактивированная вакцина	+	+	+	+	
<i>Yersinia pestis</i>	Рекомбинантные субъединицы	+	+			

Экономические аспекты вакцинопрофилактики. Обсуждаемые пути повышения рентабельности вакцинации

В настоящее время общепризнано, что вакцинопрофилактика дает высокий экономический эффект и значимые социальные результаты.

Экономический эффект исчисляют, сравнивая затраты на 1 прививку (стоимость вакцины, процедуры прививок, лечения побочных эффектов) со стоимостью лечения 1 случая заболевания (стоимость лабораторной диагностики, посещения врача, пребывания в больнице, использованных лекарственных средств). Для АКДС-вакцины и комбинированной живой вакцины против кори, паротита, краснухи соотношение этих затрат равно 1 : 24, а для вакцины против гриппа — 1 : 14.

При определении социального эффекта исчисляют стоимость продукции, которую мог бы произвести человек за год, потерянный в результате болезни. В США эта величина для новорожденных равна 103 долл., для подростков — 7 902 долл., для взрослых до 50 лет — 230 тыс. долл. Несмотря на высокую экономическую и социальную эффективность вакцинопрофилактики, вакцинный бизнес рассматривается как малорентабельный. В денежном исчислении годовой продукт этого рынка составляет всего 2 % от фармацевтического продукта. Низкую рентабельность вакцинации объясняют непрерывным увеличением стоимости цикла идея—разработка—лицензия. В 2003 г. цена цикла достигла 750 млн долл.

Прогнозируется, что она в ближайшие 2—3 года увеличится до 1 млрд долл., а затем достигнет 1,25 млрд долл. Рост затрат на разработку и освоение обусловлен постоянным повышением требований стандартов безопасности и проведения клинических испытаний.

Наметилось несколько путей снижения затрат на вакцинопрофилактику. Наиболее перспективным считают увеличение доли бюджетного финансирования путем постепенного расширения календаря прививок (включенные в него вакцины оплачивает государство). В 2004 г. Министерство здравоохранения и социального развития РФ выступило с предложением включить в календарь прививок вакцинацию против гриппа группы риска. Начаты работы по привлечению страховых компаний к финансированию затрат на вакцинопрофилактику. В настоящее время в 21 государстве компании оплачивают прививки против гриппа. В последние годы стали использовать критерии экономической оптимизации состава вакцин (включение вакцины против гепатита В в АКДС-вакцину). Перспективным представляется увеличение выпуска терапевтических вакцин, поскольку они по своим потребительским характеристикам приближаются к фармпрепаратам.

Обобщенный прогноз развития вакцинологии до 2020 года

1. Применение вакцин будет возрастать за счет расширения календаря прививок, использования

- вакцин для профилактики соматических заболеваний (инфаркта, инсульта, инсулинозависимого диабета и т. д.), применения вакцин в рамках комплексной терапии хронической патологии (ВИЧ-инфекция, гепатит В, герпес, послеоперационные воспалительные процессы и т. д.); создания вакцин для профилактики и иммунотерапии онкологических процессов.
2. В рамках среднесрочного прогноза в качестве приоритетных целей называют создание вакцин для профилактики ВИЧ-1-инфекции, малярии и гепатита С; разработку вакцин против неизвестных патогенов (защита от биологической опасности) и конструирование вакцин для иммунотерапии и иммунотерапии онкологических заболеваний.
 3. Долгосрочный прогноз ставит задачу разработать и лицензировать вакцины против всех известных инфекций, даже против тех, которые в настоящее время не актуальны для человека, поскольку в любой момент они могут превратиться в глобальную проблему, подобно инфекции, вызываемой вирусом птичьего гриппа, который рассматривается в настоящее время как кандидат в возбудители пандемии гриппа.
 4. Для усовершенствования существующих и создания новых вакцин будут использоваться методы классической вакцинологии и методы, основанные на достижениях геномики и протеомики (ДНК-рекомбинантные технологии, технологии обратной вакцинологии и технология обратной транскрипции).
 5. Признано, что продукты геномных технологий обладают недостаточной иммуногенностью, т. к. они лишены патоген-ассоциированных молекулярных структур, распознавание которых системой врожденного иммунитета является обязательным условием для формирования приобретенного иммунитета. Поэтому продукты геномных технологий должны комбинироваться с адъювантами нового поколения.
 6. Создание и лицензирование адъювантов нового поколения, пригодных для применения человеком, рассматривается как необходимое условие конструирования эффективных вакцин на основе генетических технологий.
 7. Продолжаются исследования по комплексной оценке безопасности ДНК-вакцин и вакцин на основе трансгенных растений — продуцентов протективных антигенов. Только после завершения этих исследований будет принято решение о возможности применения названных препаратов в практике.
 8. Ожидается расширение работ по созданию вакцин, стимулирующих быстрое формирование неспецифической резистентности за счет активации системы врожденного иммунитета (защита от биологической опасности неизвестной этиологии).
 9. Использование технологии обратной транскрипции при создании кандидатов в посевные штаммы для пандемической вакцины против гриппа.
 10. При создании вакцин против приоритетных и злокачественных инфекций предполагается комбинация методов обратной вакцинологии с методами активации системы врожденного иммунитета.
 11. Разработка терапевтических вакцин пойдет в нескольких направлениях: использование генетических технологий для конструирования препаратов; существенное расширение сферы применения (ВИЧ-инфекция, аутоиммунные процессы, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз), получение аутологичных (индивидуальных) противораковых вакцин на основе дендритных клеток, представляющих опухоль-ассоциированные антигены Т-клетками.
 12. Ожидается внедрение в практику нового поколения средств для иммунотерапии аллергии (аллерготропинов) на основе полимерного адъюванта полиоксидония.
 13. Предполагается завершение работы по созданию и лицензированию вакцин, защищающих взрослых женщин от вирусов, которые ассоциируются со злокачественными процессами в половых органах (вирус простого герпеса типа 2, некоторые типы вируса папилломы), и от вирусов, вызывающих патологию плода (цитомегаловирус).
 14. Будут разрабатываться непарентеральные (неинъекционные) вакцины (мукозальные — оральные, назальные; транскожные). Применение таких препаратов повысит безопасность массовой вакцинопрофилактики и сделает ее более приемлемой для населения. Предполагается, что непарентеральная иммунизация окажется более эффективной по сравнению с инъекционной.
 15. Признается высокая экономическая эффективность вакцинации при сравнении стоимости 1 прививки и лечения 1 непредупрежденного случая (1 : 24 — для АКБДС). Однако рентабельность вакцинного производства значительно ниже, чем рентабельность фарминдустрии. В условиях возрастающих требований стандартов GMP и клинических испытаний стоимость цикла от идеи до лицензии в 2003 г. составляла 850 млн долл. Ожидается в ближайшие 5 лет увеличение этой цифры до 1 млрд долларов.
 16. Для повышения экономической эффективности вакцинопрофилактики предлагают последовательно увеличивать долю бюджетных ассигнований при закупке вакцин путем расширения финансируемого государством календаря прививок; использовать вакцинацию страховым бизнесом для снижения рисков клиентов, снижать стоимость вакцин и уменьшать затраты на проведение прививок, внедряя экономический анализ в теоретическую и прикладную вакцинологию.

Приоритетные для России фундаментальные исследования и прикладные разработки в области вакцинологии

1. Исследование клеточных и молекулярных механизмов активации врожденного иммунитета при формировании антиинфекционного и противоопухолевого иммунитета.
2. Экспериментальная разработка и клиническая апробация адъювантов нового поколения для потенцирования иммуногенности генноинженерных продуктов.
3. Получение методами обратной вакцинологии кандидатов в вакцины против ВИЧ-инфекции, инфекции вируса гепатита С и менингококковой инфекции типа В.
4. Использование метода обратной транскрипции при получении посевного штамма из актуальных штаммов вируса птичьего гриппа для конструирования пандемической гриппозной вакцины.
5. Создание нового поколения средств для иммунотерапии рака (аутологичные дендритные вакцины), аллергологии (аллерготропины) и послеоперационных инфекционных осложнений (бактериальные иммуномодуляторы, пробиотики).
6. Разработка иммунобиологических средств для экстренной защиты от неизвестных патогенов.
7. Создание календаря прививок для непарентерального введения (назальное, оральное, транскожное).

8. Разработка и внедрение в практику бесклеточной коклюшной вакцины с последующим включением ее в состав АКДС-вакцины.
9. Разработка и внедрение в практику новой инактивированной вакцины против полиомиелита.

Литература

1. Hilleman J., ed. The Jordan report 20-th anniversary. Accelerated development of vaccines 2002. Washington: Department of health and human services; National institutes of health; 2002.
2. Grandi G., ed. Genomics, proteomics and vaccines. Chichester: John Wiley & Sons. Ltd; 2004.
3. Kaufmann S.H.E., ed. Novel vaccination strategies. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2004.
4. National immunization program, Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/nip/default.htm>
5. National Vaccine Program Office, Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/od/nvpo/>
6. World Health Organization (WHO). http://www.vvho.int/health_topics/vaccines/en/
7. Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI). <http://www.VaccineAlliance.org>
8. Children's vaccine program. <http://www.childrensvaccine.org>
9. Immunization Action Coalition. <http://www.immunize.org>
10. Vaccine page. <http://www.vaccines.org>

Поступила 15.06.05
© Коллектив авторов, 2005
УДК 615.371.012.6

С.Н.Авдеев

Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности

НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

S.N.Avdeev

Non-invasive ventilation in acute respiratory failure

Введение

Интубация трахеи (ИТ) и искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в течение последних пяти 10-летий являются стандартными процедурами при ведении больных с острой дыхательной недостаточностью (ОДН) [1]. Однако ИТ и ИВЛ связаны с развитием таких тяжелых осложнений, как нозокомиальные пневмонии, синуситы, сепсис, травмы гортани и трахеи, стенозы и кровотечения из верхних дыхательных путей [2]. Эти осложнения вносят существенный вклад в неблагоприятный исход больных с ОДН, кроме того, пациенты, успешно "пережившие" ИТ и ИВЛ, часто сталкиваются с новой проблемой — "отлучением" от респиратора.

У некоторых больных с ОДН обеспечение эффективной респираторной поддержки возможно без использования эндотрахеальных или трахеостомических трубок. Данный метод получил название неинвазивной вентиляции легких (НВЛ). Принципиально НВЛ делится на 2 большие группы: 1) с отрицательным и 2) с положительным давлением на вдохе. Вентиляция легких отрицательным давлением т. е. наложением отрицательного, субатмосферного давления на все тело или на грудную клетку пациента, практически отсутствует в нашей стране, поэтому в настоящем обзоре рассматривается только НВЛ с положительным давлением.

При НВЛ положительным давлением в качестве интерфейса для взаимосвязи пациент—респиратор используются носовые или лицевые маски. Впервые НВЛ с использованием лицевых масок была предложена в 30-х гг. XX в. американскими врачами *Poulton*, *Oxon* и *Barach* для терапии кардиогенного отека легких с помощью метода спонтанного дыхания с постоянным положительным давлением в дыхательных путях [3, 4]. Однако метод не получил широкого распространения, и маски для обеспечения респираторной поддержки использовались крайне редко, хотя уже в 60-х гг. некоторые авторы рекомендовали применение вентиляции через маску у больных с ОДН на фоне хронического бронхита и эмфиземы [5].

Данное направление получило новое развитие после внедрения в практику удобных плотно подогнанных масок: в 1981 г. доктор *Sullivan* из Австралии

предложил носовую маску для терапии пациентов с синдромом апноэ сна [6], а в 1983 г. французский врач *Rideau* внедрил в клиническую практику носовые маски для проведения длительной респираторной поддержки у больных с нейромышечными заболеваниями [7]. Проведенные в середине 80-х гг. исследования показали, что применение масочной НВЛ значительно улучшает состояние больных с хронической дыхательной недостаточностью на фоне нейромышечных заболеваний, кифосколиоза и идиопатической центральной гиповентиляции [8, 9]. Кроме того, в начале 90-х гг. на медицинском рынке появились портативные, удобные и недорогие респираторы, специально предназначенные для НВЛ (BiPAP S / T и др.) [10]. Новые исследования, посвященные применению НВЛ с лицевыми масками при ОДН различной природы, проведенные в 1989—1990 гг. 3 независимыми группами *Meduri*, *Robert* и *Brochard*, продемонстрировали, что у больных с ОДН с помощью неинвазивной респираторной поддержки удается добиться существенного улучшения клинической картины и коррекции параметров газообмена без использования ИТ и ИВЛ [11—13]. Все эти факторы значительно стимулировали интерес к НВЛ и послужили предпосылками бурного развития масочной НВЛ в 90-е гг.

Физиологические эффекты НВЛ

Основными задачами респираторной поддержки являются разрешение гипоксемии и острого респираторного ацидоза (коррекция газообмена), респираторного дистресса (снижение кислородной цены дыхания и предотвращение развития утомления дыхательной мускулатуры) [14]. Больные ОДН, нуждающиеся в респираторной поддержке, как правило, уже исчерпали свои компенсаторные механизмы, направленные на обеспечение адекватной вентиляции. Повышение резистентности дыхательных путей, снижение комплайенса легких, развитие динамической гиперинфляции ведут к возрастанию нагрузки на аппарат дыхания, повышению работы дыхания, превышающей функциональные возможности дыхательных мышц.

В большинстве исследований, посвященных НВЛ, показано значительное улучшение параметров оксигенации во время масочной респираторной поддержки [11, 15, 16]. В основе улучшения газообмена во время НВЛ при гипоксемической ОДН лежит вовлечение (рекрутирование) в процесс вентиляции не-вентилируемых или плохо вентилируемых альвеол, что приводит к повышению функциональной остаточной емкости, снижению вентиляционно-перфузионного (VA / Q) дисбаланса и шунта [17, 18]. У больных с гиперкапнической ОДН (например, при обострении ХОБЛ) НВЛ также приводит к значительному повышению уровней PaO_2 и SaO_2 , однако в данной ситуации основным механизмом улучшения газообмена является повышение альвеолярной вентиляции, что находит отражение и в снижении уровня $PaCO_2$ [19]. Следует отметить, что разрешение гиперкапнии при НВЛ происходит более медленно, чем при обычной ИВЛ, и отсутствие уменьшения $PaCO_2$ в первые минуты неинвазивной поддержки не означает неэффективности данной процедуры [20].

Несколько исследований продемонстрировали способность НВЛ обеспечить частичную разгрузку дыхательной мускулатуры. *Brochard et al.* изучали влияние НВЛ в режиме поддержки давлением (12 и 20 см вод. ст.) на физиологические параметры у больных ХОБЛ с ОДН [13]. Неинвазивная респираторная поддержка обеспечивала значительное увеличение дыхательного объема и снижение частоты дыхания, улучшение параметров газообмена. Кроме того, авторы показали достоверное снижение диафрагмальной активности: трансдиафрагмальное давление уменьшилось на 52 %, "продукт давление—время" PTP_{di} снизился на 36 %, средняя амплитуда электромиографического сигнала диафрагмы снизилась на 32–53 % (рис. 1).

В ряде работ показано, что у больных с острой и хронической сердечной недостаточностью НВЛ

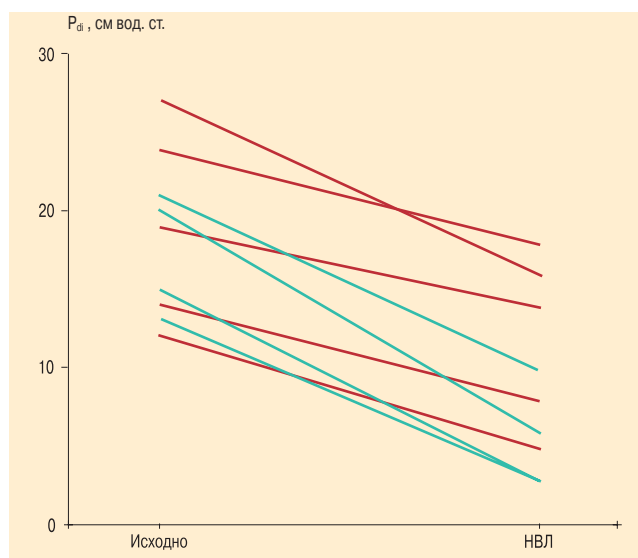


Рис. 1. Влияние НВЛ на трансдиафрагмальное давление (P_{di}) у больных ХОБЛ с ОДН (*Brochard et al.*, 1990): — IPAP — 12 см вод. ст. — IPAP — 20 см вод. ст.

приводит к повышению сердечного выброса [21] и фракции выброса [22], снижению митральной регургитации [22] и давления заклинивания в легочной артерии [23], уменьшению конечно-диастолического размера левого желудочка [24]. При нормальной функции левого желудочка (ЛЖ) сердечный выброс в основном зависит от преднагрузки, поэтому респираторная поддержка положительным давлением в дыхательных путях обычно приводит к снижению сердечного выброса [25, 26]. У больных с тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ ситуация прямо противоположная: сердечный выброс очень мало зависит от преднагрузки, но очень чувствителен к изменениям со стороны постнагрузки, основной детерминантой которой является трансмуральное давление в ЛЖ (разница между давлениями: систолическим в ЛЖ и внутригрудным) [27]. *Naughton et al.* показали, что НВЛ приводит к снижению амплитуды отрицательного инспираторного давления в грудной клетке (рис. 2) и, таким образом, к снижению трансмурального давления ЛЖ (от $116 \pm 5,3$ мм рт. ст. до $110 \pm 4,5$ мм рт. ст.) [28]. Положительный эффект НВЛ при отеке легких наблюдается не только при систолической дисфункции ЛЖ, но и при диастолической дисфункции ЛЖ [24].

Особенности неинвазивной вентиляции легких

Принципиальными отличиями неинвазивной респираторной поддержки от вентиляции легких с использованием интубационной или трахеостомической трубок являются следующие обстоятельства: 1) при проведении НВЛ всегда присутствует "утечка", и, таким образом, доставляемые дыхательный объем и минутная вентиляция превышают их эффективные величины [17, 29]; 2) при НВЛ большое значение имеет дополнительное, динамично меняющееся сопротивление верхних дыхательных путей, прежде всего обусловленное гортанью, которая расположена между респиратором и легкими [30, 31].

Чрезмерно высокая утечка может стать причиной неэффективности НВЛ. Основными источниками утечки являются область контакта между маской и лицом больного, а также открытый рот больного.

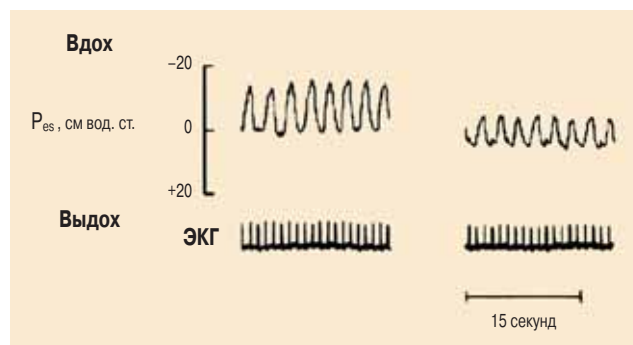


Рис. 2. Влияние НВЛ на интраторакальное (эзофагеальное) давление (P_{es}) у больных с сердечной недостаточностью (*Naughton et al.*, 1995)

Утечка в области контакта маски чаще всего связана с высоким давлением под маской, причиной которого может явиться дискоординация дыхательных циклов пациента и респиратора. Утечка может происходить и при низком давлении под маской, когда имеет место несостоятельность сфинктеров губ, или вследствие высокого фарингеального давления, как, например, при полном смыкании гортани [30]. Существует и т. н. "внутренняя утечка", когда часть воздуха попадает в пищевод или заполняет податливую часть верхних дыхательных путей (глотки) — т. н. "шунтовой комплайнс" [30].

Delguste et al. в одном из наблюдений продемонстрировали возникновение у больных эпизодов обструктивного апноэ во время сна продолжительностью до 1 мин при использовании высокого минутного объема дыхания во время НВЛ. Причиной апноэ явилось полное смыкание голосовых связок [32]. Дальнейшие исследования этой же группы авторов показали, что при проведении НВЛ глоточная апертура является основным фактором, регулирующим эффективную вентиляцию легких [33]. Все эти особенности накладывают значительный отпечаток на подходы к проведению неинвазивной респираторной поддержки, т. к. требуется подбор параметров вентиляции с учетом утечки, соотношения "доставляемой" и "эффективной" минутной вентиляции, фазы сна или бодрствования и др.

Режимы вентиляции

Наиболее часто у больных ОДН применяются следующие режимы НВЛ:

- спонтанное дыхание с положительным давлением в дыхательных путях (*continuous positive airway pressure* — CPAP);
- поддержка давлением на вдохе (*pressure support ventilation* — PSV);
- с 2 уровнями положительного давления в дыхательных путях (*bi-level positive airway pressure* — BiPAP);
- вспомогательно-контролируемый с регуляцией по объему (*volume-cycled assisted / controlled ventilation* — ACV) — используется редко;
- пропорциональная вспомогательная вентиляция (*proportional assist ventilation* — PAV) — используется редко.

При режиме CPAP пациент дышит самостоятельно (спонтанно), и при этом в его дыхательных путях на протяжении всего дыхательного цикла поддерживается какое-то определенное положительное, по отношению к атмосферному, давление (рис. 3) [34]. Режим CPAP применяется в качестве основного режима для лечения больных с обструктивным апноэ во время сна [6], кардиогенным отеком легких [35–38], посттравматической [39] и послеоперационной [40] ОДН.

Режим PSV является вспомогательным режимом: в ответ на дыхательное усилие пациента респиратор

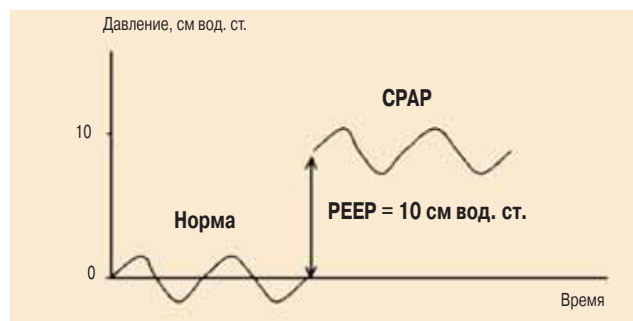


Рис. 3. Кривые давления в дыхательных путях при спонтанном дыхании и CPAP-терапии: PEEP — положительное давление в конце выдоха

создает в дыхательных путях заданный уровень давления, вдох прекращается при снижении инспираторного потока до определенного значения (например, до 25 % от пикового потока) [41]. Важным преимуществом режима PSV является хорошая синхронизация дыхания пациента с работой респиратора, что обеспечивает дополнительный дыхательный комфорт [43].

Режим BiPAP по сути не отличается от режима PSV: т. н. экспираторное давление в дыхательных путях (EPAP) соответствует положительному давлению в конце выдоха (PEEP), а инспираторное давление в дыхательных путях (IPAP) — сумме PEEP и PSV (рис. 4).

Режим ACV: часть вдохов является вспомогательными, т. е. доставляемыми в легкие больного в ответ на включение триггера респиратора (триггирование), в то же время устанавливается гарантированная частота дыхания (*back-up rate*), т. е., если частота дыхания пациента снижается ниже заданного уровня, респиратор автоматически доставляет в легкие заданный объем [43].

В режиме PAV респиратор генерирует поток и объем пропорционально инспираторному усилию пациента, а также обеспечивает синхронизацию окончаний аппаратного инспираторного цикла и инспираторного усилия больного. Более того, уровень создаваемого давления в дыхательных путях пациента повышается или снижается соответственно вентиляционным запросам больного [44].

Особо разительных преимуществ в эффективности каждого из этих режимов не выявлено, хотя каж-

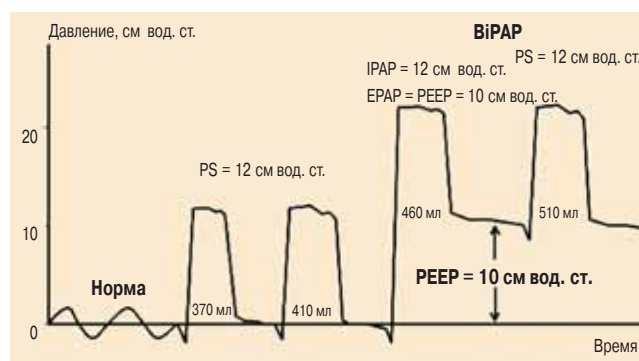


Рис. 4. Кривые давления в дыхательных путях при PSV и BiPAP: PS (поддержка давлением) = IPAP — PEEP. (На фоне под кривой давления указаны значения дыхательного объема в мл)

Таблица 1
Преимущества и недостатки режимов НВЛ

Особенности	Режимы, контролируемые по давлению	Режимы, контролируемые по объему
Возможность компенсации утечки	Высокая	Низкая
Чувствительность триггера	Высокая	Низкая / средняя
Постоянство дыхательного объема	Среднее	Высокое
Уровень пикового давления	Низкий / средний	Высокий
Комфорт	Высокий	Низкий / средний
Уменьшение работы дыхания	Среднее	Значительное

дый из них имеет и свои достоинства, и недостатки (табл. 1). Режимы, контролируемые по давлению, позволяют лучше компенсировать утечку, а режимы, контролируемые по объему, обеспечивают стабильную величину минутной вентиляции, несмотря на изменение импеданса бронхолегочной системы (сопротивления и податливости) [20].

Проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых сравнивались влияние режимов PSV и ACV на дыхательный комфорт, параметры газообмена, инспираторное усилие и работа дыхания [45–47]. Исследование *Girault et al.* показало, что режимы PSV и ACV способны значительно улучшить показатели газообмена, дыхательный паттерн и обеспечить парциальную разгрузку дыхательной мускулатуры, причем ACV обеспечивает больший отдых дыхательной мускулатуры по сравнению с PSV, однако данное преимущество достигается ценой снижения дыхательного комфорта. Так как дыхательный комфорт является очень важным параметром, определяющим комплайнс пациента к процедуре НВЛ, в ряде ситуаций приходится прибегать к режиму PSV, даже жертвуя некоторым физиологическим преимуществом ACV [46].

Большое внимание в последнее время привлекает к себе относительно новый режим PAV. В исследовании *Wysocki et al.* было показано, что для больных ХОБЛ с ОДН режимы PSV и PAV одинаково эффективны в плане уменьшения разгрузки дыхательных мышц, но режим PAV более комфортен [48]. По данным работы *Fernandez-Vivas*, субъективный комфорт больных также достоверно выше во время НВЛ в режиме PAV по сравнению с PSV, кроме того, переносимость больными НВЛ встречается реже при использовании PAV (3,4 vs 15 %, $p = 0,03$) [49]. И наконец еще в одном РКИ при сравнении PAV и PSV не было обнаружено различий по числу ИТ и летальности больных с ОДН, однако были отмечены более быстрое разрешение тахипноэ и меньшее число осложнений при применении НВЛ в режиме PAV [50].

Типы респираторов для проведения НВЛ

Выбор респиратора является важным компонентом для эффективного проведения НВЛ, которая может быть осуществлена с помощью как "реанимационных" респираторов (при обычной, инвазивной вентиляции), так и портативных, специально предназ-

наченных для НВЛ (рис. 5). "Реанимационный" респиратор позволяет точно контролировать фракцию кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) и предлагает возможности мониторингования за параметрами механики дыхания, снабжен многочисленными "тревогами". При респираторной поддержке с данными типами респираторов используется полный контур (инспираторная и экспираторная трубки), благодаря чему порция выдохнутого газа (с большим содержанием CO_2) не может быть вновь ингалирована. Основными проблемами "реанимационных" респираторов при проведении НВЛ являются их низкая способность компенсации утечки и связанные с этим сложности переключения с фазы вдоха на фазу выдоха [51].

Общими чертами портативных респираторов является их малый размер, низкая стоимость, простота настройки, возможность эффективно компенсировать даже высокую утечку, однако данные аппараты, как правило, не обладают теми возможностями мониторинга и "тревог", что у "реанимационных" респираторов [52–54]. Большинство портативных респираторов используют одиночный контур (инспираторный), эвакуация выдыхаемого газа осуществляется через клапан выдоха или специальные отверстия в маске или контуре. Одна из проблем портативных респираторов — это возможность обратного вдыхания CO_2 (*rebreathing*) [55]. Повышение FiO_2 осуществляется увеличением подаваемого потока O_2 в контур респиратора. Преимущества и не-



Рис. 5. Портативные респираторы, предназначенные для проведения НВЛ

Таблица 2
Преимущества и недостатки респираторов для НВЛ

Особенности	Портативные респираторы	"Реанимационные" респираторы
Компенсация утечки	+++	+
Проблемы с экспираторным порогом	Редко	Часто
Тревоги	Жизненно необходимые	Чрезмерные
Мониторинг механики дыхания	Нет (да)	Да
O ₂ -модуль	Редко	Да
Управление	Простое	Сложное
Портативность	Да	Нет
Возвратное вдыхание CO ₂	Возможно	Нет

достатки "реанимационных" и портативных респираторов представлены в табл. 2.

Типы масок

Во многих случаях неудачи применения НВЛ во время эпизодов ОДН связаны не только с тяжестью состояния больных, но и с неспособностью пациентов переносить присутствие маски, т. е. с низкой толерантностью к ней [13, 15, 56]. В настоящее время при НВЛ в качестве интерфейса для связи пациент–респиратор используются носовые и лицевые маски [57–59] (рис. 6). Каждый из типов масок имеет свои преимущества и недостатки. Носовые маски менее обременительны, реже вызывают клаустрофобию (очень

редкое осложнение), позволяют больному осуществлять прием пищи, разговор и экспекторацию мокроты без снятия маски. Кроме того, носовые маски имеют меньшее мертвое пространство (около 100 мл) по сравнению с лицевыми, и, следовательно, требуются меньшие инспираторное давление при PSV и дыхательный объем при ACV для обеспечения одинаковой альвеолярной вентиляции [60].

Лицевые маски при ОДН имеют то преимущество (поскольку многие больные с выраженным диспноэ дышат ртом), что позволяют избежать большой утечки через рот. Действительно, Carrey *et al.* в своем исследовании показали, что во время НВЛ с помощью носовых масок огромное значение имеет позиция рта. Так, при открытии рта утечка значительно

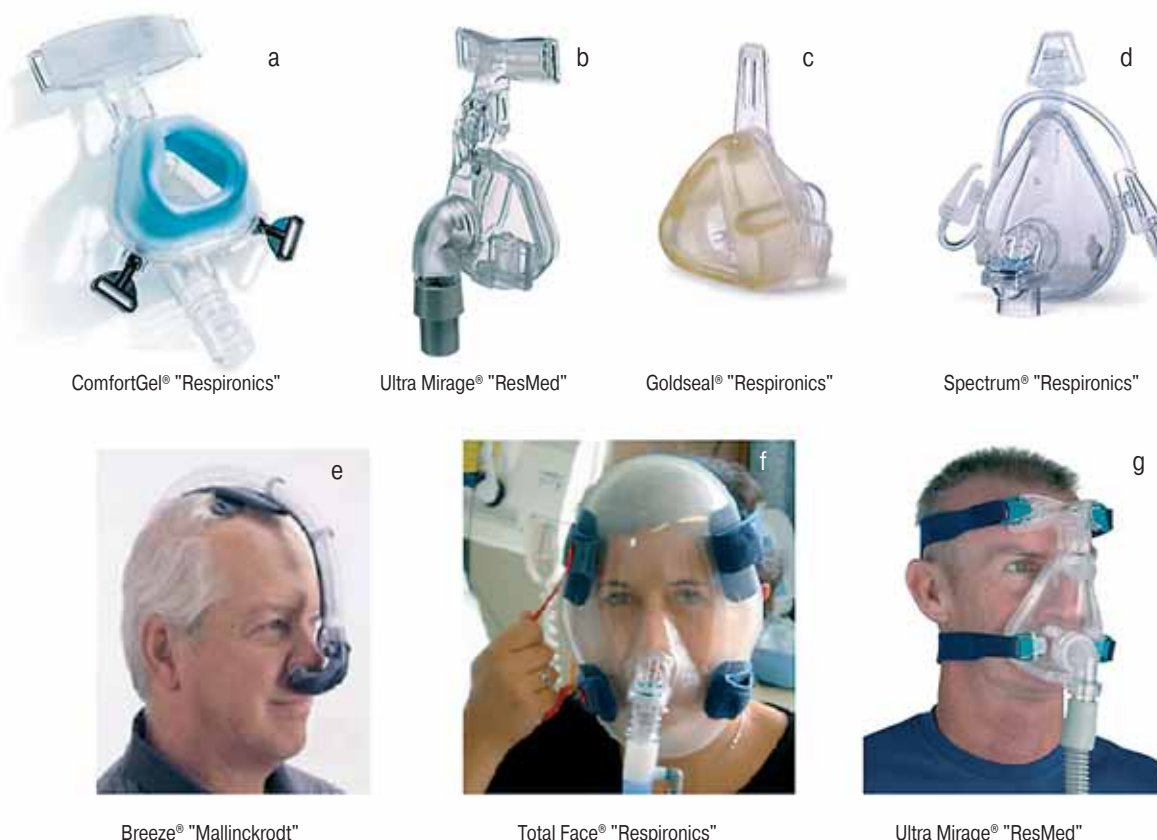


Рис. 6. Маски, предназначенные для проведения НВЛ: а–с — носовые; d, g — лицевые; e — носовые "конусы"; f — "полная" лицевая маска

увеличивается, и при этом активность диафрагмы, оцененная по величине амплитуды электромиографии, увеличивается от 15 до 98 %, т. е. респираторная поддержка практически сводится на нет [61]. Открытый рот пациента особенно часто является источником непреднамеренной утечки во время сна, а у пациентов с отсутствием зубов становится не только большой проблемой, но и может быть причиной неэффективности НВЛ при использовании носовых масок [62]. Режимы вентиляции, регулируемые по давлению, способны компенсировать умеренную утечку, а использование подбородочных ремней, кроме того, обеспечивает снижение утечки во время сна.

Некоторые авторы также отмечают, что нормализация параметров газообмена происходит несколько быстрее при использовании лицевой маски (около 30 мин) по сравнению с носовой маской (около 1 ч) [63]. Лицевые маски рекомендуется использовать у более тяжелых больных, с более выраженными степенями нарушения сознания и меньшей кооперацией, а также у тех больных, у которых носовая маска вызывает чрезмерно большую утечку. Преимущества и недостатки лицевых и носовых масок представлены в табл. 3.

Относительно новым типом интерфейса является шлем (*helmet*) [64–72]. Он состоит из прозрачного пластикового цилиндра, который полностью покрывает голову больного и плотно фиксируется вокруг шеи с помощью подмышечных креплений (рис. 7). Шлем обладает следующими преимуществами: возможность обеспечить герметичность крепления неинвазивного интерфейса больным с практически любым контуром лица, отсутствие повреждений кожи и большой комфорт для пациента. В 2 исследованиях типа случай–контроль проводилось сравнение СРАР с использованием шлема и стандартных лицевых масок у больных с гипоксемической ОДН [67, 68]. Оба исследования показали, что шлем позволяет обеспечивать более длительное проведение СРАР, кроме того, он лучше переносится больными. Еще одно исследование случай–контроль продемонстрировало возможность использования шлема при про-



Рис. 7. Шлем (*helmet*) для проведения НВЛ

ведении НВЛ (PSV — 21 ± 5 см вод. ст., РЕЕР — 6 см вод. ст.) у больных ХОБЛ с ОДН [69]. Эффективность НВЛ по таким параметрам, как улучшение клинических признаков, число ИТ и летальность, практически не отличалась в группах больных, в которых применялись либо шлем, либо лицевые маски. Однако уровень PaCO_2 к концу исследования оставался более высоким, несмотря на более высокие значения PSV, у больных, которым накладывали шлем. Данный феномен может быть объяснен с позиции более высокого мертвого пространства при использовании шлема, что приводит к эффекту обратного вдыхания CO_2 (*rebreathing*) [70]. *Racca et al.* на основании проведенного ими исследования не рекомендуют применять режим PSV с использованием шлема, т. к. высокий объем газа под ним создает проблемы для адекватного триггирования респиратора и не приводит к адекватной разгрузке дыхательных мышц [71]. Поэтому в настоящее время выбор шлема рекомендован только при проведении СРАР-терапии. Эффективность такой комбинации подтверждена крупным рандомизированным исследованием [40].

Показания к НВЛ у больных с ОДН

НВЛ может с успехом применяться у больных с гиперкапнической и гипоксемической ОДН. Наилучшими кандидатами для НВЛ являются наиболее уязвимые больные, для которых обычная ИВЛ может иметь нежелательные последствия из-за многочисленных потенциально опасных для жизни осложне-

Таблица 3
Преимущества (+) и недостатки (–)
лицевых и носовых масок

Особенности	Лицевая маска	Носовая маска
Ротовая утечка	+	–
Давление в дыхательных путях	+	–
Аппаратное мертвое пространство	–	+
Возможность разговора	–	+
Прием пищи, воды	–	+
Экспекторация секрета	–	+
Риск аспирации	–	+
Риск азрофобии	–	+
Клаустрофобия	–	+
Комфорт больного	–	+

Таблица 4
Показания к НВЛ при ОДН

Симптомы и признаки ОДН	Признаки нарушения газообмена
Выраженная одышка в покое	$\text{PaCO}_2 > 45$ мм рт. ст., $\text{pH} < 7,35$;
$\text{ЧД} > 25 \text{ мин}^{-1}$, участие в дыхании вспомогательной дыхательной мускулатуры, абдоминальный парадокс	$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200$ мм рт. ст.

Таблица 5
Критерии исключения для НВЛ при ОДН

Остановка дыхания
Нестабильная гемодинамика (гипотония, неконтролируемая аритмия или ишемия миокарда)
Невозможность обеспечить защиту дыхательных путей (нарушение кашля и глотания)
Избыточная бронхиальная секреция
Признаки нарушения сознания (ажитация или угнетение), неспособность пациента к сотрудничеству с медицинским персоналом
Лицевая травма, ожоги, анатомические нарушения, препятствующие наложению маски

ний, а именно: больные ХОБЛ, с терминальными стадиями болезней легких, с иммунодефицитными состояниями [72]. Кроме того, очень важно учитывать скорость развития и разрешения патологического процесса в легких, например, при отеке легких ОДН развивается в течение минут, при эффективной терапии (НВЛ) обратное развитие ОДН также наблюдается довольно скоро (минуты—часы). Достаточно быстро наблюдается обратное развитие ОДН у больных ХОБЛ с астматическим статусом, с синдромом ожирения—гиповентиляции (1–5 дней), а процесс разрешения ОДН при паренхиматозных заболеваниях легких — тяжелой пневмонии, остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) — как правило, требует более длительного времени (часто более 7–14 дней). Поэтому эффективность НВЛ обычно ниже при заболеваниях с медленным типом разрешения ОДН. Показания и противопоказания к НВЛ представлены в табл. 4 и 5.

НВЛ при ОДН у больных ХОБЛ

В большинстве исследований, посвященных НВЛ, ОДН у больных ХОБЛ являлась наиболее частым показанием для проведения масочной респираторной

поддержки, а НВЛ — единственно доказанным методом терапии, способным снизить летальность у больных ХОБЛ с ОДН [73]. К настоящему времени известны результаты нескольких РКИ, посвященных изучению эффективности НВЛ у больных с тяжелым обострением ХОБЛ. Суммируя выводы данных работ, можно говорить о таких положительных эффектах применения НВЛ при ОДН на фоне ХОБЛ, как снижение:

- потребности в интубации трахеи на 41–66 % по сравнению со стандартной терапией (O_2 , бронхолитиками, антибиотиками) [74, 75];
- летальности больных по сравнению со стандартной терапией (8–9 против 29–31 %) [74, 76];
- длительности пребывания больных в отделении интенсивной терапии (13 против 22 дней) [75] и в стационаре (23–26 против 34–35 дней) [74, 76].

В настоящее время выполнены 5 мета-анализов, посвященных роли НВЛ при ОДН у больных ХОБЛ [77–81]. Мета-анализы построены на данных 7–15 РКИ. Во всех мета-анализах было доказано, что НВЛ позволяет достоверно уменьшить число ИТ и госпитальную летальность больных ХОБЛ (табл. 6).

В одном из последних мета-анализов, основанном на 15 РКИ, посвященных изучению НВЛ у

Таблица 6
Мета-анализы, посвященные применению НВЛ у больных с обострением ХОБЛ

Мета-анализ	Число включенных исследований	Снижение числа интубаций трахеи	Снижение летальности
Keenan et al., 1997	7	Отношение шансов — 0,29; 95%-ный ДИ — 0,15–0,59 Для больных ХОБЛ отношение шансов — 0,22; 95%-ный ДИ — 0,09–0,54	Отношение шансов — 0,20; 95%-ный ДИ — 0,11–0,36 Для больных без ХОБЛ отношение шансов — 0,77; 95%-ный ДИ — 0,23–2,55
Peter et al., 2002	15	Различие риска: –0,08 для НВЛ; 95%-ный ДИ — от –0,16 до –0,01 Для больных ХОБЛ различие риска: –0,13 для НВЛ; 95%-ный ДИ — от –0,21 до –0,06	Различие риска: –0,19 для НВЛ; 95%-ный ДИ — от –0,28 до –0,09 различие риска: –0,18 для НВЛ; 95%-ный ДИ — от –0,33 до –0,03
Fernandez Guerra et al., 2003	9	Для терапии обострения ХОБЛ в ОИТ отношение шансов — 0,35; 95%-ный ДИ — 0,15–0,83	отношение шансов — 0,18; 95%-ный ДИ — 0,10–0,35 Для терапии обострения ХОБЛ в палате отношение шансов — 0,39; 95%-ный ДИ — 0,20–0,76
Lightowler et al., 2003	8	Относительный риск — 0,41; 95 %-ный ДИ — 0,26–0,64	Относительный риск — 0,42; 95%-ный ДИ — 0,31–0,59
Keenan et al., 2003	15	Для тяжелого обострения ХОБЛ снижение риска — 12 %; 95%-ный ДИ — 6–18 %	снижение риска — 34 %; 95%-ный ДИ — 22–46 % Для нетяжелого обострения ХОБЛ снижение риска — 2 %; 95%-ный ДИ — от –8 до 12 %
			снижение риска — 0 %; 95%-ный ДИ — от –11 до 11 %

больных ХОБЛ с ОДН, было показано, что НВЛ значительно снижает риск проведения ИТ (относительный риск — 0,41; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,26–0,64) и летальность больных (относительный риск — 0,42; 95%-ный ДИ — 0,31–0,59) [80]. Таким образом, число больных, которых следует лечить (*number needed to treat* — NNT) с помощью НВЛ для предотвращения 1 летального исхода у больных ХОБЛ составляет от 5 до 15 пациентов, а NNT для предотвращения ИТ при использовании НВЛ составляет всего от 2 до 3 больных [82]. Также в некоторых проспективных исследованиях было показано, что использование НВЛ в период ОДН позволяет уменьшить число последующих госпитализаций и улучшить долговременный прогноз больных ХОБЛ [83, 84].

Достоинством НВЛ является возможность применения данного метода не только в отделении интенсивной терапии (ОИТ), но и в палатах нереанимационного отделения, конечно, при условии определенной подготовки врачей и среднего медицинского персонала. В мультицентровом РКИ *Plant et al.* было показано, что использование НВЛ у больных ХОБЛ с ОДН в условиях палаты нереанимационного отделения позволяет снизить риск ИТ с 27 до 15 % ($p = 0,02$) и летальность больных — с 20 до 10 % ($p = 0,05$) [85]. При этом наибольший эффект НВЛ был отмечен у больных с умеренным респираторным ацидозом (рН 7,25–7,35), т. е. более раннее назначение НВЛ оказывает благоприятный эффект на прогноз у больных ХОБЛ.

Снижение летальности больных ХОБЛ при использовании НВЛ, как было убедительно показано в нескольких исследованиях, связано со снижением риска развития нозокомиальных инфекций, особенно госпитальных пневмоний [86, 87]. Общий успех (т. е. предотвращение ИТ и летального исхода больных) при ОДН на фоне ХОБЛ составляет около 60–70 %, т. е. существует небольшая группа больных (20–30 %), у которых НВЛ не приносит успеха, т. к. даже на фоне масочной вентиляции у них происходит прогрессивное ухудшение газообмена и общего состояния [88]. В данной ситуации тактика использования НВЛ может быть даже опасной, т. к. пациенты не получают вовремя адекватной терапии — ИТ и ИВЛ. Разграничить пациентов, которым НВЛ или ИВЛ может принести максимальную пользу, при исходном обследовании очень трудно. По данным проведенных исследований, до начала использования неинвазивной респираторной поддержки разграничить "ответчиков" от "неответчиков" на НВЛ помогают следующие факторы:

- рН артериальной крови (значительно выше у больных группы "успеха" по сравнению с группой "неуспеха" — 7,28 против 7,22) [88];
- оценка тяжести состояния по шкалам: SAPS — 15 против 11 баллов [88], и APACHE II — 21 против 15 баллов [89];
- пневмония как причинный фактор ОДН [89].

Согласно заключению Британского торакального общества НВЛ в настоящее время рассматривается как терапия 1-й линии у больных ХОБЛ с гиперкапнической ОДН, а стационары, в которые поступают такие больные, должны иметь необходимое техническое обеспечение и обученный персонал 24 ч / сут. [18].

НВЛ при ОДН у больных муковисцидозом

Так как ОДН у больных муковисцидозом чаще всего развивается на фоне терминальных стадий заболевания, и непосредственной причиной смерти таких больных является прогрессирующая дыхательная недостаточность, то проведение вентиляции легких может всего лишь растянуть во времени процесс умирания больного. С другой стороны, если состояние больного до развития ОДН не расценивалось как терминальное и причина ОДН потенциально разрешима (инфекция, травма, хирургическая операция и др.) или есть надежда на более радикальное лечение легочного процесса (трансплантацию легких), то респираторная поддержка является оправданным и жизнеспасующим мероприятием.

Важным механизмом НВЛ, имеющим особое значение при муковисцидозе, является способность метода усиливать клиренс секрета. Одно из первых сообщений о применении НВЛ у больных с ОДН при муковисцидозе было сделано *Hodson et al.* [90]. НВЛ проводили у 6 больных от 17 до 36 лет (PaO_2 — 29–67 мм рт. ст.; PaCO_2 — 63–112 мм рт. ст.) с помощью носовых масок, использовали режим ACV. Результаты терапии оказались очень обнадеживающими — выжили 4 из 6 больных, которым впоследствии была произведена трансплантация легких. Поэтому процедура НВЛ у больных муковисцидозом получила название "мостик к трансплантации" (*bridge to transplantation*). В исследовании *Caronia et al.* представлены результаты использования НВЛ в режиме PSV / PEEP (14–18 / 4–8 см вод. ст.) у 9 больных муковисцидозом в фазу ОДН [91]. У всех больных достигнуто значительное улучшение респираторного статуса: потребность в O_2 снижена от 4,6 до 2,3 л / мин ($p < 0,05$), частота дыхания (ЧД) уменьшилась с 34 до 28 мин⁻¹ ($p < 0,05$), SaO_2 увеличилась с 80 до 91 % ($p < 0,05$). НВЛ была продолжена всем больным после выписки из стационара в течение 2–43 мес., преимущественно в ночное время, из них 6 больным была произведена успешная трансплантация легких.

НВЛ при ОДН у больных с синдромом ожирения-гиповентиляции

Пациенты с повышенной массой тела и ожирением имеют высокий риск развития осложнений и даже летального исхода вследствие многочисленных острых и хронических заболеваний, связанных с ожирением [92]. Тяжелое ожирение, ассоциированное с хронической дневной гиперкапнией и гипоксемией,

полициемией и правожелудочковой недостаточностью, обычно называют "синдромом Пиквика" [93] или синдромом "ожирения—гиповентиляции" [94]. У больных с синдромом ожирения—гиповентиляции довольно часто возникает декомпенсация хронической дыхательной недостаточности, требующей проведения респираторной поддержки. В одном из ретроспективных исследований наличие тяжелого ожирения являлось причиной длительных ИВЛ и времени пребывания больных в отделении интенсивной терапии и в стационаре [95].

В нескольких небольших исследованиях была показана возможность использования НВЛ при ОДН у больных с синдромом ожирения—гиповентиляции [96, 97]. В недавно проведенном исследовании случай—контроль сравнивались эффективность стандартной терапии (медикаментозной терапии, O_2 и, при необходимости, ИВЛ) и сочетания НВЛ со стандартной терапией при ОДН у больных с синдромом ожирения—гиповентиляции [98]. В исследование были включены 38 больных (средний индекс массы тела — 47 ± 6 кг / м², средний PaO_2 — 40 ± 8 мм рт. ст., средний $PaCO_2$ — 72 ± 12 мм рт. ст.). В группе НВЛ проведение ИТ потребовалось лишь 2 больным, летальных исходов отмечено не было. В то же время в группе стандартной терапии ИТ была выполнена 17 из 19 больных (90 %), а летальность составила 26 % ($p = 0,05$). Таким образом, использование НВЛ у больных с обострением синдрома ожирения—гиповентиляции является эффективной и безопасной процедурой по сравнению с традиционными методами терапии.

НВЛ при гипоксемической ОДН

В группу больных с гипоксемической ОДН обычно включают больных с тяжелой гипоксемией ($PaO_2 / FiO_2 < 200$ мм рт. ст.) и выраженным тахипноэ ($ЧД > 35$ мин⁻¹) [63]. Данная группа больных имеет разнообразную патологию: тяжелую пневмонию, кардиогенный отек легких, ОРДС, травму грудной клетки, аспирацию. Результаты исследований, посвященных применению НВЛ у больных с гипоксемической ОДН, достаточно противоречивы.

Wysocki et al. в одном из первых РКИ не выявили преимуществ НВЛ у больных с гипоксемической ОДН по таким показателям, как снижение числа ИТ и летальности больных [99]. Схожие результаты получены также в исследовании *Delclaux et al.*, которые сравнивали эффективность масочной СРАР- и кислородотерапии у 123 больных с ОРДС, пневмонией и отеком легких [100]. После 1-го ч терапии большие положительные изменения показателя PaO_2 / FiO_2 были отмечены в группе СРАР (203 vs 151 мм рт. ст., $p = 0,02$), однако по числу ИТ (34 vs 39 %, $p = 0,53$), госпитальной летальности (31 vs 30 %, $p = 0,89$) и длительности пребывания в ОИТ (6,5 vs 6,0 дней, $p = 0,43$) группы больных достоверно не различались. Число побочных эффектов, связанных с тера-

пией, оказалось даже большим у больных, получавших СРАР-терапию (18 vs 6 %, $p = 0,01$), что дало основание авторам предположить, что СРАР "затягивает" время до необходимой интубации.

В то же время, по данным крупного несравнительного исследования *Meduri et al.*, успех НВЛ при гипоксемической ОДН составлял 66 % [63]. Высокая эффективность НВЛ у больных с гипоксемической ОДН была также показана в последующих РКИ [16, 101]. *Antonelli et al.* сравнивали НВЛ со стандартной инвазивной вентиляцией у 64 больных с различными состояниями, приведшими к гипоксемической ОДН [16]. На момент включения больных в исследование все пациенты отвечали критериям для проведения ИТ и инициации ИВЛ. Оба вида респираторной поддержки привели к схожему улучшению статуса газообмена, однако впоследствии 10 из 32 больных (31 %) группы НВЛ потребовали проведения ИТ и ИВЛ. Таким образом, абсолютное снижение риска ИТ составило 69 %, кроме того, у больных группы НВЛ были отмечены меньшее число серьезных осложнений (38 vs 66 %, $p = 0,002$), более короткое время госпитализации (6 vs 16 дней, $p = 0,002$) и выявлена тенденция к снижению госпитальной летальности (28 vs 47 %, $p = 0,19$).

В исследование *Ferrer et al.* были включены 105 больных с гипоксемической ОДН. Больные были рандомизированы на 2 группы: НВЛ и высокопоточной кислородотерапии [101]. НВЛ привела к снижению числа ИТ (25 vs 52 %, $p = 0,01$), эпизодов септического шока (12 vs 31 %, $p = 0,028$), летальности больных в ОИТ (18 vs 39 %, $p = 0,028$) и 3-месячной летальности больных ($p = 0,025$).

Различные результаты проведенных исследований можно объяснить гетерогенностью патологий у больных, попадающих под определение "гипоксемическая ОДН". Как показали недавно *Domenighetti et al.*, эффективность НВЛ при гипоксемической ОДН зависит не столько от выраженности нарушений газообмена, сколько от природы заболевания, приведшего к ОДН: число ИТ и выживаемость больных с кардиогенным отеком легких были много выше по сравнению с больными тяжелой пневмонией, несмотря на то, что начальные показатели газообмена у данных пациентов были сходными [102]. По данным проспективного мультицентрового когортного исследования *Antonelli et al.*, на фоне проведения НВЛ наибольшая потребность в ИТ была у больных с ОРДС (51 %) и тяжелой пневмонией (50 %), реже всего ИТ выполнялась больным с кардиогенным отеком легких (10 %) и контузией легких (18 %) [103]. Всего к настоящему времени выполнены не менее 11 РКИ, посвященных изучению эффективности НВЛ у больных с гипоксемической ОДН (табл. 7). Наилучшие результаты НВЛ были отмечены у следующих больных: с ОДН, возникшей на фоне кардиогенного отека легких [104, 105]; в постоперационном периоде [106]; у иммуносупрессированных [107, 108]; с травмой грудной клетки [39].

Таблица 7
РКИ, посвященные применению НВЛ у больных с гипоксемической ОДН

Исследование	Число больных	Заболевания	Исходные PaO ₂ / FiO ₂ или pH	Интубация трахеи, %	Летальность, %	Режим, см. вод. ст.	Использование НВЛ в 1-е сут.
Wysocki et al., 1996	41	Пневмония, отек легких, травма грудной клетки	213 vs 200	62 vs 70	33 vs 50	PSV — 15; EPAP — 4	Более 12 ч
Kramer et al., 1996	31	Пневмония, отек легких, травма, тромбоэмболия	7,28 vs 7,27	31 vs 73*	6 vs 13	BiPAP: IPAP — 11,3; EPAP — 2,6	20,1 ч
Antonelli et al., 1998	64	Пневмония, травма грудной клетки, ОРДС, постоперационная ОДН, отек легких, ателектазы, аспирация	116 vs 124	31 vs 100*	28 vs 47	PSV	Постоянно
Antonelli et al., 2000	40	Посттрансплантационная ОДН	129 vs 129	20 vs 70*	20 vs 50*	PSV — 14–20; PEEP — до 10	—
Confalonieri et al., 1999	56	Внебольничная пневмония	183 vs 167	21 vs 61*	25 vs 21	PSV — 14,8; PEEP — 4,9	—
Delclaux et al., 2001	123	ОРДС, пневмония, отек легких, аспирация	40 vs 148	21 vs 24	19 vs 18	CPAP, начальный уровень — 7,5	—
Hilbert et al., 2001	52	Пневмонии у иммунокомпроментированных больных	141 vs 136	46 vs 77*	38 vs 69*	PSV	Как минимум, 45 мин каждые 3 ч
Auriant et al., 2001	47	ОДН после резекции легких	141 vs 136	21 vs 50*	13 vs 38*	BiPAP: IPAP — 8,5; EPAP — 4	В среднем, 14,3
Ferrer et al., 2003	105	Пневмония, травма грудной клетки, ОРДС, постоперационная ОДН, отек легких	102 vs 103	25 vs 52*	18 vs 39	BiPAP: IPAP — 16; EPAP — 7	—
Squadrone et al., 2005	209	Постоперационная ОДН	255 vs 247	1 vs 10*	1 vs 3	CPAP, начальный уровень — 7,5	—
Gunduz et al., 2005	41	Травма грудной клетки	190 vs 200	0 vs 100*	9 vs 33*	CPAP — 13,3	—

Примечание: * — $p < 0,05$.

Кроме природы заболевания, предикторами неуспеха НВЛ при гипоксемической ОДН являются следующие факторы:

- возраст больных > 40 лет;
- число баллов по шкале SAPS II > 35;
- PaO₂ / FiO₂ < 146 мм рт. ст. после 1-го ч НВЛ [103].

НВЛ при кардиогенном отеке легких

Респираторная поддержка с помощью масок, в частности CPAP-терапия, с успехом используется для терапии кардиогенного отека легких (КОЛ) в течение многих 10-летий [3, 4]. Первые РКИ, изучавшие эффективность масочной CPAP у больных с тяжелым КОЛ, пришли к выводам, что данная терапия способна значительно уменьшить число ИТ: 0 vs 35 % ($p < 0,005$) (Bersten et al. [36]) и 18 vs 43 % ($p < 0,01$) (Lin et al. [38]). Кроме того, практически все проведенные исследования показали, что CPAP-терапия у больных КОЛ быстрее, по сравнению с кислородотерапией, приводит к значимым положительным клиническим и функциональным изменениям, а именно: улучшению тахипноэ, диспноэ и тахикардии, повышению PaO₂ / FiO₂, pH и снижению PaCO₂ [35, 36, 38]. По совокупным данным мета-анализа Pang et al., у больных с тяжелым КОЛ масочная CPAP-терапия приводит к достоверному снижению числа ИТ — на 26 % (95%-ный ДИ — от –13 до –38 %) и небольшому снижению летальности больных на 6,6 % (95%-ный ДИ — от +3 до –16 %) [104]. В насто-

ящее время выполнены не менее 20 РКИ, подтверждающих высокую эффективность НВЛ при данной патологии. Часть из этих работ была выполнена на базе ОИТ [23, 35–38], часть — на базе отделений неотложной терапии (аналога нашего приемного отделения) [109–112], и несколько работ — на догоспитальном этапе [113–115].

Несмотря на то, что масочная CPAP-терапия признана "золотым стандартом" терапии больных с ОДН на фоне тяжелого КОЛ [116], по-прежнему остается открытым вопрос о целесообразности использования при данной патологии других режимов НВЛ, например PSV / РЕЕР или BiPAP. В сравнительных исследованиях было показано, что данные режимы по сравнению с CPAP более эффективно уменьшают нагрузку на аппарат дыхания, снижают работу дыхания и повышают дыхательный объем и минутную вентиляцию [117, 118]. В одном из первых РКИ, сравнивавших CPAP и BiPAP у больных с тяжелым КОЛ, было отмечено, что НВЛ в режиме BiPAP приводила к более быстрому уменьшению одышки и улучшению параметров газообмена, однако число новых инфарктов миокарда оказалось выше в группе BiPAP (71 vs 31 %, $p = 0,06$) [119]. Эта тревожная тенденция была вновь отмечена в другом РКИ, сравнивавшем эффективность BiPAP с высокими дозами нитратов (число новых инфарктов миокарда в группах НВЛ и контроля: 55 vs 10 %, $p = 0,006$) [120]. Последующий детальный анализ данных исследований показал, что такое различие по числу инфарктов ми-

окарда было связано с неадекватной рандомизацией больных: большее число больных с повышенным уровнем трансаминаз и коронарными болями было включено в группу BiPAP.

Одно из недавно опубликованных РКИ было специально посвящено изучению возможности развития инфарктов миокарда на фоне СРАР и режима PSV / РЕЕР [110]. В исследование были включены 46 больных с КОЛ, которые были рандомизированы в группы СРАР (10 см вод. ст.) и PSV / РЕЕР (15 / 5 см вод. ст.). Как оказалось, по числу развития инфарктов миокарда 2 группы больных с КОЛ практически не различались между собой (13,6 vs 8,3 %), т. е. режим поддержки давлением сам по себе не приводит к развитию такого осложнения. Кроме того, PSV / РЕЕР и СРАР оказались одинаково эффективны в плане улучшения PaCO_2 , pH, SpO_2 и разрешения тахипноэ и не отличались по таким конечным точкам, как ИТ и госпитальная летальность.

В мультицентровом РКИ *Nava et al.* в условиях отделения неотложной помощи проводили сравнение PSV / РЕЕР (10 / 5 см вод. ст.) и стандартной медикаментозной терапии у 130 больных с тяжелым КОЛ [121]. НВЛ приводила к более быстрому улучшению клинических и функциональных параметров, таких как тахипноэ, диспноэ, $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$, однако по числу таких событий, как ИТ, госпитальная летальность, длительность госпитализации, не было отмечено достоверных различий. Частота новых инфарктов миокарда также оказалась сходной в 2 группах больных (8 vs 11 %, $p = 0,76$). В подгруппе больных с гиперкапнией ($\text{PaCO}_2 > 45$ мм рт. ст.) было отмечено достоверное снижение числа ИТ (6 vs 28 %, $p = 0,015$). Авторы данного исследования пришли к выводу, что PSV / РЕЕР имеет преимущества у больных с КОЛ и гиперкапнией.

За последние 5 лет было проведено большое количество исследований, посвященных изучению роли НВЛ при КОЛ. Недавно были представлены результаты нового мета-анализа, выполненного на основании 19 РКИ [105]. Согласно совокупным данным СРАР и НВЛ (PSV или BiPAP) приводят к достоверному снижению числа ИТ на 20 % (95 %-ный ДИ — 8–33 %) и 24 % (95 %-ный ДИ — 4–44 %) и летальности больных на 17 % (95 %-ный ДИ — 8–26 %) и 8 % (95 %-ный ДИ — 1–15 %) соответственно.

НВЛ при тяжелой пневмонии

Возможность использования НВЛ у больных с ОДН на фоне пневмонии была показана в нескольких неконтролируемых исследованиях. По данным *Meduri et al.*, НВЛ улучшила газообмен у 75 % и позволила избежать интубации трахеи у 62 % больных с тяжелой пневмонией [63]. При назначении НВЛ 30 больным с гипоксемической ОДН *Benhamou et al.* не обнаружили различий по частоте успеха НВЛ (60 %) у больных пневмонией и без нее [122]. Изучению эффективности НВЛ при тяжелой внебольничной

пневмонии было посвящено РКИ *Confalonieri et al.*, которое включало в себя 56 больных [123]. Использование НВЛ хорошо переносилось данными больными, не затрудняло удаление бронхиального секрета и приводило к значимому уменьшению тахипноэ, частоты ИТ (21 vs 50 %, $p = 0,03$) и длительности пребывания больных в отделении интенсивной терапии (1,8 vs 6,0 дней, $p = 0,04$). Последующий *post-hoc* анализ показал, что максимальный положительный эффект НВЛ достигался у больных ХОБЛ, более того, 2-месячная выживаемость оказалась значительно выше у пациентов, получавших НВЛ (88,9 vs 37,5 %, $p = 0,05$). В настоящее время применение НВЛ при тяжелой пневмонии обосновано у больных с фоновым заболеванием ХОБЛ, у пациентов с легким удалением бронхиального секрета и на ранних этапах развития ОДН.

Большой интерес представляют 2 ретроспективных исследования, посвященные роли НВЛ у больных с тяжелым острым респираторным синдромом (*severe acute respiratory syndrome* — SARS), выполненные в Китае и Гонконге [124, 125]. На фоне НВЛ потребность в ИТ возникла только у 33 и 30 % больных SARS (общее число больных, включенных в исследования, — 48). Причем следует отметить особый противoinфекционный контроль, использовавшийся при работе с данными больными (вирусные / бактериальные фильтры и т. д.). Ни в одной из представленных работ не было отмечено передачи коронавируса от больного к персоналу.

НВЛ для отлучения от ИВЛ и терапии постэкстубационной ОДН

НВЛ может быть использована для раннего отлучения больных от респиратора для того, чтобы сократить время отлучения и избежать осложнений, связанных с длительной ИТ и ИВЛ. В ранних неконтролируемых исследованиях было показано, что применение НВЛ помогает значительно облегчить процесс перехода больных на самостоятельное дыхание после длительной ИТ и ИВЛ [126, 127]. В РКИ *Nava et al.* были включены 50 больных ХОБЛ с ОДН, получавших ИВЛ не менее 48 ч, у которых попытка отлучения от респиратора во время сеанса дыхания через Т-образную трубку не имела успеха [128]. Больные были распределены в 2 группы: 1) НВЛ и 2) традиционной программы отлучения с помощью режима PSV и сеансов спонтанного дыхания. У больных 1-й группы к 60-му дню терапии были отмечены большее число случаев успешного перехода на самостоятельное дыхание (68 vs 88 %), меньшее число нозокомиальных пневмоний (0 vs 28 %, $p < 0,001$), более короткие сроки респираторной поддержки ($10,2 \pm 6,8$ vs $16,6 \pm 11,8$ дней, $p = 0,02$) и пребывания в ОИТ ($15,1 \pm 5,4$ vs $24,0 \pm 13,7$ дней, $p = 0,005$), а также лучшая выживаемость (92 % vs 72 %, $p = 0,009$).

Другое РКИ включало в себя 33 интубированных больных с обострением хронической дыхательной

Предотвращение "механических" и инфекционных осложнений, связанных с интубацией
Сохранение естественных защитных механизмов верхних дыхательных путей
Сохранение физиологического кашля
Сохранение способности больного разговаривать, глотать, принимать пищу, откашливать мокроту
Повышение комфорта больного
Снижение потребности в миорелаксантах и транквилизаторах
Легкое отлучение от респиратора

недостаточности, у которых, как минимум, 1 попытка перехода на спонтанное дыхание закончилась неудачей [129]. Проводилось сравнение 2 методов отлучения от респиратора — с помощью НВЛ и режима PSV через интубационную трубку. Число больных, успешно перешедших на самостоятельное дыхание, оказалось сходным в обеих группах (76,5 vs 75 %), кроме того, длительность пребывания больных в ОИТ и в стационаре, а также летальность через 3 мес., достоверно не отличались между группами.

В исследование *Ferrer et al.* были включены 43 больных, находящихся на ИВЛ по поводу ОДН (из них 25 больных ХОБЛ), у которых попытки отлучения от респиратора в течение 3 дней оказались безуспешными [130]. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1) отлучения от респиратора с помощью НВЛ и 2) посредством сеансов спонтанного дыхания через Т-образную трубку. Больные группы НВЛ имели более короткие сроки инвазивной вентиляции ($9,5 \pm 8,3$ vs $20,1 \pm 13,1$ дней, $p = 0,003$), нахождения в ОИТ ($14,1 \pm 9,2$ vs $25,0 \pm 12,5$ дней, $p = 0,002$) и в стационаре ($27,8 \pm 14,6$ vs $40,8 \pm 21,4$ дней, $p = 0,026$), меньшее число случаев трахеотомии (5 vs 59 %, $p = 0,001$), эпизодов нозокомиальной пневмонии (24 vs 59 %, $p = 0,042$) и септического шока (10 vs 41 %, $p = 0,045$), а также более высокую выживаемость в ОИТ (90 vs 59 %, $p = 0,045$) и в течение 90 дней ($p = 0,044$).

В мета-анализе *Burns et al.* на основании 5 РКИ было сделано заключение, что использование НВЛ в качестве метода отлучения больных от респиратора, по сравнению со стандартной стратегией, позволяет уменьшить летальность больных (относительный риск — 0,41, 95%-ный ДИ — 0,22–0,76), риск развития вентиляционных пневмоний (относительный риск — 0,28, 95%-ный ДИ — 0,09–0,85 дней), длительность нахождения больных в ОИТ — на 6,9 дней (95%-ный ДИ — от –12,6 до –1,15 дней), общее время респираторной поддержки — на 7,3 дней (95%-ный ДИ — от –11,45 до –3,22) и время инвазивной вентиляции — на 6,8 дней (95%-ный ДИ — от –11,7 до –1,87 дней) [131].

НВЛ также находит применение у больных с ОДН, вновь возникшей после проведения экстубации, — постэкстубационной ОДН. В исследовании случай–контроль *Hilbert et al.* показали, что НВЛ у больных ХОБЛ с постэкстубационной ОДН позволяет значительно уменьшить потребность в повтор-

ной ИТ и время респираторной поддержки [132]. Однако 2 последующих РКИ не подтвердили эффективность НВЛ при постэкстубационной ОДН [133, 134].

В исследовании *Keenan et al.* проводилось сравнение эффективности НВЛ и стандартной медикаментозной терапии у 81 больного с постэкстубационной ОДН [133]. Не было обнаружено различий между сравниваемыми группами по числу повторных ИТ (72 vs 69 %, относительный риск — 1,04, 95%-ный ДИ — 0,78–1,38) и госпитальной летальности больных (31 vs 31 %, относительный риск — 0,99, 95%-ный ДИ — 0,52–1,91), а также по длительности респираторной поддержки и времени нахождения больных в ОИТ и в стационаре.

В крупном мультицентровом РКИ также сравнивались НВЛ и стандартная терапия у 228 больных с постэкстубационной ОДН [134]. Число эпизодов повторной ИТ оказалось сходным в обеих группах больных (49 vs 50 %, $p = 0,89$), но в группе НВЛ летальность была выше (25 vs 14 %, $p = 0,038$), а время до повторной ИТ — длиннее (10,6 vs 21,2 ч, $p = 0,041$). Авторы исследования пришли к выводам, что НВЛ не снижает риск повторных ИТ, однако удлиняет время до повторной ИТ, что может оказывать неблагоприятный эффект на исход больных. Однако необходимо заметить, что у группы больных ХОБЛ, включенных в данное исследование, была отмечена тенденция к снижению эпизодов повторных ИТ.

Преимущества НВЛ

Авторы всех проведенных исследований, посвященных НВЛ, единодушны в том, что количество осложнений значительно меньше при использовании НВЛ, чем при традиционной ИВЛ. Масочная вентиляция позволяет снизить до минимума число инфекционных и "механических" осложнений (табл. 8).

Нозокомиальная пневмония является частым осложнением вентиляции легких и важнейшим фактором, определяющим исход больного. При проведении НВЛ не происходит прямого контакта с трахеей (интубационной трубки, аспирационного катетера), пациент может сам экспекторировать мокроту после снятия маски. Кроме того, в отличие от ИВЛ, при проведении НВЛ голосовые связки сохраняют свою естественную подвижность, что снижает риск развития аспирации — ведущего фактора риска развития вентиляционной пневмонии. В крупном исследова-

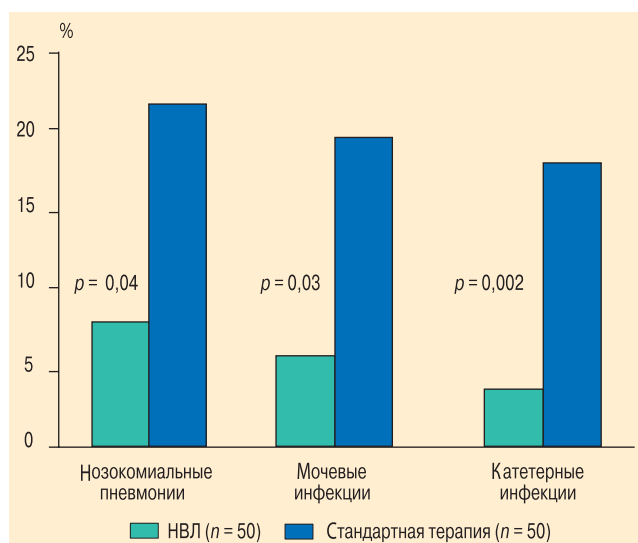


Рис. 8. НВЛ и нозокомиальные инфекции: исследование случай-контроль (Girou E et al., 2000)

нии *Meduri et al.*, включавшем в себя 158 больных, получавших НВЛ, нозокомиальная пневмония была выявлена только у 1 больного [63].

При использовании НВЛ полностью отсутствуют осложнения, связанные с наличием в дыхательных путях интубационных и трахеостомических трубок, — ранние и поздние повреждения глотки, гортани и трахеи. Также практически не наблюдается развития другого частого осложнения назотрахеальной интубации — синуситов, которые часто являются причинами необъяснимой лихорадки и бактериемии у пациентов, получающих респираторную поддержку. По данным ретроспективного анализа, проведенного *Abou-Shala* и *Meduri*, ни в одном из 633 случаев НВЛ не было зарегистрировано развития нозокомиального синусита [135].

Основная роль в снижении риска нозокомиальных инфекций принадлежит, безусловно, замене интубационной трубки на маску, хотя возможно, что и меньшая потребность в других инвазивных процедурах (катетеризации вен, мочевого пузыря, зондиро-

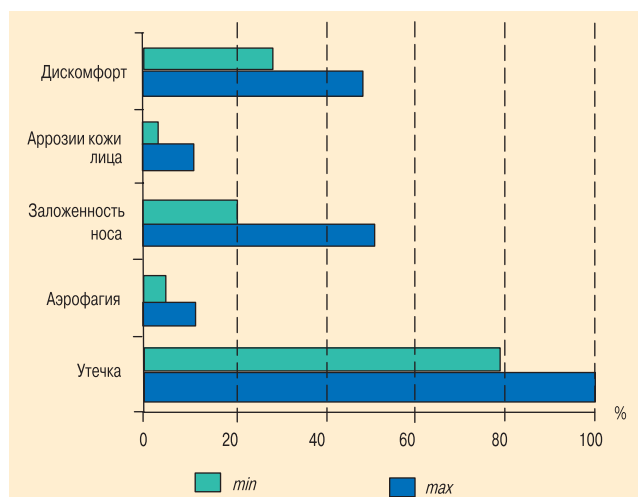


Рис. 9. Минимальная и максимальная частота осложнений при НВЛ (Mehta & Hill, 2001)



Рис. 10. Некроз кожи мостика носа после проведения НВЛ

вания желудка) у неинтубированного больного и меньшая длительность нахождения в отделении интенсивной терапии также вносят свой вклад в уменьшение числа инфекционных осложнений респираторной поддержки (рис. 8.) [86].

Недостатки НВЛ

Осложнения при проведении НВЛ встречаются намного реже, чем при традиционной инвазивной вентиляции, и, как правило, не требуют прекращения респираторной поддержки. Наиболее частыми осложнениями НВЛ являются некрозы кожи лица, конъюнктивиты, раздражение носа, транзиторная гипоксемия, общий дискомфорт, аэрофагия, утечка [63, 136] (рис. 9).

Эрозии и некрозы кожи образуются чаще всего в месте наибольшего давления маски на кожу лица (обычно, это мостик носа) (рис. 10). Данное осложнение, по различным исследованиям [15, 29, 75], встречается в 6–18 %. Эрозии и некрозы кожи не являются серьезным осложнением, т. к. обычно очень быстро заживают (2–7 дней) [135].

Транзиторная гипоксемия обычно появляется лишь во время перерыва между сеансами НВЛ, когда пациент снимает маску. Данная проблема особенно актуальна для больных с гипоксемической ОДН [135]. Использование постоянного мониторинга с помощью пульс-оксиметрии позволяет вовремя возобновить неинвазивную респираторную поддержку и быстро устранить гипоксемию.

Недостатками НВЛ является необходимость в кооперации с пациентом и его высокой мотивации. По данным мета-анализа, проведенного *Muir et al.*, процедура НВЛ была прекращена из-за непереносимости пациентом присутствия маски в 37 из 747 случаев (5 %) использования НВЛ при ОДН [137]. Настоящий метод практически не используется у больных с выраженными нарушениями сознания (число баллов по шкале Глазго < 9), т. к. эти больные нуждаются в защите дыхательных путей и требуют частых санационных мероприятий, что трудно выполнить при использовании НВЛ. Однако в некото-

рых ситуациях даже кома (гиперкапническая кома) не является абсолютным противопоказанием к неинвазивной респираторной поддержке и легко может разрешаться и при НВЛ [122, 138–140].

Литература

1. Кассиль В.Л., Лескин Г.С., Выжигина М.А. Респираторная поддержка. М.: Медицина; 1997.
2. Stauffer J.L., Olson D.E., Petty T.L. Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheotomy. *Am. J. Med.* 1981; 70: 65–76.
3. Poulton E.P., Oxon D.M. Left-sided heart failure with pulmonary oedema: Its treatment with the "pulmonary plus pressure machine". *Lancet* 1936; 231: 981–983.
4. Barach A.E.A. Positive pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonary edema. *Arch. Intern. Med* 1938; 12: 981–983.
5. Campbell E.J.M. The J.Burns Amberson lecture: the management of acute respiratory failure in chronic bronchitis and emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1967; 96: 626–639.
6. Sullivan C.E., Issa F.G., Berthon-Jones M., Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862–865.
7. Rideau Y., Gatin G., Bach J. et al. Prolongation of life in Duchenne's muscular dystrophy. *Acta Neurol.* 1983; 5: 118–124.
8. Bach J.R., Alba A.S., Mosher R., Delaubier A. Intermittent positive pressure ventilation via nasal access in the management of respiratory insufficiency. *Chest* 1987; 94: 168–170.
9. Ellis R.E., Bye P.T., Bruderer J.W., Sullivan C.E. Treatment of respiratory failure during sleep in patients with neuromuscular disease. Positive-pressure ventilation through a nose mask. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 148–152.
10. Pennock B.E., Kaplan P.D., Carlin B.W. et al. Pressure support ventilation with a simplified ventilatory support system administered with a nasal mask in patients with respiratory failure. *Chest* 1991; 100: 1371–1376.
11. Meduri G.U., Conoscenti C.C., Menashe P., Nair S. Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest* 1989; 95: 865–870.
12. Robert D., Gaussorgues P., Leger P. et al. Ventilation mecanique au masque dans les poussees d'insuffisance respiratoire cronique. *Rean Soins Intens. Med. Urg.* 1989; 5: 401–406.
13. Brochard L., Isabey D., Piquet J. et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1523–1529.
14. Tobin M. Advances in mechanical ventilation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1986–1996.
15. Meduri G.U., Abou-Shala N., Fox R.S. et al. Noninvasive face mask mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1991; 100: 445–454.
16. Antonelli M., Conti G., Rocco M. et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 429–435.
17. Hill N.S. Noninvasive ventilation. Does it work, for whom, and how? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 1050–1055.
18. British Thoracic Society Standards of Care Committee: Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002; 57: 192–211.
19. Diaz O., Iglesia R., Ferrer M. et al. Effects of noninvasive ventilation on pulmonary gas exchange and hemodynamics during acute hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1840–1845.
20. Brochard L. Noninvasive ventilation. Practical issues. *Intensive Care Med.* 1993; 19: 431–432.
21. Bradley T.D., Holloway R.M., McLaughlin P.R. et al. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 377–382.
22. Bellone A., Barbieri A., Ricci C. et al. Acute effects of non-invasive ventilatory support on functional mitral regurgitation in patients with exacerbation of congestive heart failure. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 1348–1350.
23. Takeda S., Nejima J., Takano T. et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure on pulmonary edema complicating acute myocardial infarction. *Jpn. Circ. J.* 1998; 62: 553–558.
24. Bendjelid K., Schutz N., Suter P.M. et al. Does continuous positive airway pressure by face mask improve patients with acute cardiogenic pulmonary edema due to left ventricular diastolic dysfunction? *Chest* 2005; 127: 1053–1058.
25. Cournand A., Motley H.L., Richards D.W. Physiological studies of the effects of intermittent positive pressure breathing on cardiac output in man. *Am. J. Physiol.* 1948; 152: 162–174.
26. Montner P.K., Greene E.R., Murata G.H. et al. Hemodynamic effects of nasal and face mask continuous positive airway pressure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1614–1618.
27. Peters J. Mechanical ventilation with PEEP — a unique therapy for failing hearts. *Intensive Care Med.* 1999; 25: 778–780.
28. Naughton M.T., Rahman A., Hara K. et al. Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1995; 91: 1725–1731.
29. Mehta S., Hill N. Noninvasive ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 540–577.
30. Parreira V.F., Delguste P., Jounieaux V. et al. Glottic aperture and effective minute ventilation during nasal two-level positive pressure ventilation in spontaneous mode. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1857–1863.
31. Parreira V.F., Jounieaux V., Delguste P. et al. Determinants of effective ventilation during nasal intermittent positive pressure ventilation. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1975–1982.
32. Delguste P., Aubert-Tulkens G., Rodenstein D.O. Upper airway obstruction during nasal intermittent positive-pressure hyperventilation in sleep. *Lancet* 1991; 338: 1295–1297.
33. Jounieaux V., Aubert G., Dury M. et al. Effects of nasal positive-pressure hyperventilation on the glottis in normal awake subjects. *J. Appl. Physiol.* 1995; 79: 176–185.
34. Duke G.J., Bersten A.D. Non-invasive ventilation for adult acute respiratory failure. Part I. *Crit. Care Resuscitat.* 1999; 1: 187–198.
35. Rasanen J., Heikkila J., Downs J. et al. Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am. J. Cardiol.* 1985; 55: 296–300.

36. Bersten A.D., Holt A.W., Vedig A.E. et al. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1825–1830.
37. Lin M., Chiang H.T. The efficacy of early continuous positive airway pressure therapy in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *J. Formos. Med. Assoc.* 1991; 90: 736–743.
38. Lin M., Yang Y.F., Chiang H.T. et al. Reappraisal of continuous positive airway pressure therapy in acute cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 1995; 107: 1379–1386.
39. Gunduz M., Unlugenc H., Ozalevli M. et al. A comparative study of continuous positive airway pressure (CPAP) and intermittent positive pressure ventilation (IPPV) in patients with flail chest. *Emerg. Med. J.* 2005; 22: 325–329.
40. Squadrone V., Coxa M., Cerutti E. et al., for the Piedmont Intensive Care Units Network. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia. A randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2005; 293: 589–595.
41. Branson R.D., Chatburn R.L. Technical description and classification of modes of ventilator operation. *Respir. Care* 1992; 37: 1026–1044.
42. MacIntyre N.R. Respiratory function during pressure support ventilation. *Chest* 1986; 89: 677–683.
43. Cane R.D., Shapiro B.A. Mechanical ventilatory support. *J.A.M.A.* 1985; 254: 87–92.
44. Sassoon C.S.H. Positive pressure ventilation. Alternate modes. *Chest* 1991; 100: 1421–1429.
45. Meecham Jones D.J., Braid G.M., Wedzicha J.A. Nasal masks for domiciliary positive pressure ventilation: patient usage and complications. *Thorax* 1994; 49: 811–812.
46. Girault C., Richard J.C., Chevron V. et al. Comparative physiologic effects of noninvasive assist-control ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1997; 111: 1639–1648.
47. Aron C., Moutaux G. Ventilation non invasive dans les decompensations respiratoires aiguës des broncho-pneumopathies chroniques obstructives. Comparaison de ventilations barometrique et volumetrique. *Rev. Mal. Respir.* 1999; 16: 181–187.
48. Wysocki M., Richard J.C., Meshaka P. Noninvasive proportional assist ventilation compared with noninvasive pressure support ventilation in hypercapnic acute respiratory failure. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 323–329.
49. Fernandez-Vivas M., Caturla-Such J. et al. Noninvasive pressure support versus proportional assist ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 1126–1133.
50. Gay P.C., Hess D.R., Hill N.S. Noninvasive proportional assist ventilation for acute respiratory insufficiency. Comparison with pressure support ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1606–1611.
51. Schonhofer B., Sortor-Leger S. Equipment needs for noninvasive mechanical ventilation. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1029–1036.
52. Richard J.C., Carlucci A., Breton L. et al. Bench testing of pressure support ventilation with three different generations of ventilators. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 1049–1057.
53. Tassaux D., Strasser S., Fonseca S. et al. Comparative bench study of triggering, pressurization, and cycling between the home ventilator VPAP II and three ICU ventilators. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1254–1261.
54. Vitacca M., Barbano L., D'Anna S. et al. Comparison of five bilevel pressure ventilators in patients with chronic ventilatory failure: a physiologic study. *Chest* 2002; 122: 2105–2114.
55. Ferguson G., Gilmartin M. CO₂ rebreathing during BiPAP ventilatory assistance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1126–1135.
56. Vitacca M., Rubini F., Foglio K. et al. Noninvasive modalities of positive pressure ventilation improve the outcome of acute exacerbation in COLD patients. *Intensive Care Med* 1993; 19: 450–455.
57. Navalesi P., Fanfulla F., Frigerio P. et al. Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Crit. Care Med.* 2000; 28: 1785–1790.
58. Kwok H., McCormack J., Cece R. et al. Controlled trial of oronasal versus nasal mask ventilation in the treatment of acute respiratory failure. *Crit. Care Med.* 2003; 31: 468–473.
59. Anton A., Tarrega J., Giner J. et al. Acute physiologic effects of nasal and full-face masks during noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Care* 2003; 48: 922–925.
60. Criner G.J., Travaline J.M., Brennan K.J., Kreimer D.T. Efficacy of a new full face mask for noninvasive positive pressure ventilation. *Chest* 1994; 106: 1109–1115.
61. Carrey Z., Gottfried S.B., Levy R.D. Ventilatory muscle support in respiratory failure with nasal positive pressure ventilation. *Chest* 1990; 97: 150–158.
62. Soo Hoo G.W., Santiago S., Williams A. Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary diseases: determinants of success and failure. *Crit. Care Med.* 1994; 22: 1253–1261.
63. Meduri G.U., Turner R.E., Abou-Shala N. et al. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996; 109: 179–193.
64. Antonelli M., Conti G., Pelosi P. et al. New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: noninvasive pressure support ventilation delivered by helmet: a pilot controlled trial. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 602–608.
65. Patroniti N., Foti G., Manfio A. et al. Head helmet versus face mask for non-invasive continuous positive airway pressure: a physiological study. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 1680–1687.
66. Chiumello D., Pelosi P., Carlesso E. et al. Noninvasive positive pressure ventilation delivered by helmet vs. standard face mask. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 1671–1679.
67. Tonnelier J.M., Prat G., Nowak E. et al. Noninvasive continuous positive airway pressure ventilation using a new helmet interface: a case-control prospective pilot study. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 2077–2080.
68. Principi T., Pantanetti S., Catani F. et al. Noninvasive continuous positive airway pressure delivered by helmet in hematological malignancy patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 147–150.
69. Antonelli M., Pennisi M.A., Pelosi P. et al. Noninvasive positive pressure ventilation using a helmet in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a feasibility study. *Anesthesiology* 2004; 100: 16–24.

70. Taccone P., Hess D., Caironi P., Bigatello L.M. Continuous positive airway pressure delivered with a "helmet": effects on carbon dioxide rebreathing. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 2090–2096.
71. Racca F., Appendini L., Gregoret C. et al. Effectiveness of mask and helmet interfaces to deliver noninvasive ventilation in a human model of resistive breathing. *J. Appl. Physiol.* 2005; doi: 10.1152/jappphysiol.01363.2004.
72. Conia A., Cuvelier A., Wysocki M., Muir J.F. La ventilation non invasive au cours des insuffisances respiratoires aiguës. *Rev. Mal. Respir.* 2000; 17: 641–657.
73. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Publication number 2701, April 2001: 1–100.
74. Brochard L., Mancebo J., Wysocki M. et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 817–822.
75. Kramer N., Meyer T.J., Meharg J. et al. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1799–1806.
76. Авдеев С.Н., Третьяков А.В., Григорьянц Р.А. и др. Исследование применения неинвазивной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности на фоне обострения хронического обструктивного заболевания легких. *Анестезиол и реаниматол.* 1998; 3: 45–51.
77. Keenan S.P., Kernerman P.D., Cook D.J. et al. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a meta-analysis. *Crit. Care Med.* 1997; 25: 1685–1692.
78. Peter J.V., Moran J.L., Phillips-Hughes J., Warn D. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure — a meta-analysis update. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 555–562.
79. Fernandez Guerra J., Lopez-Campos Bodineau J.L., Perea-Milla Lopez E. et al. Non invasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Med. Clin. (Barc.)* 2003; 120: 281–286.
80. Lightowler J.V., Wedzicha J.A., Elliott M.W., Ram F.S. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J.* 2003; 326: 185–189.
81. Keenan S.P., Sinuff T., Cook D.J., Hill N.S. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 861–870.
82. Hyzy R.C. Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. In: UpToDate, Rose B.D. (Ed.), UpToDate Wellesley, MA 2003.
83. Avdeev S., Kutsenko M., Tretyakov A. et al. Posthospital survival in COPD patients after noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV). *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 312s.
84. Bardi G., Pierotello R., Desideri M. et al. Nasal ventilation in COPD exacerbations: early and late results of a prospective, controlled study. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 98–104.
85. Plant P.K., Owen J.L., Elliott M.W. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1931–1935.
86. Girou E., Schortgen F., Delclaux C. et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *J.A.M.A.* 2000; 284: 2361–2367.
87. Guerin C., Girard R., Chemorin C. et al. Facial mask non-invasive mechanical ventilation reduces the incidence of nosocomial pneumonia. A prospective epidemiological survey from a single ICU. *Intensive Care Med.* 1997; 23: 1024–1032.
88. Авдеев С.Н., Куценко М.А., Третьяков А.В. и др. Факторы, влияющие на исход неинвазивной вентиляции легких у больных с острой дыхательной недостаточностью на фоне ХОБЛ. *Пульмонология* 1998; 2: 30–39.
89. Ambrosino N., Foglio K., Rubini F. et al. Non-invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. *Thorax* 1995; 50: 755–757.
90. Hodson M.E., Madden B.P., Steven M.H. et al. Non-invasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients- a potential bridge to transplantation. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 524–527.
91. Caronia C.G., Silver P., Nimkoff L. et al. Use of bilevel positive airway pressure (BIPAP) in end-stage patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Clin. Pediatr (Philad)* 1998; 37: 555–559.
92. El-Solh A.A. Clinical approach to the critically ill, morbidly obese patient. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 557–561.
93. Burwell C.S., Robin E.D., Whaley R.D. et al. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a pickwickian syndrome. *Am. J. Med.* 1956; 21: 811–818.
94. Rochester D.F., Enson Y. Current concepts in the pathogenesis of the obesity-hypoventilation syndrome: mechanical and circulatory factors. *Am. J. Med.* 1974; 57: 402–420.
95. El-Solh A., Sikka P., Bozkanat E. et al. Morbid obesity in the medical ICU. *Chest* 2001; 120: 1989–1997.
96. Muir J.F., Bota S., Cuvelier A. et al. Acute respiratory failure and obesity. Incidence of management with noninvasive mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: S309.
97. Rabec C., Merati M., Baudouin N. et al. Prise en charge de d'obese en decompensation respiratoire: interet da la ventilation nasal a double niveau de pression. *Rev. Mal. Respir.* 1998; 15: 269–278.
98. Avdeev S.N., Chuchalin A.G. Noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) in the treatment of acute respiratory failure in patients with morbid obesity: a prospective cohort study [P2001]. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl. 48): 313s.
99. Wysocki M., Tric L., Wolff M.A. et al. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. *Chest* 1995; 107: 761–768.
100. Delclaux C., L'Her E., Alberti C. et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: A randomized controlled trial. *J.A.M.A* 2000; 284: 2352–2360.
101. Ferrer M., Esquinas A., Leon M. et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized

- clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1438–1444.
102. *Domenighetti G., Gayer R., Gentilini R.* Non-invasive pressure support ventilation in non-COPD patients with acute cardiogenic pulmonary oedema and severe community-acquired pneumonia: acute effects and outcome. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 1226–1232.
 103. *Antonelli M., Conti G., Moro L. et al.* Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 1718–1728.
 104. *Pang D., Keenan S.P., Cook D.J., Sibbald W.J.* The effect of positive pressure airway support on mortality and the need for intubation in cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Chest* 1998; 114: 1185–1192.
 105. *Keenan S.P., Sinuff T., Cook D.J., Hill N.S.* Noninvasive positive pressure airway support in cardiogenic pulmonary edema (CPE), continuous positive airway pressure (CPAP) versus noninvasive ventilation (NIV): A systematic review. In: Program and abstracts of the 100-th American Thoracic Society congress; May 24, 2005. San Diego; 2005. Poster 301.
 106. *Auriant I., Jallot A., Herve P. et al.* Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1231–1235.
 107. *Antonelli M., Conti G., Bufi M. et al.* Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *J.A.M.A.* 2000; 283: 235–241.
 108. *Hilbert G., Gruson D., Vargas F. et al.* Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 481–487.
 109. *Crane S.D., Elliott M.W., Gilligan P. et al.* Randomised controlled comparison of continuous positive airways pressure, bilevel non-invasive ventilation, and standard treatment in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary oedema. *Emerg. Med. J.* 2004; 21: 155–161.
 110. *Bellone A., Monari A., Cortellaro F. et al.* Myocardial infarction rate in acute pulmonary edema: Noninvasive pressure support ventilation versus continuous positive airway pressure. *Crit. Care Med.* 2004; 9: 1860–1865.
 111. *L'Her E., Duquesne F., Girou E. et al.* Noninvasive continuous positive airway pressure in elderly cardiogenic pulmonary edema patients. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 882–888.
 112. *Park M., Sangean M.C., de Volpe M.S. et al.* Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 2407–2415.
 113. *Craven R.A., Singletary N., Bosken L. et al.* Use of bilevel positive airway pressure in out-of-hospital patients. *Acad. Emerg. Med.* 2000; 7: 1065–1068.
 114. *Kosowsky J.M., Stephanides S.L., Branson R.D., Sayre M.R.* Prehospital use of continuous positive airway pressure (CPAP) for presumed pulmonary edema: a preliminary case series. *Prehosp Emerg Care* 2001; 5: 190–196.
 115. *Kallio T., Kuisma M., Alaspaa A., Rosenberg P.H.* The use of prehospital continuous positive airway pressure treatment in presumed acute severe pulmonary edema. *Prehosp. Emerg. Care.* 2003; 7: 209–196.
 116. *Mehta S., Nava S.* Mask ventilation and cardiogenic pulmonary edema: "another brick in the wall". *Intensive Care Med.* 2005; 31: 757–759.
 117. *Chadda K., Annane D., Hart N. et al.* Cardiac and respiratory effects of continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation in acute cardiac pulmonary edema. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 2457–2461.
 118. *Schlosshan D., Tan L.B., Sapsford R.J., Elliott M.W.* The effect of positive airway pressure on cardiac performance and respiratory muscles in patients with chronic heart failure. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl. 48): 475s.
 119. *Mehta S., Jay G.D., Woolard R.H. et al.* Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit. Care Med.* 1997; 25: 620–628.
 120. *Sharon A., Shpirer I., Kaluski E. et al.* High dose intravenous isosorbide dinitrate is safer and better than BiPAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 832–837.
 121. *Nava S., Carbone G., Dibattista N. et al.* Noninvasive ventilation in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter, randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1432–1437.
 122. *Benhamou D., Girault C., Faure C. et al.* Nasal mask ventilation in acute respiratory failure: experience in elderly patients. *Chest* 1992; 102: 912–917.
 123. *Confalonieri M., Potena A., Carbone G. et al.* Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of non-invasive ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1585–1591.
 124. *Han F., Jiang H.F., Zheng J.H. et al.* Noninvasive positive pressure ventilation treatment for acute respiratory failure in SARS. *Sleep Breath* 2004; 8: 97–106.
 125. *Cheung T.M., Yam L.Y., So L.K. et al.* Effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of acute respiratory failure in severe acute respiratory syndrome. *Chest* 2004; 126: 845–850.
 126. *Udwadia Z., Santis G., Stevens M., Simonds A.* Nasal ventilation to facilitate weaning in patients with chronic respiratory insufficiency. *Thorax* 1992; 47: 715–718.
 127. *Restrick L.J., Scott A.D., Ward E.M. et al.* Nasal intermittent positive-pressure ventilation in weaning intubated patients with chronic respiratory disease from assisted intermittent, positive-pressure ventilation. *Respir. Med.* 1993; 87: 199–204.
 128. *Nava S., Ambrosino N., Clini E. et al.* Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 721–728.
 129. *Girault C., Daudenthun I., Chevron V. et al.* Noninvasive ventilation as a systematic extubation and weaning technique in acute-on-chronic respiratory failure: a prospective, randomized controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 86–92.
 130. *Ferrer M., Esquinas A., Arancibia F. et al.* Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 70–76.
 131. *Burns K.E.A., Adhikari N.K.J., Meade M.O.* Noninvasive positive pressure ventilation as a weaning strategy for intu-

- bated adults with respiratory failure (Cochrane Review). In: The Cochrane library. 2004; Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; Issue 2.
132. Hilbert G., Gruson D., Portel L. et al. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 1349–1353.
 133. Keenan S.P., Powers C., McCormack D.G., Block G. Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2002; 287: 3238–3244.
 134. Esteban A., Frutos-Vivar F., Ferguson N.D. et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2452–2460.
 135. Abou-Shala N., Meduri U. Noninvasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *Crit. Care Med.* 1996; 24: 705–715.
 136. Ambrosino N. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure. *Eur Respir. J.* 1996; 9: 795–807.
 137. Muir J.F., Cuvelier A., Verin E., Tengan B. Noninvasive mechanical ventilation and acute respiratory failure: indications and limitations. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 56–59.
 138. Brochard L. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *J.A.M.A.* 2002; 288: 932–935.
 139. Duenas-Pareja Y., Lopez-Martin S., Garcia-Garcia J. et al. Noninvasive ventilation in patients with severe hypercapnic encephalopathy in a conventional hospital ward. *Arch Bronconeumol.* 2002; 38: 372–375.
 140. Diaz G.G., Alcaraz A.C., Talavera J.C.P. et al. Noninvasive positive-pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure. *Chest* 2005; 127: 952–960.

Поступила 08.09.05

© Авдеев С.Н., 2005

УДК 616.24-008.4-036.11-085.816

Н.Е. Чернеховская

Новые технологии в бронхоскопии

Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра эндоскопии, Москва

N.E. Chernekhovskaya

New bronchoscopic technologies

Последовательная разработка прямых методов исследования гортани, трахеи и бронхов началась с момента внедрения прямой ларингоскопии в 1884 г. *Kirstein*. На основании углубленных анатомических исследований *Killian* доказал, что бронхи, имеющие плотный хрящевой скелет, менее ранимы при эндоскопии, чем мягкие стенки пищевода. Вместе со своими учениками (*Brunnings* и *Eicken*) *Killian* изобрел упрощенный бронхоскопический прибор, который был в дальнейшем значительно усовершенствован. Кроме того, ими была детально разработана техника и методика бронхоскопии (цит. по *М.Я.Еловой*). Первым бронхоскопическим вмешательством *Killian* было извлечение инородного тела (куска кости) в 1897 г. В 1903 г. *Jackson* сконструировал жесткий бронхоскоп с дистальным освещением, обосновал применение биопсии, предложил выполнять бронхографию через бронхоскоп. В 1904 г. он написал первую монографию о трахеобронхоскопии, в которой назвал *Killian* отцом бронхоскопии. Термин "бронхоскопия" также предложил *Killian*. На основании обобщения литературных данных и собственных наблюдений автор подчеркнул роль бронхоскопии в распознавании и извлечении инородных тел из трахеи и бронхов. Ученик *Killian* *Brunnings* сконструировал в 1908 г. бронхоскоп с дистальным освещением, который применяется до настоящего времени. В 1911 г. *В.Д.Соколов* привел данные об успешном применении бронхоскопии при лечении больных с абсцессами легких. В 1924–1926 гг. *М.Ф.Цитович*, *В.К.Трутнев*, *А.Г.Лихачев* и соавт. также опубликовали работы по применению бронхоскопии с лечебной целью при различных заболеваниях бронхов и легких (цит. по *М.М.Еловой*). Таким образом, бронхоскопия с самого начала своего существования стала важнейшим лечебно-оперативным эндоскопическим методом, и приоритет внедрения бронхоскопии в клинику внутренних болезней принадлежит русским врачам.

В 1956 г. *Friedel* сконструировал жесткий дыхательный бронхоскоп. Изобретение в 1968 г. *Ikeda et al.* фибробронхоскопа увеличило ценность как диагностической, так и лечебной бронхоскопии, и расширило круг ее применения.

Первые видеоэндоскопы EVF-F, EVD-XL, EVC-M были созданы в США в 1984 г. В современных видеоэндоскопах благодаря использованию высокоэффективных линз и точных систем цифровой обра-

ботки сигнала с помощью мегапиксельных ПЗС-матриц удается получить четкое высококачественное изображение, увеличенное примерно в 100 раз, при этом цветопередача не ухудшается. Видеоэндоскопы более надежны в работе, т. к. их можно изгибать под любым углом и даже завязывать узлом, не боясь повредить прибор. Значительно уменьшилась нагрузка на глаза врача-эндоскописта. Благодаря использованию видеоэндоскопов удается выявить мельчайшие изменения слизистой оболочки трахеи и бронхов, что позволяет диагностировать рак этих органов на ранней стадии развития.

Среди всех эндоскопических методов исследования бронхоскопия давно занимает особое место, являясь не только одним из первых диагностических методов, но и важнейшим и эффективным способом лечения больных хроническими воспалительными и гнойными заболеваниями легких. Как показал наш многолетний опыт, единичные курсы лечебных бронхоскопий эффективны при пневмонии, в т. ч. абсцедирующей, или абсцессе легкого, а при обструктивной болезни легких необходимо проводить лечебные бронхоскопии курсами. Основными лекарственными веществами, которые используют во время лечебных бронхоскопий, являются антисептики, антибиотики, муколитики и иммуномодуляторы.

До последнего времени антибиотики инстиллировали в просвет бронхиального дерева в конце лечебной бронхоскопии на фоне выраженного кашля, который провоцировался введением санирующего вещества, поэтому антибиотики в большем количестве откашливались пациентом, и роль их была невелика. В связи с этим нами были предприняты поиски нового способа введения лекарственных препаратов в бронхиальное дерево.

Многообразные функции лимфатической системы дают патогенетическое обоснование для использования ее в лечебных целях. Лимфатическая система является неотъемлемой частью единой сосудистой системы организма и активно участвует в сложном процессе микроциркуляции. Функции лимфатической системы общеизвестны, и основными среди них считаются следующие:

- обеспечение иммунного статуса организма;
- дренирование межтканевой жидкости и вместе с ней метаболитов, гормонов, ферментов и др.;
- всасывание и транспорт коллоидных растворов, белковых веществ и эмульсий липидов;

- участие в обмене веществ;
- обезвреживание микробов и продуктов их жизнедеятельности, токсинов и др.

Лимфатическая система представляет собой сосудистую сеть, образованную лимфатическими сосудами и капиллярами с большим количеством лимфоидной ткани. По регионарным признакам выделяют лимфоидную ткань желудочно-кишечного тракта (ГАЛТ) и дыхательных путей (БАЛТ). Наиболее значительные и структурно оформленные скопления лимфоидной ткани в слизистых оболочках получили название лимфоэпителиальных органов (ЛЭО). Локализуются ЛЭО в стратегических, по выражению А.Хема и Д.Кормака (1982), зонах пищепроводных и дыхательных путей, где имеется высокая вероятность массивного антигенного воздействия. В совокупности ЛЭО глотки, располагаясь на пересечении воздухоносных и пищепроводных путей, обеспечивают функцию "сторожевого поста", первым реагирующего на очередное антигенное раздражение (инфекцию) включением механизмов иммунной защиты. Последние вместе с неспецифическими защитными факторами слизистой оболочки (мукоцилиарным транспортом, продукцией лизоцима, лактоферрина, интерферона и др.) обеспечивают барьерную функцию слизистых оболочек, более известную в отечественной литературе как "местный иммунитет". Он отражает общую иммунологическую реактивность на уровне слизистых оболочек и проявляется местной продукцией антител, в т. ч. секреторных IgA и IgM, что составляет прерогативу слизистых покровов.

Как и лимфатические узлы, ЛЭО состоят из оформленной в фолликулы и диффузной лимфоидной ткани. Однако, в отличие от лимфатических узлов, ЛЭО не имеют замкнутой капсулы и сквозного тока лимфы, а снабжены только сетью лимфатических сосудов, собирающих лимфу и отводящих ее вместе с очередной генерацией лимфоцитов в регионарные лимфатические коллекторы и далее, по системе правого и левого лимфатических стволов, в общий кровоток. Главным же отличием ЛЭО от лимфатических узлов является то, что составляющая их лимфоидная ткань включена в структуру собственной пластинки слизистой оболочки и теснейшим образом связана с покровным эпителием, клетки которого составляют часть микроокружения лимфоцитов.

Была предложена следующая классификация лимфатической терапии: 1) эндолимфатический способ введения лекарственных препаратов; 2) лимфотропное введение лекарственных препаратов; 3) регионарная лимфатическая терапия.

Учитывая, что в стенке бронха имеется хорошо выраженная лимфоидная ткань, нами [1, 2] разработан способ интрабронхиального регионарного лимфатического введения лекарственных препаратов при острых и хронических заболеваниях легких (патент № 2110290). Способ осуществляется следующим

образом. Больному под местной анестезией выполняют эндоскопическое исследование. Через биопсийный канал прибора проводят игольчатый инъектор. Иглу выводят на 0,5 см из инъектора и ею прокалывают слизистую оболочку шпоры долевого или сегментарного бронха. К наружному концу инъектора присоединяют шприц с разведенным в нем антибиотиком и / или иммуномодулятором, который вводят под слизистую оболочку. Дозы соответствующего препарата подбирают из расчета максимальной терапевтической дозы в зависимости от используемого препарата и графика лечебных эндоскопических исследований. Объем вводимого раствора не превышает 5 мл.

При назначении антибактериальной терапии важным элементом является определение активности препарата, его химической стабильности и устойчивости к инактивационным механизмам в биологических средах. Одним из факторов, влияющих на антибактериальную активность антибиотиков, служит их внутриклеточная фармакокинетика. Поэтому мы предварительно провели экспериментальное исследование фармакокинетики флуимуцила — антибиотика ИТ, роцефина и аугментина. Введение препарата осуществляли собакам внутримышечно и лимфотропно.

При исследовании нескольких антибиотиков в биологических жидкостях через 12 ч после внутримышечного введения в сыворотке крови и лимфы определялись следы препарата, тогда как при лимфотропном введении терапевтическая концентрация сохранялась до 24 ч и даже через 2 сут. определялась концентрация антибиотика в сыворотке лимфы в количестве 0,7 мкг / мл. Концентрация антибиотика в стенках трахеи и крупных бронхов была на уровне рабочей терапевтической дозы при внутримышечном введении лишь в течение 9 ч с момента введения, а при лимфотропном — до 1 сут. При исследовании ткани легкого после внутримышечного введения следы антибиотика сохранялись на протяжении 18 ч с момента введения, а после лимфотропного — терапевтическая концентрация сохранялась до 2 сут.

Таким образом, из полученных данных следует, что модификация лимфатических методов введения имеет значительные преимущества перед внутривенным, т. к. стабилизирует терапевтическую концентрацию антибиотика на более длительный период времени, чем при традиционном способе введения. Кроме того, установлено, что ни один из антибиотиков при лимфатическом способе введения не оказывает отрицательного влияния на главную функцию лимфатических узлов — функцию иммуноцитопоза, которая осуществляет главную защиту целостности организма.

Способ интрабронхиальной регионарной лимфатической терапии мы применяем во время санационных бронхоскопий у больных бронхоэктатической болезнью, абсцедирующей пневмонией, абсцессами

и нагноившимися кистами легких, а также гнойным бронхитом.

Как показали клинические исследования, лимфотропное введение антибиотиков ускоряет разрешение воспалительного процесса, и количество санационных бронхоскопий сокращается на 2–3 процедуры. Осложнений в процессе лимфотропного введения препаратов не было.

Крупнейшим событием в области биологии и медицины конца XX в. явилось открытие эндогенного оксида азота (NO), а именно того факта, что эта молекула непрерывно продуцируется в организме человека и животных ферментативным путем при участии NO-синтазы (NOS), выполняя функции универсального регулятора разнообразных биологических и физиологических процессов. В качестве субстрата NOS выступает аминокислота — L-аргинин. Окисление аминокислоты в его гуанидиновом остатке приводит к высвобождению из него нейтральной молекулы NO и превращению аргинина в другую аминокислоту — цитрулин. Был установлен новый принцип передачи сигналов в биологических системах: газ вырабатывается в одних клетках (эндотелиальных, нервных, макрофагах и т. д.), проникает через мембраны и регулирует функции других клеток. В 1998 г. Нобелевская премия по медицине и биологии была присуждена *Р.Ф. Фечготу, Л.Дж. Игнарро и Ф.Мураду* за работу "Монооксид азота как сигнальная молекула в сердечно-сосудистой системе".

Как сигнальная молекула NO участвует в регуляции тонуса кровеносных сосудов, выступая в качестве вазорелаксирующего фактора. Он подавляет агрегацию тромбоцитов и их адгезию на стенках сосудов. В центральной нервной системе этот агент необходим, в частности, для формирования длительно функционирующих связей между нейронами, определяющими феномен памяти, обучения и творческой деятельности человека. Синтез NO в вегетативной нервной системе обеспечивает регулирующее действие этой системы на желудочно-кишечный тракт и мочеполовую систему. Существенную роль NO играет в жизнедеятельности кожи и секреторных тканей, в функционировании органов дыхания.

Экспериментальные исследования показали, что NO, генерируемый плазмохимическим способом из атмосферного воздуха, нормализует микроциркуляцию, оказывает антибактериальное действие, купирует инфекцию и воспаление, активизирует функцию макрофагов и пролиферацию фибробластов, стимулирует регенерацию тканей. При этом установлено, что NO диффундирует не только через раневую поверхность, но и через неповрежденные кожу, слизистые оболочки, роговицу и склеры глаз. Это открывает возможности воздействия NO-содержащих газовых потоков на глубокие поражения тканей при сосудистой и нервной патологиях, хронических воспалительных и склеротических процессах.

Пожалуй, ни одно из достижений фундаментальной биологии не нашло столь быстрого приложения

в практической медицине, как исследования биологической роли NO. Их внедрение в медицину сопряжено с разработкой фармакологических средств, способных влиять на метаболизм NO и его уровень в клетках и тканях.

На основании проведенных экспериментальных и клинических исследований можно предположить следующие основные механизмы или пути влияния NO-терапии на патологические процессы:

- прямое или опосредованное (через образование пероксинитрита) бактерицидное действие;
- индукция фагоцитоза бактерий и некротического детрита нейтрофилами и макрофагами;
- ингибция свободных кислородных радикалов, оказывающих патогенное воздействие, а также возможная активация антиоксидантной защиты;
- нормализация микроциркуляции за счет регуляции тонуса сосудов, антиагрегантных и антикоагуляционных свойств NO, что улучшает сосудистую трофику и тканевый обмен;
- улучшение нервной проводимости;
- регуляция иммунных нарушений;
- секреция активированными макрофагами цитокинов, усиливающих рост фибробластов, факторов ангиогенеза, хемокинов, в частности, моноцитарного хемоаттрактирующего пептида и других биологически активных факторов, регулирующих раневую и воспалительные процессы;
- усиление или регуляция синтеза коллагена;
- регуляция апоптоза при ремоделировании грануляционно-фиброзной ткани;
- воздействие на пролиферацию кератиноцитов и, следовательно, эпителизацию раневого дефекта.

В 1997 г. группой специалистов ММА им. И.М.Сеченова, МГТУ им. Н.Э.Баумана и МНИИОИ им. П.А.Герцена был открыт неизвестный ранее феномен выраженной стимуляции заживления ран (особенно длительно незаживающих) периферийной (охлажденной) областью воздушно-плазменного потока отечественного аппарата, разработанного в МГТУ им. Н.Э.Баумана для теплового воздействия (деструкции и коагуляции) на ткани. Воздушно-плазменный аппарат "Плазон" оказался уникальным генератором NO из воздуха. За разработку этого прибора авторы были удостоены в 2004 г. Государственной премии [3].

Возможность направления NO-содержащих газовых потоков через эндоскопические приборы и пункционные иглы значительно расширяет перспективы NO-терапии для лечения язвенно-некротических, воспалительных, склеротических, гиперпластических и, возможно, опухолевых процессов в желудке, кишечнике, легких, в плевральной и брюшной полостях и т. д.

Исследование генерации NO при туберкулезе легких приводится в обзоре [4]. Автор пришел к выводу, что при туберкулезе легких закономерно снижается количество NO, оказывающего бактерицидное влияние на инфекционных возбудителей. В работе [5] установлено, что *in vitro* генерируемый

альвеолярными макрофагами NO подавляет рост микобактерий туберкулеза.

Все это позволило нам предположить, что использование NO может иметь определенные перспективы при лечении больных лекарственно-резистентными и осложненными формами туберкулеза легких.

Целью нашего исследования было изучение влияния NO на эффективность лечения больных различными формами туберкулеза легких.

Под наблюдением находились 48 больных с инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и 10 человек с эмпиемой плевры. В качестве источника NO использовали воздушно-плазменный аппарат "Плазон". NO подавали через биопсийный канал эндоскопа во время бронхоскопии или через дренажную трубку в плевральную полость. Группа сравнения была рандомизирована с основной группой.

NO-терапию подключали не ранее чем через 2 нед. от начала проведения специфической комплексной химиотерапии и проводили 2 раза в нед. по 1–2 мин за сеанс, всего 8–10 сеансов на курс лечения.

У больных основной группы отмечен положительный клинико-рентгенологический эффект: значительно быстрее исчезали симптомы интоксикации, нормализовались показатели крови, бактериовыделение прекращалось через 3 сеанса от начала NO-терапии. Включение NO позволяет снизить медикаментозную нагрузку и добиться уменьшения размера каверн в несколько раз в сроки от 3 до 8 нед.

Использование воздушно-плазменных потоков через дренажную трубку при туберкулезных эмпиемах позволяет быстрее санировать полость эмпиемы, сократить сроки дренирования, а иногда (3 больных) даже добиться полной эпителизации бронхиального свища.

Для изучения микроциркуляторного русла плевры больных туберкулезом и оценки влияния на нее NO в ходе операции брали участки плевры над локусом патологического процесса у больных, получавших и не получавших NO-терапию.

Исследование кровеносных микрососудов у больных, получавших традиционную терапию, показало следующее: практически полностью отсутствуют сосудистые сети над зоной патологического процесса, разомкнуты отдельные капиллярные петли, отмечено выраженное полнокровие веноулярного отдела гемомикроциркуляторного русла, артериолы — с гофрированными стенками, артериоло-веноулярные шунты отсутствуют. Мы не отметили процесса васкулогенеза ни у одного пациента. На фоне NO-терапии наблюдалось выраженное новообразование сосудистых петель, которые фактически полностью заполняли бессосудистые зоны. Отмечено появление артериоло-веноулярных шунтов.

Параллельно мы изучали влияние NO на специфическое и неспецифическое воспаление бронхов при активном туберкулезе легких.

Всем больным до начала и в конце курса NO-терапии, а в группе сравнения через 2 мес. от начала лечения выполняли цитологическое и гистологическое исследования биопсийного материала, взятого из слизистой оболочки бронха.

Особенно эффективным оказалась NO-терапия у больных со специфическим инфильтративным поражением бронхов. Уже через 2–3 сеанса терапии NO отмечено рассасывание инфильтратов на слизистой оболочке бронхов, при этом лишь у 7,4 % больных сформировался нежный рубцовый стеноз бронха I степени, у остальных пациентов проходимость бронхов была полностью восстановлена.

У всех больных, получавших NO-терапию, как специфическое, так и неспецифическое воспаление бронхов разрешилось на $18 \pm 1,3$ дней раньше, чем у пациентов группы сравнения.

Диагностика и результаты лечения доброкачественных опухолей легких вызывают обоснованную тревогу, т. к. на ранних стадиях заболевания процент диагностических ошибок чрезвычайно высок. Большинство центральных доброкачественных опухолей легких диагностируют поздно, когда уже возникли осложнения, такие как кровотечение, абсцедирующая пневмония и др.

В 1917 г. *Ch.Jackson* описал бронхоскопическую картину аденомы бронха и удалил ее щипцами через эндоскоп. В дальнейшем эндоскопические способы удаления доброкачественных опухолей бронхов дополнились удалением с помощью петли с последующей диатермокоагуляцией основания высокочастотным током, гальванокаустикой, прижиганием химическими веществами (30–60%-ным раствором хромовой кислоты, трихлоруксусной кислотой и др.).

Большим шагом вперед явился метод радиоволновой хирургии, который разработан фирмой "*Ellman International Inc.*" (США), и на основе принципов радиоволновой хирургии был создан прибор "СургитронTM" (1980).

У прибора 4 рабочих режима — 3 разные формы волны и фульгурационный ток. Режимы волны следующие: фильтрованная, полностью и частично выпрямленные. Этим формам волны соответствуют чистый разрез (90 % — разрез, и 10 % — коагуляция), одновременный разрез и коагуляция (соответственно 50 и 50 %). Поверхностное прижигание осуществляется искрой переменного тока (фульгурацией). Техника радиохимирургии полностью исключает ожог пациента. Вместо заземляющей пластины используется антенная пластина, которую размещают в проекции операционного поля. Высокочастотная энергия концентрируется на кончике электрода, и, хотя сам электрод не нагревается, сильно сконцентрированная энергия повышает образование молекулярной энергии внутри каждой клетки и, вызывая нагревание ткани и фактически испаряя клетку, разрушает ее. Исключается эффект приваривания ткани к электроду.

Хирургическое вмешательство, производимое с помощью прибора "СургитронTM", значительно

отличается по механизму и результатам от механического, электрохирургического или лазерного воздействия. Радиоволновой разрез осуществляется с помощью тепла, которое образуется в тканях при прохождении через них направленных высокочастотных волн, исходящих из активного электрода. Благодаря этому теплу внутриклеточная жидкость "вскипает" и разрывает клеточную оболочку. При этом отсутствует непосредственный контакт электрода с тканями, и разрушение касается только тех слоев, которые воспринимают узконаправленную радиоволну. Таким образом, в отличие от механического скальпеля, электроножа, лазерного излучения, работающих при прямом воздействии на ткань, радиоволновой разрез осуществляется без ожога и некроза окружающих слоев.

При гистологическом исследовании препаратов, полученных от экспериментальных животных, установлено, что радиоволна наносит наименьшую травму тканям с минимальными морфологическими и сосудистыми нарушениями. Процесс регенерации идет активно, раны заживают первичным натяжением с образованием тонкого рубца.

При наличии у больного кардиостимулятора необходима консультация врача-кардиолога на предмет использования прибора "Сургитрон™" с лечебной целью.

Показанием к удалению с помощью радиоволны являются опухоли гортани, трахеи и крупных бронхов [6]. При небольших опухолях гортани и трахеи, когда нет опасности возникновения асфиксии, следует удалять опухоль через гибкий эндоскоп под местной анестезией в бронхоскопическом кабинете.

Для удаления доброкачественных опухолей трахеобронхиального дерева во время бронхоскопии используют петлю из монопнети. Пассивный электрод накладывают на область грудины. Петлю набрасывают на опухоль, затягивают у основания и на смешанном режиме "коагуляция—резание" при мощности

прибора 4,5–5,5 опухоль отсекают, извлекают и направляют на гистологическое исследование. На месте удаленной опухоли остается плоский дефект слизистой без коагуляционного струпа, покрытый белесоватой пленкой.

Использование метода радиоволновой хирургии для удаления доброкачественных эпителиальных и неэпителиальных опухолей трахеобронхиального дерева позволяет практически избежать послеоперационных кровотечений, а в случае возникновения последнего (при удалении сосудистой опухоли) использование режима "фульгурация" способствует остановке кровотечения.

Изучение и анализ собственных наблюдений позволяют нам рекомендовать шире внедрять в клиническую практику новые методы эндоскопического лечения, основанные на лимфотропной антибиотико- и иммунотерапии, NO-терапии, а также методы оперативной эндоскопии, в т. ч. радиоволновую хирургию.

Литература

1. Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е., Выренков Ю.Е. Руководство по клинической лимфологии. М.: ООО "Полимаг"; 2001.
2. Чернеховская Н.Е., Ярема И.В. Хронические обструктивные заболевания легких. М: ООО "Петит"; 1998.
3. Руководство по применению аппарата "Плазон" в хирургической практике. М.: ФГПУ "Щербинская типография"; 2003.
4. Каминская Г.О. Оксид азота — его биологическая роль и участие в патологии органов дыхания. Пробл. туб. 2004; 6: 3–11.
5. Fehrenbach A., Wittwer T. Eur. Respir. J. 2000; 16 (suppl. 31): 354 s.
6. Чернеховская Н.Е. Современные технологии в эндоскопии. М.: Экономика и информатика; 2004.

Поступила 26.04.05
© Чернеховская Н.Е., 2005
УДК 616.233-072.1

Простой способ надежного контроля бронхиальной астмы Простой, потому что:



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



СИМБИКОРТ®
будесонид/формотерол
ТУРБУХАЛЕР®

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Симбикорт® Турбухалер®
Порошок для ингаляций
160/4,5 мкг / доза, 80/4,5 мкг / доза

СОСТАВ: Каждое доставляемое доза (доза, выходящая из мундштука) содержит активные компоненты будесонид 160 мкг/дозу и формотерол фумерат дигидрат 4,5 мкг/дозу. Дополнительные ингредиенты: моногидрат лактозы.

Симбикорт Турбухалер 160/4,5 мкг/дозу ингаляции доставляет такое же количество будесонида и формотерола, как и соответствующая монопрепараты в Турбухалерах, т.е. будесонид 200 мкг/дозу ингаляции (определенная доза) и формотерол 6 мкг/дозу ингаляции (определенная доза), соответствующая доза формотерола указана на этикетке как 4,5 мкг/дозу ингаляции (доставляемая доза).

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

ХОБЛ. Симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) < 50% от расчетного нормального уровня) и с сопутствующим обострением в анамнезе, которые имеют выраженные симптомы заболевания, при недостаточной эффективности терапии бронходилататорами длительного действия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ: Бронхиальная астма.

Взрослые и подростки (12 лет и старше): Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг / доза и 160/4,5 мкг / доза: 1-2 ингаляции два раза в день. После достижения оптимального контроля симптомов бронхиальной астмы на фоне приема препарата два раза в день, возможно снижение дозы до наименьшей эффективной, вплоть до приема один раз в день.

Дети старше 6 лет: Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг / доза: 1-2 ингаляции два раза в день.

ХОБЛ. Взрослые: 2 ингаляции Симбикорта Турбухалера 160/4,5 мкг / доза два раза в день.

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

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

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

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

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании:



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

П.М.Котляров, С.Г.Георгиади

Новые технологии и прогресс лучевой диагностики диффузных заболеваний легких

Российский научный центр рентгенодиагностики МЗ и СР РФ, Москва

P.M.Kotlyarov, S.G.Georgiadi

New technologies and progress of imaging of diffuse interstitial lung diseases

Summary

This paper is aimed to study abilities of new imaging methods for differentiating diffuse interstitial lung diseases. We analyzed radiological and CT findings of 301 patients with various diffuse lung pathologies. The investigation was performed as a slice spiral scanning and multi-plane spatial reconstruction modes. We modified a respiratory test for those patients who find difficulty in holding their breathing. To assess an informative value of a sign we evaluated its sensitivity, specificity, diagnostic accuracy, and predictive positive and negative tests. The article presents HRCT findings in various idiopathic interstitial lung diseases and differential criteria to distinguish those from other forms of diffuse lung diseases.

Резюме

Цель данной работы — изучение возможностей новых технологий лучевой диагностики в дифференциальной диагностике ряда диффузных заболеваний легких. Проанализированы данные рентгенологического и КТ-исследований 301 больного с различными диффузными заболеваниями легких. Обследование проводилось в режиме шагового, спирального сканирования, а также многоплоскостной пространственной реконструкции изображения. Нами разработана новая модификация дыхательной пробы у больных, для которых задержка дыхания на выдохе представляет затруднения. Информативность полученных данных оценивали по чувствительности, специфичности, диагностической точности, предсказуемости положительного и отрицательного прогностических тестов. В статье описаны данные компьютерной томографии высокого разрешения при различных формах идиопатических интерстициальных заболеваний легких, а также дифференциально-диагностические критерии этих состояний с другими диффузными поражениями легких.

Лучевые методы исследования — традиционная рентгенография, компьютерная томография (КТ) — ведущие в диагностике многих заболеваний легких, средостения [1, 2]. Возможности диагностики приблизились к патоморфологической с внедрением в клиническую практику КТ тонкими срезами — компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), с возможностью трехмерной реконструкции изображения при мультиспиральном сканировании с последующей виртуальной бронхоскопией [3–8]. Лучевая и дифференциальная диагностика диффузных заболеваний легких (ДЗЛ) — одна из сложных проблем пульмонологии [9–24]. В ряде случаев под маской ДЗЛ скрываются нарушения гемодинамики легкого [14]. Цель настоящей работы — изучение возможностей новых технологий лучевой диагностики в дифференциальной диагностике ряда диффузных заболеваний легких.

Лучевая диагностика выполнялась 985 больным с подозрением на ДЗЛ, из которых в анализ взяты данные рентгенологического и КТ-исследований 301 больного. Наибольшую группу составили больные идиопатическими интерстициальными пневмониями и другими диффузными заболеваниями — саркоидозом, системными поражениями, бронхиолитом, экзогенным аллергическим альвеолитом, лекарственными альвеолитами, другими ДЗЛ. Диагноз верифицирован морфологически у 201 больно-

го (66,77 %). У 43 (21,4 %) — при открытой, у 87 (43,28 %) — при бронхоскопии с трансбронхиальной биопсией, у 33 (16,41 %) — при бронхоскопии с бронхиоальвеолярным лаважем, у 12 (5,97 %) — при секции. Жалобы, клиничко-лабораторные данные в большинстве случаев не отличались специфичностью и не давали возможности провести дифференциальную диагностику различных видов ДЗЛ, уточнить нозологию изменений, что обуславливало рентгенологическое и КТ-исследования, необходимость морфологической верификации.

КТ легких пациентов с подозрением на диффузное заболевание легочной ткани проводилось на компьютерном томографе "Sytec S" ("General Electric") с пространственным разрешением 0,5 мм, матрицей 512 × 512, а также мультислайсовом томографе "Siemens". Обследование пациентов проводилось в режиме шагового, спирального сканирования, а также многоплоскостной пространственной реконструкции изображения. При спиральном сканировании за 1 задержку дыхания выполнялось до 10 срезов. Изображение реконструировали с помощью усиливающего фильтра и алгоритма детальной ретроспективной реконструкции без изменения параметров. При спиральном или шаговом сканировании толщина слоя составляла 2–8 мм.

Как показали наши исследования, при выполнении срезов толщиной 1–2 мм на фоне легочной ткани

значительно лучше выявлялись ветви мелких сосудов, бронхиолы, междольковые перегородки, чем на срезах ≥ 3 мм. То же самое относилось к выявлению ранних признаков утолщения внутри- и междольковых перегородок, увеличения или уменьшения воздушности легочной ткани (при эмфиземе, начальных признаках патологии интерстициальной ткани). В то же время срезы толщиной 8–10 мм дают возможность проследить ход крупных сосудов и бронхов, выявить их просвет, что невозможно сделать при выполнении тонких сканов. Легочный сосуд на толстых срезах выглядит, как цилиндрическая дихотомически разветвляющаяся структура, что позволяет отличить его от других элементов легочной ткани, проследить направление, макроструктуру. На срезах 1–2 мм сосуд может симулировать мелкоочаговую патологию, т. к. только небольшая его часть лежит в срезе. На тонких срезах появляется возможность точной оценки диаметра бронхов и бронхиол, попавших в проекцию скана, толщины стенок воздухопроводящих путей, что недоступно при срезах 5–10 мм, на которых мелкие бронхи вообще могут не визуализироваться. Нами использовался как обычный алгоритм реконструкции изображения, так и линейная реконструкция в алгоритме "*Detail*" — более резкого пространственного разрешения, специально для исследования легких (*High Resolution* — высокое разрешение). Как показывают сопоставления изображений срезов 1–2 мм с обычной (стандартной) реконструкцией и построением изображения в костном алгоритме, последнее отличается большей четкостью в выявлении мелких структур легкого — внутридольковых перегородок, бронхиол, терминальных разветвлений сосудов. Реконструкцию изображения в костном алгоритме мы рекомендуем применять также и при обычном сканировании толщиной среза 8–10 мм, что дает лучшее качество изображения, чем при стандартном (равномерном) алгоритме. Для тонкой детализации, определения зон регионарного нарушения вентиляции необходимо использовать КТВР, при которой вследствие отсутствия обратного воздушного потока появляются заполненные воздухом участки "воздушных ловушек". Они определяют регионы преимущественного стенозирования респираторных, мембранозных бронхиол, плотность которых мало изменяется в объеме на вдохе и выдохе. Как показал анализ наших данных, показаниями к КТВР на выдохе являлись следующие факторы:

- определение зон нарушения вентиляции легочной ткани при ДЗЛ;
- необходимость дифференциальной диагностики нарушений вентиляции и регионарной перфузии легочной ткани;
- эмфизема, особенно ее локальные формы;
- подозрение на заболевание терминальных отделов респираторного тракта;
- ХОБЛ;
- астма;
- гистиоцитоз X;
- бронхоэктазы;
- уточнение локализации мелкоочаговых изменений в легких — относятся ли они к проявлениям бронхолита или локализируются в интерстиции.

В целях последующего динамического мониторинга, точного сравнения состояния легочной вентиляции на вдохе и выдохе при выполнении сканов дыхательной пробы нами предлагается использовать следующие анатомические ориентиры:

- уровень дуги аорты;
- бифуркацию трахеи;
- междольковые щели;
- нижние отделы легких на 3 см выше правого купола диафрагмы;
- ворота легких.

Нами разработана модификация дыхательной пробы у больных, для которых задержка дыхания на выдохе представляет затруднение, а также некоммуникабельных пациентов. Как показал опыт, сканирование в положении больного на боку равнозначно дыхательной пробе. За счет гравитационного воздействия происходит уменьшение объема прилежащего к деке стола легкого. Контралатеральное легкое, наоборот, как бы находится в состоянии вдоха. В случае необходимости производится исследование обеих легких.

Необходимо учитывать, что при спиральной КТ (СКТ) для исследования на одной задержке дыхания всего легкого требуется длительное (до 30 с) время. Больные с диффузными заболеваниями легких в связи с клиническим статусом — легочной и нередко сердечной недостаточностью — не могут длительно задерживать дыхание. Поэтому при изменениях в нижних отделах легких СКТ должна начинаться из наддиафрагмальной зоны в краниальном направлении. Если предполагается патология верхних отделов легкого, СКТ идет с вершечек легких в каудальном направлении.

Мультиспиральная СКТ объединяет все виды исследования предыдущих типов КТ, обладает высоким качеством изображения и пропускной способностью. Просматривая изображения зоны интереса с помощью различных методик реконструкции, удается получить наиболее полную информацию о макроструктуре легочной ткани. Для объективизации данных КТВР использовался принцип решающей матрицы, оценка показателей информативности — прогностические тесты (ложноотрицательная, истинноположительная, истинноотрицательная, ложноположительная фракции). Оценивалась информативность данных признаков — чувствительность, специфичность, диагностическая точность, предсказуемость положительного и отрицательного тестов. При наличии спирального томографа для получения высококачественного изображения КТВР должна выполняться в шаговом режиме, т. е. как на обычном томографе. Впервые для больных ДЗЛ вместо нагрузочной дыхательной пробы нами предложена КТ

в боковом положении пациента, методика избирательной КТВР после оценки данных обычной КТ, что целесообразнее с экономической точки зрения.

Проанализированы данные КТВР 24 больных обычной интерстициальной пневмонией (ОБИП). В развитии болезни нами выделены 3 типа изменений, которые могут одновременно присутствовать на КТ у больного ОБИП:

1) очажки размером 2–3 мм зон "матового стекла", хорошо выявленных при КТВР;

2) развитие в периферических отделах легкого разнокалиберных кист (до 2–4 см и более), тракционных бронхоэктазов (≥ 4 –5 мм), появление усиления легочного рисунка за счет интерстициального, перибронхиального фиброза, нарастание субплевральных наслоений; 3) мелкоочаговые уплотнения легочной ткани, кистозное замещение легочной ткани на фоне фиброза, сморщивание нижних долей или переход процесса на верхнюю долю (2 больных).

1-ю стадию трудно дифференцировать от других видов идеопатической интерстициальной пневмонии (ИИП), 2-я и 3-я фазы довольно характерны в КТ-изображении, что дает возможность высказаться о нозологии изменений. Во 2-й и 3-й стадиях нередко выявляются лимфоузлы средостения — плотные паратрахеальные, бронхопульмональные группы размером 0,9–2,5 см. Количество сосудов на единицу площади по мере нарастания деструктивных процессов уменьшалось вплоть до визуализации расширенных ветвей легочной артерии только в области корней.

Динамический мониторинг проводили 18 (75 %) больным ОБИП в течение 2–5 лет. У всех пациентов, несмотря на лечение, выявлялись отрицательная динамика — замещение зон "матового стекла" на кистозные изменения, усиление сетчатого характера легочного рисунка за счет утолщения внутридолевых перегородок. Появлялись тракционные бронхоэктазы, фиброзные изменения захватывали плевру и прилежащие к ней ткани, что проявлялось в ее неравномерном утолщении и появлении плотных тяжей в паренхиме легкого. У 4 пациентов появились, как следствие хронического воспаления, уплотненные увеличенные лимфоузлы (10–15 мм). Таким образом, изменения легочной ткани при ОБИП нарастали, могли распространяться на верхние доли и были необратимы, формировалось "сотовое легкое". На начальных этапах развития болезни визуализировались очаги "матового стекла", которые в последующем увеличивались в размерах, постепенно замещаясь фиброзом, кистами, что и давало основания для постановки диагноза ОБИП, которая протекает преимущественно в фазе организации — изменения быстро переходят в необратимые фиброзные.

Проанализированы данные КТВР 14 больных десквамативной интерстициальной пневмонией (ДИП), которая отличалась от ОБИП изменениями преимущественно "матового стекла", значительно меньшими проявлениями фиброза — усилением ле-

гочного рисунка, кистозной деструкции. Отсутствовали изменения плевры, лимфоузлов. Стабилизация изменений, положительная или небольшая отрицательная (по сравнению с ОБИП) динамика после лечения окончательно позволили исключить ОБИП по данным КТВР. Ведущим в распознавании ДИП является симптом обширного распространения "матового стекла" в нижне-базальных отделах легких.

Неспецифическая интерстициальная пневмония (НИП) выявлена у 30 больных. Симптом "матового стекла" являлся ведущим при данном варианте ИИП. У 7 больных наблюдалось диффузное и у 9 — очаговое распространение симптома с локализацией в субплевральных отделах обеих легких.

В отличие от ДИП, у 13 (60 %) больных на фоне "матового стекла" и усиленного легочного рисунка выявлялись очаговые инфильтраты. Инфильтрация альвеол локализовалась субплеврально, размером 1,5–2 см, с четкими краями, однородной структуры. Зоны "матового стекла" сочетались с линейно-сетчатым усилением легочного рисунка, локализовались симметрично в обоих легких, чередуясь с непораженной тканью. Для НИП характерны однородность, синхронность по времени изменений внутридолевого интерстиция и наличие симптома "матового стекла". Изменения локализовались в средних и нижних отделах, нарастая по направлению к плевре. У 14 больных имелись симметричные очаги "матового стекла" на фоне линейно-сетчатого усиления легочного рисунка, чередующиеся с неизменной легочной тканью. У 21 (70 %) пациента на этом фоне отмечались изменения в перибронховаскулярном пучке — его уплотнение, утолщение, развитие тракционных бронхо- и бронхиолоэктазов. Таким образом, наличие изменений бронховаскулярного пучка при НИП следует расценивать как неблагоприятный прогностический признак. В остальных случаях (11 больных) выявлялась положительная динамика — уменьшение зон "матового стекла", проявлений усиления легочного рисунка, однако полного восстановления макроструктуры легкого не происходило. Увеличение лимфоузлов средостения выявлено у 4 больных через 1–1,5 года после первичной КТ, причем в эту группу входили 2 пациента с отрицательной динамикой развития болезни.

Данные КТ при НИП с признаками фиброза весьма схожи с ОБИП. Однако при ОБИП воспаление и фиброз протекают неодинаково, в то время как при НИП они синхронны. Поставить КТ-заключение, что выявленные изменения характерны для НИП, затруднительно. В этих ситуациях мы предлагаем представлять дифференциально-диагностический ряд. Диагноз колеблется в случаях присутствия фиброза бронхо-васкулярных структур, бронхоэктазов между НИП и ОБИП (добиваться морфологической верификации при этом нецелесообразно, т. к. лечение и прогноз заболевания одинаковы), а при наличии зон "матового стекла" на фоне линейно-сетчатой деформации, усиления легочного рисунка — между НИП

и ДИП. При 1-м варианте заключения внимание клиницистов акцентируется на возможной отрицательной динамике и необходимости морфологической верификации диагноза. При 2-м варианте предполагается лучший прогноз — возможность положительной динамики и успешности лечения.

Острая интерстициальная пневмония (ОсИП) диагностирована у 17 больных. У всех пациентов выявлен симптом "матового стекла", сочетавшийся у 10 (58,88 %) из них с инфильтративными изменениями, дилатацией бронхов. У 9 (54 %) изменения локализовались диффузно, у 8 (46 %) — в задних нижних отделах легких.

В течении ОсИП, по данным КТВР, нами выделены 3 группы больных. В 1-й (ранняя стадия развития) изменения легочной ткани у больных заключаются преимущественно в двухсторонних зонах инфильтративных изменений с потерей интерстициального рисунка внутри долек, внутриведольковой прозрачности и слиянии между собой. Изменения носят диффузный характер, поражают средние и нижние доли легких, нарастая в кранио-каудальном направлении. Локализация патологических очагов носила хаотичный характер, четко отграничиваясь от сохранной, непораженной легочной ткани (симптом "географичности" у англоязычных авторов). Отчетливо прослеживалось нарастание изменений от передних отделов легкого к задним, которые достигали максимума в субплевральной зоне. Таким образом, какой-либо закономерности распределения "матового стекла" и инфильтративных изменений не прослеживалось. Следует отметить незначительность реакции плевры даже при обширных изменениях легочной ткани. Кист, тракционных бронхоэктазов на ранней стадии болезни (до 10 дней) нами не выявлено. Это обусловлено тем, что, по морфологическим данным, ОсИП начинается с экссудативных изменений (первые 7 дней), которые обуславливают отек интерстициальной ткани, воспаление, заполнение воздушных путей богатым протеином экссудатом.

2-я фаза изменений связана с фибропролиферативной фазой болезни (4–10-й день), переходящей в 3-ю — необратимых фиброзных изменений. Во 2-й стадии КТВР еще не выявляет кистозных изменений, однако она отличается от 1-й появлением перибронховаскулярных уплотнений, умеренным расширением стенок бронхов, появлением линейно-сетчатого усиления легочного рисунка на фоне "матового стекла", инфильтратов.

3-я фаза ОсИП — стадия необратимых фиброзных изменений легочной ткани — развивается, как правило, после 10–15-го дня болезни и отличается появлением тракционных бронхоэктазов, кист на фоне инфильтративных изменений, "матового стекла", дезорганизованного легочного рисунка. Стенки бронхов были неравномерно утолщены, просвет расширен до 3–4 мм. Изменения сопровождались уменьшением легкого в объеме, дислокацией междолевых границ, тени средостения, сближением брон-

хососудистых пучков. КТ-картина ОсИП довольно характерна, по сравнению с ОбИП, ДИП, НИП, особенно в 1-й и во 2-й фазах развития. Отличием диффузного поражения альвеол от ДИП, НИП было наличие инфильтративных, кистозно-фиброзных деструктивных изменений. Кроме того, острое начало, признаки воспалительного поражения легких (температура, хрипы в легких, кашель), быстрая динамика изменений, по данным КТВР, дают основание предположить ОсИП. При исследовании в 3-й стадии болезни (до 1–2,5 мес.) также имеются такие характерные признаки, как тракционные бронхоэктазы на фоне инфильтрации, фиброза, "матового стекла", линейно-сетчатой дезорганизации легочного рисунка. В более поздние сроки, когда формируется выраженный фиброз легкого, "сотовое легкое", провести дифференциальную диагностику с ОбИП конечной стадии, не имея данных КТ на ранних этапах развития болезни, затруднительно.

Проанализированы данные КТВР 12 больных с организуемой пневмонией (ОП). Характерным признаком ОП было наличие двусторонней очаговой инфильтрации легочной ткани, наблюдавшейся у всех пациентов. Изменения локализовались в нижних отделах легких: инфильтраты у 9 больных — субплеврально, у 1 — в центральных зонах, располагаясь вдоль бронхососудистого пучка, у 2 наблюдалась смешанная локализация. Инфильтраты имели неправильную (гроздевидную) форму, неровные края, однородную внутреннюю макроструктуру. При локализации вдоль бронхососудистого пучка наблюдалось расширение просвета бронхов на 40–45 % с отчетливой визуализацией структуры в виде симптома "воздушной бронхограммы". Инфильтративные изменения у всех пациентов сопровождались равномерным утолщением плевры, появлением тяжей или спикул к плевре от инфильтрата. Размеры зон воспаления колебались от 3 см до почти 30 % (у 1 больного) инфильтрации нижних долей. Как и при остальных видах ИИП, инфильтративным изменениям сопутствовали зоны "матового стекла", которые располагались очагово-диффузно, размером 4–5 см, вплоть до включения всех незанятых инфильтратами нижних отделов легких (1 больной). При ОП изменения в виде инфильтратов и зон "матового стекла" нарастали в кранио-каудальном и передне-заднем направлениях с хаотичным распределением.

Динамический мониторинг в ближайшие 2–3 нед. после начала лечения выявлял положительную динамику — постепенное рассасывание инфильтративных изменений, исчезновение "матового стекла", нормализацию просвета бронхов. Однако у 3 (23 %) больных на фоне положительной динамики наблюдалось появление новых инфильтратов, их миграция в другие отделы легких. Вновь образованные инфильтраты были меньших размеров, чем в начале заболевания, и затем рассасывались. У 7 (58,33 %) пациентов макроструктура легких полностью восстановилась после курса лечения, у 2 (16,66 %) име-

лись остаточные явления в виде усиления легочного рисунка, остаточных уплотнений в зонах инфильтрации (фиброз), уплотнение, утолщение листков плевры. У 2 (16,66 %) больных в последующие 2 года имелся рецидив ОП, вероятно, обусловленный недостаточно длительным курсом терапии. Таким образом, ОП имеет довольно характерные КТ-признаки по сравнению с ДИП, НИП, ОсИП — инфильтративные изменения с зонами "матового стекла", "воздушной бронхограммой", дилатацией просвета бронхов, утолщением их стенки. Положительная динамика после лечения, почти полное восстановление макроструктуры легких также должны трактоваться в пользу ОП с облитерирующим бронхитом (ОПОБ). В наших наблюдениях не отмечалось появления кистозных, "сотовых" изменений легких.

Довольно отчетливые КТ-признаки ОП, как правило, не вызывают трудностей дифференциальной диагностики с другими видами ИИП. По данным ряда авторов, в некоторых случаях проводится дифференциальный диагноз с ОсИП. Дифференциальный диагноз ОП при очаговой форме проводится со злокачественным поражением, при этом учитываются анамнез, данные динамического мониторинга. Как нами установлено, исчезновение изменений под влиянием гормонального лечения — основной ключ к нозологической трактовке данных рентгенологического исследования. Мы также разделяем мнение ряда исследователей о возможных трудностях в предположении ОП при первичном КТ-исследовании. Однако при этом данные КТ-анализировались в отрыве от клинико-лабораторной картины заболевания.

Высказаться о виде ИИП, вообще провести дифференциальную диагностику довольно трудно, т. к. отсутствует специфика данных КТВР, и только динамический мониторинг позволяет прояснить картину, дать нозологические трактовки. На наш взгляд, при неотчетливых данных КТ о виде ИИП на 1-м этапе обследования целесообразно проводить разграничение между ОБИП и другими видами ИИП. Это связано с плохим прогнозом ОБИП, необходимостью интенсивной терапии. ОсИП, при которой также отмечается высокая смертность больных, дифференцируется как по данным КТВР, так и по быстрой отрицательной динамике клинического статуса больного.

Одной из задач исследования был поиск дифференциально-диагностических критериев между ИИП и другими диффузными заболеваниями легочной ткани. Проанализированы данные КТВР 199 больных ДЗЛ и 49 больных с бронхиолитом. Проведенное исследование установило, что типичным КТ-признаком бронхиолита является появление в периферических отделах легкого центрилобулярно расположенных очаговых или ветвистых структур (нередко с очажками на них). По мере нарастания процесс захватывает более крупные бронхи, развиваются нарушения вентиляции в альвеолах за счет

эмфиземы, гиповентиляции, ателектаза, развиваются бронхиоло- и бронхоэктазы.

Проведен сравнительный анализ бронхиолитов воспалительной этиологии с идиопатической формой бронхиолита. На ранних стадиях заболевание проявлялось, в основном, зонами "матового стекла", очаговыми нарушениями вентиляции с преимущественным поражением нижних долей. Нарушение вентиляции — ранний признак респираторного бронхита (РБ), указывающий на формирование стеноза бронхиол, возникновение клапанного механизма вздутия дольки. Данный симптом лучше выявляется при сравнении КТВР на вдохе и выдохе. Затем появлялись центрилобулярные очажки, визуализация бронхиол за счет утолщения их стенок. Изменения в начале развития болезни локализуются по периферии легкого, носят симметричный, диффузный характер. КТ-семиотика болезни респираторных бронхиол довольно характерна, однако окончательное заключение следует ставить по данным динамического мониторинга — исчезновению или положительной динамике после прекращения курения, лечения. В остальных случаях необходимо помнить о бронхиолитах воспалительного генеза. Основное отличие идиопатического респираторного бронхиолита от постинфекционного — появление на фоне центрилобулярных структур зон "матового стекла", отсутствие бронхоэктазов, исчезновение изменений после лечения, отмены курения.

Характерными КТ-признаками ранних стадий легочного саркоидоза (17 больных), как показали исследования, являлось наличие мелкоочаговых высокой плотности очажков "перилимфатического распространения" вдоль плевральных поверхностей (включая дополнительные щели, утолщение междольковых перегородок), в центре дольки рядом с сосудами (четкообразная деформация просвета сосуда). Характерно поражение верхних и средних отделов легких. Терминальная стадия саркоидоза характеризовалась выраженным фиброзом легкого с развитием кист, тракционных бронхоэктазов, массивными зонами образования фиброза, "матовых стекол", утолщением листков плевры, увеличением лимфоузлов средостения, ворот.

Подводя итог, следует отметить, что 1-й и 2-й варианты саркоидоза отличаются от ИИП и не представляют затруднений в дифференциальной диагностике. 3-й вариант с наличием фиброзных изменений (кист, бронхоэктазов, плевральных наслоений) представляет определенные трудности при отсутствии данных предыдущих КТ-исследований. При первичном КТ-исследовании наличие выраженной дезорганизации легочного рисунка, если поражено все легкое, трудно отличить от проявлений ИИП. Однако при преимущественных изменениях в верхней доле необходимо предполагать саркоидоз. Данные предыдущих исследований, дающие основания говорить о 1-м или 2-м варианте изменений с последующим переходом в 3-й вариант, однозначно исключают ИИП.

Для лимфангиолейомиоматоза (ЛАМ) (4 больных) было характерно наличие разнокалиберных кист правильной формы с относительно тонкой (1–1,5 см) в большинстве случаев стенкой, однако отмечались отдельные кисты с толщиной стенки до 4 мм. Диаметр кист составлял 1–2 см, в ряде случаев доходил до 5 см. Изменения локализовались диффузно, симметрично, поражая все отделы легкого. Следует отметить, что до $\frac{2}{3}$ количества кист локализовались в верхних и средних отделах легкого и только $\frac{1}{3}$ объема поражения — в нижних долях. У 3 (42,85 %) больных изменения затрагивали только верхние и средние отделы легких. В качестве характерных КТ-признаков ЛАМ следует считать следующие:

- наличие во всех отделах легких преимущественно тонкостенных кист правильной формы в среднем 1–2 см в диаметре, постепенно увеличивающихся по мере прогрессирования процесса;
- отсутствие признаков фиброза легочной ткани;
- умеренное уплотнение междольковых перегородок;
- лимфаденопатия;
- непостоянный симптом "матового стекла".

Таким образом, отличие лимфангиоматоза от ИИП заключалось в отсутствии признаков фиброза, инфильтративных изменений легочной ткани, субплевральных изменений. Кистозные изменения локализовались на протяжении всего легкого или в его верхних и средних отделах, и механизм их образования не был связан с легочным фиброзом. Также интактным оставался легочный интерстиций. Симптом "матового стекла" носил непостоянный и ограниченный по распространенности характер.

Экзогенный аллергический альвеолит (гиперчувствительные пневмонии) выявлен у 21 больного. Для гиперчувствительных пневмоний острой формы было характерно наличие мелкоочаговых низкой интенсивности изменений с преимущественно центрилобулярной, перибронховаскулярной локализацией. Размер очагов колебался от 2 до 4,5 мм. На фоне очаговых изменений у 12 (57,14 %) пациентов диффузно в обоих легких наблюдались зоны "матового стекла". Изменения имели место в средних и нижних отделах. Как правило, определялась подчеркнутость, незначительное утолщение стенок бронхов. У 7 (33,33 %) пациентов с подострой формой ЭАА имело место нарушение вентиляции в виде "воздушных ловушек".

Для хронического варианта болезни было характерно преимущественное усиление легочного рисунка неравномерного характера в различных отделах легких (у всех 7 больных), на фоне которого у 3 пациентов выявлялись кисты с локализацией в центральных и субплевральных зонах. Усиление легочного рисунка происходило в основном за счет междольковых перегородок, что, как и кисты, отображало интерстициальный, перибронховаскулярный фиброз, сопровождалось уменьшением легкого в объеме. Кистозные изменения, как и при ИИП, формировались за счет альвеол и тракционных бронхоэктазов. На фоне фиброза у 4 больных определялся симптом

"матового стекла". Характерный при КТВР для острой формы симптом мелкоочаговых центрилобулярных теней при хронической форме не выявлялся. Фиброзные изменения локализовались в различных отделах легких — верхних, средних и нижних долях. В плане дифференциальной диагностики с ИИП при остром течении аллергического альвеолита имеется четкое разграничение КТ-картины болезней с ОБИП, ДИП, НСИП, ОСИП, ОПОБ. При данных видах ИИП никогда не наблюдаются центрилобулярные низкой интенсивности мелкоочаговые изменения в легочной ткани. Затруднения возникают при необходимости дифференцировать от РБ. Острое начало, связь с воздействием антигена, исчезновение изменений после прекращения его действия, большая распространенность процесса указывают на ЭАА. Несколько сложнее при хронической форме альвеолита, т. к. при первичном исследовании картина может напоминать изменения при ОБИП, НИП, ДИП, ОСИП. Однако данные предыдущих КТ-исследований, отсутствие отрицательной динамики при КТ-мониторинге, анамнез, указывающий на развитие болезни в связи с нахождением в агрессивной среде, позволяют предположить гиперчувствительную пневмонию, ее хроническую форму.

КТВР выполнена 3 больным альвеолярным протеинозом. При обычной рентгенографии определялись одно-, двусторонние изменения в виде зон усиления легочного рисунка, инфильтрации невысокой плотности с локализацией в нижних отделах легких. Размер очагов колебался от 2×2 см до $9,5 \times 8,3$ см. При двустороннем характере изменений в области ворот легких появлялся признак "крыльев бабочки". Изменения локализовались в нижних отделах легких. Симптоматика альвеолярного протеиноза, по данным КТВР, — ведущими признаками заболевания были зоны "матового стекла", подчеркнутые за счет утолщения междольковых и внутридольковых перегородок. Характерно отчетливое разграничение между зонами патологически измененной и нормальной ткани легкого ("*geographic distribution*" — в англоязычной литературе). Внутри очага утолщение междольковых и междольковых перегородок создавало картину "булыжной мостовой" — полигонального вида ячеек внутри зон "матового стекла", размером 2–8 мм. Общее между ИИП и альвеолярным протеинозом — клинические проявления болезни, наличие зон "матового стекла", утолщение междольковых перегородок. Однако уже на этом этапе между заболеваниями имеется существенная разница — при ИИП отсутствуют симптом "булыжной мостовой" и отчетливое разграничение между измененной и неизменной тканью, симптом "крыльев бабочки", по данным обзорной рентгенографии. Типичные симптомы, по данным КТВР, — симптом "булыжной мостовой", образованный за счет наложения на зоны "матового стекла" сетчатого усиления рисунка междольковых перегородок, образующих одинакового размера ячейки диаметром 2,5–7,3 мм.

В отдельных местах прослеживаются инфильтративные тени полигональной, трапецевидной формы. Зоны патологических изменений четко очерчены от окружающей неизменной ткани легкого в виде очагов различной величины. При прогрессировании любого вида ИИП появляются кисты в легочной ткани, тракционные бронхоэктазы, другие виды дезорганизации легочного рисунка. На этих стадиях развития ИИП ее дифференциальная диагностика с альвеолярным протеинозом не представляет затруднений.

Исследованы 16 больных с лекарственными пневмонитами. У всех пациентов в нижне-базальных отделах легких выявлялись зоны "матового стекла" — альвеолита. У 3 (18,75 %) пациентов имелись инфильтративные изменения альвеолярной ткани. У 4 (25 %) больных на фоне "матового стекла" отмечались утолщенные междольковые перегородки, формировавшие сетчатые структуры в виде ячеек полигональной формы (симптом "булыжной мостовой"). В подавляющем большинстве (у 11 больных) изменения локализовались субплеврально, у 2 — распространялись по направлению ворот легкого. При наличии "матового стекла" изменения имели диффузно-очаговое распределение. Уплотнение листков плевры наблюдалось вблизи инфильтративных изменений в легочной ткани, от них вглубь легочной ткани отходили отдельные уплотненные соединительнотканые тяжи. У 2 больных при УЗИ зон уплотнения плевры выявлялось небольшое количество жидкости в плевральной полости, что, вероятно, отображалось утолщением при КТ. У 3 больных проведена КТ на выдохе. В качестве маркеров брались сканы на уровне бифуркации трахеи, дуги аорты. Данных о нарушении вентиляции легкого при лекарственных пневмонитах получено не было. Кистозных изменений легких нами не было выявлено ни в одном из наблюдений.

У 12 (75 %) больных выявлялись изменения бронхов, заключавшиеся в утолщении стенок бронхов, которое (у 5 из них) сопровождалось расширением просвета. Изменения локализовались в зонах инфильтрации легочной ткани, касались сегментарных, субсегментарных бронхов, их разветвлений. Увеличение лимфоузлов в средостении, корнях легких не определялось.

Проанализированы данные 6 больных гистиоцитозом Х. Для гистиоцитоза Х были характерны следующие показатели: локализация изменений в верхних отделах легких, их симметричность; болезнь начинается с мелкоочаговых (1–5,5 мм) и крупноочаговых (> 10 мм) изменений, отображающих гиперплазию клеток Лангерганса в дистальных отделах бронхиол, интерстиции (4 больных); кистозные изменения развивались в верхних отделах легких симметрично. Толщина стенок кист варьировалась от едва заметной до нескольких миллиметров у одного и того же больного. Форма кист правильная или причудливая, диаметр — 15–25 мм. Нижние отделы легких, как правило, были интактными. В случаях появления изменений в нижних долях (2 больных)

определялось преимущественное расположение кист в верхних отделах и значительно менее выраженное — в нижних отделах. На фоне единичных кист в реберно-диафрагмальных синусах в базальных отделах легких выявлялись центрилобулярные очажки. У 1 больного в центре очажков выявлялись гиподенсивные зоны — отображение дилатированной бронхиолы в грануле. Для гистиоцитоза Х в КТ-изображении характерно следующее:

- болезнь начинается с образования мелкоочаговых, центрилобулярно расположенных теней (< 4–6 мм в диаметре), сливающихся затем в крупные (до 10 мм), нередко внутри очажка прослеживается гиподенсивная зона — расширенный просвет бронхиолы, окруженной гранулемой;
- затем появляются кисты диаметром до 10–20 мм неправильной или округлой формы с различной толщиной стенок;
- изменения локализуются в верхних отделах легких, объем пораженной ткани увеличен, по мере прогрессирования болезни сохраняемая ткань легкого определяется в нижних отделах;
- изменения могут быть обратимы при лечении кортикостероидами и отказе от курения.

Дифференциальная диагностика ИИП и гистиоцитоза Х, по данным КТВР, возможна и состоит в различии процессов по локализации, макроструктурным проявлениям изменений. При ИИП процесс начинался с появления изменений в нижних отделах легких типа зон "матового стекла" и усиления легочного рисунка за счет уплотнений перибронховаскулярных и междолькового интерстиция. Гистиоцитоз Х манифестировал мелкоочаговыми и кистозными изменениями. В плане дифференциальной диагностики необходимо учитывать изменения в других органах — кистях, коже. В процессе динамического мониторинга при гистиоцитозе Х на фоне лечения и прекращения курения наблюдается положительная динамика в виде уменьшения количества очагов, кист.

Изменения легочной ткани выявлены у 36 больных с такими системными заболеваниями, как склеродермия (15), красная волчанка (10), дерматомиозит (6), ревматоидный артрит (5). Длительность заболевания составляла от 2 до 8 лет. Изменения макроструктуры легкого были идентичны таковым при ИИП — ОБИП, неклассифицируемой ИП. У 3 пациентов изменения носили смешанный характер — наряду с признаками альвеолита, фиброза присутствовали мелкоочаговые невысокой плотности центрилобулярные очажки.

Зоны "матового стекла", утолщения междольковых перегородок, листков плевры отображали начальную стадию дезорганизации легочной макроструктуры. На этом фоне нередко определялись утолщения стенок бронхов, бронхоэктазы, очаговые уплотнения интерстиция.

"Сотовое" легкое на фоне грубого, сетчатой формы фиброза с преимущественной локализацией в ниж-

них долях практически было аналогично изменениям, вызванным ОБИП, однако отличались асимметричностью — у 6 из 9 пациентов локализовались преимущественно в правом, у 3 — в левом легком. Организующая пневмония имела специфическую КТ-картину — на фоне очагов "матового стекла" появлялась инфильтрация альвеолярной ткани очагового или сливного характера. Очаги локализовались субплеврально или в наружных отделах легочной ткани. Утолщались листки плевры, мог появляться (в небольшом количестве) плевральный выпот. На фоне инфильтративных изменений прослеживались расширенные бронхи, их просвет был неравномерным (поражение легкого при системных заболеваниях проявлялось идентично, независимо от вида заболевания, во многом аналогично изменениям при ИИП — ОБИП, ОсИП, ОП, (в т. ч. морфологически) или бронхиолите. Однако при наличии асимметрии изменений необходимо предполагать пусковым механизмом системное заболевание. Наличие в анамнезе клинико-лабораторных данных о склеродермии, ревматизме, красной волчанке, дерматомиозите и других заболеваниях облегчает трактовку изменений в легких, выявленных при рентгенологическом и КТ-исследованиях.

Проанализированы данные 28 больных с асбестозными изменениями легких. КТ детализировала результаты рентгенографии, давала возможность получить новые данные о макроструктурной дезорганизации легкого. У 7 пациентов в обеих легких определялось утолщение листков плевры по задней и переднебоковой стенкам грудной полости. Утолщение носило равномерный или очаговый характер. Ширина утолщения, напластований, как правило, не превышала 1 см. У 4 пациентов выявлялись кальцинаты в зоне утолщения. Границы напластования были четко очерчены, имели полициклические контуры. Наряду с поражением листков плевральной полости у 11 больных определялось утолщение междолевой, медиастинальной и диафрагмальной плевры. Как и при поражении основных листков плевры, эти изменения могли носить диффузный или очаговый характер. Подтверждались данные рентгенографии о большой частоте одностороннего расположения изменений, преимущественно в правом легком, реже о двустороннем и крайне редко об одностороннем расположении в левом легком. В отличие от рентгенографии, односторонность изменений имела место у 10 больных (13 — по данным рентгенографии), двусторонние изменения — у 10 больных, поражение левого легкого — только у 1 пациента. КТ у 7 больных уточнила распространенность изменений по сравнению с рентгенографией, где они казались меньшими. КТ точнее определила распространенность изменений плевры, выявляя плевральные напластования по передней части грудной стенки и паравертебральной области, которые недостаточно отчетливо проявляются на рентгенограммах. Для асбестозных изменений плевры характерны фиброзные грубой формы тяжи, возникающие в прилежащей паренхиме легкого, — короткие,

связанные с плеврой, радиально расходящиеся линии, напоминающие по форме отпечатки ног птицы. КТВР выявляет при асбестозе характерные признаки изменений легочной ткани, что позволяет провести дифференциальную диагностику с ИИП. Диагноз асбестоз основывается на наличии следующих признаков: локальные или распространенные утолщения плевры (возможно, ее обызвествление) — у 100 % больных, фиброз прилежащей ткани легкого в виде коротких толстых, расходящихся тяжей (симптом "след птицы") — у 95 %, круглой формы ателектазы — у 45 %, асимметрия изменений в левом и правом легком, кистозные изменения, дезорганизация легочного рисунка, преимущественно в задних сегментах, за счет фиброза.

При нарушениях легочной гемодинамики у 21 больного возникала КТ-картина, похожая на изменения при начальных проявлениях ДЗЛ. Вероятно, небольшая степень сердечной недостаточности приводила к стертой клинической картине отека легких, что и обуславливало необходимость проведения дифференциальной диагностики. Более углубленное исследование функции сердца в процессе эхокардиографии позволяло уточнить происхождение изменений легочной ткани при КТВР.

У 10 больных при КТВР выявлялся симптом "мозаичной перфузии" в виде зон "матового стекла", которые сопровождалось расширением диаметра субсегментарных артерий легкого. В гиподенсивных зонах, наоборот, диаметр артерий был сужен, просвет их не прослеживался к периферии легкого. Утолщение, уплотнение междольковых, междольковых перегородок отсутствовало. При радионуклидном исследовании был поставлен диагноз тромбоэмболии субсегментарных ветвей легочной артерии, что определило природу "матового стекла" — отек, выпот в альвеолярную ткань в зонах сохранной циркуляции за счет гиперперфузии, повышения гидростатического давления. Стертость клинических проявлений также делала необходимой дифференциацию с ДЗЛ. У 3 больных с аналогичными изменениями на КТВР при морфологическом исследовании был выявлен веноокклюзивный синдром — тромбоз мелких вен легкого. Вероятно, механизм развития отека аналогичен при тромбоэмболии артерий, которая обуславливала перераспределение кровотока и гиперперфузию в зонах сохранного кровотока с появлением симптома "матового стекла". Дифференциальная диагностика локальных видов отека легкого с проявлениями ДЗЛ при ХОБЛ заключается в учете проявлений левопредсердной недостаточности, контрольной КТ после проведения соответствующей терапии. Положительная динамика или полное исчезновение вышеописанных изменений указывают на их кардиогенное происхождение. Динамика КТ-изменений при тромбогенных изменениях зависит от восстановления кровообращения после тромбоза и исчезновения проявлений гиперперфузии непораженной ткани легкого.

У 2 больных наблюдалась изменчивость КТ-картины при контрольных исследованиях — появление новых зон "мозаичной перфузии", исчезновение прежних, что указывало на появление новых тромбозов эмболий.

Литература

1. Котляров П.М. Лучевые методы в диагностике заболеваний органов дыхания. Рус. мед. журн. 2001; 9 (5): 197–200.
2. Котляров П.М. Лучевые методы диагностики в построении клинического диагноза заболеваний органов дыхания. В кн.: Рабочее совещание по пульмонологической помощи в России. Екатеринбург, 26–27 февр. 2000 г. Екатеринбург; 2000. 24–28.
3. Beigelman C. Computed tomography in 2000: technique, expected progress, limitations, indications. Rev. Pneumol. Clin. 2000; 56 (2): 73–81.
4. Cottin V., Cordier J.F. Diffuse interstitial pneumonia etiology and diagnosis. Rev. Prat. 2001; 51 (11): 1221–1230.
5. Wilcox A.G. Small airway involvement in interstitial lung disease: radiologic evidence. Curr. Opin. Pulm. Med. 2000; 6 (5): 399–403.
6. Waitches G.M., Stern E.J. High-resolution CT of peripheral airways diseases. Radiol. Clin. North Am. 2002; 40 (1): 21–29.
7. Tanaka N., Matsumoto T., Suda H. et al. Paired inspiratory-expiratory thin-section CT findings in patients with small airway disease. Eur. Radiol. 2001; 11: 393–401.
8. Ryu J.H., Colby T.V., Hartman T.E., Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. Eur. Respir. J. 2001; 17 (1): 122–132.
9. Авдеева О.Е., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Идиопатический фиброзирующий альвеолит. Рус. мед. журн. 1998; 6 (4): 228–241.
10. Авдеева О.Е., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Экзогенный аллергический альвеолит. Рус. мед. журн. 1997; 5 (17): 1121–1129.
11. Авдеева О.Е. Проблемы диагностики аллергического альвеолита. Пульмонология 1996; 3: 87–89.
12. Александрова А.В., Дмитриева Л.И., Коявря С.С. Рентгенодиагностика поражений органов дыхания при диффузном фиброзирующем альвеолите (болезни Хаммена–Рича). Вестн. рентгенол. 1980; 4: 10.
13. Георгиади С.Г., Котляров П.М. Бронхиолиты — возможности рентгенологической диагностики. Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. 2003; 1 (8): 6–9.
14. Георгиади С.Г., Сергеев Н.И., Котляров П.М. Компьютерная томография при отеках легких различного генеза. В кн.: Невский радиологический форум, СПб.; 2003. 125–126.
15. Дмитриева Л.И., Шмелев Е.И., Степанян И.Е., Сигаев А.Т. Проблемы лучевой диагностики интерстициальных заболеваний легких. Пульмонология 1999; 4: 11–18.
16. Дмитриева Л.И., Степанян И.Е., Перфильев А.В. и др. Лучевая диагностика поражений легких при лангергансоподобном гистиоцитозе. Вестн. рентгенол. 2000; 3: 8–16.
17. Дмитриева Л.И., Шмелев Е.И., Степанян И.Е., Сигаев А.Г. Лучевая диагностика интерстициальных заболеваний легких. Вестн. рентгенол. 2000; 2: 9–17.
18. Дмитриева Л.И., Шмелев Е.И., Степанян И.Е. Принцип лучевой диагностики интерстициальных заболеваний легких. Пульмонология 1999; Прил.: 9-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: 159.
19. Китаев В.В., Репик В.И., Власов И.С. Компьютерная томография при идиопатическом фиброзирующем альвеолите (Болезни Хаммена–Рича). Вестн. рентгенол. 1989; 1: 82–84.
20. Котляров П.М., Георгиади С.Г. Рентгенография и компьютерная томография в диагностике различных видов идиопатических интерстициальных пневмоний. Пульмонология 2003; 3: 89–95.
21. Котляров П.М., Юдин А.Л., Георгиади С.Г. Лучевая диагностика синдрома Хаммена–Рича и идиопатических интерстициальных пневмоний. Радиология—Практика 2002; 4: 22–29.
22. Хоменко А.Г., Дмитриева Л.И., Хинкель Х.Г., Степанян И.Э. Рентгенологическая диагностика гистиоцитоза. Тер. арх. 1988; 10: 132–135.
23. Чучалин А.Г., Котляров П.М., Георгиади С.Г. Рентгенография и компьютерная томография в диагностике различных видов идиопатических интерстициальных пневмоний. Пульмонология 2003; 13 (1): 90–95.
24. Юдин А.Л., Афанасьева Н.И., Абович Ю.А., Романова Е.А. Лучевая диагностика диффузных инфильтративных заболеваний легких (обзор). // Радиология—Практика 2000; окт.: 10–17.

Поступила 17.05.05
© Котляров П.М., Георгиади С.Г., 2005
УДК 616.24-073.75

Диагностическая значимость оксида азота при проведении бронхиальных провокационных тестов

4-я детская клиническая больница г. Минска, Беларусь;
Дармштадтская детская клиника, Дармштадт, Германия

О.А.Meliashkevich, P.Ahrens, V.Gerein

Diagnostic value of exhaled nitric oxide and bronchial challenge tests

Summary

The reported practical work shows a significance of detection the exhaled fraction of nitric oxide (FENO) compared with bronchial challenge tests to diagnose the allergic inflammation and to determine the inflammatory activity in the airways.

Methods: 30 bronchial challenge tests were performed in 24 children aged 5 to 16 yrs with different degrees of sensitization detected by the prick-test. The challenge tests were performed with various allergens, the lung function was examined by spirometry or pneumotachometry, the airway resistance was studied by impulse oscillometry. The FENO was measured using a chemiluminescent gas analyzer. The FENO levels obtained after the challenge tests allowed to divide the patients with positive test results in 2 groups and those with negative test results in 3 groups. Two negative and the positive groups had the similar FENO levels and only the third negative group had different FENO level.

Therefore, the FENO allows detecting the allergy inflammation including its latent form even if the challenge test is negative.

Резюме

В проведенной практической работе при выполнении специфического бронхиального провокационного теста показано значение фракции выдыхаемого оксида азота (FENO), продуцируемого различными типами NO-синтаз, в диагностике аллергического воспаления и предполагаемой активности воспалительного процесса в дыхательных путях.

Проведены 30 бронхиальных провокационных тестов 24 пациентам — детям в возрасте 5–16 лет с различным уровнем сенсибилизации, выявленным при помощи *Prick*-тестов. Бронхиальный провокационный тест проводился с различными аллергенами, оценка функции внешнего дыхания проводилась методом спирометрии / пневмотахометрии, сопротивление дыхательных путей определялось методом импульсной осциллометрии. Фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе измерялась с помощью хемилюминесцентного газового анализатора. Полученные показатели уровня FENO после бронхиального провокационного теста позволили выделить среди пациентов, показавших положительный тест, 2 группы, а среди пациентов, показавших негативный тест, — 3 группы. Отмечено, что из 3 групп пациентов, имевших негативный бронхиальный тест, 2 группы реагировали по уровню FENO аналогично пациентам, имевшим положительный бронхиальный тест, и только 1 группа имела свои отличительные признаки.

Заключение: Уровень FENO позволяет диагностировать наличие аллергической реакции, в т. ч. и латентной, даже при отрицательном провокационном бронхиальном тесте.

Учение о биомаркерах — новое направление в медицинской теории и практике последних лет. Одним из наиболее изучаемых биомаркеров в последнее десятилетие является оксид азота (NO, монооксид азота или окись азота). Теории о роли NO в процессе жизнедеятельности все больше привлекают внимание ученых и практических врачей [1–6].

NO продуцируется многими клетками организма человека. В респираторном тракте эндогенный NO продуцируется несколькими типами клеток: эпителиальными, сосудистыми эндотелиальными, нейрональными, альвеолярными макрофагами, тучными клетками, нейтрофилами и, возможно, клетками других типов [3, 7].

Эндогенный NO синтезируется из аминокислоты L-аргинина. В этом комплексном окислительном процессе, катализируемом ферментом NO-синтазой (NOS), молекулярный кислород присоединяется к концевому атому азота в гуанидиновой группе L-аргинина [1–3].

Известно, что NO синтезируется 3 типами NO-синтаз, включающими в себя 2 конститутивные NOS:

эндотелиальную NOS (eNOS или III тип NOS), нейрональную NOS (nNOS или I тип NOS) и 1 индуцибельную (или макрофагальную) NOS (iNOS или II тип NOS). Все 3 типа NO-синтаз были обнаружены в респираторном тракте человека [8, 9].

2 конститутивные формы NOS (cNOS) непрерывно экспрессированы в клетках легочного тракта и поддерживают постоянный уровень NO в дыхательных путях. Активируясь при передаче физиологического сигнала, они продуцируют в течение секунд или минут небольшие количества (пикомоли) NO. Процесс активации cNOS зависит от ионов кальция [3].

Индукцибельная NOS активируется антигенами, экзо- и эндотоксинами, провоспалительными цитокинами и продуцируется длительное время. Индуцибельная NOS приводит к отсроченному выделению большого количества (наномоли) NO. Соответственно, уровень NO, синтезируемого iNOS, значительно возрастает в выдыхаемом воздухе. При определенных условиях NO остается в клетке и участвует в развитии ряда патоморфологических процессов.

Процесс активации iNOS не зависит от ионов кальция [3].

По мнению ряда исследователей, NO, произведенный в физиологических условиях конститутивной NO-синтазой, направлен на поддержание тканевого равновесия, в то время как NO, являющийся продуктом индуцибельной NO-синтазы, усиливает воспалительные изменения в дыхательных путях при астме [10].

Наиболее значимые функции NO, синтезируемого различными типами NO-синтаз, приводятся в табл. 1.

В современной литературе NO признан одним из главных маркеров аллергического воспаления при бронхиальной астме (БА) [11, 15, 16]. Аллергическое воспаление бронхов прослеживается уже на доклинической стадии развития БА, а также в межприступном периоде и, по-видимому, как при достаточно тяжелом, так и при легком варианте течения болезни, нарастает при прогрессировании заболевания. Аллергическое воспаление при БА представляет собой хронический процесс, в который вовлекаются все структуры стенки бронха: эпителиальный покров, базальная мембрана, бронхоассоциированные лимфоидные узелки, сосуды, гладкие мышцы. Каждая из перечисленных структур реагирует по-своему: выявляются в просвете бронхов слизь, содержащая различные клеточные элементы; дисплазия и десквамация эпителия; увеличение числа бокаловидных желез; утолщение базальной мембраны; инфильтрация собственной мембраны слизистой оболочки лимфоцитами, гранулоцитами с преобладанием эозинофилов [17, 18].

Следует отметить, что в основе большинства аллергических заболеваний в детском возрасте, в т. ч. и атопической БА, лежат аллергические реакции немедленного (реагинового) типа, которые опосредуются иммуноглобулинами класса E (IgE). Процесс сенсибилизации к причинно-значимому аллергену начинается с первичного контакта с ним и ведет к выработке специфических IgE, завершается фиксацией IgE на клетках-мишенях (тучные клетки, базофилы) шокового органа. Уже на этом этапе запускается продукция медиаторов аллергического воспаления, включая цитокины (интерлейкины-1, 4, 5, 13), которые, возможно, на доклинической стадии развития БА активизируют iNOS. Повторная встреча с аллергеном приводит к развитию непосредственно

аллергической реакции, которая протекает в 2 фазы: раннюю и позднюю. Ранняя (острая) фаза аллергической реакции возникает через несколько минут после контакта с аллергеном и продолжается примерно 30–40 мин [18]. Поздняя (отсроченная) фаза аллергической реакции представляет собой более сложную и комплексную реакцию, которая может возникать после периода мнимого благополучия, спустя несколько часов после контакта с аллергеном. Именно эта фаза поддерживает персистенцию аллергического воспаления и ведет к прогрессированию заболевания. При персистенции воспаления происходит постоянная выработка медиаторов аллергической реакции, которые, вероятно, подавляют активность конститутивной NOS, в то же время повышая активность индуцибельной NOS.

Существует ряд теорий активации cNOS и iNOS.

По одной из наиболее распространенных теорий активации cNOS, выброс медиаторов аллергического воспаления зависит от ионов кальция Ca^{2+} , который поступает в клетку извне и из внутриклеточных депо (митохондрии, эндоплазматического ретикулаума). В клетке Ca^{2+} вступает в комплекс с кальмодулином. Под действием комплекса Ca^{2+} -кальмодулин активируется cNOS, которая ведет к быстрому синтезу NO, принимающего участие в передаче физиологического сигнала в ответ на медиаторы воспаления. Накопление избыточного количества свободного цитозольного кальция Ca^{2+} , который образует комплекс с кальмодулином, может запускать каскад неуправляемых биохимических реакций, оказывающих цитотоксическое действие [3, 19].

Существует ряд теорий механизма активации iNOS. По одной из них, главными факторами активации iNOS признаны следующие:

- *Nuclear factor kB* (NF-kB);
- *Signal-transducer and activator of transcription-1 α* (STAT-1 α).

При этом NF-kB активизируется липополисахаридами (LPS), фактором некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкином-1 β (IL-1 β), активация STAT-1 α происходит под действием интерферона- γ (IFN- γ) [20, 21].

Обобщая вышесказанное, можно сделать заключение, что эндогенный NO играет важную сигнальную роль как в оценке функции дыхательных путей, так и в патофизиологии их заболеваний. Больше внимание к уровню выдыхаемого NO определяется еще и тем, что данный тест неинвазивен и не требует

Таблица 1
Функции NO, продуцируемого различными типами NO-синтаз

Функции NO, синтезируемого конститутивной NO-синтазой	Функции NO, синтезируемого индуцибельной NO-синтазой
Поддержание тканевого равновесия [2, 3]	Фактор неспецифической защиты против бактерий, вирусов, раковых клеток и т. д. [2, 3]
Передача физиологического сигнала [2, 3]	При определенных условиях (слишком высокая концентрация NO) усиливает развитие ряда патологических процессов [2, 3, 10, 11]
Регуляция тонуса гладкой мускулатуры (поддерживает нормальный тонус, оказывает определенный бронходилатационный и вазодилататорный эффект) [2–4, 12–14]	

выполнения пациентом каких-либо сложных маневров.

Актуальность исследований в данном направлении обусловлена также большой вариабельностью данных, полученных при измерении выдыхаемого NO, и сложностью их интерпретации.

В связи с этим нами была поставлена задача — поиск связей между параметрами функции внешнего дыхания (ФВД) и уровнем NO в выдыхаемом воздухе при индуцировании аллергической реакции.

Задачи исследования

Поиск корреляции между параметрами ФВД и уровнем NO в выдыхаемом воздухе (FENO) при проведении специфических провокационных бронхиальных тестов с аллергенами у пациентов (дети в возрасте 5–16 лет) с различным уровнем сенсибилизации, выявленным при помощи *Prick*-тестов.

Материалы и методы

Для исследования были отобраны пациенты с разным уровнем сенсибилизации к различным видам аллергенов, выявленных с помощью кожных *Prick*-тестов. Специфические бронхиальные провокационные тесты проводились пациентам с целью уточнения причинно-значимого аллергена в этиопатогенезе БА.

Исследуемая группа состояла из 24 пациентов — детей в возрасте 5–16 лет, которым были проведены 30 бронхиальных провокационных тестов.

Для диагностических кожных *Prick*-тестов использовались следующие аллергены (*"ALK SCHERAX"*, Germany) в дозе 100 000 SQ-E / ml:

- бытовые аллергены, клещи домашней пыли (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*);
 - грибковые аллергены (*Alternaria*, *Cladosporium*);
 - эпидермальные аллергены (шерсть кошки);
 - пыльцевые аллергены (орешник, ольха, полынь).
- Условные обозначения результатов *Prick*-теста:
- Ø — отрицательная реакция;
 - +
 - ++ — слабоположительная реакция;
 - +++ — резкоположительная реакция;
 - ++++ — очень резкоположительная реакция.

Бронхиальный тест проводился на аппарате *"Master Screen Paed"* (*"Erich Jaeger"*, Germany). Ежедневно перед началом работы проводилась калибровка аппарата. В бронхиальном тесте у пациента определялись параметры ФВД методом спирометрии / пневмотахометрии и сопротивления дыхательных путей методом импульсной осциллометрии. Аллерген (*"ALK SCHERAX"*, Germany) подавался через небулайзер с автоматической синхронизацией со вдохом и дозиметрическим контролем, предназначенным для доставки точных доз аэрозоля аллергена при выполнении бронхиального теста.

Для купирования бронхоспазма использовался сальбутамол сульфат 6,0 мг / 1 мл раствора, что соответствует 5,0 мг чистого сальбутамолу) в возрастной дозировке с физиологическим раствором, который подавался через компрессорный небулайзер *"PARI BOY"* (Germany).

Определение параметров фракции NO в выдыхаемом воздухе проводилось на хемилюминесцентном NO-аппарате с ультразвуковой спирометрией *"CLD 88 sp"* (*"ECO MEDICS"*, Switzerland). Аппарат позволяет проводить измерение уровня NO в выдыхаемом воздухе с точностью до сотых долей ppb. При измерении использовалась следующая методика:

1. Пациент находится в покое в положении сидя.
2. После максимально глубокого вдоха пациент производит единственный выдох с постоянной скоростью приблизительно 40–50 мл / с, ориентируясь на показания устройства обратной связи, на котором отображен индикатор, показывающий зеленым цветом правильность выполнения дыхательного маневра. При изменении скорости выдоха индикатор сигнализирует красным цветом; при необходимости тест повторяется.
3. Выдох производится через загубник с ограничителем потока, создающим небольшое положительное давление для разделения потока воздуха с тем, чтобы можно было оценить уровень NO в нижних дыхательных путях, избегая завышения уровня NO из-за контаминации воздухом из полости носа и носоглотки.
4. Средняя продолжительность дыхательного маневра составляла 10 с.
5. Для достоверности теста в соответствии с инструкцией эксплуатации аппарата проводились 3 измерения NO и по ним определялось среднее значение NO с точностью до сотых долей ppb.

Была выбрана следующая схема проведения исследований:

1. Постановка *Prick*-теста.
2. Отмена бронхолитических и глюкокортикостероидных препаратов на срок, превышающий длительность их действия.
3. Проведение подробного инструктажа пациента для правильного выполнения форсированных дыхательных маневров.
4. Измерение исходных параметров NO, R₅, R₂₀, FEV₁, MEF₂₅:
 - R₅ — общее сопротивление дыхательных путей (или резистентность при частоте 5 Гц);
 - R₂₀ — центральное сопротивление дыхательных путей (или резистентность при частоте 20 Гц);
 - FEV₁ (*forced expiratory volume*) соответствует ОФВ₁ — объему форсированного выдоха за 1-ю с;
 - MEF₂₅ (*maximal expiratory flow*) соответствует МОС₇₅ — максимальной объемной скорости форсированного выдоха на уровне 75 % выдохнутого объема ЖЕЛ, МОС₇₅ характеризует проходимость бронхов мелкого калибра.

Таблица 2
Ингаляционная и кумуляционная дозы аллергена

№ ступени бронхиального теста	Ингаляционная доза, мг	Кумуляционная доза, мг
1	10	10
2	20	30
3	40	70
4	80	150
5	160	310
6	320	630

5. Проведение ингаляции физраствора (0,9 % NaCl) в качестве контроля неспецифической бронхальной гиперреактивности.
6. Проведение бронхиального теста. Начальная ингаляционная доза аллергена составляла 10 мг, на последующих ступенях доза аллергена удваивалась. Распределение доз аллергена в зависимости от ступени бронхиального теста приводится в табл. 2.
После ингаляции каждой дозы аллергена через 5 мин проводилось измерение параметров R_5 , R_{20} , FEV_1 , MEF_{25} . Временной интервал между измерениями составлял в среднем 7–10 мин. Если бронхиальный провокационный тест был положительным, дальнейшую ингаляцию аллергена прекращали.
7. В ходе обследования для оценки специфической бронхальной гиперреактивности были выбраны параметры R_5 и FEV_1 , и дальнейший анализ проводился с учетом данных параметров. Критериями для оценки положительного бронхиального провокационного теста в соответствии с методическими указаниями фирмы "Erich Jaeger" являлось следующее: диагностически достоверное повышение R_5 на 50 % от исходного уровня и / или достоверное снижение FEV_1 на 20 % от исходного значения для данного пациента. При этом принимались во внимание субъективные симптомы (чувство затруднения дыхания, стеснение в груди) и объективные (кашель, диспноэ, изменение аускультативной картины).
8. По окончании бронхиального теста для купирования бронхоспазма в положительном случае и после 6-й ступени в негативном случае для предупреждения поздних реакций всем пациентам ингалировали сальбутамол в растворе для ингаляции в возрастной дозировке.
9. Через 10 мин после ингаляции β_2 -агониста осуществлялось контрольное измерение параметров R_5 , R_{20} , FEV_1 , MEF_{25} . Время проведения бронхиального теста, включая контрольное измерение после ингаляции β_2 -агониста, не превышало 80–90 мин.
10. Через 15 мин после ингаляции β_2 -агониста началась серия измерений NO в течение 120 мин через каждые 15 мин (всего 8 тестов).
11. Общая продолжительность обследования каждого пациента составляла 2–3,5 ч.

Показатели комплексного обследования пациентов приводятся в табл. 3:

- 1) за 100 % принимается уровень NO до начала бронхиального теста. Ингаляция аллергена индуцирует аллергическую реакцию. Купируя бронхоспазм, β_2 -агонист короткого действия при этом не оказывает (или почти не оказывает) влияния на изменение уровня NO в выдыхаемом воздухе [1, 22, 23];
- 2) за минимум уровня NO принимается минимальное значение из 8 показателей NO, полученных в течение 2 ч после ингаляции β_2 -агониста;
- 3) за максимум уровня NO принимается максимальное значение из 8 показателей NO, полученных в течение 2 ч после ингаляции β_2 -агониста.

Результаты и обсуждение

Анализируя результаты бронхиальных провокационных тестов, нужно отметить, что специфическая бронхальная гиперреактивность не всегда зависит от результатов *Prick*-тестов. Пациенты с низким уровнем сенсibilизации могли иметь высокую степень специфической бронхальной гиперреактивности, в то время как пациенты с высоким уровнем сенсibilизации могли иметь низкую степень специфической бронхальной гиперреактивности.

Анализируя значения R_5 и FEV_1 , с одной стороны, и уровень NO в выдыхаемом воздухе — с другой, среди обследованных пациентов можно выделить 5 групп. При этом среди пациентов, показавших положительный бронхиальный тест, выделены 2 группы, а среди пациентов, показавших негативный тест, — 3 группы.

Группы 1 и 2 (15 пациентов)

Все пациенты имеют достоверное снижение FEV_1 и / или нарастание R_5 , т. е. бронхиальный тест положительный.

Группа 1 (8 пациентов)

После купирования бронхоспазма ингаляцией β_2 -агониста у пациентов наблюдается диагностически значимое снижение уровня NO по сравнению с исходным значением уже при 1-м измерении NO (в среднем –30 %), которое в течение 2 ч наблюдения имеет тенденцию к некоторому снижению и за время наблюдения не возвращается к исходному уровню.

Группа 2 (7 пациентов)

После купирования бронхоспазма ингаляцией β_2 -агониста у пациентов при 1-м измерении NO не наблюдается диагностически значимого изменения уровня NO, однако на протяжении 2 ч наблюдения прослеживается тенденция к диагностически значимому нарастанию уровня NO от исходного значения (в среднем +25 %).

Группы 3, 4 и 5 (15 пациентов)

Все пациенты данных групп не имеют достоверного снижения FEV_1 и / или нарастания R_5 в течение

Таблица 3
Показатели комплексного обследования пациентов

Имя, пол, возраст пациента	Аллерген	Результаты Prick-теста	Специфический бронхиальный провокационный тест				Уровень NO до и после бронхиального теста			Отклонение NO от 100 % в течение 2 ч наблюдения после β ₂ -агониста				Группа	
			степень реакции	кумуляционная доза аллергена, мг	изменение от исходного уровня		до теста, ppb (100 %)	1-е измерение после β ₂ -агониста, ppb	% + (↑) – (↓)	Min		Max			
					R _s , % + (↑) – (↓)	FEV ₁ , % + (↑) – (↓)				ppb	% + (↑) – (↓)	ppb	% + (↑) – (↓)		
			Положительный тест												
L.H., м., 8	<i>D. farinae</i>	++	6	630	+27,8	–17,3	13,21	10,69	–19,1	9,03	–31,6	11,31	–14,4	I	
O.N., ж., 13	Орешник	++++	6	630	+67,3	–4,3	9,28	6,94	–25,2	5,83	–37,2	9,31	+0,3		
T.M., ж., 10	<i>D. farinae</i>	++	6	630	+30,7	–31,3	14,77	4,47	–69,7	4,47	–69,7	7,11	–51,9		
P.P., м., 16	<i>D. pteronyss.</i>	++	5	310	+19,8	–21,2	20,91	13,91	–33,5	13,91	–33,5	18,02	–13,8		
G.B., ж., 12	<i>D. farinae</i>	++++	5	310	+65,4	–38,6	33,46	22,84	–31,7	21,71	–35,1	28,95	–13,5		
L.F., м., 7	<i>D. pteronyss.</i>	+++	4	150	+49,3	–35,7	12,84	9,12	–29,0	9,12	–29,0	12,81	–0,2		
T.M., ж., 11	<i>D. pteronyss.</i>	++++	1	10	+63,2	–20,8	22,52	16,97	–24,6	16,97	–24,6	21,75	–3,4		
T.J., ж., 9	Шерсть кошки	++++	3	70	+64,8	–47,8	11,89	8,10	–31,9	8,10	–31,9	12,40	+4,3		
G.M., ж., 11	<i>D. pteronyss.</i>	+++	5	310	+52,2	–5,3	11,70	11,59	–1	11,02	–5,8	14,32	+22,4	II	
W.J., м., 11	<i>Alternaria</i>	++++	5	310	–16,7	–44,7	32,42	29,41	–9,3	29,41	–9,3	38,26	+18,0		
S.A., м., 7	<i>D. farinae</i>	+	5	310	+92,0	–34,8	12,65	12,67	+0,2	11,07	–12,5	15,99	+26,4		
L.L., ж., 13	<i>D. pteronyss.</i>	++++	1	10	+37,2	–23,8	58,21	56,91	–2,2	56,91	–2,2	67,45	+15,9		
U.H., м., 6	<i>D. pteronyss.</i>	++	3	70	+42,6	–65,9	25,31	26,34	+4,1	25,06	–1,0	31,79	+25,6		
L.J., м., 5	<i>D. farinae</i>	++	3	70	+31,3	–42,9	9,16	9,59	+4,7	8,34	–9,0	12,35	+34,8		
A.D., м., 11	<i>D. farinae</i>	+++	6	630	–6,6	–35,1	43,87	40,40	–7,9	40,40	–7,9	56,05	+27,8		
			Отрицательный тест												
T.J., ж., 9	<i>Alternaria</i>	++++		630	+16,0	–6,6	13,35	12,92	–3,2	12,53	–6,1	14,21	+6,4	III	
T.S., ж., 12	<i>D. pteronyss.</i>	++++		630	+3,4	+8,0	11,18	12,32	+10,2	8,05	–28,0	12,32	+10,2		
T.S., ж., 12	<i>Alternaria</i>	++++		630	–6,6	–7,6	10,18	9,87	–3,0	5,73	–43,7	9,87	–3,0		
O.N., ж., 13	Полынь	+		630	+5,1	–8,0	25,63	26,41	+3,0	17,12	–33,2	28,27	+10,3		
K.J., ж., 8	<i>D. farinae</i>	+		630	+4,8	–10,8	14,08	14,16	+0,6	12,03	–14,6	14,46	+2,7		
K.J., ж., 8	<i>Alternaria</i>	+		630	–11,2	–0,0	21,95	22,58	+2,9	22,38	+2,0	26,24	+19,5	IV	
W.J., м., 9	<i>D. farinae</i>	++		630	–2,3	–11,2	11,86	11,43	–3,6	11,43	–3,6	14,27	+20,3		
W.J., м., 9	<i>Alternaria</i>	++++		630	–5,3	–0,0	22,93	22,04	–3,9	22,04	–3,9	29,21	+27,4		
C.S., м., 7	<i>D. farinae</i>	∅		630	–6,7	–1,4	5,07	4,67	–7,9	4,67	–7,9	6,32	+24,7		
F.L., ж., 6	<i>D. farinae</i>	∅		630	+31,0	+19,1	3,03	3,83	+26,4	3,13	+3,3	7,91	+161,1		
C.K., ж., 9	<i>Cladosporium</i>	+		630	–1,0	–15,9	6,90	6,08	–11,9	6,08	–11,9	9,58	+38,8		
H.C., м., 11	<i>D. farinae</i>	+		630	–11,9	–8,4	35,73	28,17	–21,2	28,17	–21,2	33,61	–5,9	V	
B.N., ж., 9	<i>D. farinae</i>	++		630	–0,5	–18,0	17,97	11,83	–34,2	9,18	–48,9	16,91	–5,9		
K.K., м., 7	Ольха	+++		630	–9,3	–10,2	25,21	19,14	–24,1	19,14	–24,1	25,45	+1,0		
C.K., ж., 9	<i>D. farinae</i>	+		630	–6,5	–9,2	6,36	4,47	–29,7	4,47	–29,7	6,48	+1,9		

6 ступеней бронхиального теста, т. е. бронхиальный тест отрицательный.

Группа 3 (5 пациентов)

После ингаляции β_2 -агониста через 15 мин при 1-м измерении NO практически не отмечается изменения уровня NO по сравнению с исходным значением, однако в течение 2 ч наблюдения имеются диагностически значимые колебания уровня NO (в среднем от -25 % до +5 %).

Группа 4 (6 пациентов)

После ингаляции β_2 -агониста при 1-м измерении NO не наблюдается значимого изменения уровня

NO по сравнению с исходным значением, однако на протяжении 2 ч после проведения теста имеется тенденция к диагностически значимому нарастанию уровня NO от исходного значения (в среднем +25 %).

Группа 5 (4 пациента)

После ингаляции β_2 -агониста при 1-м измерении NO у всех обследуемых наблюдается диагностически достоверное снижение уровня NO по сравнению с исходным значением (в среднем -25 %), которое в течение 2 ч последующего наблюдения имеет тенденцию к дальнейшему снижению и практически не возвращается к исходному уровню.

Анализ динамики уровня NO в выдыхаемом воздухе после специфического бронхиального теста показал, что прослеживается определенная связь между клиническим течением БА и уровнем NO, независимо от результатов специфического бронхиального теста. Было замечено, что 1-я группа состоит преимущественно из пациентов с легким течением БА, и у большинства в терапии использовались лишь ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия. У пациентов 2-й группы преобладает среднетяжелое и тяжелое течение астмы, в терапии используются ингаляционные β_2 -агонисты короткого или пролонгированного действия и глюкокортикостероиды. Пациенты 3, 4 и 5-й групп имеют преимущественно легкое течение БА (как интермиттирующее, так и персистирующее), в терапии преобладают ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия.

На основе полученных данных и обсуждая результаты исследования, можно предположить следующее:

Группа 1. Возможно, у данной группы пациентов исходно преобладает активность cNOS. При развитии аллергической реакции происходит высвобождение медиаторов воспаления, которые индуцируют активность iNOS и подавляют активность cNOS. Предполагается, что, когда снижение уровня NO достигает для каждого пациента определенного порогового уровня, диагностируется положительный бронхиальный тест, подтверждаемый также и клинически. Угнетение cNOS проявляется снижением уровня NO по сравнению с исходным, что прослеживается на протяжении 2 ч после проведения бронхиального теста.

Группа 2. Вероятно, у данной группы преобладает активность iNOS, эти пациенты имеют персистирующее воспаление дыхательных путей, более выраженное, чем в 1-й группе, которое поддерживается постоянной выработкой медиаторов воспаления и сопровождается угнетением функции cNOS. Предполагается, что у данной группы пациентов даже незначительное дальнейшее угнетение cNOS, ведущее к нарушению тканевого равновесия, совпадает с положительным бронхиальным тестом. Дополнительная стимуляция активности iNOS ведет к усугублению имеющегося патологического процесса в бронхах и повышению уровня NO по сравнению с исходным, что наблюдается на протяжении 2 ч после проведения бронхиального теста.

Группа 3. Возможно, у данной группы пациентов исходно преобладает активность cNOS. В течение 2 ч наблюдения имеется снижение уровня NO, связанное с угнетением cNOS, которое быстро восстанавливается и приходит к исходному уровню. Это подтверждает, что данные пациенты реагируют на аллерген, но аллергический ответ выражен слабо, и, вероятно, воспалительные изменения в бронхах, обусловленные данным аллергеном, также выражены незначительно.

Группа 4. Вероятно, пациенты данной группы имеют латентный воспалительный процесс в бронхах, у них преобладает активность iNOS и функция cNOS угнетена. При проведении бронхиального теста происходит дальнейшее нарастание активности iNOS и усугубление имеющегося воспалительного процесса, что подтверждается нарастанием уровня NO на протяжении 2 ч наблюдения. Предполагается, что пациенты данной группы схожи по активности патологического процесса в бронхах с пациентами 2-й группы. Данную группу пациентов можно рассматривать как позитивно реагирующую на аллерген, несмотря на негативный бронхиальный тест.

Группа 5. Возможно, у данной группы пациентов исходно преобладает активность cNOS. При выполнении бронхиального теста происходит угнетение cNOS, что ведет к снижению уровня NO. Снижение уровня NO может, вероятно, говорить о запуске латентной аллергической реакции. По-видимому, пациенты данной группы схожи по активности патологического процесса в бронхах с пациентами 1-й группы, и этих пациентов можно рассматривать как положительно реагирующих на аллерген, несмотря на отрицательный бронхиальный тест.

Выводы

1. Прослеживается определенная связь между клиническим течением БА и изменением уровня NO в выдыхаемом воздухе после специфического бронхиального провокационного теста. Пациенты, имеющие легкое течение заболевания, демонстрируют достоверное снижение уровня NO после бронхиального теста. Пациенты, имеющие среднетяжелое и тяжелое течение БА, демонстрируют после бронхиального теста достоверное нарастание уровня NO.
2. Можно предположить, что пациенты, показавшие достоверное снижение уровня NO в выдыхаемом воздухе (–30 %) сразу после бронхиального теста с аллергеном, имеют исходно преобладание cNOS, и воспалительные изменения в бронхах, обусловленные данным аллергеном, выражены умеренно. Пациенты, показавшие после бронхиального теста с аллергеном достоверное нарастание уровня NO (+25 %), имеют, возможно, исходно преобладание iNOS, и у них, вероятно, воспалительные изменения в бронхах, обусловленные данным аллергеном, более выражены.
3. Пациенты, показавшие после бронхиального теста с аллергеном колебания уровня NO, который в течение нескольких часов восстанавливается до исходного значения, имеют, возможно, преобладание активности cNOS. Предполагается, что данные пациенты реагируют на аллерген, но аллергический ответ слабо выражен, и, вероятно, воспалительные изменения в бронхах, связанные с данным аллергеном, также выражены незначительно.

4. Изменение уровня NO в выдыхаемом воздухе после специфического бронхиального теста (нарастание или снижение) может подтверждать наличие аллергической реакции в случае положительного бронхиального теста либо указывать на наличие латентного патологического процесса (в нашем случае — аллергической реакции) при отрицательном бронхиальном тесте.

Литература

1. Вознесенский Н.А., Чучалин А.Г., Антонов Н.С. Окись азота и легкие. Пульмонология 1998; 2: 6–10.
2. Лев Н.С. Патогенетическая роль оксида азота при бронхиальной астме. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2000; 4: 48–51.
3. Малоч А.В., Майданник В.Г., Курбанова Э.Г. Физиологическая роль оксида азота в организме. Нефрол. и диализ 2000; 2 (1–2): 69–75.
4. Харитонов С.А., Барнс П. Дж., Чучалин А.Г. Окись азота (NO) в выдыхаемом воздухе. Новый тест в пульмонологии. Пульмонология 1997; 3: 7–13.
5. Barnes P.J., Bevisi M.G. Nitric oxide and lung disease. Thorax 1993; 48: 1034–1043.
6. Gaston D., Drazen J.M., Loscalzo J., Stamier J.S. The biology of nitrogen oxides in the airways. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 149: 538–551.
7. Silvestri M., Sabatini F., Spallarossa D. et al. Exhaled nitric oxide levels in non-allergic and allergic mono- or polysensitized children with asthma. Thorax 2001; 56: 857–862.
8. Kobzik L., Bredt D.S., Lowenstein C.J. et al. Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunocytochemical and histochemical localization. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1993; 9: 371–377.
9. Tracey W.R., Xue C., Klinghoffer V. et al. Immunocytochemical detection of inducible NO synthase in human lung. Am. J. Physiol. 1994; 266: L722–L727.
10. Kharitonov S.A., O'Connor B.J., Evans D.J., Barnes P.J. Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 151: 1894–1899.
11. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Clinical aspects of exhaled nitric oxide. Eur. Respir. J. 2000; 16: 781–792.
12. Belvisi M.G., Stretton C.D., Barnes P. J. Nitric oxide is the endogenous neurotransmitter of bronchodilator nerves in human airways. Eur. J. Pharmacol. 1992; 210: 221–222.
13. Hogman M., Frostell C.G., Henderstom H., Hedestiem C. Inhalation of nitric oxide modulates adult human-bronchial tone. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 148: 1474–1478.
14. Sanna A., Kurtansky A., Veriter C., Stanescu D. Bronchodilator effect of inhaled nitric oxide in healthy men. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 150: 1702–1704.
15. Alving K., Weitzberg E., Lundberg J.M. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. Eur. Respir. J. 1993; 6: 1368–1370.
16. Barnes P.J., Liew F.Y. Nitric oxide and asthmatic inflammation. Immunol. Today 1995; 16: 128–130.
17. Жерносек В.Ф., Дюбкова Т.П. Аллергические заболевания у детей: Руководство для врачей. Минск: Новое знание; 2003.
18. Чучалин А.Г., Баранов А.А. (ред.) Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". М.: Артинфопаблишинг; 1997.
19. Козловский В.Л. Эндогенные факторы нейродеструкции (фармакологические аспекты). Фармакол. и токсикол. 1990; 5: 7–13.
20. Exhaled nitric oxide in asthma. Scientific background. Produced by aerocrine provider of NIOX. Updated 2003.
21. Tedeschi E., Menegazzi M., Margotto M. et al. Anti-inflammatory actions of St. John's wort: inhibition of human iNOS expression by down regulating STAT-1 α activation. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003; 307: 254–261.
22. Silkoff P.E., Wakita S., Chatkin J. et al. Exhaled Nitric Oxide after β_2 -agonist inhalation and spirometry in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159: 940–944.
23. Yates D.H., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Effect of short- and long-acting inhaled β_2 -agonists on exhaled nitric oxide in asthmatic patients. Eur. Respir. J. 1997; 10: 1483–1488.

Поступила 10.01.05

© Коллектив авторов, 2005

УДК 616.24-056.3-07:616.233-072.7

И.В.Духанина, А.Г.Малявин, О.Ю.Александрова, М.В.Духанина

Объективизация оценки качества труда и материального стимулирования медицинского персонала в стационаре

Городская клиническая больница № 57, НИИ пульмонологии Росздрава, ММА им. И.М.Сеченова, Москва

I.V.Dukhanina, A.G.Malyavin, O.Yu.Alexandrova, M.V.Dukhanina

Objective assessment of quality of work and material stimulation of medical staff in a hospital

Summary

We propose and substantiate criteria of objective assessment of quality of work of medical staff in a hospital facility in order to restrict a length of inpatient treatment, to improve work of a doctor and a whole department and to achieve adequate material stimulation and appropriate wages. The criteria consider economic, medical and social aspects, allow computerized analysis of a doctor's and a department work, systematic analysis on clinical conferences and disclosure of factors worsening the quality of inpatients treatment.

Резюме

В статье предложены и обоснованы критерии объективной оценки качества работы медицинского персонала стационарного лечебно-профилактического отделения с целью сокращения сроков стационарного лечения, улучшения работы конкретного врача и отделения в целом, а также с целью оптимизации адекватного материального стимулирования и соответствующей качеству работы оплаты труда. Критерии учитывают экономические и медико-социальные аспекты и позволяют производить компьютерный анализ деятельности конкретного врача и отделения, при систематическом анализе на врачебных конференциях выявлять факторы, отрицательно влияющие на качество стационарного лечения больных.

В современных условиях наряду с вопросами адекватной терапии больных врачи и особенно руководители отделений и лечебно-профилактических учреждений должны в достаточной мере владеть надежным инструментом качественной и количественной оценки труда с целью экономической оптимизации работы отделения и учреждения в целом. В условиях реформы системы здравоохранения справедливо предположить, что в большей степени эти вопросы будут затрагивать специализированные отделения, в частности пульмонологические, поскольку при возрастающей нагрузке еще более значимыми становятся качество, результативность и скорость оказания полноценной специализированной помощи.

Достоверная методика количественной оценки затрат труда является базой системы стимулирования, обеспечивающей соответствие размера вознаграждения результатам индивидуальной трудовой деятельности. Труд медицинского персонала характеризуется такими универсальными критериями, как объем, интенсивность, сложность, качество, результативность и т. д.

Ориентация только на объем и сложность медицинских услуг приводит к осознанию персоналом понятий "экономически выгодных" и "невыгодных" пациентов. Объективная оценка качества и результативности медицинской помощи позволяет обеспечить баланс интересов медицинского работника и пациента. Для выравнивания условий оценки деятельности врача целесообразно, чтобы все указанные критерии были одинаково значимыми и не име-

ли преимуществ один перед другим. Кроме того, важно, чтобы методика их совокупной оценки была относительно простой и понятной.

Объем врачебной деятельности оценивается по числу пролеченных больных или законченных случаев лечения. Под ними понимается объем лечебно-диагностических мероприятий, в результате которых наступает выздоровление, ремиссия или больной переводится в реабилитационное или другое отделение (учреждение), т. е. достигается определенный медицинский результат. Для последующего сравнительного анализа объемов деятельности каждого врача отделения ($O_{вр.}$) целесообразно сопоставлять не абсолютные, а относительные значения ($O_{общ.}$).

$$O_{вр.} = \frac{Z_{вр.}}{Z_{общ.}} \times 100\%, \text{ где}$$

$O_{вр.}$ — объем врачебной деятельности;

$Z_{вр.}$ — число законченных случаев у данного врача;

$Z_{общ.}$ — общее число законченных случаев в отделении за месяц.

Для оценки интенсивности врачебной деятельности необходимо рассчитать коэффициенты интенсивности обследования ($K_{инт. обл.}$), лечения ($K_{инт. леч.}$) и медикаментозного пособия ($K_{инт. мед. пос.}$).

$$K_{инт. обл.} = \frac{\text{число обследований 1 больного}}{\text{длительность койко-дня этого больного}}$$

При расчете коэффициента интенсивности обследования больного учитываются как позитивные лишь те объективные способы обследования больного, кото-

рые предусмотрены стандартом обследования при данном заболевании и утверждены больничным советом. Выполненные больному другие дополнительные методы обследования увеличивают степень использования диагностических ресурсов больницы и тем самым увеличивают экономическую нагрузку стационарного лечения. Чем выше коэффициент интенсивности обследования, тем выше интенсивность врачебной работы.

$$K_{\text{инт. леч.}} = \frac{\text{кол-во симптомов при поступлении} - \text{кол-во симптомов при выписке}}{\text{длительность койко-дня}}$$

Разница между количеством симптомов при поступлении и при выписке соответствует регрессу клинических проявлений заболевания, а его отношение к длительности койко-дня (длительности лечения) свидетельствует о скорости регресса симптоматики. Чем ниже коэффициент интенсивности лечения, тем ниже интенсивность врачебной работы, которая может быть связана с неправильной и несвоевременной оценкой результатов параклинических методов обследования и несвоевременностью коррекции терапии.

$$K_{\text{инт. мед. пос.}} = \frac{\text{кол-во патогенетически не связанных между собой заболеваний}}{\text{кол-во групп патогенетической терапии}}$$

Этот коэффициент рассчитывается при экспертизе историй болезни во время проведения лечебно-контрольной подкомиссии. Назначенные больному лекарственные препараты группируются по патогенетическому принципу и датам назначения. В клиническом диагнозе определяется количество заболеваний, патогенетически не связанных между собой. Проводится сравнение числа диагнозов и числа групп лекарственной терапии. Минимальное значение коэффициента равно 1.

Каждое выявленное заболевание у пациента требует в стационаре медикаментозного лечения. При значении коэффициента > 1 часть выявленных у пациента заболеваний находится вне обострения и не требует медикаментозного лечения. Оценка данного коэффициента также проводится в соответствии с требованиями стандартов оказания медицинской помощи, утвержденных больничным советом.

Все болезни, рубрифицированные в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), имеют рекомендованные средние сроки стационарного лечения, отраженные в МЭС, и средние сроки временной нетрудоспособности пациентов, отраженные в специальном справочном издании по клинко-экспертной работе Комитета здравоохранения Правительства Москвы (2000). Соблюдение рекомендованных сроков лечения и временной нетрудоспособности пациентов должно стать важным практическим навыком любого врача стационарного звена. Расчет коэффициентов отклонения от рекомендуемых сроков лечения и временной нетрудоспособности позволяет оценить интенсивность и умение работать врача в клинко-экспертной части.

Коэффициент отклонения определяется как отношение рекомендуемой длительности лечения или

нетрудоспособности к фактической длительности лечения или нетрудоспособности больных в отделении в целом или у конкретного врача в частности.

$$K_{\text{откл. ДН}} = \frac{ДН_{\text{рек.}}}{ДН_{\text{факт.}}}, \text{ где}$$

$K_{\text{откл. ДН}}$ — коэффициент отклонения от рекомендуемых сроков длительности временной нетрудоспособности больных в стационаре; $ДН_{\text{рек.}}$ — рекомендуемая длительность временной нетрудоспособности пациентов по данному заболеванию; $ДН_{\text{факт.}}$ — фактическая длительность временной нетрудоспособности больных данным заболеванием в отделении.

Аналогично рассчитывается коэффициент отклонения длительности стационарного лечения:

$$K_{\text{откл. ДЛ}} = \frac{ДЛ_{\text{рек.}}}{ДЛ_{\text{факт.}}}, \text{ где}$$

$K_{\text{откл. ДЛ}}$ — коэффициент отклонения от рекомендуемых сроков длительности лечения больных в стационаре; $ДЛ_{\text{рек.}}$ — рекомендуемая длительность лечения пациентов данным заболеванием; $ДЛ_{\text{факт.}}$ — фактическая длительность лечения больных данным заболеванием в отделении.

Сложность труда медицинского персонала может быть оценена при помощи весового коэффициента медицинского стандарта ($K_{\text{вес. МЭС}}$).

В большинстве больничных учреждений России с целью унификации требований к лечебно-диагностической помощи и стандартизации минимальных ее объемов используют стандарты стационарной медицинской помощи взрослому населению. Периодически Согласительной комиссией по тарифам, исходя из предусмотренных стандартом перечня и кратности диагностических и лечебных процедур, пересматривается и утверждается стоимость медицинской помощи в рамках каждого из 590 стандартов медицинской помощи.

Весовой коэффициент медицинского стандарта отражает относительную ресурсоемкость стационарного лечения больного и, следовательно, его сложность. Для расчета данного коэффициента необходимо получить частное от стоимости тарифа МЭС экспертируемого случая к средней стоимости стационарного лечения больного в год.

$$K_{\text{вес. МЭС}} = \frac{С_{\text{МЭС}}}{С_{\text{ср.}}}, \text{ где}$$

$С_{\text{МЭС}}$ — стоимость тарифа МЭС экспертируемого случая; $С_{\text{ср.}}$ — средняя стоимость стационарного лечения больного в год.

Для оценки качества медицинской помощи рассчитывают коэффициент медицинской результативности отделения ($K_{\text{рез.}}$) и поврачебные коэффициенты: качества врачебной работы ($K_{\text{кач. вр.}}$), законченности страховых случаев ($K_{\text{зс.}}$), временной утраты трудоспособности ($K_{\text{вут.}}$), стойкой утраты трудоспособности ($K_{\text{сут.}}$), отклонения от общего койко-дня отделения ($K_{\text{откл. общ. к-д.}}$).

Коэффициент медицинской результативности отделения ($K_{рез.}$) показывает отношение числа случаев экспертной оценки с результатом, соответствующим принятым на больничном совете нормативам, к общему числу случаев экспертной оценки за период времени и необходим для последующих расчетов поврачевых коэффициентов и сравнительного анализа.

$$K_{рез.} = \frac{N_{рез. \text{ отд.}}}{N_{общ. \text{ отд.}}}, \text{ где}$$

$N_{рез. \text{ отд.}}$ — число случаев экспертной оценки с результатами, соответствующими принятым на больничном совете нормативам; $N_{общ. \text{ отд.}}$ — общее число случаев экспертной оценки за месяц в отделении.

$K_{рез.}$ стремится к 1. Снижение этого коэффициента < 1 свидетельствует о снижении качества медицинской помощи.

Для расчета коэффициента качества врачебной работы ($K_{кач. \text{ вр.}}$) необходимо найти отношение коэффициента медицинской результативности врача ($K_{рез. \text{ вр.}}$) к коэффициенту медицинской результативности отделения ($K_{рез.}$):

$$K_{кач. \text{ вр.}} = \frac{K_{рез. \text{ вр.}}}{K_{рез.}}$$

$K_{кач. \text{ вр.}}$ — также стремится к 1, а при его снижении можно говорить о снижении качества врачебной работы.

Для оценки уровня знаний медицинского персонала по работе в системе ОМС и качества самой работы рассчитываются коэффициенты законченности страховых случаев отделения ($K_{зсс}$) и у каждого врача отдельно ($K_{зсс \text{ вр.}}$).

$$K_{зав.} = \frac{З_{зав.}}{СС_{общ.}}, \text{ где}$$

$З_{зав.}$ — число завершенных страховых случаев в отделении за период времени; $СС_{общ.}$ — общее число страховых случаев в отделении за тот же период.

Аналогично рассчитывается коэффициент законченности страховых случаев у одного врача ($K_{зсс \text{ вр.}}$).

$$K_{зав. \text{ вр.}} = \frac{З_{зав. \text{ вр.}}}{СС_{общ. \text{ вр.}}}, \text{ где}$$

$З_{зав. \text{ вр.}}$ — число завершенных страховых случаев у одного врача; $СС_{общ.}$ — общее число страховых случаев у 1 врача за тот же период времени.

$K_{зав.}$ и $K_{зав. \text{ вр.}}$ стремятся к 1, а при их снижении можно говорить о снижении качества врачебной работы в системе ОМС.

Для оценки знаний и навыков врача с клинико-экспертных позиций рассчитываются коэффициенты временной утраты трудоспособности ($K_{вут.}$), стойкой утраты трудоспособности ($K_{сут.}$). Коэффициент временной утраты трудоспособности ($K_{вут.}$) представляет собой отношение числа случаев временной утраты трудоспособности в отделении за определенный период времени ($N_{вут.}$) к общему числу страховых случаев экспертной оценки в отделении за этот период ($N_{общ. \text{ отд.}}$):

$$K_{вут.} = \frac{N_{вут.}}{N_{общ. \text{ отд.}}}$$

Аналогично рассчитывается коэффициент временной утраты трудоспособности для одного врача ($K_{вут. \text{ вр.}}$) с последующим включением в сравнительный анализ:

$$K_{вут. \text{ вр.}} = \frac{N_{вут. \text{ вр.}}}{N_{общ. \text{ вр.}}}, \text{ где}$$

$N_{вут. \text{ вр.}}$ — число случаев временной утраты трудоспособности больными 1 врача отделения; $N_{общ. \text{ вр.}}$ — общее число страховых случаев экспертной оценки у 1 врача за этот период.

Этот коэффициент показывает интенсивность работы врача по оформлению документации и взаимодействию с органами социального страхования. В условиях реформирования экономики страны были пересмотрены вопросы оплаты листов нетрудоспособности граждан и перед врачом поставлены новые задачи медицинского, социального и экономического уровня. Напряженность работы в этой области достигла максимального значения, т. к. позитивные ранее погрешности в оформлении соответствующей документации в настоящее время могут быть связаны с материальными санкциями в адрес врача со стороны учреждений органов социального страхования (с целью нивелирования затрат по оплате в случае неправильного оформления листов нетрудоспособности).

Коэффициент стойкой утраты трудоспособности ($K_{сут.}$) определяется как отношение числа случаев направления пациентов на медико-социальную экспертизу (МСЭ) — $N_{снМСЭ}$ к общему числу страховых случаев за определенный период ($З_{общ.}$). Коэффициент рассчитывается как для отделения в целом, так и для каждого врача отделения персонально ($K_{сут. \text{ вр.}}$).

$$K_{сут. \text{ отд.}} = \frac{N_{снМСЭ \text{ отд.}}}{З_{общ. \text{ отд.}}}, \text{ где}$$

Таблица 1

Сводная таблица результатов экспертной оценки работы отделения

Оценка показателя по встречаемости	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Низкая	8	7	3	2	4	8	6	3	3	6
Средняя	4	5	4	6	8	3	7	2	4	5
Высокая	1	1	6	5	1	2	—	8	6	2
Итог	н	н	в	с	с	н	с	в	в	н

Примечание: "н" — низкая; "с" — средняя; "в" — высокая оценки; I-X — коды врачей.

$K_{\text{сут.отд.}}$ — коэффициент стойкой утраты трудоспособности пациентами отделения; $N_{\text{снМСЭ отд.}}$ — число случаев направления пациентов на медико-социальную экспертизу из отделения; $Z_{\text{общ.отд.}}$ — общее число страховых случаев в отделении за определенный период.

Аналогично рассчитывается коэффициент стойкой утраты трудоспособности пациентами 1 врача ($K_{\text{сут.вр.}}$):

$$K_{\text{сут.вр.}} = \frac{N_{\text{снМСЭ вр.}}}{Z_{\text{общ.вр.}}}, \text{ где}$$

$K_{\text{сут.вр.}}$ — коэффициент стойкой утраты трудоспособности пациентами 1 врача; $N_{\text{снМСЭ вр.}}$ — число случаев направления пациентов на медико-социальную экспертизу 1 врачом; $Z_{\text{общ.вр.}}$ — общее число страховых случаев у 1 врача за определенный период.

Данные коэффициенты показывают одновременно объем врачебной работы, касающейся оформления документации, и качество медицинской помощи в части решения социальных задач. Чем выше эти коэффициенты, тем выше нагрузка на врача и выше качество медицинской помощи.

Сводная таблица результатов проведенных экспертных оценок работы медицинского персонала отделения облегчает последующий анализ (табл. 1).

В табл. 2 приведены количественные параметры оценки работы врачей, что облегчает последующий анализ и в принципе дает возможность компьютеризации обработки материала.

В итоге создается сводная таблица, в которой отражены коэффициенты всех врачей отделения. Эта таблица дает многофакторное представление об их работе за определенный промежуток времени. В дальнейшем эти показатели могут служить не только в качестве инструмента сравнительного анализа работы сотрудников отделения, но и для определения динамики этих показателей в разные временные периоды.

Таким образом, расчет персонифицированной нагрузки на сотрудников отделения способствует повышению объема и качества медицинской помо-

Таблица 2
Параметры оценки коэффициентов

Коэффициенты	Низкие	Средние	Высокие
$O_{\text{вр.}}$	0,07–0,08	0,09–0,11	0,12–0,13
$K_{\text{инт.обсл.}}$	0,10–0,5	0,6–0,8	0,9–2,0
$K_{\text{инт.леч.}}$	0,07–0,08	0,09–0,10	> 0,10
$K_{\text{инт.мед.пос.}}$	3	2	1
$K_{\text{откл.дн}}$	< 1	1	> 1
$K_{\text{откл.дл}}$	< 1	1	> 1
$K_{\text{откл.к-д}}$	> 1	1	< 1
$K_{\text{вес.мэс}}$	< 1	1	> 1
$K_{\text{рез.вр.}}$	< 1	1	> 1
$K_{\text{зач.вр.}}$	< 1	1	> 1
$K_{\text{зав.}}$	< 1	1	–
$K_{\text{сут.вр.}}$	0–0,3	0,4–0,6	0,7–1,0
$K_{\text{сут.вр.}}$	0–0,2	0,25–0,35	0,4–0,5

щи больным и позволяет производить объективную оценку, что должно находить отражение в материальном стимулировании персонала.

Следует подчеркнуть, что систематическое использование предложенной системы оценки с обязательным периодическим анализом полученных результатов и обсуждением причин, приводящих к снижению показателей, на врачебных конференциях имеет не только экономическое значение в современных условиях и, тем более, в условиях реформирования здравоохранения. Сокращение и приближение к оптимальным срокам пребывания больных в стационаре имеет существенный социально-психологический аспект, поскольку влияет на качество жизни больных и позволяет быстрее переходить к менее ресурсоемким и более психологически приемлемым для пациентов реабилитационным формам медицинского обслуживания. Это особенно актуально для больных пульмонологического профиля из-за проблемы развития нозокомиальных инфекций.

Поступила 27.12.04
© Коллектив авторов, 2005
УДК 614.25

Таблица 3
Сводная таблица значений коэффициентов

Название показателя	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
$O_{\text{вр.}}$	0,09	0,08	0,12	0,11	0,11	0,07	0,09	0,13	0,12	0,08
$K_{\text{инт.обсл.}}$	0,35	0,33	2	2	0,8	0,1	0,8	2	2	0,33
$K_{\text{инт.леч.}}$	0,1	0,1	0,08	0,08	0,08	0,15	0,09	0,07	0,08	0,1
$K_{\text{инт.мед.пос.}}$	2	2	1	1	1	3	2	1	1	2
$K_{\text{откл.дн}}$	0,95	0,9	1,1	1,1	1,1	0,9	0,95	1,1	1,1	0,9
$K_{\text{откл.дл}}$	0,9	0,9	1,15	1,1	1,15	0,95	0,95	1,15	1,1	0,9
$K_{\text{откл.к-д}}$	1,05	0,95	1,1	1	1	0,95	1,05	1,2	1,1	0,95
$K_{\text{вес.мэс}}$	1,05	0,95	1	1	1	0,9	1	1,05	1,1	1
$K_{\text{рез.вр.}}$	0,95	0,95	1	1	1	0,95	1	1	1	0,95
$K_{\text{зач.вр.}}$	1	1	1	0,95	1	1	0,95	1,1	1	1
$K_{\text{зав.}}$	0,95	0,95	0,95	1	1	1	1	1	1	0,95
$K_{\text{сут.вр.}}$	0,4	0,45	0,65	0,85	0,9	0,4	0,35	0,8	0,45	0,7
$K_{\text{сут.вр.}}$	0,2	0,25	0,5	0,3	0,25	0,1	0,1	0,15	0,15	0,35

Примечание: I–X — коды врачей отделения.

Г.П.Поспехова, Л.А.Алешина, О.В.Воронина, В.Г.Вахарловский, Т.С.Разоренова

Клеточные маркеры непрогредиентности при респираторном оксалоze

Государственная поликлиника № 32 ГУЗ; Государственный медицинский университет им. Павлова; ИЭМ, РАМН, ИАГ им. Отто; Институт растениеводства им. Вавилова, Санкт-Петербург

G.P.Pospekhova, L.A.Aleshina, O.V.Voronina, V.G.Vakharlovsky, T.S.Razorenova

Cytological markers of non-progredient course of respiratory oxalosis

Summary

Respiratory oxalosis (RO), a special hereditary form of obstructive lung disease accompanied by hyperoxaluria, non-progredient course, absence of allergy and several cytology markers was studied in this comparative prospective study. We have observed 2 groups of non-smoking women (71 patients with RO and 64 patients with asthma accompanied by allergy with progredient course during 5 years). We evaluated the locomotor function of the mononuclear and polynuclear blood phagocytes using the inhibition of lymphocyte migration test as an immunological marker, and the hepatocyte function using AST / ALT ratio as a cytological marker. Their prevalence was the greatest in the 1-st group and constituted 100 % for the immunological marker and 98 % for the cytological one.

We assume that function of the mononuclear phagocytes in RO probably results in the non progredient course of the disease. It relates to congenital high threshold of the immunocompetent cell sensitivity to polyclonal mitogens.

Резюме

Респираторный оксалоz (РО) является особой наследственной формой обструктивной болезни легких, сопровождаемой гипероксалурией, непрогредиентным течением, отсутствием аллергических проявлений и наличием ряда цитологических маркеров. Мы проводили сравнительное проспективное исследование в течение 5 лет в 2 группах пациентов (все некурящие женщины): 71 человек с РО и 64 с atopической бронхиальной астмой, аллергическими проявлениями и прогрессирующим течением. Оценивали локомоторную функцию моно- и полинуклеарных фагоцитов периферической крови в тесте РТМЛ после инкубации крови с поликлональным митогеном FGA (цитологический маркер) и функцию гепатоцитов в тесте де Ритиса с учетом соотношения трансаминаз АСТ и АЛТ (иммунологический маркер). Встречаемость этих маркеров была максимальной в 1-й группе больных и составила 100 % для иммунологического маркера и 98 % — для цитологического маркера.

Таким образом, мы полагаем, что ведущим фактором формирования непрогредиентного течения РО является наследственно обусловленный высокий порог клеточной чувствительности иммунокомпетентных клеток к поликлональному митогену.

По официальным данным, болезни органов дыхания (БОД) занимают 1-е место в структуре заболеваемости населения Российской Федерации и 4-е место среди причин смертности (Концепция развития пульмонологической помощи 2004–2006 гг.). Лидирующая роль при этом принадлежит хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в связи с высокой прогрессивностью [1].

Неуклонный рост заболеваемости обусловлен нерешенными проблемами первичной диагностики на амбулаторном этапе пульмонологической помощи. Не решается проблема ранней диагностики и первичной профилактики. Смещение центра диагностического процесса из государственных поликлиник в стационары и платные структуры удлиняет диагностический маршрут и исключает диагностику преморбидных состояний. Лидирующую роль в росте временной нетрудоспособности БОД играет прогрессирующая. В то же время отсутствие инструмента для скрининга прогрессирующей имеет фундаментальную основу. Так, согласно мультифакториальному

патогенезу БОД диагностический алгоритм ориентирован на неранжированный ряд диагностических признаков, которые можно рассматривать как маркеры-"свидетели", а не генераторы патологии. С появлением статусометрического метода [2] математического ранжирования — "весомости" вклада каждого диагностического показателя изучаемой патологии, стало возможным выделение классобразующего признака, т. н. маркера-генератора данного патологического состояния. Важно, что статусометрия позволяет ранжировать показатели, относящиеся к разным системам [2], и таким образом "взвесить" мультифакториальность.

Выделенная нами [3] семейная форма обструктивной болезни легких (ОБЛ) — гипероксалурический хронический обструктивный бронхит — респираторный оксалоz (РО) — отнесена к непрогредиентным вариантам ОБЛ [4, 5]. РО является наследуемой ферментопатией, передаваемой аутосомно-доминантным способом по материнской линии — метаболической аномалией превращения глицина [6]. Генетический

дефект предположительно локализован в системе печеночных микросом [7, 8]. При этом отмечается снижение синтеза аланиновой трансферазы (АЛТ) [7], гиперсинтез оксалата, накопление и выделение избытка патологического метаболита в кровь [9], мочу, бронхоальвеолярную жидкость (БАЖ) [10]. Для РО патогномична транслокация клиренса оксалата. Так, в БАЖ концентрация оксалата превышает таковую в моче от 2 до 10 раз [10]. В связи с этим на 1-м этапе исследования, продолжавшегося 8 лет, основной причиной оксалатного воспаления считали раздражение слизистой кристаллами оксалата [10, 11]. На 2-м этапе 7-летнего поликлинического исследования появились несомненные данные в пользу классобразующего значения для РО цитологических маркеров. При статусометрическом анализе абсолютная величина иммунологического показателя функции мобильной популяции мононуклеарных фагоцитов превышала величину каждого последующего в ранжируемом ряду маркера в 2,5 раза [4]. Учитывая, что статусометрически ранжируются маркеры, относящиеся к разным системам, ранжируемый ряд формирует высококоррелирующую диагностическую ассоциацию показателей РО. Таким образом, для постановки диагноза РО необходимо наличие всех маркеров ассоциации. Классобразующий маркер регистрируется во все периоды патологии: преморбидных состояний, развернутой клинической картины и во всех фазах воспаления — обострения и ремиссии [4].

Целью настоящей работы было определение пригодности цитологических маркеров для скрининга непрогрессиентности РО как аномального хронического обструктивного бронхита (ХОБ), отличающегося генетической детерминированностью, отсутствием аллергии при достаточно четких клинико-лабораторных проявлениях обструкции бронхов и гипоксемии [4].

Суть решаемого вопроса состоит в выяснении механизма формирования непрогрессиентности и возможности ее скринирования с целью сокращения диагностического маршрута.

Материалы и методы

При скрининге поликлинического массива ХОБЛ были сформированы 2 группы больных из некурящих женщин, альтернативных по прогрессивности и генетическому маркеру: с положительным (P+) — 1-я группа, с отрицательным (P-) — 2-я группа. В условиях диспансеризации городской поликлиники в течение 5 лет изучали информативность клеточных маркеров и течение заболевания в обеих группах. Флуктуация оксалурии изучена на больных РО в начале и конце исследования, а также на выборах 1-й и 2-й групп в зависимости от генетического маркера.

1-я группа состояла из 71 человека — носителей маркеров РО непрогрессиентного течения без аллергии (P+).

2-я группа — группа сравнения — 64 человека с атопической бронхиальной астмой (БА) прогрессирующего течения и с аллергией (P-).

Использованы следующие методы:

- генетический анализ путем составления генеалогических карт 3 поколений семьи пробанда (больного РО или БА) с регистрацией генетического маркера — рыжеволосости члена семьи по восходящей материнской линии пробанда, обозначенного как P+ ;
- количественное определение концентрации оксалата в суточной моче по *S.Lartillot, G.Vogel* (1980) реактивами фирмы "Laboratoria Biorrea" (Франция) [12];
- количественное определение расхода коллагена как показателя фиброобразования воспалительного инфильтрата, отнесенного к маркерам прогрессивности [13]. Учитывалось количество оксипролина — продукта деградации коллагена [14];
- функция внешнего дыхания (ФВД) определялась на аппарате *Pneumocreen II* ("Erich Jaeger", Германия) с компьютерным расчетом бронхиальной проходимости на уровне проксимальных VE₂₅ и дистальных бронхов VE₅₀ и VE₇₅. Бронхиальное сопротивление (RaW) и удельная проводимость (SqaW) измерялись на боди-плетизмографе фирмы "Ohio" (США).
- оценка локомоторной функции мононуклеарных и полинуклеарных фагоцитов периферической крови проводилась в тесте РТМЛ (*R.D.Nelson et al.*, 1975) модификации (*И.С.Фрейдлин, А.А.Томоян*, 1986) [15] после инкубации крови с поликлональным митогеном ФГА в ингибирующей миграцию дозе — 40 мкг. Миграция оценивалась при раздельной экспозиции: для нейтрофилов — через 6 ч, для мононуклеаров — через 24 ч. Результат оценивался как торможение при миграции ИКК от хемоаттрактанта и как стимуляция при движении в сторону к ФГА. Зона воздействия измерялась при увеличении в 50 раз в у. е. Избирательная (только для мононуклеаров) инверсия вектора локомоции (замена торможения на стимуляцию описана ранее как классобразующий диагностический цитологический маркер РО) [4];
- оценка функции гепатоцита по тесту де Ритиса учитывалась по величине соотношения индикаторной трансаминазы АСТ и секреторной — АЛТ > 1 [16], отражающей билиарный холестаз;
- прогрессивность оценивалась по количеству urgentных эпизодов и продолжительности обострений, резистентности бронхолитической терапии, содержанию оксипролина, нарастанию дыхательной недостаточности и выходу на инвалидность.

Результаты

Пример генеалогического анализа больной 1-й группы показан на рисунке.

Таблица 2
Диагностическое значение показателей прогрессиентности
в формировании непрогрессиентности обструктивного воспаления

Диагноз	Наследственность	n	Показатели прогрессиентности				
			Аллергия	ОФВ ₁	Ургентность	Выход на инвалидность	Характер воспалительного инфильтрата
РО	P+	71	0	80 % доп.	0	0	макрофагальный
АБА	P–	64	100 %	70 % доп. снижение до 60 % доп.	80 %	80 %	эозинофильный

в начале и в конце диспансерного наблюдения, что характерно вообще для этого показателя. Данные о сезонной флуктуации оксалата мочи представлены в табл. 3.

ФВД в 1-й группе наблюдения, оцениваемая по комплексу выше названных показателей, существенно не изменилась. Дыхательная недостаточность соответствовала 0–I степени. Во 2-й группе наблюдения дыхательная недостаточность в конце исследования увеличилась до II степени.

Обсуждение

Прежде всего предстояло оценить значимость оксалурии как маркера-генератора оксалатного воспаления. Известно, что оксалурия широко флуктуирует в популяции [6] и сезоне (табл. 3) исследования [4]. Кроме того, ранее полученные нами данные об увеличении суточной оксалурии, концентрации оксалата мочи в фазу ремиссии РО и снижении концентрации оксалата в фазу обострения [4] в сочетании с данными о меньшем содержании оксалата в конденсате выдыхаемого воздуха у больных РО, по сравнению с контролем [17], дают основание полагать, что, хотя оксалатный маркер и входит в состав диагностического ядра, оксалурию нельзя отнести к маркерам-генераторам РО.

Результаты оценки зависимости оксалурии от генетического маркера даны в табл. 4.

В связи с этим ирритативный механизм патогенеза РО не выдерживает критики.

Важно отметить, что показателем различного клинического течения выступает функциональная способность клетки иммунного надзора в системе неспецифической резистентности. Корреляция между уровнем прогрессиентности воспаления и функци-

ональными свойствами мобильной популяции лимфоцитов свидетельствует об их высокой сопряженности. С такой постановкой вопроса согласуются существующие взгляды [18].

Если рассматривать иммунную систему как совокупность лимфоидных органов без анатомической связи, то можно полагать, что мигрирующая популяция клеток является главной структурой иммунной системы, осуществляющей стратегию согласованности отдельных ее звеньев.

Основа согласованности функций иммунной системы — процесс распознавания "свой–чужой".

"Чужими" являются осколки мутантных клеток, поликлональные митогены (в т. ч. пищевые). Здесь главную роль играет величина пороговой чувствительности ИКК.

Повышенная цитологическая толерантность ИКК в системе естественного иммунитета позволяет этим осколкам и мутированным фрагментам длительно находиться в организме. Последнее подтверждается при РО внутрифагосомным расположением кристаллов оксалата в альвеолярных макрофагах [4]. Известно, что оксалат обладает митогенными и цитотоксическими свойствами [19], формирующими особый тип воспалительного инфильтрата — макрофагальный [4] с присущей непрогрессиентностью, обеспеченной высокой цитологической толерантностью ИКК. Это предположение подтверждается известными фактами о наследовании силы иммунного ответа [20].

Альтернативно: сниженная толерантность ИКК-моноклеаров, по-видимому, и формирует гиперреактивный ответ (аллергическую реакцию на митогенные фрагменты "чужого" путем генерализации провоспалительной цитокинемии). Незавершенность и пролонгация отдельных стадий фагоцитоза при аллергическом воспалении, по-видимому, обуславливает прогрессиентность.

Указанное предположение согласуется с точкой зрения ряда авторов о причинах, обуславливающих исходные различия воспалительных инфильтратов [21, 18]. Они связывают исходные различия с генным повреждением функциональной активности мигрирующей популяции клеток (ИКК) путем уменьшения или извращения клеткой секреции короткодистантных цитокинов, или аутокринной функцией Мо-Ма-системы [19].

Эта гипотеза также согласуется с известными фактами о наследовании силы иммунного ответа [20].

Таблица 3
Сезонная флуктуация суточной оксалурии
у одних и тех же больных РО в фазу обострения
(ферментный метод), мМоль / 24 ч

n	Месяц	M ± m
6	февраль	0,401 ± 0,02
5	апрель	0,168 ± 0,02
10	май	0,252 ± 0,018
7	ноябрь	0,413 ± 0,027

Примечание: разное число наблюдений по месяцам обусловлено количеством амбулаторных визитов; оксалурия измерялась по параметру суточной экскреции.

Таблица 4
Суточная оксалурия у больных РО
в зависимости от наличия генетического маркера [12]

Группа	Диагноз	Пол	n	Наследственный маркер	Оксалурия			
					ммоль / 24 ч	P	мкмоль / л	P
1	РО	ж	8	P+	0,617 ± 0,12	0,01	396 ± 81,6	0,01
2	Контроль	ж	7	P–	0,246 ± 0,04	0,05	164,3 ± 34,2	0,05

Примечание: контроль — из 2-й группы выделены 7 человек; оксалурия измерена по двум параметрам — за сутки и концентрация в литре мочи.

Выводы

1. Отнести клеточный тест — инверсию вектора избирательной клеточной реакции на поликлональный митоген ФГА в тесте РТМЛ к маркерам-генераторам непрогрессиентности РО.
2. Считать инверсию вектора целенаправленной миграции мигрирующих фагоцитов у больных РО маркером высокого порога клеточной чувствительности ИКК к поликлональному митогену как ведущего фактора формирования непрогрессиентности.
3. Рассматривать как генетическую общность функциональные показатели системы мононуклеарных фагоцитов и формирование характеристики хронического обструктивного воспаления.
4. Предполагается, что прогрессиентность аллергического воспаления обеспечивается кодированием низкого порога клеточной чувствительности в системе мигрирующих фагоцитов.

Литература

1. Чучалин А.Г. Обструктивные болезни легких. М.; 1998. 11–26.
2. Разоренов Г.И., Поддубский Г.А. Автоматизированная количественная оценка состояния организма (медицинская статистика). Препринт АН СССР. Л.; 1985. 48.
3. Поспехова Г.П. Системное нарушение солевого обмена как критерий скрининга наследственных форм ХНЗЛ у женщин. В кн.: Сборник трудов 1-го Ленинградского мед. ин-та. Л.; 1989. 25–27.
4. Поспехова Г.П. Обструктивные болезни легких при нарушении оксалатного обмена: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л.; 1997.
5. Pospekhova G., Gaitskhokiv V., Voronina O., Vacharlovsky V. Visceral oxalosis in patients with favourable course of COPD. In: ERS. Annual. Congress. 1999. 3384.
6. Янагаси Тосиюки Кадзунори. Биохимия наследственности. М.: Медицина; 1979. 29.
7. Danpure C.J. et al. Cytosolic compartmentalisation of hepatic alanine — aminotransferase in patients with aberrant peroxisomal biogenesis and its effect on oxalate metabolism. J. Unherit. Metab. Dis. 1994; 17 (1): 27.
8. Toussaint C., De Paul L. et al. Primary hyperoxaluria. Nephrologie 1995; 16 (6): 399.
9. Волков В.Т. Оценка уровня щавелевой кислоты и кальция при бронхиальной астме. В кн.: 1-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Киев; 1990. № 53.
10. Пат. № 2143695. Россия. Способ дифференциальной диагностики хронической обструктивной болезни легких / Поспехова Г.П., Герасин В.А., Федосеев Г.Б. // Бюл. ВНИИПЭ. 1999; 27.12.
11. Поспехова Г.П., Федосеев Г.Б., Разоренова Т.С., Матвеева Е.Л. Значение почечного клиренса оксалата при респираторном оксалоze. В кн.: 8-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 1998. 244.
12. Lartillot S., Vogel G. // Feuillet Biol. 1980; 21 (115): 43–48.
13. Молоканов К.П. Ранние стадии силикоза. Л.; 1968. 14–21.
14. Крель А.А., Фурцева Л.А. Методы определения оксипролина. Вopr. мед. химии 1968; 14 (6): 635.
15. Nelson R. et al., 1975; модификация: Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Способ определения функциональной активности фагоцитирующих клеток. А. св. № 1254388 от мая 1986 г. Бюл. ВНИИПЭ 1986; 32.
16. Титов В.Н. Патофизиологические основы лабораторной диагностики заболеваний печени. Санкт-Петербург. врач. ведомости 1996; 3: 31–35.
17. Пинегин Б.В. Регуляция воспаления. Иммунология 2000; 3 (1): 61–69.
18. Esterweiz V.E. et al. Dysfunction of Monocyte Macrophage system. Acta Paediatr. Scand. 1989; 78 (1): 87.
19. Контроль и регуляция иммунного ответа / Петров Р.В., Хаитов Р.М., Манько В.М., Михайлова Н.А. Л.; 1981: 54–59.
20. Ивчик Т.В., Мхеидзе М.О., Кокосов А.Н. и др. Изучение 27 генетических маркеров у больных ХБ. В кн.: 6-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Новосибирск; 1996. № 961.

Поступила 10.02.04
© Коллектив авторов, 2005
УДК 616.24-008.7-074

Эффективность терапии Беродуалом Н с помощью малых спейсеров при обострении обструктивных болезней легких

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

S.N.Avdeev, G.S.Nuralieva, S.Z.Batin, A.G.Chuchalin

Efficacy of therapy with Berodual N by means of small spacers in patients with acute exacerbations of obstructive pulmonary diseases

Summary

The randomized controlled single hospital centre study assessed the efficacy of therapy with Berodual N (fenoterol / ipratropium) delivered by means of small spacers in patients with acute exacerbations of obstructive pulmonary diseases. Inclusion criteria were acute exacerbation of COPD or asthma, age 18–75 yrs, FEV₁ 30–60 %, no need for respiratory support. 61 patients with COPD or asthma (M : F = 37 : 24, mean age 59 ± 8 yrs; FEV₁ — 40 ± 11 %, SpO₂ = 94 ± 2 %) were randomized to Berodual N 2 inhalations via MDI (*n* = 31) or Berodual N 2 inhalations via spacer-MDI (*n* = 30). Therapy with Berodual N in both groups of patients led to statistically significant improvement in FEV₁, FVC and IC, and to decrease in respiratory rate and dyspnea. Therapy with Berodual N via spacer-MDI resulted in more significant improvement of FVC and IC (difference between groups after 0.5 and 1 h after inhalation: *p* < 0.05). Dyspnea score also improved more significantly in patients received Berodual N via spacer-MDI (difference between groups after 0.5 and 1 h after inhalation: *p* < 0.05). The incidence of adverse events was similar between the groups. Conclusion: in patients with acute exacerbations of obstructive pulmonary diseases therapy with Berodual N by means of small spacers and MDI is more effective in comparison with MDI only.

Резюме

Нами проведено рандомизированное контролируемое одноцентровое исследование по оценке эффективности терапии комбинированным бронхорасширяющим препаратом Беродуалом Н (фенотерол / ипратропиум) со спейсером малого объема у больных с обострениями обструктивных болезней легких. Критерии включения больных: обострение ХОБЛ или астмы, возраст — 18–75 лет, ОФВ₁ — 30–60 %, отсутствие потребности в респираторной поддержке. В исследование были включены 61 больной ХОБЛ и астмой (М : Ж = 37 : 24, средний возраст — 59 ± 8 лет; ОФВ₁ — 40 ± 11 %, SpO₂ — 94 ± 2 %), больные были методом рандомизации разделены на 2 группы: терапия Беродуалом Н 2 вдоха через ДАИ (*n* = 31) и терапия Беродуалом Н 2 вдоха через спейсер-ДАИ (*n* = 30). Терапия Беродуалом Н в обеих группах больных привела к достоверному улучшению ОФВ₁, ФЖЕЛ и Е_{вд}, снижению ЧДД и уменьшению диспное. Терапия Беродуалом Н через спейсер-ДАИ по сравнению ингаляцией через ДАИ привела к более выраженному улучшению параметров ФЖЕЛ и Е_{вд} (различия через 0,5 и 1 ч, *p* < 0,05). Уменьшение диспное также было более выражено в те же сроки в группе больных, использовавших спейсер-ДАИ (*p* < 0,05). Частота развития побочных эффектов оказалась сходной в обеих группах.

Выводы: у больных с обострениями обструктивных болезней легких терапия Беродуалом Н при помощи спейсера малого объема более эффективна по сравнению с использованием ДАИ.

Хронические обструктивные заболевания легких относятся к наиболее частым заболеваниям человека [1, 2]. Распространенность бронхиальной астмы (БА) составляет 5–12 % [3], хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — 5–7 % взрослого населения [4]. Характерными чертами БА и ХОБЛ являются развитие обострений заболевания, т. е. эпизоды усиления выраженности симптомов (одышки, кашля, нарастание числа свистящих хрипов, увеличение продукции мокроты) [1, 2]. В свою очередь обострения ведут к частым обращениям больных за медицинской помощью, требуют назначения дополнительной терапии и госпитализации больных.

Основными препаратами при терапии обострений астмы и ХОБЛ являются β_2 -агонисты, антихолинергические препараты или комбинация данных препаратов [1, 2]. Наиболее оптимальными способами доставки ингаляционных препаратов при обострениях обструктивных болезней легких являются небулайзеры либо дозированные аэрозольные ингалято-

ры (ДАИ) в комбинации со спейсером [5]. Спейсеры представляют собой объемную камеру, которая соединяет дозированный ингалятор и дыхательные пути больного. Спейсеры позволяют решать проблемы координации вдоха пациента и высвобождения лекарственного препарата, а также уменьшить орофарингеальную депозицию препарата и связанные с ней местные побочные эффекты [6]. Объем спейсера является важной характеристикой устройств. Считается, что спейсеры большого объема ($\approx$ 750 мл) более эффективны по сравнению со спейсерами меньших объемов [7]. В то же время на медицинском рынке появились спейсеры малого объема (< 100 мл), использование которых рекомендовано при ингаляции бронхорасширяющих препаратов, но данных об их эффективности в клинической практике нет.

Задачей нашего исследования явилось изучение эффективности терапии комбинированным бронхорасширяющим препаратом Беродуалом Н ("Boehringer Ingelheim", Австрия) со спейсером малого объе-

ма ("Boehringer Ingelheim") у больных с обострениями обструктивных болезней легких.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование были включены больные с обострением обструктивных болезней легких (ХОБЛ и БА). Все пациенты соответствовали следующим критериям:

- диагноз обострение БА или ХОБЛ подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами диагностики [1, 2];
- $30\% < \text{ОФВ}_1 < 60\%$ от должных значений;
- $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ} < 70\%$;
- возраст больных — 18–75 лет;
- согласие больного на участие в исследовании.

Из исследования были исключены следующие пациенты:

- с выраженной бронхиальной обструкцией ($\text{ОФВ}_1 < 30\%_{\text{долж.}}$);
- нуждавшиеся в респираторной поддержке (наличие признаков угнетения сознания, нестабильной гемодинамики, утомления дыхательной мускулатуры, выраженные изменения газового состава артериальной крови, респираторный ацидоз с $\text{pH} < 7,2$);
- с пневмонией, застойной сердечной недостаточностью, раком легкого, пневмонией, тромбоэмболией ветвей легочной артерии;
- неспособные правильно выполнить дыхательный маневр при ингаляции через ДАИ и при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД).

Дизайн исследования

Исследование носило проспективный, сравнительный, контролируемый, рандомизированный, слепой характер.

Все больные были случайным методом (метод непрозрачных запечатанных конвертов) разделены на 2 группы:

1. Терапия Беродуалом Н (фенотерол 50 мкг / ипратропий 20 мкг) 2 вдоха при помощи ДАИ.
2. Терапия Беродуалом Н (фенотерол 50 мкг / ипратропий 20 мкг) 2 вдоха при помощи ДАИ со спейсером малого объема (объем 50 мл, длина 10 см).

Терапия симпатомиметиками, антихолинергическими препаратами и теофиллинами короткого действия прекращалась за 8 ч до начала исследования. Все больные до начала исследования были тщательно проинструктированы исследователями о правильной технике ингаляций при помощи ДАИ и комбинации спейсер-ДАИ.

Клинические показатели и параметры ФВД оценивались до начала, через 0,5, 1 и 4 ч от начала терапии (рис. 1).

Оценка ФВД проводилась путем анализа кривой поток–объем на компьютерном спироанализаторе Flowscreen ("Erich Jaeger", "Wurzburg", Германия).

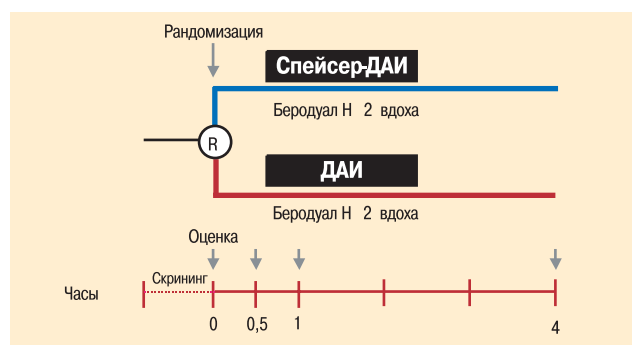


Рис. 1. Дизайн исследования

При анализе спирометрии используются следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ_1), максимальная средне-экспираторная объемная скорость ($\text{МОС}_{25-75\%}$), емкость вдоха ($E_{\text{вд}}$). Оценка полученных результатов проводилась при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества стали и угля [8]. Насыщение крови кислородом (SpO_2) оценивалось при помощи пульс-оксиметра *Oxy-Shuttle* ("Sensor Medics", США).

Клиническое исследование включало в себя оценку диспноэ, частоты дыхательных движений (ЧДД), сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД). Субъективный уровень диспноэ оценивался пациентом самостоятельно по визуальной аналоговой шкале (ВАШ 0–100 мм: 0 — нет одышки, 100 мм — максимальная одышка) [9].

Статистическая обработка результатов проводится при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Release 6.0*, "StatSoft, Inc." Все численные данные представлены как $\text{mean} \pm \text{SD}$. Достоверность различий одноименных показателей внутри 1 группы определялась при помощи парного t-критерия *Student*. Достоверность различий количественных показателей между группами определялась при по-

Таблица 1
Исходная характеристика больных

Показатели	Беродуал Н: ДАИ	Беродуал Н: спейсер-ДАИ
Число больных	31	30
Возраст, лет	$61,8 \pm 8,5$	$57,2 \pm 7,8$
Пол: М / Ж	18 / 13	19 / 11
BMI, кг / м ²	$27,3 \pm 5,8$	$27,2 \pm 4,6$
БА / ХОБЛ	15 / 16	17 / 13
Длительность заболевания, лет	$14,4 \pm 7,1$	$11,5 \pm 6,7$
Курильщики (бывшие и настоящие)	20	23
Стаж курения, пачко-лет	41 ± 8	36 ± 9
Число обострений / год	$2,3 \pm 0,7$	$2,6 \pm 0,6$
SpO_2 , %	94 ± 2	95 ± 2
ОФВ_1 , %	$40,8 \pm 11,2$	$42,2 \pm 10,8$
ФЖЕЛ, %	$59,8 \pm 15,3$	$60,5 \pm 13,5$
ЧДД, мин ⁻¹	$21,1 \pm 1,1$	$21,3 \pm 1,9$

Примечание: BMI (body mass index) — индекс массы тела.

Таблица 2

Динамика функциональных и клинических параметров больных

Показатели	Группы	Исходно	30 мин	1 ч	4 ч
SpO ₂ , %	ДАИ	94,4 ± 2,0	95,0 ± 1,9**	95,2 ± 1,9**	95,2 ± 2,1**
	Спейсер-ДАИ	94,6 ± 1,9	95,2 ± 1,9*	95,3 ± 1,7*	95,1 ± 1,8*
ОФВ ₁ , л	ДАИ	1,20 ± 0,21	1,48 ± 0,23***	1,59 ± 0,30***	1,53 ± 0,29***
	Спейсер-ДАИ	1,29 ± 0,28	1,57 ± 0,25***	1,62 ± 0,26***	1,59 ± 0,3***
ОФВ, %	ДАИ	40,8 ± 11,2	51,0 ± 12,5***	53,4 ± 13,6***	50,8 ± 12,1***
	Спейсер-ДАИ	42,2 ± 10,8	52,3 ± 11,9***	53,6 ± 12,8***	53,3 ± 14,3***
ФЖЕЛ, л	ДАИ	2,29 ± 0,58	2,58 ± 0,63**	2,68 ± 0,59***	2,84 ± 0,60***
	Спейсер-ДАИ	2,24 ± 0,63	2,96 ± 0,59****	3,00 ± 0,59****	2,86 ± 0,67**
ФЖЕЛ, %	ДАИ	59,8 ± 15,3	65,5 ± 13,4***	69,4 ± 15,0***	73,1 ± 11,4***
	Спейсер-ДАИ	60,5 ± 13,5	75,9 ± 12,2****	78,7 ± 13,3****	76,9 ± 14,7**
МОС ₂₅₋₇₅ , л / мин	ДАИ	0,57 ± 0,36	0,71 ± 0,24	0,72 ± 0,29	0,61 ± 0,32
	Спейсер-ДАИ	0,59 ± 0,35	0,68 ± 0,26	0,72 ± 0,28	0,70 ± 0,38
МОС ₂₅₋₇₅ , %	ДАИ	16,9 ± 9,9	20,9 ± 8,6	21,1 ± 10,4	18,1 ± 9,8
	Спейсер-ДАИ	17,3 ± 9,6	21,1 ± 9,6	22,1 ± 10,3	21,9 ± 13,0
ЧСС, мин ⁻¹	ДАИ	83,6 ± 6,6	86,3 ± 6,7*	84,5 ± 9,5	82,0 ± 9,3
	Спейсер-ДАИ	83,3 ± 10,6	84,2 ± 10,7	84,3 ± 12,1	84,7 ± 11,3
ЧД, мин ⁻¹	ДАИ	21,1 ± 1,1	19,8 ± 0,4***	19,4 ± 0,6***	19,3 ± 0,7***
	Спейсер-ДАИ	21,3 ± 1,3	19,9 ± 1,0***	19,3 ± 0,7***	19,2 ± 0,7***

Примечание: различия внутри групп: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; различия между группами: # — $p < 0,05$.

мощи критерия *Mann–Whitney U-test*. Различия считаются статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 61 больной, удовлетворяющие всем критериям включения и исключения (1-я группа: терапия Беродуалом Н при помощи ДАИ, $n = 31$; 2-я группа: терапия Беродуалом Н при помощи спейсера-ДАИ, $n = 30$). Все больные успешно завершили исследование. По исходным клиническим, демографическим и функциональным показателям сформированные группы практически не отличались друг от друга (табл. 1). В исследовании в основном приняли участие пациенты пожилого возраста, большинство из которых являлись бывшими или актуальными курильщиками. В каждой группе было примерно равное число больных БА и ХОБЛ. Средний показатель ОФВ₁ пациентов в начале исследования составляли около 40 %, ФЖЕЛ — около 60 %, ни у одного из больных не было отмечено выраженной гипоксемии (табл. 1).

В ходе исследования в обеих сравниваемых группах больных отмечено клинически значимое и статистически достоверное увеличение показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ и $E_{\text{вд}}$ (табл. 2, рис. 2). Наибольший прирост показателей ОФВ₁ наблюдался через 1 ч после ингаляции Беродула Н, затем к 4-му ч величина ОФВ₁ немного снижалась, однако по-прежнему намного превышала исходный уровень. Прирост ФЖЕЛ и $E_{\text{вд}}$ был наибольшим через 1 ч после ингаляции препарата в группе больных, использовавших спейсер-ДАИ, и через 4 ч — у больных, использовавших ДАИ (табл. 2, рис. 2). Ни в одной из сравниваемых групп не наблюдалось значимой динамики со стороны параметра

МОС₂₅₋₇₅%. Достоверные различия между группами были выявлены по показателю ФЖЕЛ через 1 ч после ингаляции ($p < 0,05$, в пользу группы спейсер-ДАИ) и по показателю ФЖЕЛ через 30 мин и 1 ч после ингаляции ($p < 0,05$, в пользу группы спейсер-ДАИ).

Во время исследования показатель SpO₂ статистически значимо повысился в обеих группах больных, однако данный прирост не являлся клинически значимым (в среднем < 1 %). Такая же закономерность была характерна и для динамики показателя ЧДД — статистически достоверное снижение на всех временных этапах ($p < 0,001$), но сомнительное клиническое значение (среднее снижение менее чем на 2 мин⁻¹) (табл. 2). Динамика ЧСС и АД не претерпела никаких значимых изменений, за исключением небольшого, но статистически достоверного, повышения ЧСС в группе ДАИ через 30 мин после ингаляции, однако средний прирост пульса был небольшой — < 3 мин⁻¹) (табл. 2).

Значительное уменьшение диспноэ после ингаляции Беродула Н было отмечено в обеих сравнива-

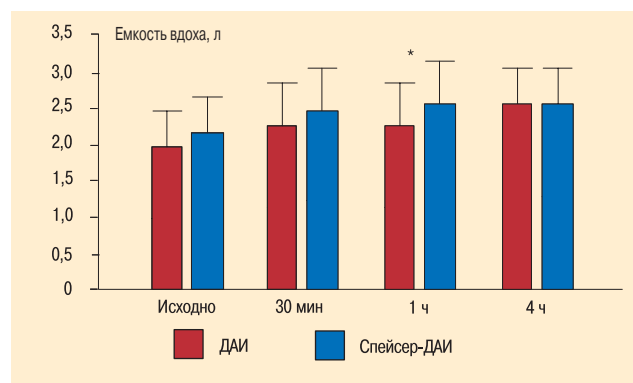


Рис. 2. Динамика показателя емкости вдоха (л): * — $p < 0,005$

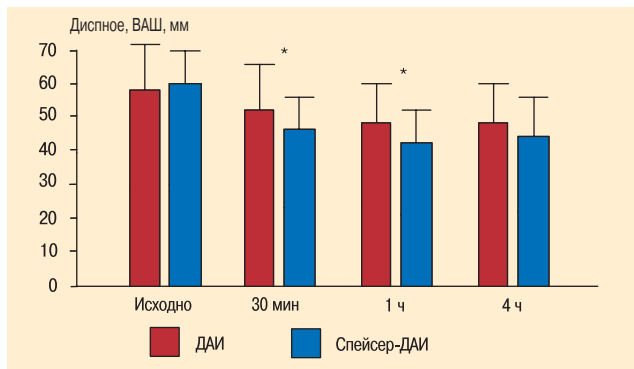


Рис. 3. Динамика диспноэ, оцененного по визуальной аналоговой шкале: * — $p < 0,005$

емых группах (через 1 ч после ингаляции в среднем на 20 % и на 29 % в группах ДАИ и спейсер-ДАИ). Более выраженное улучшение диспноэ наблюдалось у больных, использовавших спейсер-ДАИ, межгрупповые различия по показателю диспноэ, оцененному по ВАШ, оказались статистически достоверными через 30 мин и 1 ч после ингаляционной терапии ($p < 0,05$, в пользу группы спейсер-ДАИ) (рис. 3).

Ингаляционная терапия Беродуалом Н хорошо переносилась больными. Серьезных нежелательных реакций не было выявлено ни у одного пациента. Среди легких побочных эффектов были отмечены: тремор (3 — в группе ДАИ, и 4 — в группе спейсер-ДАИ), сухость во рту (3 — в группе ДАИ), неприятный привкус во рту (9 — в группе ДАИ, и 4 — в группе спейсер-ДАИ), кашель (3 — в группе ДАИ, и 1 — в группе спейсер-ДАИ), сердцебиение (2 — в группе спейсер-ДАИ).

Обсуждение

Наше исследование показало, что у больных с нетяжелым обострением БА или ХОБЛ использование Беродула Н при помощи ДАИ в комбинации со спейсером малого объема является более эффективной ингаляционной техникой по сравнению с применением только ДАИ. Способ доставки спейсер-ДАИ у исследуемых больных приводил к более значимым положительным изменениям легочных объемов (ФЖЕЛ и $E_{вд}$), а также к уменьшению диспноэ в сроки 0,5–1 ч после ингаляции Беродула Н.

В настоящее время ДАИ по-прежнему являются наиболее часто используемыми устройствами для проведения ингаляционной терапии у больных с заболеваниями дыхательных путей. Достоинствами ДАИ являются их удобство, портативность, быстрота обращения с ними, низкая стоимость [10]. Однако ДАИ характеризуются относительно невысокой эффективностью: вследствие генерации высокоскоростного облака аэрозоля в течение короткого отрезка времени основная доза лекарственного препарата оседает на задней стенке глотки (около 80 %), а легочная депозиция препарата, как правило, не превышает 10 % отмеренной дозы [11]. Кроме того, еще одной существенной проблемой при использовании ДАИ является сложность координации маневра ин-

галяции с высвобождением препарата из ингалятора, т. е. координация больной–ингалятор, что особенно важно для больных с тяжелыми формами заболевания и при развитии обострений астмы и ХОБЛ [12]. Поэтому для этих больных рекомендовано использование в качестве методов доставки аэрозоля небулайзеров или комбинации спейсер-ДАИ [1, 2].

Спейсеры значительно снижают орофарингеальную депозицию лекарственных препаратов — до 17 % [11], что ведет к снижению местных и системных побочных эффектов. Кроме того, спейсеры приводят к значительному увеличению депозиции препарата в легких по сравнению с дозированными ингаляторами (в 2–4 раза) [11, 13]. Техника использования комбинации спейсер-ДАИ намного проще по сравнению с ДАИ, что делает возможным их применение у пациентов с тяжелыми формами заболеваний, в т. ч. с обострениями астмы и ХОБЛ. Достоинством спейсеров является возможность отсрочки выполнения ингаляции после высвобождения препарата без снижения клинического эффекта аэрозольной терапии [14].

Однако все перечисленные достоинства спейсеров были выявлены в исследованиях, в которых изучались в основном спейсеры больших объемов (около 750 мл, например, *Nebuhaler* или *Volumatic*). Безусловно, размер спейсера является важнейшей характеристикой, определяющей его эффективность. Получены данные, что эффективность спейсера определяется не столько его объемом, сколько длиной. Например, *Agerhort* и *Pedersen* показали сходную эффективность ингаляционного будесонида при сравнении ингаляций через *Babyspacer* (объем — 200 мл, длина — 23 см) и *Nebuhaler* (объем — 750 мл, длина — 23 см) [15].

С целью преодоления одного из недостатков спейсеров — их громоздкости, созданы спейсеры малых размеров, длина которых не превышает 12 см (например, *OptiHaler*, *Ellipse*, *AeroChamber* и др.). Но исследований, посвященных эффективности данных малых спейсеров, пока очень немного. *Dolovich et al.* показали, что при ингаляции аэрозоля через ДАИ в комбинации со спейсером малого размера *AeroChamber* (длина — 11 см) легочная депозиция препаратов практически не меняется, однако депозиция в ротоглотке уменьшается более чем в 10 раз (с $70,6 \pm 22,9$ % до $4,06 \pm 2,27$ % у здоровых добровольцев и с $65,3 \pm 20,5$ % до $6,50 \pm 4,40$ % у больных хроническим бронхитом) [16]. В исследовании *Wilkes et al.* на модели легкого *in vitro* получены доказательства преимущества малых спейсеров (длиной < 12 см и объемом < 200 мл) перед ДАИ [17]. Оказалось, что спейсеры малых размеров (в т. ч. *Ellipse*, *OptiHaler*, *Myst Assist*, *AeroChamber*) позволили уменьшить депозицию в глоточном отделе модели дыхательных путей на 80–90 % ($p < 0,01$ — для всех спейсеров) и увеличить соотношение легочной депозиции препарата к глоточной депозиции препарата в 8–10 раз ($p < 0,05$ — для всех спейсеров). Кроме того, данное исследование показало, что при использовании малых спейсеров асинхрония между высвобождением препарата из ДАИ и началом вдоха оказывает меньшее

влияние на доставленную дозу препарата. Последнее свойство особенно важно для больных с тяжелыми бронхолегочными заболеваниями или при развитии обострений заболеваний.

Спейсер "Boehringer Ingelheim", который был использован в нашем исследовании, по своим техническим характеристикам (объем — 50 мл, длина — 10 см) близок к устройствам, изученным в работах Dolovich et al. и Wilkes et al., поэтому более высокую клиническую эффективность Беродуала Н в группе больных, получавших ингаляции препарата при помощи комбинации спейсер-ДАИ, можно объяснить улучшением распределения препарата в дыхательных путях больных, а также улучшением координации больной-ингалятор.

Еще одной интересной находкой нашего исследования является тот факт, что различия между группами больных после ингаляции сходных доз Беродуала Н были выявлены только при сравнении объемных показателей — ФЖЕЛ и $E_{\text{вд}}$, в то время как при сравнении ОФВ₁ достоверных различий между группами найдено не было. Более выраженное снижение диспное в группе больных, использовавших спейсер-ДАИ, было обнаружено в те же сроки, что и более выраженное повышение ФЖЕЛ и $E_{\text{вд}}$ (через 0,5 и 1 ч после ингаляции). Это еще раз подтверждает положение, что улучшение симптомов обструктивных болезней легких, достигаемое при помощи бронхорасширяющих препаратов, часто не сопровождается какими-либо изменениями показателя ОФВ₁ [18, 19]. У данных больных кроме бронхиальной обструкции, более важно другое патофизиологическое нарушение — легочная гиперинфляция (т. е. повышенная воздушность легких) [20]. Среди спирографических показателей наибольшую информацию об изменении легочной гиперинфляции можно получить при оценке показателей жизненной емкости и особенно — емкости вдоха [21].

Таким образом, у больных с обострениями обструктивных болезней легких терапия Беродуалом Н при помощи спейсера малого объема более эффективна по сравнению с использованием ДАИ. Ингаляционная терапия при помощи комбинации спейсер-ДАИ приводит к более выраженному улучшению показателей ФЖЕЛ и $E_{\text{вд}}$ и уменьшению диспное.

Литература

1. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI / WHO workshop report: NIH publication № 02-3659. The updated 2004 report is available on www.ginasthma.com.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Publication number 2701. The updated 2005 report is available on www.goldcopd.com.
3. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. Lancet 1998; 351: 1225–1232.
4. Chen J.C., Mannino D.M. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Curr. Opin. Pulm. Med. 1999; 5: 93–99.
5. Dolovich M.B., Ahrens R.C., Hess D.R. et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American college of chest physicians / American college of asthma, allergy, and immunology. Chest 2005; 127: 335–371.
6. Zanon P. Inhalation anti-asthma therapy with spacers: technical aspects. Monaldi Arch. Chest Dis. 1994; 49: 258–264.
7. Terzano C. Pressurized metered dose inhalers and add-on devices. Pulm. Pharmacol. Ther. 2001; 14: 351–366.
8. 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.
9. Gift A.G. Validation of a vertical visual analogue scale as a measure of clinical dyspnea. Rehab. Nurs. 1989; 14: 313–325.
10. Авдеев С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей. Рус. мед. журн. 2002; 10 (5): 255–261.
11. Newman S.P., Millar A.B., Lennard-Jones T.R. et al. Improvement of pressurised aerosol deposition with Nebuhaler spacer device. Thorax 1984; 39:935–941.
12. Cochrane M.G., Bala M.V., Downs K.E. et al. Inhaled corticosteroids for asthma therapy. Patient compliance, devices, and inhalation technique. Chest 2000; 117: 542–550.
13. Pierart F., Wildhaber J.H., Vrancken I. et al. Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery. Eur. Respir. J. 1999; 13: 673–678.
14. Newman S.P. Aerosol generators and delivery systems. Respir. Care 1991; 36: 939–951.
15. Agertoft L., Pedersen S. Influence of spacer device on drug delivery to young children with asthma. Arch. Dis. Child. 1994; 71: 217–220.
16. Dolovich M., Ruffin R., Corr D., Newhouse M.T. Clinical evaluation of a simple demand inhalation MDI aerosol delivery device. Chest 1983; 84: 36–41.
17. Wilkes W., Fink J., Dhand R. Selecting an accessory device with a metered-dose inhaler: variable influence of accessory devices on fine particle dose, throat deposition, and drug delivery with asynchronous actuation from a metered-dose inhaler. J. Aerosol Med. 2001; 14: 351–360.
18. O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 542–549.
19. Черняк А.В., Авдеев С.Н., Пашкова Т.Л., Айсанов З.Р. Бронходилатационный тест у больных с хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2003; 1: 50–56.
20. Авдеев С.Н. Роль легочной гиперинфляции в патогенезе ХОБЛ. Эффективность поддерживающей терапии в уменьшении легочной гиперинфляции. Пульмонология 2004; 6: 101–110.
21. Tavares F.M.B., Correa da Silva L.C., Rubin A.S. Measuring forced expiratory volume in one second alone is not an accurate method of assessing response to bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease. J. Bras. Pneumol. 2005; 31: 407–414.

Поступила 16.01.06
© Коллектив авторов, 2005
УДК 616.24-036.12-085.23

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 № 013015/01-2001
Состав: одно ингаляционное устройство, действующее вещество:
ипратропия бромид — 20 мг, фенотерол гидробромид — 50 мг.

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

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

 **Boehringer
Ingelheim**

Оценка влияния длительного приема фенспирида (Эреспала) на клинико-функциональное состояние больных хронической обструктивной болезнью легких

Кафедра фтизиопульмонологии Казанского медицинского университета МЗ и СР РФ

A.A. Visel, E.Yu. Pronina, I. Yu. Visel, M.A. Yunusova

Effect of long-term treatment with fenspiride (Erespal) on clinical and functional status of patients with chronic obstructive lung disease

Summary

This open comparative randomized study has shown that fenspiride is an effective and well-tolerated drug while being administered in combined therapy of COPD for 3 to 12 months. The anti-inflammatory action of fenspiride 80 mg t. i. d. significantly reduced cough in COPD patients and enhanced the effect of bronchodilators. Fenspiride (Erespal) can be included in standards of combined treatment of patients with mild, moderate and severe COPD.

Резюме

В открытом сравнительном рандомизированном исследовании фенспирида (Эреспала) были показаны эффективность и хорошая переносимость при его включении в комплексную терапию больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в течение как 3, так и 12 мес. Исследование подтвердило достоверное влияние Эреспала (80 мг 3 раза в день) на частоту кашлевого синдрома у больных ХОБЛ за счет противовоспалительного действия. Противовоспалительным эффектом можно объяснить также и потенцирование бронхолитического ответа. Эреспал может быть рекомендован для включения в протоколы комплексного лечения больных ХОБЛ легкой, среднетяжелой и тяжелой степени тяжести.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — хроническое экологически опосредованное воспалительное заболевание респираторной системы с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей и легочной паренхимы с развитием эмфиземы, проявляющееся частично обратимой бронхиальной обструкцией, характеризующееся прогрессированием и нарастающими явлениями хронической дыхательной недостаточности. Значимость ХОБЛ в инвалидизации и частоте утраты трудоспособности, в нарастании экономических потерь для стран с высокой распространенностью этой нозологии год от года увеличивается [1]. В Республике Татарстан в 2004 г. распространенность ХОБЛ составляла 2 500 на 100 тыс. населения, в последнее 10-летие отмечен неуклонный рост случаев этого заболевания. Эксперты глобальной инициативы — *GOLD* (пересмотр 2003 г.) отмечали, что исследование клеточных и молекулярных механизмов воспаления для поиска лекарственных средств, способных тормозить хроническое воспаление, лежащее в основе ХОБЛ, — одно из важнейших направлений исследований по проблеме ХОБЛ. Среди современных средств воздействия на аномальный воспалительный процесс при ХОБЛ особое место занимает фенспирид (Эреспал).

Эреспал является активным антагонистом H_1 -гистаминовых рецепторов и β_1 -адренорецепторов, ока-

зывая спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру бронхов и уменьшая секрецию вязкой слизи. Он вмешивается в метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшая активность фосфолипазы A_2 и тормозя образование лейкотриенов и простагландинов, обладающих бронхообструктивным и противовоспалительным эффектами. Эреспал уменьшает миграцию клеток воспаления в очаг, являясь ингибитором одного из важнейших противовоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли- α (TNF- α).

В мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что применение Эреспала у больных ХОБЛ в течение 6 мес. приводило к достоверному увеличению бронхиальной проходимости, снижению потребности в применении теофиллина и симпатомиметиков [2]. В.С.Козлов и соавт. [3] доказали клинически значимую противовоспалительную активность Эреспала при острых респираторных заболеваниях. В рандомизированном 3-месячном исследовании, проведенном в Польше, была показана высокая эффективность Эреспала при хроническом синусите. Препарат достоверно улучшал рентгенологические признаки заболевания в сравнении с плацебо [4]. Результаты рандомизированной оценки влияния 3-месячной терапии ХОБЛ Эреспалом [5] показали целесообразность его использования при комплексной

терапии этого заболевания. В Республике Татарстан в 2004 г. Эреспал был включен в локальные протоколы ведения больных ХОБЛ (Приказ Минздрава Республики Татарстан от 15.11.04 "Об утверждении Протоколов ведения больных пневмониями (взрослое население) и Протоколов ведения больных хронической обструктивной болезнью легких (взрослое население) в медицинских учреждениях Республики Татарстан").

Целью исследования была оценка влияния препарата Эреспал при его применении в течение 3 и 12 мес. в сочетании с бронхолитическими и муколитическими средствами на клиническое состояние пациентов, лабораторные показатели и параметры форсированного выдоха больных ХОБЛ.

Материал и методы

Критериями включения было наличие ранее диагностированной ХОБЛ в течение последних 3 лет и более (кашель с мокротой, экспираторная одышка при нагрузке или в покое), наличие локальных изменений на рентгенограммах в легких, другие сопутствующие пульмонологические или аллергологические заболевания. Всего за период исследования препарат был назначен 182 больным, однако критериям включения в данную разработку соответствовали 120 больных. Поэтому в исследование на основании рандомизации были включены 120 больных ХОБЛ, прошедших первичное обследование и которым было назначено лечение. 28 больных выбыли из исследования ввиду низкого терапевтического сотрудничества, а 92 (57 мужчин и 35 женщин) завершили наблюдение полностью. 67 % пациентов имели ХОБЛ легкого течения (стадия 1), 16, 5 % — среднего течения (стадия 2) и 16,5 % — тяжелого течения (стадия 3). Рандомизированно больным назначали или не назначали Эреспал в таблетках по 80 мг 3 раза в день. Минимальный срок применения препарата составлял 3 мес. (35 больных), по показаниям (сохранение клинических симптомов и информированное согласие пациента) 11 пациентов продолжили прием Эреспала до 12 мес. Столько же больных (35 и 11) вошли в подгруппы сравнения, в которых при рандомизации Эреспал не назначался.

Все больные проходили обследование в поликлинике по месту жительства и у пульмонологов на кафедре фтизиопульмонологии Казанского медицинского университета МЗСО РФ в исходном состоянии, через 3 и 12 мес. Оно включало в себя осмотр, физикальное обследование, клинический анализ периферической крови, анализ мокроты на кислотоупорные бактерии (мазок, окрашенный по Цилю–Нильсену), прямую обзорную рентгенографию, исследование функции внешнего дыхания (анализ параметров кривой поток–объем форсированного выдоха на аппарате *MasterScreen*, "Erich Jaeger"). Статистическую обработку проводили в среде *Windows XP* с помощью программ *SPSS-11* и *Statistica*.

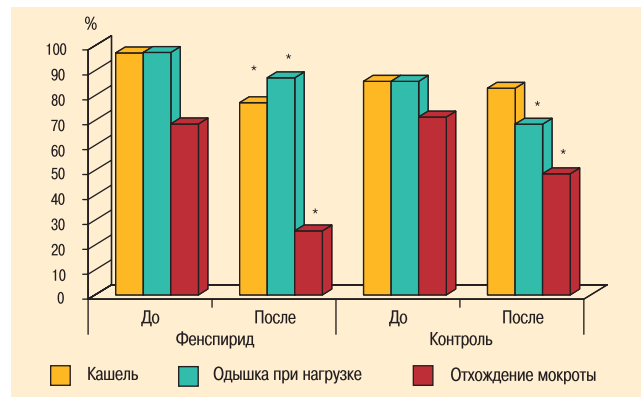


Рис. 1. Частота кашля, одышки при физической нагрузке и отхождение мокроты среди больных ХОБЛ, получавших и не получавших Эреспал в течение 3 мес.: * — достоверная динамика, $p < 0,05$

Результаты исследования

Оценка лечения в течение 3 месяцев

При сравнении пациентов, у которых был проведен контроль состояния с интервалом в 3 мес., исходные параметры среди получавших и не получавших Эреспал достоверных различий не имели. В обеих группах все пациенты получали те или иные бронхолитические препараты (сальбутамол, беродуал, фенотерол). Частота применения ипратропия бромид в контрольной группе составляла 34,3 %, а среди получавших Эреспал — 28,6 % ($p > 0,1$), N-ацетилцистеин — по 48,6 % в каждой группе.

Применение Эреспала в течение 3 мес. привело к достоверному снижению количества пациентов, предъявлявших жалобы на кашель, отхождение мокроты и одышку при физической нагрузке (рис. 1). В контрольной группе достоверного снижения частоты кашля отмечено не было.

Среди получавших Эреспал произошло достоверное снижение СОЭ с $12,3 \pm 1,5$ мм / ч до $9,4 \pm 1,1$ мм / ч ($p < 0,01$), тогда как в контрольной группе такой динамики не было ($11,2 \pm 1,8$ мм / ч и $10,4 \pm 2,1$ мм / ч, $p > 0,1$). Количество лейкоцитов периферической крови не изменилось в обеих группах. Среди параметров форсированного выдоха после применения

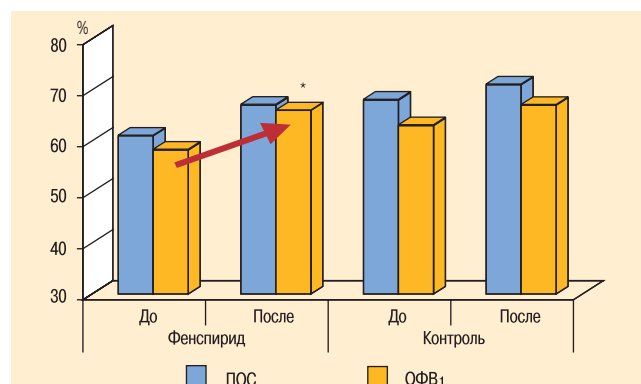


Рис. 2. Средние величины ОФВ₁ и ПОС больных ХОБЛ, получавших и не получавших фенспирид, в исходном состоянии и через 3 мес.: * — достоверная динамика, $p < 0,05$

Эреспала произошло достоверное увеличение пика объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и тенденция к увеличению объемной скорости выдоха (ПОС). В контрольной группе изменения этих показателей носили характер тенденции (рис. 2).

Оценка лечения в течение 12 месяцев

При сравнении пациентов, у которых был проведен контроль состояния с интервалом в 12 мес., исходные клинические и функциональные параметры между получавшими и не получавшими фенспирид достоверных различий не имели. Те или иные бронхолитические препараты получали больные в обеих группах (ипратропий, сальбутамол, фенотерол). Частота применения беродуала в контрольной группе составляла 60 %, а среди получавших Эреспал — 72,7 % ($p > 0,1$), N-ацетилцистеин — по 20 и 18,2 % соответственно ($p > 0,1$).

Только в группе Эреспала через 12 мес. терапии достоверно снижалась частота кашля с мокротой, снижение остальных параметров не было достоверным, а в контрольной группе ни один из параметров не имел статистически значимой динамики. В сравнении с 3-месячным периодом урежение отхождения мокроты за 12 мес. терапии Эреспалом было более выраженным.

Параметры форсированного выдоха имели большую тенденцию к приросту (особенно ПОС) среди получавших фенспирид, тогда как в контрольной группе таких изменений не было (рис. 3).

Переносимость препарата

Эреспал хорошо переносился пациентами в 92,4 % случаев. Только в 7 (3,8 %) случаях пациенты прекратили прием препарата (2 — сонливость, 2 — слабость, 1 — головная боль, 2 — сердцебиение), в остальных случаях прием Эреспала был продолжен. Все реакции возникали только в течение 1-й нед. приема препарата, затем постепенно ослабли и прекратились.

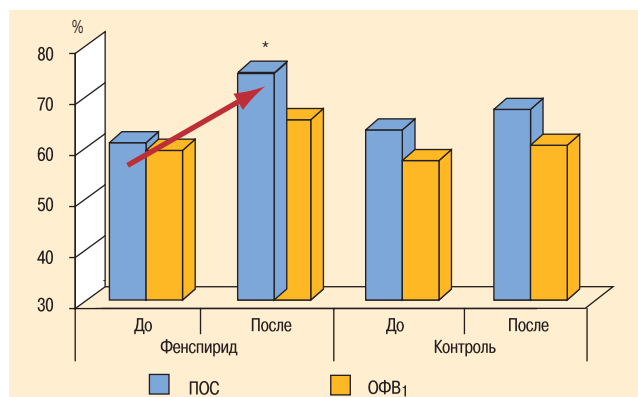


Рис. 3. Средние величины ОФВ₁ и ПОС больных ХОБЛ, получавших и не получавших фенспирид, в исходном состоянии и через 12 мес.: * — достоверная динамика, $p < 0,05$

Обсуждение

Включение Эреспала в комплексное лечение ХОБЛ привело к положительной динамике состояния пациентов по 3 основным направлениям: субъективная оценка собственного состояния (смягчение и уменьшение кашля), лабораторные показатели (снижение СОЭ в первые 3 мес. терапии) и функциональное состояние легких (увеличение ОФВ₁ через 3 мес. и ПОС — через 12 мес.).

Результаты работы созвучны мнению Л.И. Волковой и соавт. [6], которые установили явное преимущество при комбинированном применении Эреспала и атровента в сравнении с монотерапией ингаляциями атровента.

Заключение

Проведенное исследование показало хорошую переносимость Эреспала при его включении в комплексную терапию больных ХОБЛ в течение как 3 мес., так и 12 мес., при этом более длительный курс давал и более убедительные положительные результаты.

Исследование подтвердило достоверное влияние на частоту кашлевого синдрома у больных ХОБЛ за счет противовоспалительного действия. Также противовоспалительным эффектом можно объяснить и потенцирование бронхолитического ответа.

Эреспал может быть рекомендован для включения в протоколы лечения больных ХОБЛ легкой, среднетяжелой и тяжелой степени тяжести.

Литература

1. Шмелев Е.И. ХОБЛ: ключевые проблемы. Атмосфера: Пульмонолог. и аллергол. 2003; 2 (9): 5–9.
2. Akoun G., Arnaud F., Blanchon F. et al. Effect of fenspiride on airway function and blood gases in stable COPD patients. Eur. Respir. Rev. 1991; 1 (2): 51–65.
3. Козлов В.С., Шиленкова В.В., Чистякова О.Д. Роль воспаления в патогенезе респираторных заболеваний. Consilium Medicum 2004; 5 (10): 2–7.
4. Zawisza E. Efficacy and tolerance of fenspiride treatment in chronic sinusitis. Results of the Polish multicenter study. Otolaryngol Pol. 2005; 59 (1): 141–145.
5. Визель А.А., Визель И.Ю., Рюмина Е.С., Гурылева М.Э. Оценка клинико-функционального состояния и качества жизни больных хронической обструктивной болезнью легких до и после комплексной медикаментозной терапии в амбулаторных условиях. Пульмонология 2004; 1: 60–67.
6. Волкова Л.И., Будкова А.А., Филонова Н.Н. и др. Эффективность дополнительной противовоспалительной терапии эреспалом при хроническом обструктивном и необструктивном бронхите. Тер. арх. 2004; 8: 1–5.

Поступила 03.10.05
© Коллектив авторов, 2005
УДК 616.24-036.12-085.23

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-В-242 № 005548

Клиническая эффективность и переносимость новой бесфреоновой лекарственной формы тровентола при бронхиальной астме

ГУ НИИ пульмонологии Росздрава РФ, Москва

T.L.Pashkova, S.Yu.Chikina, A.V.Chernyak, Zh.K.Naumenko, G.V.Neklodova, G.Ya.Shvarts, A.G.Chuchalin

Clinical efficacy and tolerability of new non-freon aerosol of troventol in asthma

Summary

The study was designed to assess clinical efficacy and tolerability of new non-freon aerosol of troventol. The study involved 20 patients (4 males and 16 females) with intermittent or mild persistent stable asthma aged 22 to 67 yrs, the average age, 44.3 ± 11.1 ($M \pm SD$). Anticholinergic effect of troventol was assessed under a single inhalation of the drug (the acute test) which was the 1-st stage of the study, and after long-term (4 wks) treatment which was the 2-nd stage. Clinical efficacy was evaluated by Borg's scoring of cough and dyspnoea, lung and heart auscultation, need in short-acting beta-2-agonists. The acute test included the metacholine challenge test before and 3 hrs after inhalation of 80 mcg of troventol or placebo. The long-term treatment stage included the metacholine challenge test before and in 4 weeks of daily inhalations of 160 mcg of troventol. As a result, the new non-freon aerosol of troventol demonstrated distinct bronchodilating and anticholinergic effects which significantly differed from placebo in patients with intermittent or mild persistent stable asthma. Being administered for a long period (4 wks) the drug improved cough and dyspnoea and reduced the need in short-acting beta-agonists while bronchial airflow parameters did not change considerably. There were no adverse events of the therapy during the study.

Резюме

Целью исследования явилась оценка эффективности и переносимости бесфреоновой аэрозоли тровентола. В исследование были включены 20 больных интермиттирующей и легкой персистирующей бронхиальной астмой (БА) в стадии ремиссии (4 мужчины и 16 женщин) в возрасте от 22 до 67 лет, в среднем — $44,3 \pm 11,1$ ($M \pm SD$). Антихолинергический эффект тровентола оценивали в остром тесте (на фоне однократной ингаляции препарата) — 1-й этап, и при длительном лечении (4 нед.) — 2-й этап. Клиническая оценка включала в себя выраженность кашля и одышки по шкале Борга, потребность в β_2 -агонистах короткого действия, физикальные данные. На 1-м этапе всем пациентам исходно проводили бронхоконстрикторный тест с метахолином, затем через 3 ч пациент получал ингаляцию 80 мкг тровентола либо плацебо, и еще через 1 ч проводился повторный тест с метахолином. Схема 2-го этапа заключалась в проведении бронхоконстрикторного теста с метахолином исходно и через 4 нед. ежедневных ингаляций тровентола в суточной дозе 160 мкг. Результаты показали, что тровентол в виде новой бесфреоновой аэрозольной лекарственной формы (Трувент®) оказывает отчетливое бронхорасширяющее и антихолинергическое действие у пациентов с интермиттирующей и легкой персистирующей БА в стадии ремиссии, достоверно отличающееся от действия плацебо. Длительное применение тровентола (4 нед.) в суточной дозе 160 мкг улучшало самочувствие пациентов, снижало выраженность одышки и кашля и потребность в β_2 -агонистах короткого действия при отсутствии значимой динамики показателей бронхиальной проходимости. В рамках исследования не зарегистрировано побочных эффектов препарата.

Антихолинергические лекарственные средства занимают важное место в лечении обструктивных заболеваний органов дыхания [1–3]. По данным метаанализа, использование препаратов этой группы приводит к статистически значимому улучшению функции внешнего дыхания (ФВД) у больных бронхиальной астмой БА и достоверно снижает риск госпитализации [4]. Комбинированное применение β_2 -агонистов короткого действия и антихолинергических препаратов при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) приводит к более выраженному и продолжительному увеличению объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), чем при их раздельном использовании, и не вызывает признаков тахифилаксии [5]. Кроме того, в связи с хорошей переносимостью антихолинергические средства являются препаратами выбора у пожилых пациентов с ХОБЛ и сопутствующей сердеч-

но-сосудистой патологией, ограничивающей использование β_2 -агонистов. В связи с этим антихолинергические средства включены в международные и национальные стандарты лечения БА и ХОБЛ [3, 6].

Современные антихолинергические препараты, специально разработанные для применения в пульмонологии, выгодно отличаются от применяемого в медицине более 150 лет атропина сульфата значительной активностью, избирательностью действия и хорошей переносимостью. К их числу относятся ипратропиум бромид, используемый около 30 лет, а также более современные препараты тровентол и тиатропия бромид.

Тровентол является оригинальным отечественным антихолинергическим препаратом, разработанным под руководством акад. РАМН М.Д.Машковского во ВНИХФИ (Москва) [1, 7]. Он относится к четвертичным аммониевым соединениям и представляет

собой йодметилат тропинового эфира α -оксиметил- α -фенилмасляной кислоты. В фармакологических экспериментах были установлены способности тровентола избирательно блокировать холинергические рецепторы бронхиальной мускулатуры, уменьшать или полностью предупреждать бронхоконстрикторные реакции, связанные с холинергической стимуляцией. По силе и избирательности действия тровентол существенно превосходит атропина сульфат, а также ипратропиум бромид. Кроме того, в отличие от указанных антихолинергических средств, тровентол обладает антиоксидантной активностью [8, 9].

На основе тровентола была разработана и зарегистрирована лекарственная форма Трувент® ("Ципла", Индия), представляющая собой дозированный аэрозоль для ингаляций в баллонах, содержащих 200 доз по 40 мкг. Как и в других аэрозольных лекарственных формах бронхорасширяющих препаратов, в качестве пропеллента в ней применялись химические вещества класса хлорфторуглеродов (ХФУ) — фреоны. После обнаружения взаимосвязи между повышением техногенных выбросов в атмосферу ХФУ и разрушением озонового слоя Земли был принят Международный Монреальский протокол, в соответствии с которым его участники приняли обязательство уменьшить указанные выбросы и произвести замену ХФУ в соответствующем оборудовании и устройствах (в т. ч. и медицинского назначения) на бесфреоновые пропелленты [10]. В связи с этим была разработана новая бесфреоновая аэрозольная лекарственная форма тровентола Трувент®. Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности и переносимости бесфреонового аэрозоля тровентола.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе НИИ пульмонологии Росздрава.

Пациенты

В исследование были включены 20 больных интермиттирующей и легкой персистирующей БА в стадии ремиссии. Возраст пациентов составил от 22 до 67 лет, в среднем — $44,3 \pm 11,1$ ($M \pm SD$), в группу вошли 4 мужчины и 16 женщин.

Диагноз астм был впервые установлен в течение месяца до настоящего исследования и подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами в соответствии с критериями GINA [4]. Никто из пациентов не использовал ингаляционных кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения астмы, по меньшей мере, в течение 4 нед. до исследования.

Критериями включения пациентов были:

- БА интермиттирующего либо легкого персистирующего течения в стабильном состоянии в течение, как минимум, последнего месяца;

- отсутствие в течение последнего месяца базисной противоастматической терапии.

Критериями исключения служили:

- глаукома;
- возраст моложе 18 лет;
- отказ больного от участия в исследовании.

От всех больных получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

Протокол исследования

Исследование состояло из 2 этапов: острый тест (оценка антихолинергического эффекта однократной ингаляции препарата) и длительное лечение (в течение 4 нед.).

На 1-м этапе исследование носило характер рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого. Пациенты были разделены методом случайной выборки на 2 группы по 10 человек: группа, получившая тровентол (3 мужчины и 7 женщин: 6 человек с интермиттирующей БА, 4 — с легкой персистирующей БА), и группа плацебо (1 мужчина и 9 женщин: 4 человека с интермиттирующей БА, 6 — с легкой персистирующей БА) (табл. 1). Всем пациентам исходно проводили бронхоконстрикторный тест с метахолином, затем через 3 ч пациент получал ингаляцию 80 мкг тровентола либо плацебо, и еще через 1 ч проводился повторный тест с метахолином.

Во 2-м этапе приняли участие 10 пациентов, ранее участвовавших в 1-м этапе (2 мужчины и 8 женщин) с интермиттирующей (4 пациента) и легкой персистирующей (6 пациентов) БА в возрасте от 22 до 60 лет, средний возраст составил $42,9 \pm 10,8$ лет (табл. 1). Исследование было открытым. Схема 2-го этапа заключалась в проведении бронхоконстрикторного теста с метахолином исходно и через 4 нед. ежедневных ингаляций тровентола в суточной дозе 160 мкг (по 2 ингаляционные дозы 2 раза в сутки). Никто из пациентов не использовал ингаляционных кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения астмы в течение всего периода исследования. Разрешалось применение β_2 -агонистов короткого действия (сальбутамол) по потребности. За 12 ч до повторного теста с метахолином отменялись все препараты, в т. ч. и тровентол.

Таблица 1
Антропометрическая характеристика участников исследования

Показатель	Группы		
	Тровентола (n = 10)	Плацебо (n = 10)	Длительного лечения (n = 10)
Пол (м / ж)	3 / 7	1 / 9	2 / 8
БА (интермиттирующая / легкая персистирующая)	6 / 4	4 / 6	4 / 6
Возраст, лет	$39,9 \pm 11,1$	$48,6 \pm 9,8$	$42,9 \pm 10,8$
Рост, см	$170,6 \pm 9,8$	$165,1 \pm 10,5$	$170,3 \pm 9,2$
Вес, кг	$75,6 \pm 18,8$	$70,8 \pm 12,9$	$75,2 \pm 14,5$

Клиническое исследование включало в себя оценку выраженности респираторных симптомов (кашель, одышка) и потребности в β_2 -агонистах короткого действия, физикальных данных, частоты сердечных сокращений, артериального давления.

Одышка и кашель оценивались пациентами по шкале Борга исходно и через 4 нед. лечения тровентолом.

Исследование ФВД проводилось путем анализа кривой поток—объем, показателей спирометрии с использованием кардиореспираторной системы *Auto-box O₂ 6200* и программного обеспечения фирмы "SensorMedics", США. Полученные результаты сопоставляли с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества стали и угла [11]. Анализ спирометрии проводили по следующим показателям: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁, форсированные экспираторные потоки на различных уровнях ФЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅). После исходного исследования ФВД определяли степень гиперреактивности дыхательных путей в бронхопровокационном тесте с метахолином и рассчитывали базовую провокационную концентрацию метахолина, вызывающую падение ОФВ₁ на 20 % (ПК₂₀). Кроме того, вычисляли площадь под кривой доза—эффект (*area under curve* — AUC) (рисунок).

Бронхоконстрикторный тест с метахолином проводили по стандартной методике методом непрерывного нормального дыхания [11]. Использовали стандартный ряд концентраций метахолина от 0,03 мг / мл с последующим увеличением до 8,0 мг / мл. В качестве растворителя использовали физиологический раствор.

Антихолинергическое действие препарата оценивали по результатам ингаляционного бронхопровокационного теста с метахолином.

Статистика

Статистический анализ результатов проводился с помощью компьютерной статистической программы *Statistica 6.0*. Рассчитывали среднюю величину (*M*) и стандартное отклонение (*SD*), медиану и интерквартильный разброс. При сравнении групп больных использовали *t*-критерий Стьюдента для парных и непарных выборок и критерий Вилкоксона. Статистически достоверным считали $p < 0,05$.

Результаты

1-й этап

Исходно у 10 пациентов регистрировалась бронхиальная обструкция легкой и средней тяжести (ОФВ₁ / ФЖЕЛ — от 57 до 73 %), у остальных 10 человек бронхиальная проходимость не была нарушена (ОФВ₁ / ФЖЕЛ > 75 %). Группа, получившая в остром тесте тровентол, и группа плацебо не имели существенных различий по возрасту, росту, весу и показателям бронхиальной проводимости (табл. 2).

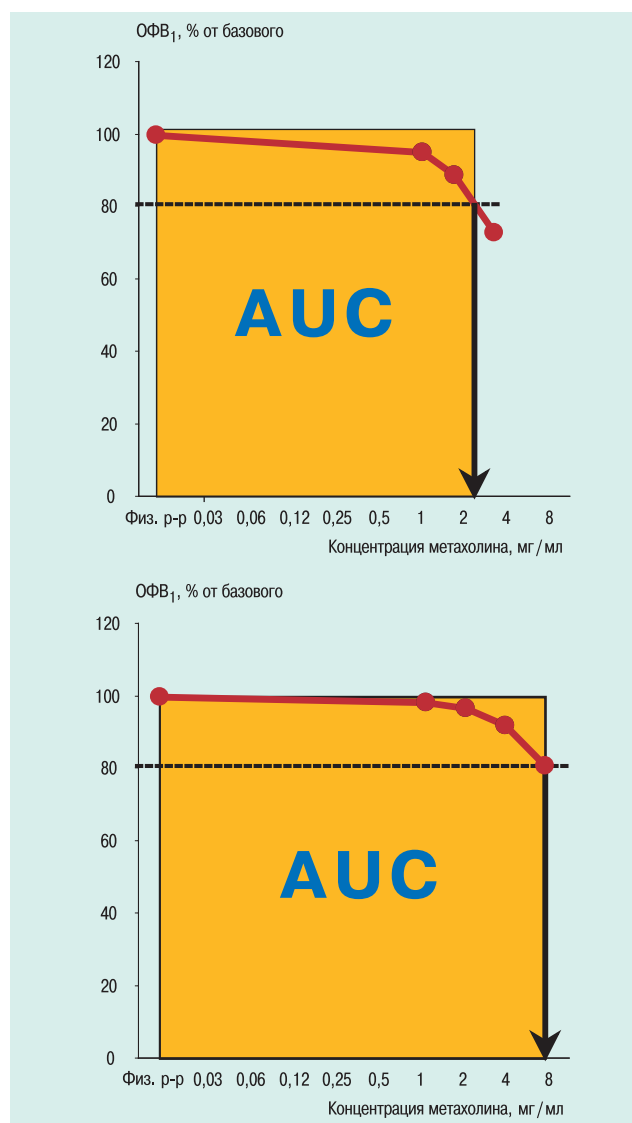


Рис. Площадь под кривой доза—эффект: а) исходно; б) через 1 ч после однократной ингаляции 80 мкг тровентола

У всех пациентов исходно выявлена положительная реакция на метахолин (ПК₂₀ — от 0,5 до 8 мг / мл).

После однократной ингаляции 80 мкг тровентола у всех пациентов достоверно улучшились показатели бронхиальной проходимости, снизилась чувствительность дыхательных путей к метахолину, о чем свидетельствует увеличение ПК₂₀, при этом у 6 пациентов, получивших тровентол, при ингаляции метахолина в максимальной концентрации 8 мг / мл снижение ОФВ₁ не превышало 20 %, поэтому ПК₂₀ в таких случаях не рассчитывалась, а антихолинергическое действие препарата оценивали по площади под кривой доза—эффект. В группе плацебо параметры бронхиальной проводимости и ПК₂₀ практически не изменились, реакция на метахолин в максимальной концентрации 8 мг / мл не была выявлена только у 2 больных (табл. 2).

Показательно увеличение площади под кривой доза—эффект в этих группах: в группе тровентола прирост площади составил $70,5 \pm 36,4$, а в группе плацебо — только $2,3 \pm 32,5$ ($p < 0,01$).

Таблица 2

Показатели ФВД у пациентов исходно и в остром тесте ($M \pm SD$)

Показатель	Группа тровентола (n = 10)		Группа плацебо (n = 10)	
	Исходно	После ингаляции 80 мкг тровентола	Исходно	После ингаляции плацебо
ФЖЕЛ, л	4,2 ± 0,7	4,3 ± 0,8	3,6 ± 1,2	3,6 ± 1,3
ФЖЕЛ, % _{долж.}	109,6 ± 15,7	111,2 ± 14,6	110,0 ± 10,4	108,1 ± 14,0
ОФВ ₁ , л	3,3 ± 0,5	3,4 ± 0,6*	2,6 ± 0,9	2,6 ± 0,9
ОФВ ₁ , % _{долж.}	101,3 ± 18,2	106,3 ± 16,6**	92,3 ± 12,9	91,0 ± 15,8
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	78,2 ± 6,1	82,5 ± 5,7**	71,4 ± 7,8	71,9 ± 8,8
МОС ₂₅₋₇₅ , % _{долж.}	79,7 ± 22,6	90,9 ± 18,4**	55,1 ± 21,0	57,2 ± 25,4
ПОС, % _{долж.}	91,8 ± 16,0	96,6 ± 11,8	88,8 ± 12,4	86,5 ± 16,3
ПК ₂₀ , мг / мл	3,0 ± 2,2	3,5 ± 3,2#	1,8 ± 1,7	1,9 ± 2,2##
AUC, % мг / мл	173,5 ± 57,3	244,0 ± 38,2**	171,4 ± 45,0	173,8 ± 59,7
ΔAUC, % мг / мл	70,5 ± 36,4**		2,3 ± 32,5	

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; # — ПК₂₀ превысила 8 мг / мл у 6 человек; ## — ПК₂₀ превысила 8 мг / мл у 2 человек; ΔAUC — изменение AUC на фоне лечения.

Таким образом, проведенное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показало, что тровентол в виде новой бесфреоновой аэрозольной лекарственной формы (Трувент®) оказывает отчетливое бронхорасширяющее и антихолинергическое действие у пациентов с интермиттирующей и легкой персистирующей БА в стадии ремиссии, достоверно отличающееся от действия плацебо.

2-й этап

Исходно пациенты определили свою одышку в среднем в 2 балла (интерквартильный разброс — 2–3) и кашель в среднем в 2,5 балла (интерквартильный разброс — 2–3) по шкале Борга. На фоне ежедневных ингаляций тровентола в суточной дозе 160 мкг в течение 4 нед. выраженность одышки снизилась в среднем по группе до 1 балла (интерквартильный разброс — 0,5–2), $p < 0,05$, кашля — до 1 балла (интерквартильный разброс — 0–2), $p < 0,05$. У всех пациентов стала легче откашливаться мокрота, потребность в β_2 -агонистах короткого действия у 6 человек уменьшилась, у 4 — исчезла полностью.

При спирометрии исходно у 2 пациентов из группы, получавших длительное лечение Трувентом, регистрировалась бронхиальная обструкция легкой

степени (ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 66 и 69 %), у остальных пациентов бронхиальная проходимость была нормальной. Спустя 4 нед. лечения показатели бронхиальной проходимости не претерпели достоверных изменений, но площадь под кривой доза—эффект значительно возросла (с $163,9 \pm 63,8$ до $209,8 \pm 43,3$; $p < 0,05$). У 2 больных через 4 нед. регулярного приема препарата ПК₂₀ превысила 8 мг / мл (табл. 3), ΔAUC составила $45,9 \pm 47,4$ % мг / мл.

Все пациенты хорошо переносили лечение, побочных эффектов не наблюдалось, лишь 1 пациент отмечал неприятный вкус препарата, что не мешало использовать его в течение всего периода наблюдения.

Таким образом, длительное применение тровентола (4 нед.) в суточной дозе 160 мкг сопровождалось статистически достоверным увеличением площади под кривой доза—эффект, улучшением самочувствия пациентов, снижением выраженности одышки и кашля и потребности в β_2 -агонистах короткого действия на фоне отсутствия достоверной динамики показателей бронхиальной проходимости. В рамках исследования не зарегистрировано побочных эффектов препарата.

Выводы

1. Тровентол в новой лекарственной форме (бесфреоновый дозированный аэрозоль для ингаляций) в дозе 80 мкг в остром тесте вызывает достоверное улучшение показателей бронхиальной проходимости, снижает чувствительность дыхательных путей к метахолину у пациентов с интермиттирующей и легкой персистирующей БА в стадии ремиссии.
2. Применение тровентола в дозе 160 мкг в течение 4 нед. в виде монотерапии сопровождалось улучшением состояния пациентов, уменьшением выраженности кашля и одышки при физической нагрузке, облегчением отхождения мокроты, снижением потребности в β_2 -агонистах короткого действия.

Таблица 3
Динамика функциональных показателей внешнего дыхания на фоне 4-недельного приема Трувента

Показатель	Исходно	Через 4 нед. приема Трувента 160 мкг / сут
ФЖЕЛ, л	4,0 ± 0,8	4,1 ± 0,8
ФЖЕЛ, % _{долж.}	110,3 ± 14,1	108,7 ± 7,2
ОФВ ₁ , л	3,1 ± 0,6	3,1 ± 0,7
ОФВ ₁ , % _{долж.}	98,6 ± 17,5	97,2 ± 9,3
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	76,2 ± 6,9	76,3 ± 6,3
МОС ₂₅₋₇₅ , % _{долж.}	73,9 ± 23,0	72,0 ± 20,9
ПОС, % _{долж.}	91,0 ± 14,8	92,7 ± 11,2
ПК ₂₀ , мг / мл	2,8 ± 2,0	2,5 ± 1,4#
AUC, % мг / мл	163,9 ± 63,8	209,8 ± 43,3*

Примечание: * — $p < 0,05$; # — ПК₂₀ превысила 8 мг / мл у 2 человек.

3. В рамках проведенного исследования не зарегистрировано побочных эффектов, связанных с применением тровентола.

Литература

1. Чучалин А.Г., Шварц Г.Я., Машковский М.Д. Использование холиноблокирующих препаратов в фармакотерапии бронхоспастического синдрома. В кн. Новые лекарственные препараты. Сборник науч. трудов ВНИХФИ. М.; 1991. 5–12.
2. Чучалин А.Г., Шварц Г.Я. Тровентол в профилактике и лечении хронических обструктивных болезней легких. М.: РЦ "Фармединфо"; 2003.
3. Barnes P.J., Builst A.S. The role of anticholinergics in COPD and chronic asthma. London: Gardner Caldwell Publication; 1997.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Национальный институты здоровья США, Национальный институт сердца, легких и крови; 2002.
5. Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких: Доклад рабочей группы Национального института сердца, легких и крови и Всемирной организации здравоохранения; 2002.
6. Chung K.F., O'Byrne P.M. Pharmacological agents used to treat asthma. Eur. Respir. Monogr. 2003; 8 (23): 339–375.
7. Шварц Г.Я., Машковский М.Д. Фармакологические свойства нового оригинального бронхорасширяющего препарата тровентол. В кн.: Новые лекарственные препараты: Сборник науч. трудов ВНИХФИ. М.; 1991. 12–22.
8. Ягмуров Б.Х. Изменение свободнорадикального статуса и степени бронхиальной обструкции больных при монотерапии тровентолом. Пульмонология 1996; 4: 57–59.
9. Ягмуров Б.Х., Тимофеев А.А., Соодаева С.К., Чучалин А.Г. Развитие свободнорадикальных процессов при экспериментальном бронхоспазме. Влияние бронхорасширяющего препарата тровентола. Бюл. exper. биол. 1994; 6: 619–621.
10. Montreal protocol on substances that deplete the ozone layer. (Sept. 16, 1987. ILM 1541). Montreal; 1987.
11. Стандартизация тестов исследований легочной функции. Пульмонология 1993; Прил.

Поступила 18.03.05
© Коллектив авторов, 2005
УДК 616.248-085.234

Е.В.Сухова, В.М.Сухов, А.В.Корнев

Социальные последствия туберкулеза легких

Самарский военно-медицинский институт (СВМИ)

E.V.Sukhova, V.M.Sukhov, A.V.Kornev

Social sequences of lung tuberculosis

Summary

A problem of social sequences of lung tuberculosis has not been reflected in the literature. This study was aimed to investigate social sequences of tuberculosis. We examined a continuous sample of 100 patients with lung tuberculosis (LT) while being treated in a hospital, of them 62 males and 38 females aged 22 to 56 yrs. Fifty patients had infiltrative LT, and other 50 ones had fibrocavitating LT. The diagnosis was reached based on typical clinical, radiological, laboratory, and functional investigations. A special questionnaire was developed to study social sequences of LT. Results showed social isolation is typical for both the newly diagnosed LT patients and chronic LT. The fibrocavitating LT patients experienced negative attitude of relatives and community, worsening working conditions and narrowing fields of interest. The infiltrative LT patients were characterized by changes in marital status and disorders of living plans. Therefore, all LT patients experience social sequences of the disease.

Резюме

Вопрос о социальных последствиях туберкулеза легких (ТЛ) для больного человека в литературе не отражен. Целью проведенного исследования явилось изучение социальных последствий туберкулеза. Было проведено обследование 100 больных ТЛ (62 мужчины и 38 женщин) в возрасте от 22 до 56 лет, проходивших курс стационарного лечения. Пациенты были взяты методом сплошной выборки. 50 человек страдали инфильтративным и 50 — фиброзно-кавернозным ТЛ. Диагноз ТЛ был поставлен на основании общепринятых клинических, рентгенологических, лабораторных и функциональных исследований. Для изучения социальных последствий ТЛ была разработана специальная анкета (рационализаторское предложение № 511 СВМИ). Результаты показали, что социальная изоляция вследствие заболевания характерна как для больных с впервые диагностированным, так и с хроническим ТЛ. Ухудшение отношения окружающих и родственников, условий труда, сужение круга интересов более характерны для больных фиброзно-кавернозным ТЛ. Изменение семейного положения, нарушение жизненных планов из-за болезни более характерны для больных с инфильтративным ТЛ. Таким образом, социальные последствия болезни имеются у всех больных ТЛ.

Болезнь является стрессогенным фактором. Она сопровождается целой гаммой эмоций, меняет жизненные планы, перспективу на будущее, изменяет мотивацию, т. е. имеет помимо медицинских также психологические и социальные аспекты. По данным литературы [1–7], известно, что туберкулез легких (ТЛ) сопровождается развитием у больного субдепрессивного состояния, нарушениями в эмоциональной и волевой сферах. Некоторыми авторами [8–12] были разработаны клиничко-социальные характеристики больных ТЛ. Однако социальные последствия ТЛ целенаправленно не изучались.

Целью проведенного исследования явилось изучение социальных последствий ТЛ.

Объект и методы исследования

Были обследованы 100 больных ТЛ (62 мужчины и 38 женщин) в возрасте от 22 до 56 лет, проходивших курс стационарного лечения в Самарской горбольнице № 5 в августе–октябре 2004 г. Пациенты были взяты методом сплошной выборки. Все они были жителями Самарской обл., 50 человек (30 мужчин и 20 женщин) страдали инфильтративным и 50 — фиброзно-кавернозным ТЛ (32 и 18 соответственно). Длительность заболевания составляла 2–5 лет. Диагноз ТЛ был поставлен на основании общепринятых

клинических, рентгенологических, лабораторных и функциональных исследований.

Для изучения социальных последствий ТЛ была разработана анкета из 23 утверждений, с которыми респондент должен был согласиться, либо нет (рационализаторское предложение № 511 СВМИ). Известно, что методики анкетирования, в которых испытуемый отвечает на вопросы самостоятельно, более полно отражают изучаемые показатели, чем те, в которых результаты получены при помощи интервьюера [13–15]. Каждый анкетированный был извещен о том, что обследование анонимное, что анализируются только его ответы, а фамилия нигде не будет фигурировать, и дал письменное согласие участвовать в исследовании. При желании пациент мог детализировать свой ответ, уточнить некоторые важные, с его точки зрения, подробности. Так, некоторые респонденты указывали, что материальная помощь, в которой они нуждаются, нужна для приобретения медикаментозных препаратов или дополнительного питания. Анкета позволяет выявить социальные последствия болезни с точки зрения самого больного человека. Так, анкета изучает следующие параметры: отношение окружающих, родственников к больному после заболевания; изменение социального, финансового и семейного положения, круга интересов и общения, образа жизни, жизненных планов, перспективы на буду-

щее, условий труда; потребность больного в эмоциональной и материальной поддержке. Результаты анкетирования позволяют изучить социальные последствия заболевания ТЛ. У 30 % пациентов через месяц было проведено повторное анкетирование. Расхождений результатов не было.

Результаты

Результаты проведенного исследования были статистически обработаны общепризнанными методиками. На каждое утверждение были как положительные, так и отрицательные ответы, которые суммировались и анализировались. Положительные ответы респондентов на утверждения анкеты (табл. 1) позволяют определить социальные последствия ТЛ для больного человека.

Результаты, представленные в табл. 1, свидетельствуют о том, что из-за заболевания ТЛ отношение окружающих к больным ухудшилось, и это привело к ограничению их контактов. У части больных ТЛ послужил причиной изменения семейного положения — распада семьи. После заболевания положение больного человека в обществе ухудшилось, так же как материальное положение, условия труда; изменился образ жизни, сузился круг интересов. Кроме того, болезнь нарушила жизненные планы пациентов. Практически все обследованные показали, что нуждаются в финансовой поддержке.

Использование непараметрического метода статистической обработки — критерия χ^2 , позволило выявить различия в социальных последствиях ТЛ у больных с впервые диагностированным и хроническим процессом (табл. 2).

Результаты табл. 2 свидетельствуют о том, что социальные последствия ТЛ отличаются у больных инфильтративным и фиброзно-кавернозным ТЛ.

Таблица 1
Социальные последствия ТЛ

Перечень последствий заболевания	Положительные ответы больных ТЛ, %	
	инфильтративным	фиброзно-кавернозным
Ухудшение:		
отношения окружающих	32	68
отношения родных	—	40
положения в обществе	48	48
финансового положения	64	60
условий труда	70	82
Улучшение отношения родных	16	—
Потребность в моральной поддержке близких	68	72
Изменение:		
семейного положения	8	24
образа жизни	68	84
Ограничение контактов	44	60
Сужение круга интересов	40	68
Нарушение жизненных планов	80	100
Необходимость материальной поддержки	80	80

Таблица 2
Характеристики, различия по которым достоверны у больных инфильтративным и фиброзно-кавернозным ТЛ

Параметры	Число утвердительно ответивших больных ТЛ	
	инфильтративным, n = 50	фиброзно-кавернозным, n = 50
Ухудшение:		
отношения окружающих	16 ($\chi^2 = 30,1$)	34
условий труда	35 ($\chi^2 = 8,8$)	41
Изменение:		
отношения родственников	8 ($\chi^2 = 10,2$)	20
семейного положения	4 ($\chi^2 = 4,8$)	12
Сужение круга интересов	20 ($\chi^2 = 7,9$)	34
Нарушение жизненных планов из-за болезни	35 ($\chi^2 = 10,1$)	50

Ухудшение отношения окружающих к себе, изменение отношения со стороны родственников, ухудшение условий труда в большей степени касаются больных фиброзно-кавернозным ТЛ. Семейное положение достоверно чаще меняется у больных с впервые выявленным ТЛ. Сужение круга интересов более характерно для больных-хроников. Нарушение из-за болезни жизненных планов более характерно для больных с инфильтративным ТЛ. Таким образом, заболевание ТЛ не обошлось без социальных последствий для больных ни инфильтративным, ни фиброзно-кавернозным ТЛ. Социальные последствия различаются у больных с впервые диагностированным и хроническим туберкулезным процессом. Представленная выборка больных была достаточно репрезентативной. Пациенты были взяты методом сплошной выборки. Методы статистической обработки адекватны цели исследования. Поэтому полученные выводы являются достоверными.

Обсуждение результатов

Анализ результатов проведенного исследования показал, что отношение окружающих стало хуже как к больным инфильтративным, так и фиброзно-кавернозным ТЛ. Однако ухудшение отношения окружающих коснулось большего числа больных хроническим ТЛ по сравнению с впервые диагностированным. На наш взгляд, ухудшение отношения окружающих объясняется страхом заражения. Больные ТЛ не афишируют свое заболевание, скрывают его. Как только окружающие узнают о ТЛ, отношение к больному меняется в худшую сторону. С длительностью заболевания увеличивается число людей, информированных о диагнозе, и соответственно число лиц, негативно относящихся к больному ТЛ.

Ограничение социальных контактов коснулось как больных инфильтративным, так и фиброзно-кавернозным ТЛ. В данном случае длительность заболевания не имеет значения, ТЛ приводит всех больных к социальной изоляции. А, как известно, социальная изоляция приводит к социальной фо-

бии, меняет характер взаимодействия с окружающими, мотивацию, поведение [13–15].

ТЛ привел к изменению отношения родственников и близких, и если к небольшой части больных с впервые выявленным ТЛ родные начали проявлять повышенное внимание и заботу, то больные с хроническим ТЛ отметили только ухудшение отношения к себе. Больной-хроник становится обузой для родственников, и сам осознает это. К отрицательным эмоциям, вызванным самой болезнью, добавляются переживания, связанные с негативным отношением родственников. А между тем, более половины всех больных ТЛ, независимо от длительности процесса, испытывают потребность в моральной помощи: больным людям необходима эмоциональная поддержка со стороны близких людей, понимание, ободрение.

Однако ухудшение отношения со стороны родственников является не самым страшным последствием ТЛ. Больных ТЛ могут бросить супруги. Полученные данные свидетельствуют о том, что длительность заболевания при этом не имеет значения. Число разводов, которые сами больные связывают с болезнью, выше среди пациентов-хроников, однако это различие статистически недостоверно. Возможность быть брошенным из-за болезни актуальна для всех больных ТЛ.

Результатом болезни явилось также ухудшение условий труда. Некоторые респонденты по собственному желанию уточняли в анкете условия своего труда и характер его изменения. Они работали в частных фирмах без оформления официальной документации или имели сезонные, нестабильные заработки. Это касалось как больных инфильтративным, так и фиброзно-кавернозным ТЛ. То есть больные-хроники, получая пенсию, все равно старались найти возможность дополнительного заработка. Как только на работе узнавали о ТЛ, больной человек лишался рабочего места. Анкетированные больные показали, что имели лишь временную неквалифицированную работу или трудились сезонно. Поэтому больные-хроники, даже имея пенсию по инвалидности, также считают, что в результате болезни их условия труда ухудшились. Уточнение по данному пункту считали нужным сделать не все обследованные, поэтому не представляется возможным реально подсчитать число лиц, работавших без трудовых книжек на временной работе. Полученные результаты позволяют определить число больных ТЛ, которые показали, что после заболевания условия их труда стали хуже. Интересен тот факт, что ухудшение условий труда отметило большее число лиц с хроническим ТЛ, различие по данному пункту по больным с впервые выявленным процессом достоверно.

Ухудшение материального положения отметили чуть более половины всех обследованных больных, различие по данному пункту недостоверно. Практически все респонденты показали, что нуждаются в материальной помощи. По уточнениям, которые сделала часть анкетированных, можно понять, что

деньги необходимы для приобретения препаратов, дополнительного питания, а также транспортных расходов — поездки в диспансер и больницу.

Половина обследованных больных с впервые диагностированным и хроническим ТЛ считают, что в результате заболевания их положение в обществе ухудшилось. Характеристиками социального статуса, в числе прочих, являются также отношение окружающих и материальное положение. Ответы респондентов на вышеуказанные утверждения согласуются между собой и позволяют сделать заключение о том, что анкетированные отвечали искренне и полученные результаты вполне достоверны.

Результатом заболевания ТЛ явилось изменение круга интересов у больных в сторону сужения. Это показали более половины больных инфильтративным ТЛ и практически все фиброзно-кавернозным. Различие по данному пункту статистически достоверно, поэтому можно сделать заключение о том, что у больных хроническим ТЛ заболевание приводит к сужению круга интересов.

Болезнь изменила образ жизни больных как с впервые диагностированным ТЛ, так и с хроническим процессом. Различие по данному пункту недостоверно, поэтому можно сделать заключение о том, что ТЛ меняет образ жизни больного человека независимо от длительности течения процесса.

Заболевание ТЛ привело также к нарушению жизненных планов больных. Жизненные планы в большей степени нарушились у лиц, страдающих фиброзно-кавернозным ТЛ, чем инфильтративным. Различие по данному пункту статистически достоверно и позволяет сделать заключение, что длительность заболевания влияет на жизненные планы больного.

Выводы

1. Социальная изоляция в результате заболевания характерна как для больных с впервые диагностированным, так и с хроническим ТЛ.
2. Ухудшение отношения окружающих и родственников, а также условий труда, сужение круга интересов более характерны для больных фиброзно-кавернозным ТЛ.
3. Изменение семейного положения, нарушение из-за болезни жизненных планов более характерны для больных инфильтративным ТЛ.
4. Социальные последствия выявлены у всех больных ТЛ.

Литература

1. Виноградов М.В., Черкашина И.И., Перельман М.И. Психическое состояние больных с ограниченными формами туберкулеза легких. Пробл. туб. 1991; 10: 41–43.
2. Долгих Н.О., Кубасов В.А., Ханин А.Л. Коррекция стрессовых реакций у впервые выявленных больных туберкулезом. В кн.: Сборник резюме 8-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М., 1998. ЛП. 7.

3. Исаева Н.Ю. Эмоционально-личностные проблемы у подростков, больных туберкулезом. В кн.: Сборник резюме 8-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1998. LIII.13.
4. Панкратова Л.Э., Худзик Л.Б., Шульгина З.Л. и др. Психическое состояние впервые выявленных больных туберкулезом легких и его влияние на течение заболевания. В кн. Сборник резюме 6-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Новосибирск; 1996. 502.
5. Панкратова Л.Э. Нарушение психической деятельности впервые выявленных больных туберкулезом легких и факторы, способствующие их возникновению. В кн. Сборник резюме III / XII / Съезд Научно-медицинской ассоциации фтизиатров. Екатеринбург; 1997. 233.
6. Толстых А.С. О некоторых психологических особенностях больных туберкулезом. Пробл. туб. 1190; 8: 69–70.
7. Худзик Л.Б. Психологические и нравственные аспекты подготовки врача во фтизиопульмонологической клинике медицинского университета. Пробл. туб. 1997; 2: 588–589.
8. Закопайло Г.Г. О влиянии социальных факторов на заболеваемость туберкулезом. В кн. Сборник резюме 5-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1995. 1758.
9. Козленко Л.С., Козленко С.Л., Скитева М.А., Лунатова И.Р. Алкогольная болезнь у больных туберкулезом. В кн. Сборник резюме 8-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1998. LIII.17.
10. Корецкая Н.М., Москаленко А.В. Клинико-социальные характеристики больных инфильтративным туберкулезом легких. Пробл. туб. 1997; 5: 15–16.
11. Урсов И.Г., Леонов О.Г. Социальное лицо и медицинская характеристика впервые регистрируемого больного туберкулезом органов дыхания. Пробл. туб. 1190; 5: 14–18.
12. Худушина Т.Л., Маслакова М.Г., Богош А.Л., Федулова Г.В. Тенденции в клинико-социальной характеристике вновь выявленных больных туберкулезом легких. В кн. Сборник резюме: II /XI/ Съезд Научно-медицинской ассоциации фтизиатров. Саратов; 1994. 43.
13. Мясищев В.Н. Социальная психология и психология отношений. В кн.: Проблемы общественной психологии. М.; 1965. 277.
14. Годфруа Ж. Что такое психология? Пер. с фр. М.: Мир; 1992; т. 1.
15. Короленко Ц.П., Дмитриева Н.В. Социодинамическая психиатрия. М.: Академический проект; Екатеринбург: Деловая книга; 2000.

Поступила 07.02.05
© Коллектив авторов, 2005
УДК 616.24-002.5-058

А.А.Гусейнов, З.Р.Айсанов, А.Г.Чучалин

Акустический анализ дыхательных звуков: состояние вопроса

Дагестанская государственная медицинская академия; ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава

A.A. Guseinov, Z.R. Aisanov, A.G. Chuchalin

Acoustic analysis of respiratory sounds: state of art

Физиологические основы образования воздушных потоков в дыхательных путях

Дыхательные пути (ДП) как система дихотомически ветвящихся трубок представляет собой довольно сложный путь для движения газа к газообменным зонам и обратно. Хотя диаметр каждой дочерней ветви меньше диаметра родительской, от которой она берет начало, общая площадь поперечного сечения каждой последующей генерации ДП возрастает из-за значительного увеличения общего количества ДП. Поскольку общая площадь поперечного сечения ДП возрастает в каждой последующей генерации, линейная скорость потока фактически снижается. В итоге, на уровне бронхиол движение газа происходит преимущественно за счет диффузии, а не конвекции, т. е. поступательного движения воздуха [1–3].

Чтобы обеспечить поток газов в дыхательной системе, должна быть затрачена определенная работа. За ее выполнение ответственны дыхательные мышцы. Легкие и грудная клетка обладают механическими свойствами, определяющими объемы перемещающихся газов и достигаемые при этом линейные скорости потока. Свойства ДП, паренхимы легких и грудной стенки определяют сопротивление потоку воздуха. Сопротивление потоку при вдохе и выдохе играет первостепенную роль в определении уровня вентилиции и ее паттерна. Эластические и резистивные свойства дыхательной системы образуют вместе т. н. импеданс. Вентиляция легких неравномерна даже у здоровых людей. В основе этой неравномерности лежит взаимодействие различных механических сил, действующих в дыхательной системе.

В отличие от вдоха выдох в нормальных условиях в состоянии покоя происходит пассивно. Эластическая отдача легких и грудной стенки обеспечивает возникновение градиента давления, достаточного для возникновения экспираторного потока. При обструкции ДП выдох становится активным процессом, требующим работы экспираторных мышц, включая внутренние межреберные и брюшные. Дополнительными мышцами выдоха являются мышцы голосовой щели и диафрагмы. Причем первые из них сужают голосовую щель, обеспечивая снижение скорости экспираторного потока. Сокращение диафрагмы в начале выдоха приводит в дальнейшем к его торможению. Это тормозящее действие, наблюдаемое во время спокой-

ного дыхания, противостоит экспираторному эффекту давления статической эластической отдачи, генерированному во время предыдущего вдоха.

Типы воздушных потоков

Механизм возникновения звука существенно зависит от типа воздушного потока, возникающего при его движении по бронхам [4, 5]. Поток через систему ДП может относиться к одному из 3 типов потоков: ламинарному, турбулентному и переходному.

Ламинарный поток характеризуется слоями движущегося потока воздуха, параллельными как друг другу, так и стенкам ДП. Ламинарный поток преобладает при низких скоростях и описывается законом Пуазейля:

$$V = P\pi r^4 / 8\eta l, \text{ где}$$

V — объемная скорость потока, P — давление, r — радиус трубки, η — вязкость газа, l — длина трубки. Из уравнения следует, что объемная скорость потока прямо зависит от r^4 . Уменьшение r трубки наполовину снижает скорость потока в 16 раз.

Турбулентный поток — более хаотичное движение газа вдоль трубки и преобладает при высоких объемных скоростях потока. Будет ли поток через систему ДП турбулентным или ламинарным определяется т. н. числом Рейнольдса (Re) — безразмерной величиной, связывающей среднюю скорость потока (V), плотность (d) и вязкость (η) газа, а также r воздухоносной трубки:

$$Re = 2rVd / \eta.$$

При $Re > 2\,000$ — поток турбулентный, при $Re < 2\,000$ — ламинарный.

Переходный поток характеризуется завихрениями, возникающими в месте бифуркации ДП. В условиях дихотомического разветвления трахеобронхального дерева переходный поток является важным паттерном потока воздуха в легких.

Сопротивление ДП

Сопротивление ДП распределяется в дыхательной системе неравномерно. У взрослого, спокойно дышащего человека при дыхании через рот на глотку и

гортань приходится около 25 % общего сопротивления, во время физической нагрузки эта величина может увеличиваться до 50 %. На долю внутригрудных крупных ДП (трахеи, долевых и сегментарных бронхов) приходится 80 % остающегося сопротивления, остальные 20 % падают на мелкие ДП. Нормальное сопротивление ДП у взрослых при функциональной остаточной емкости (ФОЕ, или FRC) составляет примерно 15 см вод. ст. / л / с. При патологии легких несколько механизмов вызывают увеличение сопротивления ДП. Например, сокращение гладкой мускулатуры бронхов приводит к сужению ДП и увеличению сопротивления ДП при бронхиальной астме (БА) [6]. Отек бронхиальной стенки и чрезмерная секреция слизи увеличивают сопротивление ДП у больных хроническим бронхитом. При эмфиземе утрата тканями эластичности и снижение растягивающего действия легочной паренхимы на ДП уменьшают их просвет и увеличивают сопротивление ДП. Важно то, что величины многих физических факторов, определяющих сопротивление ДП и объемную скорость воздушного потока, различны в инспираторную и экспираторную фазы дыхательного цикла. Более того, ограничение максимальных скоростей экспираторного потока наблюдается даже в здоровых легких [7, 8].

Когда дыхательные мышцы развивают силу, приводящую в движение легкие и грудную стенку, выполняется определенная работа. Работа дыхания возрастает при сниженной растяжимости легких, как при фиброзе, или при росте сопротивления ДП, как при БА. Работа дыхания является отвлеченным понятием, имеющим важное клиническое значение [1].

Аускультация в диагностике заболеваний легких: проблемы и перспективы

Возникающие в легких обструктивные изменения могут сопровождаться изменчивыми звуками [8–10]. Звуки, возникающие при движении воздуха в легких человека, характеризуются ослаблением или усилением, возникают дополнительные звуки, аномальные шумы (например, хрипы). С давних времен легочные звуки являлись ценными индикаторами здоровья и болезни. Со времен *Лазинька*, предложившего использовать дыхательные шумы в диагностике заболеваний легких более полутора веков назад, основным инструментом для их оценки является стетоскоп (фонендоскоп). *Forgacs* [11] характеризовал звуки легких как "звуки мокрой губки". Английские исследователи (Королевский ливерпульский детский госпиталь) категорически заявляют, что стетоскоп — ненадежное средство для оценки респираторных звуков у подростков, и не может быть использован в качестве "золотого стандарта" [12]. По мнению голландских специалистов [13], диагностическое значение "хрипов" (*wheezes*) недостаточно изучено. Они часто слышны только в течение короткого времени, делая традиционную диагностику (стетоскопом) ма-

лоэффективной, что ограничивает значение клинической диагностики. Она, в сущности, является субъективной клинической оценкой с неизвестной вариабельностью, которая зависит от усилий пациента [9]. Более того, аускультация давала только качественную информацию о дыхательных звуках.

Растущий интерес к акустике дыхания доказывают передовые статьи в пульмонологических и физиологических журналах последних двух 10-летий [14]. Международные исследования финансируются Европейской комиссией по стандартизации компьютерного анализа дыхательных звуков (*CORSA project, Contract No.BMH1-CT94-0928/DG12SSMA*) [15]. Очевидно, что компьютерные технологии обеспечили новое понимание механизмов акустики.

Раннее выявление обструкции ДП находится в прямой зависимости от подготовки врачей и возможности провести исследование функции внешнего дыхания. Очень показательное исследование было проведено в США в 1988 г., где изучались термины, используемые врачами при описании легочных звуков [16]. Участникам ежегодной конференции грудной медицины (223 пульмонолога и 54 врачам других специальностей) было предложено охарактеризовать записи легочных звуков. Для описания одних и тех же звуков использовались различные термины (*crackles, rales, wheeze, stridor, rhonchi*). В связи с малым количеством совпадений был сделан неутешительный вывод о том, что терминология, используемая врачами для описания легочных звуков, нестандартизована. Например, *N. Meslier* дает такое определение одному из наиболее применяемых терминов: "*wheezes* — это продолжительные наружные звуки легких, которые могут быть услышаны у пациентов с выраженными заболеваниями, включая астму и ХОБЛ" [17]. Трудно назвать это определение удачным. Внедрение электроники и компьютерных технологий открывает новые возможности в изучении акустики дыхательных звуков, их обработке, архивировании и стандартизации [15, 18, 19]. Сложность дыхательной системы затрудняет формирование всесторонней модели грудной клетки и легочной акустики, но в последнее 10-летие делаются большие шаги в понимании легочных звуков [20]. Появление мощных и компактных компьютеров сделало возможным цифровой анализ дыхательных звуков. Делаются попытки интеграции компьютерного анализа дыхательных шумов со спирометрическими исследованиями [18].

Соединение легочной акустики с традиционными измерениями, например, воздушного потока и объемов и использование цифровых технологий для извлечения информации по "усредненным" звукам в стандартных условиях является большим шагом в изучении легочных звуков. Исследователи предсказывают возможность определения уровня обструкции верхних дыхательных путей, мониторинга региональной вентиляции с поверхности грудной клетки с одновременной регистрацией и исследованием

звуков с различных участков, объективного контроля эффективности проводимой терапии. Политопная запись дыхательных звуков и ретрансляция их могут быть полезны в критических случаях, например, при мониторинговании региональной вентиляции у интубированных пациентов [15]. А предполагаемая возможность использования анализа легочных звуков у детей в настоящее время активно реализуется [21, 22], в т. ч. и в нашей стране. По мнению *Rietveld et al.* [13], диагностическое значение хрипов при детской астме не изучено систематически, и альтернативных методов не так много, особенно для детей раннего возраста. Выявлено, что бронхофонография (БФГ) дает возможность объективно оценить характеристику респираторных звуков у детей раннего возраста, которые не выявляются при физикальном обследовании. Доказано, что появление пиков на респирограмме (на частоте более 5 000 Гц) свидетельствует о наличии синдрома бронхиальной обструкции (СБО) у детей раннего возраста. По высоте пиков и значению локального максимума можно судить о степени выраженности СБО [23–26].

Изменения ДП, возникающие при патологических состояниях, приводят к образованию турбулентных воздушных потоков и появлению низко- и высокочастотных акустических феноменов.

Характеристика компьютерно-диагностического комплекса (КДК) "Pattern", Россия

Говоря о перспективах компьютерного акустического анализа легочных звуков, зарубежные исследователи отмечали, что должны быть решены некоторые технические аспекты, прежде чем он войдет в обычную клиническую практику. В частности, должен быть разработан надежный и недорогой датчик легочных звуков, относительно нечувствительный к посторонним шумам. Большинство методов регистрируют дыхательные шумы в диапазоне не более 1–2 кГц [27, 28]. При других методиках часто анализируется дыхательный шум на поверхности грудной клетки. При этом шум работающего сердца, различная толщина грудной стенки у различных пациентов, место выслушивания влияют на результат. При прохождении дыхательных звуков через стенку грудной клетки теряется большая часть высокочастотных компонентов, т. е. происходит своеобразная фильтрация звуков с меняющимися параметрами "фильтра" у людей различной конституции. Особенности головок микрофонов [20, 29], другие технические особенности аппаратного обеспечения затрудняют стандартизацию регистрации и анализа исследуемых сигналов [20, 30]. Обзор литературы показал, что широко применялись 2 типа преобразователей легочных звуков: электронный микрофон с парной камерой [31, 32] и контактный акселерометр [33]. Контактные акселерометры могли калиброваться и имели большую чувствительность к высокочастотным компонентам,

но они отличались дороговизной и хрупкостью, а также могли давать внутренний резонанс в диапазоне близком частотам легочных звуков [34]. Проводились измерения и сравнения звуков, получаемых с 2 и более датчиков на поверхности грудной клетки. *Leblane et al.* [35] измеряли интенсивность звука нормального дыхания в контролируемых объемах, потоках и положениях тела. Было выявлено, что увеличение интенсивности легочного звука коррелирует с региональной вентиляцией. *Ploy-Song-Sang et al.* [36] использовали 2 микрофона (латеральное передней аксиллярной линии правой половины грудной клетки с расстоянием 10 см между датчиками) и обнаружили различную интенсивность звука на датчиках при дыхании "ниже или выше закрытого объема" (*closing volume*). Они объяснили наблюдаемые различия изменениями региональной вентиляции, что подтверждалось одновременно зарегистрированными колебаниями пищевода давления. В других исследованиях [37, 38] один микрофон располагался на шее, другой — на груди, и анализировалась взаимная корреляция, чтобы определить выбор времени звука относительно трахеального участка. Делались попытки определить количество и разновидность дыхательных шумов с близкого расстояния на поверхности грудной клетки [39], выявить потенциальное влияние диафрагмы и ДП на изменения амплитуды звуков, записанных в нижних отделах грудной клетки (нижних долях легких) [36]. Увеличение давления и объема при вдохе уменьшает амплитуду звука. Это было исследовано на легких свиньи [40] и здоровых людей [41]. Ослабление звуков, передающихся через легкие, изучалось многими исследователями [35, 40–44]. Результаты исследований подтверждают пространственные различия в фазах звуков легких и их амплитуде в зависимости от легочных объемов. Подобные изменения фазы и амплитуды в пределах узких областей также присутствуют при пассивной передаче звуков. В исследованиях чилийских ученых [45] использовались одни из последних моделей микрофонов (*EMT25C*, *Siemens*, *Elema*) и приборов (пневмотахограф *Validyne*, *Northridge*, США). Хотя исследуемая группа была маленькой (17 пациентов, из которых у 7 изучались трахеальные звуки, а у 10 — легочные), полученные нормальные спектры паттернов трахеальных и легочных звуков, по мнению авторов, позволят в ближайшем будущем сравнивать нормальные паттерны с паттернами больных рестриктивными и обструктивными заболеваниями. *Gavriely et al.* [46] получили однократную запись звуков дыхания у 353 здоровых субъектов, т. е. спектральные характеристики нормальных дыхательных звуков с грудной стенки, что может быть использовано для сравнения с патологическими звуками при различных заболеваниях. *V. Gross et al.* [47] исследовали связь между нормальными звуками легких, возрастом и полом и получили противоречивые данные. Последовательность положительных и отрицательных наблюдений в пре-

делах изучаемых субъектов предполагает существенное влияние индивидуальных анатомических особенностей. Механизмы возникновения фаз и амплитуд объемозависимых звуков легких на коротких расстояниях сложны и нуждаются в дальнейшем изучении на физиологических моделях [39]. Может ли эта неинвазивная и объективная методика быть полезной в диагностике анатомической и функциональной патологии верхних дыхательных путей (например, обструктивного ночного апноэ, подглоточных стенозов) и нижних дыхательных путей и оценке региональной вентиляции, покажет ближайшее будущее [45]. Необходимы разработка автоматического распознавания и отсеечения посторонних помех, избирательная обработка основных и дополнительных дыхательных шумов [16]. Некоторые из этих проблем успешно решают российские ученые [4, 5, 48].

Анализ временных и частотных характеристик спектра дыхательных шумов, возникающих при изменении диаметра ДП, и лег в основу метода БФГ, основанного на регистрации (сканировании) респираторного цикла в целях обнаружения специфических акустических признаков изменений в дыхательных путях. Метод был разработан для использования его при диагностике легочных заболеваний [4, 5].

Параметры, оцениваемые с помощью БФГ, включают в себя:

- длительность вдоха и выдоха;
- длительность респираторного цикла;
- мгновенный спектр процесса дыхания с интеграцией в 3 частотных диапазонах (0,2–12,6; 1,2–5,0 и 5,0–12,6 кГц);
- "акустический эквивалент" работы дыхания (итоговая интегральная характеристика, представляющая собой количественную оценку энергетических затрат бронхолегочной системы на возбуждение специфического акустического феномена в течение всего респираторного цикла или отдельной его фазы), рассчитывается как площадь под кривой на БФГ во временной области, единица измерения — наноджоуль (нДж);
- мощность дыхания, рассчитывается как площадь под кривой в частотной области [48].

КДК "Паттерн" (патент РФ № 5062396, А 61 В 5 / 08) состоит из датчика и аналого-цифрового преобразователя (встраиваемой платы для персонального компьютера).

Принцип работы "Паттерна" основан на фиксации и последующей оценке амплитудно-частотных характеристик дыхательных шумов и позволяет визуализировать и объективно оценивать звуковые характеристики дыхания, часто не выявляемые при физикальном обследовании.

Датчик, снабженный специальным загубником, помещается в ротовую полость пациента (носовое дыхание перекрывается с помощью зажима), чувствительный элемент датчика направлен в сторону гортани. Процедура записи дыхательных шумов производится трехкратно при спокойном дыхании в по-

ложении сидя в течение короткого промежутка времени (5–7 с).

Непосредственная регистрация дыхательных шумов, осуществляется с помощью датчика, обладающего высокой чувствительностью в широкой полосе воспринимаемых частот (включая те, которые не фиксируются при выслушивании традиционным фонендоскопом) — 0,2–12,6 кГц. В аппаратную часть комплекса входит набор специальных фильтров для формирования частотного спектра, который содержит информацию о специфических акустических феноменах, возникающих во время респираторного цикла. В целях исключения маскирующего влияния кардиальных шумов, обусловленных работой сердца, применяются специальные отсекающие низкочастотные фильтры, и сканирование респираторного цикла производится в частотном диапазоне от 200 до 12 600 Гц. Результаты компьютерной обработки данных сканирования на экране компьютера представляют собой множество эквидистантных мгновенных спектров, образующих 3-мерную "поверхность состояний", которая отображает специфические акустические феномены. Полученное таким образом графическое изображение бронхофонограммы получило название "паттерн дыхания" (ПД) [48]. Для акустического контроля дыхания пациента в конфигурацию включен канал индивидуального сканирования (через наушники врач может слышать дыхание пациента и сравнивать с результатами компьютерной обработки).

В состав диагностического комплекса наряду с аппаратной частью, предназначенной для регистрации специфического акустического эффекта, возникающего при прохождении воздушного потока по ДП, входит пакет прикладных программ:

- 1) *Pattern* — обработка и визуализация результатов регистрации специфических акустических сигналов;
- 2) *Pattern Analyzer* — обработка данных для расчета количественных показателей, характеризующих респираторный цикл:
 - APD_0 — акустический эквивалент работы дыхательных мышц, выраженный в нДж, в различных частотных диапазонах (APD_0 — "нулевой" или базовый диапазон (0,2–1,2 кГц), т. е. частотный диапазон нормального дыхания; APD_1 — общий диапазон (1,2–12,6 кГц); APD_2 — высокочастотный диапазон (5,0–12,6 кГц); APD_3 — низкочастотный диапазон (1,2–5,0 кГц);
 - коэффициент K , отражающий те же параметры в относительных единицах: весь спектр частот — $K_1 = APD_1 / APD_0 \times 100$; высокочастотный диапазон — $K_2 = APD_2 / APD_0 \times 100$; низкочастотный диапазон — $K_3 = APD_3 / APD_0 \times 100$.

Комитетом по новой медицинской технике МЗ РФ (протокол № 4 заседания Комиссии по аппаратам, приборам и инструментам от 28.04.2000) компьютерный диагностический комплекс рекомендован к постановке на производство и применению в медицинской практике.

Опыт применения компьютерного анализа дыхательных звуков (CORSА – Computerized Respiratory Sound Analysis)

В литературе встречаются описания различных методов исследования дыхательных шумов. Например, пневмофонография — исследование дыхательных шумов с определением амплитуды и частоты спектра параллельно тяжести бронхолегочного процесса [8, 19, 49] с использованием компьютерного спектрального анализа параметров звуков с помощью сенсорных датчиков на трахее и грудной стенке [46]. Туссофонобарография — анализ звука кашлевого толчка [50], трахеофонография — анализ шума над трахеей, возникающий при выполнении маневра форсированного выдоха [33, 51, 52], билатеральная бронхофонография — позволяющая выявлять патологические очаги в легких по спектрограммам.

Сопоставление с рентгенологическим обследованием (с применением четырехпольной таблицы расчета операционных характеристик) выявило, по данным авторов, чувствительность (75 %) и специфичность (87 %) метода [53]. При анализе исследований европейского проекта CORSА выявляются некоторые спорные моменты. Например, при проведении исследований [48] частотный диапазон существования акустических феноменов необоснованно, на наш взгляд, сокращается до 1 200–1 400 Гц. Высокочастотная часть аудиоспектра (>1 400 Гц) исключена из рассмотрения, и оценка этих акустических феноменов отсутствует. Предложена следующая классификация частотного диапазона дыхательных звуков: низкие — до 100, средние — 200–600, высокие — 600–1 200 кГц [34, 54]. При этом отмечено, что в низком звуковом диапазоне шумы сердца наслаиваются, и поэтому этот спектр диапазона должен быть отфильтрован для оценки легочных звуков, что учтено в отечественном КДК "Паттерн", где анализируется диапазон частот от 200 до 12 600 Гц.

Хрипы (обычно сухие) часто отмечаются у пациентов с обструкцией бронхов, но они могут выслушиваться и у здоровых субъектов при экспираторном маневре [55]. Турбулентный поток воздуха при форсированном выдохе, вероятно, становится источником высокочастотных звуков, и характеристики этих звуков, предположительно, будут отличаться у здоровых лиц и больных обструктивными заболеваниями [56]. Это может помочь при постановке диагноза. Поэтому развитие технологий для записи и анализа звуков во время форсированного экспираторного маневра является важной диагностической задачей [57]. Однако сложность объективизации звукового сигнала связана с множеством факторов, влияющих на него (изменением объемов легких, внутрилегочного давления и плотности ткани, пространственной конфигурации и диаметра ДП, плотности и скорости газов и т. п.) [39].

Обзор литературы позволяет выявить различные аспекты применения анализа дыхательных звуков.

Голландские исследователи [8] показали, что генерация легочных звуков у больных стабильной БА без симптомов заболевания, с нормальными функциональными показателями легких отличается от таковой у здоровых лиц. Проводилась одновременная запись измерений воздушного потока, легочных объемов и звуков легких в течение стандартного спокойного дыхания и во время форсированных маневров (у 8 здоровых лиц и 9 больных легкой степенью БА с бессимптомным течением). Для каждого спектра определяли интенсивность звуков (*lung sound intensity* — *LSI*) и частоты ($Q_{25\%}$; $Q_{50\%}$ и $Q_{75\%}$), количество хрипов (W и $W_{\%}$) [8]. Выявлено, что во время выдоха *LSI* была ниже у пациентов с астмой, чем в группе контроля, особенно при низких объемах выдоха. Во время спокойного выдоха $Q_{25\%}$ – $Q_{50\%}$ были выше у астматиков, чем в группе контроля, W и $W_{\%}$ не отличались. Эти результаты показывают, что генерация и / или передача звуков у пациентов с бессимптомной астмой отличается от таковой у здоровых лиц. Стандартизация фонопневмографии может помочь в выявлении морфологических изменений в ДП у больных БА.

В Финляндии изучали изменения частотного спектра дыхательных звуков во время бронхопровокационного теста с гистамином у больных астмой и контрольной группы здоровых субъектов [58]. Изменения в среднечастотном диапазоне спектра мощности (F_{50}) трахеального экспираторного звука лучше всего коррелировали с изменением $ОФВ_1$ (FEV_1), более выражено у астматиков. Данный тест предложено использовать у пациентов с ограниченной активностью и затруднением при выполнении обычных бронхофункциональных проб. Там же другим исследованием [49] изучалась возможность диагностики и контроля над процессом разрешения пневмонии по динамике регистрируемых крепитирующих хрипов (*crackles*), а также использования регистрации и исследования "крепитирующих легочных звуков" (*crackling lung sounds*) в дифференциальной диагностике ХОБЛ, криптогенного фиброзирующего альвеолита и сердечной недостаточности [59]. О возможности использования БФГ при оценке обструкции ДП в случаях, когда невозможно проводить полное тестирование легочных функций, говорит и работа наших ученых [60].

Интересно сравнение результатов и дизайна исследований испанских ученых (*Fiz A. Jose et al.*) [28] и наших данных. Исследователи из Департамента респираторной медицины в Бадалоне и Центра биомедицинских инженерных исследований в Барселоне использовали контактный микрофон, фиксируемый над трахеей (*PPG sensor*, "Technion University", Хайфа, Израиль), и датчик пневмотахографа (*Screenmate*, "Jaeger", Германия) во рту пациента. Обработку выявленных хрипов проводили с помощью модифицированного алгоритма. Выделялся воздушный поток в интервале 1,2–0,4 л / с в фазу выдоха, и анализировались сегменты звукового сигнала по 128 точкам (25 мс).

Спектральная плотность рассчитывалась с применением быстрого преобразования Фурье с использованием окна *Hanning* (в КДК "Паттерн" для анализа звукового сигнала использовались 256 точек и прямоугольное окно). Рассчитывалась усредненная спектральная мощность, которая вычиталась из показаний по каждой точке (в КДК "Паттерн" брался мгновенный спектр процесса дыхания и интегрировался в 3 частотных диапазонах). Затем спектральные данные нормализовались по дисперсии спектра (в КДК "Паттерн" нормализация проводится по отношению к частотному диапазону 0,2–1,2 кГц, т. н. "базовому" спектру). Рассчитывались следующие параметры: средние частоты всех обнаруживаемых хрипов или звуков (*Wheezes*), число этих хрипов, процентное соотношение монофонических и полифонических хрипов, абсолютное изменение числа хрипов после бронходилатационной пробы (параметры, оцениваемые с помощью КДК "Паттерн", приведены выше). В результате обследования 16 пациентов с БА (9 мужчин и 7 женщин), 6 мужчин с ХОБЛ и 15 здоровых субъектов (7 мужчин и 8 женщин) выявлено, что больше хрипов обнаружено у пациентов с обструкцией ДП, чем в контрольной группе (у больных БА — $8,4 \pm 6,4$ wheezes, ХОБЛ — $10,4 \pm 6,1$, в контрольной группе — $2,9 \pm 2,0$). Средние частоты всех выявленных хрипов (при исследуемом диапазоне до 5 кГц) составляли у больных БА $560,9 \pm 140,8$ Гц, ХОБЛ — $669,4 \pm 250,1$ Гц, в контрольной группе — $750,7 \pm 157,7$ Гц. Несмотря на отсутствие разъяснений, в связи с чем средние частоты хрипов выше у здоровых лиц, чем у пациентов с обструктивными заболеваниями, делается оптимистичный вывод о возможности применения данного метода для идентификации и анализа хрипов, генерируемых пациентами с обструкцией ДП.

Нами обследованы 21 больной БА (16 мужчин и 5 женщин), 4 больных ХОБЛ (3 ± 1) и 18 здоровых лиц (9 ± 9), сопоставимых по возрасту с вышеуказанными группами. Получены следующие результаты: у больных БА $АРД_0$ — $361,59 \pm 141,38$ нДж (при форсированном выдохе этот же показатель составил $840,92 \pm 264,28$ нДж), $АРД_1$ — $58,98 \pm 24,63$ нДж ($564,14 \pm 225,73$ нДж), $АРД_2$ — $2,19 \pm 0,84$ нДж ($40,16 \pm 17,33$ нДж), $АРД_3$ — $56,79 \pm 24,26$ нДж ($523,98 \pm 209,34$ нДж), а K_1 — 16,31 (при форсированном маневре — 67,09), K_2 — 0,61 (4,78), K_3 — 15,70 (62,31). У больных ХОБЛ $АРД_0$ равнялся $140,36 \pm 63,25$ нДж ($1\ 502,25 \pm 550,84$ нДж), $АРД_1$ — $22,5 \pm 13,02$ нДж ($581,3 \pm 322,64$ нДж), $АРД_2$ — $0,64 \pm 0,23$ нДж ($45,76 \pm 37,46$ нДж), $АРД_3$ — $21,85 \pm 12,83$ нДж ($535,54 \pm 288,3$ нДж), а K_1 — 16,03 (38,7), K_2 — 0,46 (3,05), K_3 — 15,57 (36,65). В контрольной группе: $АРД_0$ — $296,72 \pm 78,32$ нДж (при форсированном выдохе — $575,27 \pm 238,34$ нДж), $АРД_1$ — $19,99 \pm 6,55$ нДж ($166,55 \pm 89,46$ нДж), $АРД_2$ — $2,25 \pm 0,88$ нДж ($8,04 \pm 4,07$ нДж), $АРД_3$ — $17,74 \pm 6,26$ нДж ($158,51 \pm 85,65$ нДж), K_1 — 6,74 (28,95), K_2 — 0,76 (1,40), K_3 — 5,98.

Таким образом, наибольшие показатели "акустического эквивалента" работы дыхания выявлены у больных с обструктивными заболеваниями легких, особенно в диапазоне частот 1,2–5 000 Гц и по всему диапазону в целом. Несмотря на схожесть аускультативной картины при форсированном экспираторном маневре, имеется достоверное различие в этих показателях. При этом выявлены различия в абсолютных и, особенно, в относительных величинах у больных БА и ХОБЛ, а также между обеими этими группами и контрольной.

Не вызывает сомнений, что объективная характеристика хрипов улучшит понимание нормальной физиологии и патологических процессов в легких. Неинвазивная оценка региональной вентиляции — один из самых многообещающих аспектов дыхательной акустической технологии. Визуализация изменений геометрии ДП и региональной вентиляции в процессе записи звуков на множестве участков грудной клетки, несомненно, станет реальностью [39]. Повысится качество обучения студентов аускультации грудной клетки. Легочные звуки с высокой точностью могут быть переданы по телекоммуникациям в Интернет. Акустический диапазон легких значительно расширяется при цифровом анализе по сравнению с традиционной аускультацией.

Конечно, нельзя ожидать, что компьютерный анализ легочных звуков заменит клинициста с фонендоскопом в ближайшем будущем, но возможности компьютерной диагностики, несомненно, будут расширяться. Объемозависимые дыхательные звуки в легких иллюстрируют диагностический потенциал "акустического картирования" поверхности грудной клетки, что сделает наше понимание респираторной акустики более успешным.

Литература

1. *Грунни М.А.* Патофизиология легких. 3-е изд. М.: Изд-во "БИНОМ"; СПб: Невский Диалект; 2001.
2. *Murray J.F.* The normal lung: The basis for diagnosis and treatment of pulmonary disease. Philadelphia: W.B. Saunders; 1986. 23–82.
3. *Osmond D.G.* Functional anatomy of the chest wall. In: Roussos C., Macklein P.T., eds. The thorax (part A). New York: Marcel Dekker; 1985. 199–233.
4. Пат. N 5062396 РФ. Способ регистрации дыхательных шумов / Малышев В.С., Ардашникова С.Н., Каганов С.Ю. и др. Бюл. изобрет. 1995; 18.
5. *Малышев В.С., Дементьева Г.М., Рюмина И.И. и др.* Компьютерный диагностический комплекс "Pattern". В кн.: Тезисы докладов Международной науч.-техн. конф. "Физика и радиоэлектроника в медицине и биотехнологии". Владимир; 1996. 36–37.
6. *Coburn R.F., Baron C.B.* Coupling mechanisms in airway smooth muscle. Am. J. Physiol. 1990; 258: 119–123.
7. *Grippi M.A., Metzger L.F., Krupinski A.V. et al.* Pulmonary function testing. In: Fishman A.P., ed. Pulmonary diseases and disorders. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 1988. 2469–2521

8. Schreur H.J., Vanderchoot J., Zwinderman A.N. et al. Abnormal lung sounds in patient with asthma during episodes with normal lung function. *Chest* 1994; 106: 91–99.
9. Dalmay F., Antonini M.T., Marquet P. et al. Acoustic properties of the normal chest. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1761–1769.
10. Enright P.L. Physiologic measures: pulmonary function tests. Tacson, US: Asthma outcome, Respiratory Sciences Center. University of Arizona College of Medicine; 1994.
11. Forgacs P. Crackles and wheezes. *Lancet* 1967; 2: 203–205.
12. Elphick H.E., Lancaster G.A., Solis A. et al. Validity and reliability of acoustic analysis of respiratory sounds in infants. *Arch. Dis. Child.* 2004; 89 (11): 1059–1063.
13. Rietveld S., Dooijes E.H. Characteristics and diagnostic significance of wheezes during exercise-induced airway obstruction in children with asthma. *Chest* 1996; 110: 624–631.
14. Gavriely N. Analysis of breath sounds in bronchial provocation tests (editorial). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1469–1471.
15. Pasterkamp H., Kraman S.S., Wodicka G.R. Respiratory sounds. Advances beyond the stethoscope. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (3): 974–987.
16. Wilkins R.L., Dexter J.R., Murphy R.L. Jr. et al. Lung sound nomenclature survey. *Chest* 1990; 98: 886–889.
17. Charbonneau N.G., Racineux J.L. Wheezes. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1942–1948.
18. Абросимов В.Н., Подолян В.Г., Глотов С.И. Новые методы акустического анализа дыхательных звуков. В кн. 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. СПб.; 2003. L2.
19. Kraman S.S., Wodicka G.R., Oh Y. et al. Measurement of respiratory acoustic signals. Effect of microphone air cavity width, shape, and venting. *Chest* 1995; 108: 1004–1008.
20. Sovijari A.R., Malmberg L.P., Paajanen E. et al. Averaged and time-gated spectral analysis of respiratory sounds. Repeatability of spectral parameters in healthy men and in patients with fibrosing alveolitis. *Chest* 1996; 109: 1283–1290.
21. Bentur L., Beck R., Berkowitz D. et al. Adenosine bronchial provocation with computerized wheeze detection in young infants with prolonged cough. *Chest* 2004; 126: 234–239.
22. Beck R., Dickson V., Montgomery M.D. et al. Histamine challenge in young children using computerized lung sounds analysis. *Chest* 1992; 102: 759–763.
23. Генне Н.А., Мельникова Е.В., Белоусова Н.А. и др. Бронхофонография при обструктивных синдромах у детей раннего возраста. В кн.: 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. СПб.; 2003. 85.
24. Якушенко М.Н., Камышова Е.А., Дешева О.Л. Метод бронхофонографии при дифференциальной диагностике заболеваний, протекающих с бронхообструктивным синдромом, у детей. В кн. 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. СПб.; 2003. 103.
25. Скучала Л.Н., Фогельзан С.А., Айтауова Р.Р. и др. Динамический контроль бронхиальной обструкции. В кн.: 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания, СПб.; 2003. 307.
26. Узунова А.Н., Генне Н.А. Роль компьютерного акустического комплекса в выявлении синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста. В кн.: 14-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания, М.; Международный союз по борьбе с туберкулезом и легочными заболеваниями (IUATLD). 3-й Конгресс Европейского региона. М.; 2004. 74.
27. American Thoracic Society Standardization of spirometry: 1987 update. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1285–1298.
28. Fiz A.J., Jane R., Salvatella D. et al. Analysis of tracheal sounds during forced exhalation in asthma patients and normal subjects: bronchodilator response effect. *Chest* 1999; 116: 633–638.
29. Wodicka G.R., Kraman S.S., Zenk G.M. et al. Measurement of respiratory acoustic signals. Effect of microphone air cavity depth. *Chest* 1994; 106: 1140–1144.
30. Генне Н.А., Малышев В.С., Лисицин М.Н. и др. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей. *Пульмонология* 2002; 5: 33–39.
31. Malmberg L.P., Resu L., Sovijari A.R. Significant differences in flow standardised breath sound spectra in patients with chronic obstructive pulmonary disease, stable asthma, and healthy lungs. *Thorax* 1995; 50: 1285–1291.
32. Kraman S.S., Pasterkamp H., Kompis M. et al. Effects of breathing pathways on tracheal sound spectral features. *Respir. Physiol.* 1998; 111: 295–300.
33. Pasterkamp H., Powell R.E., Sanchez I. Lung sounds spectra at standardized air flow in normal infants, children and adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: (2, pt1): 424–430.
34. Pasterkamp H., Carson C., Daien D. et al. Digital respirosoundography. New images of the lung sounds. *Chest* 1989; 96: 1405–1412.
35. Leblanc P., Macklem P.T., Ross W.R. Breath sounds and distribution of pulmonary ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1970; 102: 10–16.
36. Ploy-Song-Sang Y., Dosman J., Macklein P.T. Demonstration of regional phase differences in ventilation by breath sounds. *J. Appl. Physiol.* 1979; 46: 361–368.
37. Kraman S.S. Speed of flow — frequency sound through lungs of normal men. *J. Appl. Physiol.* 1983; 55: 1862–1867.
38. Wodicka G.R., Aguirre A., DeFrain P.D., Shannon D.C. Phase delay of pulmonary acoustic transmission from trachea to chest wall. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1992; 39: 1053–1059.
39. Kiyokawa H., Pasterkamp H. Volume — dependent variations of regional lung sounds, amplitude, and phase. *J. Appl. Physiol.* 2002; 93: 1030–1038.
40. Leung A., Sehati S., Young J.D., McLeod C. Sound transmission between 50 and 600 Hz in excised pig lungs filled with air and helium. *J. Appl. Physiol.* 2000; 89: 2472–2482.
41. Pohlmann A., Sehati S., Young D. Effect of changes in lung volume on acoustic transmission through the human respiratory system. *Physiol. Meas.* 2001; 22: 233–243.
42. Bohme H., Bohme H.R. Passive behavior of the lung following low-frequency sound in healthy persons and in emphysema patients. *Z. Ges. Inn. Med.* 1971; 26: 582–588.
43. Kraman S.S., Austrheim O. Comparison of lung sound and transmitted sound amplitude in normal men. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 128: 451–454.
44. Ploy-Song-Sang V., Macklein P.T. Demonstration of regional phase differences in ventilation by breath sounds. *J. Appl. Physiol.* 1979; 46: 361–368.
45. Sanchez J., Vizcaya C. Tracheal and lung sounds repeatability in normal adults. *Respir. Med.* 2003; 97: 1257–1260.
46. Gavriely N., Nissan M., Rubin A.E. et al. Spectral characteristics of chest wall breath sounds in normal subjects. *Thorax* 1995; 50: 1292–1300.

47. Gross V., Dittmar A., Penzel T. et al. The relationship between normal lung sounds, age, and gender. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 905–909.
48. Мальшев В.С. Научный метод обработки информации при акустической диагностике влияния производственной среды на здоровье человека: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Тула; 2002.
49. Piirila P. Changes in crackle characteristics during the clinical course of pneumonia. *Chest* 1992; 102: 176–183.
50. Провоторов В.М., Семенкова Г.Г. Исследование бронхиальной обструкции при бронхиальной астме с помощью туссофонобарографии. В кн.: 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. СПб.; 2003. 307.
51. Коренбаум В.И., Тагильцев А.А., Кулаков Ю.В. Акустические эффекты в системе дыхания человека при форсированном выдохе. *Акуст. журн.* 1997; 43 (1): 78.
52. Aeries J.E., Cheethman B.M. Current methods used for computerized respiratory sound analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2000; 10 (77): 586–590.
53. Молдаванова Л.М., Кулаков Ю.В., Коренбаум В.И. и др. Билатеральная бронхофонография — акустический метод выявления патологического очага в легком. В кн.: 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. СПб.; 2003. 306.
54. Gavriely N., Cugell D.W. Airflow effects on amplitude and spectral content of normal breath sounds. *J. Appl. Physiol.* 1996; 80: 5–13.
55. Gavriely N., Kelly K.B., Grotberg J.B. et al. Forced expiratory wheezes are a manifestation of airway flow limitation. *J. Appl. Physiol.* 1987; 62: 2398–2403.
56. King D.K., Thompson T., Johnson D.C. Wheezing on maximal forced exhalation in the diagnosis of atypical asthma. *Ann. Intern. Med.* 1989; 110: 451–455.
57. Fiz A.J., Jane R., Homs A. et al. Detection of wheezing during maximal forced exhalation in patients with obstructed airways. *Chest* 2002; 121 (1): 34–38.
58. Malmberg L.P., Sovijari A.R., Paaajanen E. et al. Changes in frequency spectra of breath sounds during histamine challenge test in adult asthmatics and healthy control subjects. *Chest* 1994; 105: 122–131.
59. Piirila P., Sovijari A.R., Kaisla T. et al. Crackles in patients with fibrosing alveolitis, bronchiectasis, COPD, and heart failure. *Chest* 1991; 99: 1076–1083.
60. Nekludova G., Cherniak A.V., Malushev V. The bronchophonography as the method of airflow obstruction assessment in COPD patients. In: 3-rd Congress of European Region International union against tuberculosis and lung diseases (IUATLD). Russian respiratory society. 14-th National congress on lung diseases. Moscow; 2004; 491: p. 130.

Поступила 04.02.05
© Коллектив авторов, 2005
УДК 612.216.1.08

Г.З.Пискунов

Оториноларингология — основа профилактического направления медицины

Медицинский центр Главного медицинского УД Президента РФ, ЛОР-кафедра РМАПО, Москва

G.Z.Piskunov

Otorhinolaryngology as a basis of preventive medicine

С первым вдохом родившегося человека происходит инфицирование дыхательных путей и формирование местного иммунитета. В жизни это реализуется частыми ринофарингитами или ангиной. За острыми процессами формируются хронические заболевания ЛОР-органов и их осложнения на различные органы и системы, прежде всего на сердце, сосуды, почки и легкие. От формирования местного иммунитета и частоты острых заболеваний ЛОР-органов зависят качество и продолжительность жизни человека. Это известное положение. К сожалению, не проводится планомерной работы по изучению ЛОР-заболеваемости населения, изучению патогенеза воспаления слизистой оболочки верхних дыхательных путей на современном уровне. Оториноларингология — наука и специальность, которые являются основой профилактического направления медицины.

Излагая в данной статье известные с позиции оториноларинголога положения, я боюсь оказаться человеком несущим общеизвестную информацию. В то же время, если ситуация известна, то почему не происходит никаких действий по решению вопросов, которые вытекают из обсуждаемой ситуации? На XIV сессии РАМН 9–11 декабря 2004 г. [1] обсуждался очень важный вопрос о здоровье детей России. Были представлены доклады по многим медицинским специальностям, но не было доклада от представителя оториноларингологии. Возникают вопросы: нет проблем с оториноларингологическим здоровьем у детей? или все вопросы решены? или не стоит трогать этот вопрос, т. к. можно увязнуть в его решении? Оториноларингологи знают, что заболеваемость детей высокая, из больных детей вырастают больные взрослые, и оториноларингологическое здоровье отражается на здоровье всего населения России. В 50–60-е гг. прошлого столетия было убедительно доказано, что около сотни заболеваний человека этиологически связаны с хроническим тонзиллитом, из них главными являются заболевания почек, суставов, сердца. Тесная этиологическая связь и с заболеваниями верхних дыхательных путей и легких. На прошедшем международном конгрессе в Бразилии ("Инфекция и аллергия носа", 21–24 апреля 2005 г., Сан-Пауло) широко обсуждался вопрос сочетанной патологии верхних и нижних

дыхательных путей, в частности, аллергического и полипозного риносинусита и бронхиальной астмы. Но это не единственный пример международного обсуждения вопросов патологии верхних и нижних дыхательных путей. Все оториноларингологические конференции и конгрессы в России и за рубежом обсуждают эту проблему. Общество пульмонологов обсуждает этот вопрос со своей стороны.

Организаторы здравоохранения и врачи всех специальностей знают, что состояние здоровья населения зависит и определяется прежде всего большей распространенностью болезней верхних дыхательных путей и глотки. За последние 15–20 лет уровень распространенности болезней носа и околоносовых пазух вырос более чем в 10 раз. Это связано не только с высоким уровнем распространенности вирусных заболеваний, но и с ухудшением экологической обстановки, распространенностью аллергических болезней слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Остается высокой распространенность болезней уха.

Оториноларингология имеет ряд существенных особенностей:

1. Прежде всего это большая распространенность болезней уха, горла и носа среди населения всех климатогеографических зон, стран, континентов. Практически нет ни одного человека на земле, который хотя бы раз не болел острым насморком, многие люди болеют ангинами. Воспаление верхних дыхательных путей осложняются воспалением легких. После ангины возникают заболевания почек, ревматизм и заболевания сердечно-сосудистой системы. Для инфекционных заболеваний дифтерии, скарлатины, кори, гриппа характерно поражение ЛОР-органов. Вирусное инфицирование, как правило, начинается с поражения слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Таким образом, профилактика и лечение заболеваний ЛОР-органов первостепенно определяют все профилактическое направление медицины. И если придерживаться пропагандируемого профилактического направления в медицине, то развитие его должно начинаться с развития оториноларингологии и профилактики ЛОР-заболеваний, особенно заболеваний верхних дыхательных путей.

2. Заболевания ЛОР-органов хотя и приносят страдания человеку, но редко являются непосредственной причиной смерти. Хронические болезни ЛОР-органов часто протекают безболезненно и у невнимательных пациентов становятся привычным состоянием, но нередко они приводят к серьезным осложнениям и смерти.

3. У ЛОР-заболеваний четкая сезонная зависимость и зависимость от состояния окружающей среды.

4. Природой обусловлено так, что ЛОР-органы первыми контактируют с окружающей средой.

5. ЛОР-органы представляют собой скрытые для прямого наблюдения полости. Исследование их требует специальной аппаратуры и инструментов. Практически все достижения фундаментальных наук нашли свое применение в практической и научной оториноларингологии.

6. В ЛОР-органах располагается большинство органов чувств, а также большое число различных рецепторов, которые инициируют много рефлекторных и поведенческих реакций.

7. Перекрест дыхательных и пищеварительных путей создает ряд драматических клинических ситуаций.

8. Болезнь сна, синдром обструктивного апноэ сна, храп во многом связаны с заболеванием носа и глотки.

9. Огромное социальное значение имеют слух и речь.

10. ЛОР-органы тесным образом связаны с жизненно важными структурами полости черепа, глазниц, средостения, распространение патологического процесса в которые нередко приводит к летальному исходу и является основной причиной смертности непосредственно от заболеваний ЛОР-органов.

11. Верхние и нижние дыхательные пути — это единая система, связанная общими морфологическими и функциональными признаками, что определяет общность патологических процессов и требует общей концепции в решении вопросов лечения заболеваний дыхательной системы.

В настоящее время оториноларингология отнесена к т. н. "узким" специальностям, что никак не может соответствовать истинному ее значению в жизни человека и медицине, но явилось результатом замедленного развития оториноларингологии как науки и специальности. Оториноларингология — это общеклиническая специальность, и к ней следует относиться наравне с такими специальностями, как хирургия, терапия, акушерство и гинекология.

По данным статистических материалов, которые опубликовал Минздрав России за 2003 г. [2] по данным обращаемости в медицинские учреждения, зарегистрированы всего 60,24 случая ЛОР-болезней на 1 000 населения. Распространенность болезней уха, горла и носа, по данным В.С.Кузнецова (1975) [3], на 1 000 населения равнялась 160,1. Можно ли думать об укреплении здоровья населения с 1975 г.? Вряд ли. По нашим данным, ЛОР-заболеваемость зарегист-

рирована: за 2001 г. в 110,5 случаев на 1 000 прикрепленного контингента, за 2002 г. — 115,8, за 2003 г. — 131 (табл.1). Эти цифры ближе к данным В.С.Кузнецова. Специальные обследования детей Центрально-Сибирского региона (Б.И.Псахис и соавт., 1982) [4] установили, что 71,5 % имеют ЛОР-болезни, в Санкт-Петербурге (Э.А.Цветков и соавт., 1996) [5] — 46,5 %, в Алтайском регионе ЛОР-болезнями страдает 76 % населения, с возрастом распространенность заболеваний нарастает (И.И.Климова, 2005) [6, 7]. В некоторых регионах России уровень ЛОР-заболеваемости населения достигает 1 200—1 300 случаев на 1 000, у 1 человека — 2, а иногда 3 хронических болезней уха, горла и носа. Причем, регистрируются только те острые заболевания, по поводу которых человек обратился в медицинское учреждение. При проведении медицинских осмотров уже констатируются хронические заболевания. Не учитываются те заболевания, которые человек переносит сам, что способствует формированию хронических болезней.

По данным Национального центра по статистике болезней США, хронический риносинусит является в этой стране самым распространенным хроническим заболеванием: он диагностирован у 37 млн (14,7 %) жителей США [8]. Это больные с потенциальным развитием болезней легких. По данным Ralf Mosges (2004) [9], 15 % немцев болеют синуситом 1 раз в год. На лечение синусита Германия расходует 10 млн рабочих дней и 1 млрд евро. Точных сведений о частоте острых риносинуситов в России нет. По расчетным данным, это заболевание в нашей стране ежегодно переносят до 10 млн человек, но даже эта цифра выглядит заниженной, т. к. учитывает только явные манифестированные формы.

Распространенность хронического тонзиллита в разных возрастных группах — от 6 до 30 %. Это больные с потенциальными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Совершенно понятно, что следует за миокардитом и эндокардитом или нефритом после перенесенной ангины у больного хроническим тонзиллитом. Плачевный исход наступит от прекращения работы сердца и почек, а миндалины так и останутся в тени.

Если подвести короткий итог вышесказанному, то болезни уха, горла и носа, являясь самыми распространенными, не учитываются и не оцениваются

Таблица 1
Распространенность болезней уха, горла и носа
(число случаев на 1 000 населения)

Нозологические формы	2001 г.	2002 г.	2003 г.
Общая ЛОР-заболеваемость	110,5	115,8	131
Хронический тонзиллит	40,4	51,7	56,8
Острый и хронический риносинусит	29,5	25,6	29,2
Экссудативный отит	3,8	4,8	4,5
Хронический средний отит	7,4	8,4	7,7
Злокачественные опухоли	1,5	1,4	1,3
ОРВИ	120	144,4	189

в настоящее время как существенная угроза здоровью нации. Все внимание направлено на ликвидацию последствий заболеваний ЛОР-органов, на лечение болезней легких, сердца и почек, а не на первопричину — болезни уха, горла и носа. Отсюда — нарушение основополагающего принципа профилактической медицины.

На общем собрании РАМН 9–11 декабря 2004 г. обсуждался важный вопрос — "Научные основы охраны здоровья детей". В постановлении сессии отмечается, что число практически здоровых детей в России снизилось до 32 %, а в некоторых регионах этот показатель не превышает 4 %. В 2 раза возросла доля детей с хроническими болезнями. Около 30 % юношей не годны к службе в Вооруженных Силах. Отмечается высокий уровень заболеваний дыхательной системы, но не отмечен удельный вес заболеваний верхних дыхательных путей и глотки, поскольку учет их должным образом не ведется. Особое значение для детского населения имеет достаточно высокая распространенность различных форм ревматизма, других инфекционных поражений сердца и кардиомиопатий, но не отмечается, что частой причиной этих заболеваний является ангина и хронический тонзиллит. Оториноларингология и ЛОР-болезни оставлены в стороне, как несуществующие. Во многом это вина наша, оториноларингологов. Мы не в должной степени заявляем о своей специальности и о наших проблемах. Очевидно, что одна из причин тому — отсутствие в системе Академии медицинских наук учреждения, которое бы занималось вопросами научной и практической оториноларингологии.

Позвольте напомнить, что с первым вдохом новорожденного начинается формирование ответа его организма на воздействие внешней среды. Весь мощный антигенный состав, включенный в воздушную струю (вирусы, бактерии, грибы, растительные и животные антигены), контактируя с клетками слизистой оболочки, вызывает ее ответ. Антигенпредставляющие клетки передают информацию Т-лимфоцитам, которые передают информацию В-лимфоцитам, последние начинают выработку иммуноглобулинов. В периферических иммунных центрах — аденоидах и миндалинах — начинает формироваться клон клеток памяти. Информированные лимфоциты из аденоидов и миндалин заселяют слизистую оболочку верхних дыхательных путей, формируется местный иммунитет. Сбои в формировании местного иммунитета ведут к избыточной пролиферации лимфоцитов в аденоидах и миндалинах, что клинически выражается в гипертрофии миндалин и аденоидов. К гипертрофии присоединяются клинические проявления аденоидита, тонзиллита, экссудативного отита и т. д. Слизистая оболочка верхних дыхательных путей заселяется патогенной бактериальной микрофлорой. Формируется персистенция инфекции, в т. ч. вирусной. Лакуны миндалин заселяются стрептококковой и стафилококковой микрофлорой. Возникает очаговая инфекция, которая создает и

осуществляет угрозу для внутренних органов и различных систем. Формируется т. н. часто болеющий ребенок. Из детства вся патология переходит к взрослому населению в том или другом виде.

В настоящее время идет изучение воспалительного процесса на клеточном и молекулярном уровне. В работах *P. Brandtzaeg et al.* (1996) [10] показана многофакторность патогенеза полипозного риносинусита. Установлено много интересных фактов, в частности, более высокий уровень IL-5 в полипах по сравнению с концентрацией этого интерлейкина в соседней слизистой оболочке. Как известно, этот интерлейкин ингибирует апоптоз эозинофилов и таким образом создает условия для хронизации процесса. Что способствует более высокой концентрации IL-5? Как это остановить или предупредить? Возможно, это один из путей решения вопроса полипозного риносинусита, хотя следует учитывать многофакторность патогенеза, и есть еще много других вопросов, которые могут быть решены при проведении фундаментальных исследований по физиологии и патологии слизистой оболочки. Многие вопросы взаимодействия клеток организма в слизистой оболочке дыхательной системы требуют изучения. Например, почему переданная цитокинами информация от Т-лимфоцитов к В-лимфоцитам ведет к продукции иммуноглобулина Е и формированию аллергического процесса, а не к выработке интерферона и завершению воспаления? Таких примеров можно привести много.

Верхние дыхательные пути являются прекрасным объектом для изучения состояния нижних, более трудных по доступности и непосредственному наблюдению, дыхательных путей. Изучение состояния мерцательного эпителия, межклеточных взаимодействий, персистенции вирусной, бактериальной и грибковой инфекции для всей дыхательной системы откроет пути профилактики ее заболеваний. Например, борьбу с неспецифической пневмонией логично начинать с изучения взаимодействия респираторного эпителия с вирусами, а респираторный эпителий носа хорошо доступен для исследования.

Учитывая большую распространенность ЛОР-болезней, особенности ЛОР-органов и их значение в жизни и здоровье человека, необходимо обратить большее внимание на оториноларингологию как науку и медицинскую специальность.

Отсюда возникает много вопросов. Имеется ли у нас программа развития оториноларингологии? Если да, то что она предусматривает? В каком направлении следует идти? По крайней мере, за последние 25–30 лет мне не приходилось слышать о подобной программе.

В 30-е гг. XX столетия в Саратове был Институт физиологии и патологии верхних дыхательных путей. Возглавлял его *М. Ф. Цытович*. В этом институте был выполнен целый ряд работ по физиологии ЛОР-органов, которые не потеряли свою актуальность, и на них мы опираемся в настоящее время. В сравне-

нии с состоянием научных исследований, разработкой и внедрением новых методов диагностики и лечения мы существенно отстаем от зарубежных коллег. У нас нет современной научной базы.

За последние 15 лет проведена большая работа по изменению взгляда на хирургические методы лечения в оториноларингологии. Научные исследования в специальности, достижения других отраслей науки и техники дали возможность внедрить в практику отечественных оториноларингологов новое направление — функциональную эндоскопическую и микроскопическую хирургию и патогенетическую терапию заболеваний носа и околоносовых пазух. Эти методы дали возможность повысить эффективность лечения, поскольку за основу положены принципы щадящего отношения к основной структуре верхних дыхательных путей — слизистой оболочке. Но при сравнении возможности оказать современную медицинскую помощь ЛОР-больному или при сопоставлении организации и уровня научных исследований с зарубежным уровнем, к сожалению, приходится констатировать большое отставание.

Ориентировочными направлениями развития оториноларингологии могут быть:

1. Учет и изучение ЛОР-заболеваемости населения России в различных регионах, что даст материал для обоснованного планирования развития ЛОР-помощи населению. Особое внимание требуют дети.

2. Определить необходимое для страны количество оториноларингологов, исходя из уровня распространенности ЛОР-заболеваний, потребности в профилактическом и диспансерном наблюдении.

3. Создать реальную программу последипломной подготовки специалистов-оториноларингологов. На начальном этапе подготовка оториноларинголога в интернатуре проходит в течение года, затем не менее года — работа в практическом здравоохранении, после этого специалист имеет право поступить в ординатуру для 2-летней подготовки. Зачисление в аспирантуру — после ординатуры и сдачи экзаменов.

4. Необходимо иметь в стране научно-исследовательское учреждение, предназначенное и полноценно оснащенное для фундаментальных исследований в оториноларингологии. Приоритетными направлениями считать изучение физиологии ЛОР-органов, патофизиологии, этиологии, патогенетических механизмов развития воспаления на клеточном и молекулярном уровне. Оснащенность такого учреждения должна соответствовать современным международным требованиям (помещение, оборудование, кадры). Результаты исследований лягут в основу разработки лечения и профилактики не только ЛОР-заболеваний.

5. Необходимо совершенствовать медикаментозную терапию заболеваний ЛОР-органов. Успешная медикаментозная терапия на поликлиническом уровне уменьшит число хронических заболеваний. Необходимо провести работу по обоснованной разработке стандартов медикаментозного лечения.

6. Следует пересмотреть политику ЛОР-хирургии. Она должна носить щадящий и функциональный характер. Все т. н. "радикальные" методы хирургических вмешательств должны уступить новым методам. Отдельно стоит вопрос об опухолевых поражениях, и он требует особого внимания.

7. Особого внимания требует развитие детской оториноларингологии. Необходимо оценивать состояние ЛОР-органов с периода новорожденности, выявлять предрасполагающие моменты к развитию заболеваний ЛОР-органов. Ранняя хирургическая коррекция врожденных нарушений, правильное лечение заболеваний у детей снизит уровень заболеваемости у взрослых. Качественная оториноларингологическая помощь детям особо важна, т. к. от состояния здоровья ЛОР-органов зависят формирование будущего человека как личности, качество его жизни и будущее нации.

8. Внедрение новых методов хирургического лечения требует развития производства современного инструментария и оборудования. У нас в стране для оториноларингологии практически не производится современный инструментарий. Существующие заводские структуры изготавливают в недостаточном количестве инструментарий, разработанный в конце XIX столетия основоположниками специальности. Нет достаточного производства инструментов для функциональных операций на ЛОР-органах, эндоскопов, микроскопов, рабочих мест оториноларинголога. То, что производится в настоящее время отечественными фирмами, не покрывает потребности, а инструментарий и оборудование зарубежных производителей из-за высокой стоимости недоступны для врачей практического здравоохранения.

9. В решении общей задачи по оздоровлению населения должна быть четкая организация ЛОР-службы. Необходимо сохранять преемственность между поликлиникой и стационаром. Это должно выражаться в единстве взглядов на решение задач по организации лечебного процесса, в единстве понимания патологии и методов лечения. Выполненная в стационаре операция, как правило, не приводит к полному выздоровлению больного. Он нуждается в продолжении лечения в поликлинике и должен получить его полноценно. Врач поликлиники должен четко представлять, какая операция была произведена, выполнить необходимую процедуру и применить нужное лекарство. Следует пересмотреть систему последипломной подготовки специалистов.

10. Организация информации по современным вопросам оториноларингологии с использованием для этого различных возможностей (проведение семинаров, симпозиумов, конференций, съездов, публикация статей в СМИ). Создать условия для обучения специалистов современным требованиям — использованию эндоскопической и микроскопической техники, видеоаппаратуры, мультимедийной техники для передачи изображения хирургического выполнения операции и других манипуляций на

расстояние. Для этого необходимо иметь в стране хотя бы одно учреждение для последипломной подготовки специалистов, оснащенное в полном объеме инструментарием, оборудованием и обеспеченное соответственным кадровым составом не только для обучения специалистов, но и как базу для подготовки преподавательского состава для других учреждений. В последующем такое учреждение будет образцом для создания ему подобных в отдаленных регионах страны.

В "Концепции государственной политики в области охраны здоровья детей в Российской Федерации на период до 2010 г." предусматривается проведение мониторинга состояния здоровья детей в РФ, создание специализированных банков данных. Это очень важное направление деятельности, которое даст нам возможность достаточно достоверно оценить здоровье детей и будущее здоровье нации в целом. Оториноларингологи должны принять равное со всеми специалистами участие в этой работе.

Литература

1. Научные основы охраны здоровья детей. Постановление XIV сессии общего собрания РАМН, посвящ. 60-летию Академии медицинских наук. Москва, 9–11 дек. М.; 2004.
2. Заболеваемость населения в России в 2003 году. Статистические материалы. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2004. часть 1–2.
3. Кузнецов В.С. ЛОР заболеваемость (тенденции и прогнозы) и перспективы развития оториноларингологической помощи: Дис. ... доктора мед. наук. М.; 1975.
4. Псахис Б.И., Торопова Л.А. Распространенность поражений ЛОР-органов у детей в условиях Центрально-Сибирского региона (городское население). Журн. ушн., нос. и горл. бол. 1982; 6: 28–33.
5. Цветков Э.А., Веселов Н.Г., Агаджанова С.Н. Социально-гигиеническая характеристика ЛОР-патологии у детей, посещающих дошкольные учреждения Санкт-Петербурга. Вестн. оторинолар. 1996; 6: 33–37.
6. Климова И.И., Целищев В.А. Динамика распространенности хронической патологии носа и околоносовых пазух у детей Новокузнецка. Рос. ринол. 1998; 2: 47.
7. Климова И.И. Заболевания верхних дыхательных путей у коренных жителей горного Алтая: Дис. ... доктора мед. наук. Новокузнецк; 2005.
8. Пискунов Г.З., Козлов В.С. Проблемы и перспективы развития ринологии в Российской Федерации. Рос. оторинолар. 2002; 1: 32–34.
9. Mosges R. Acute bacterial sinusitis — a review. Medical faculty University at Cologne. Germany. Доклад на конференции. Кельн, 10 дек. 2004.
10. Brandtzaeg P., Jahnsen F.L., Farstad I.N., Haraldsen G. Immunobiology and immunopathology of the upper airway mucosa. Acta Oto-laryngol. (Stockh) 1996; 116: 149–159.

Поступила 13.09.05
© Пискунов Г.З., 2005
УДК 616.21

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.

СЕРЕТИД

сальметерол/флутиказон пролонгат

Жизнь с астмой без симптомов астмы

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Домозранный аэрозоль для ингаляций 25/100 мкг/доза, 25/125 мкг/доза, 25/250 мкг/доза, 125/250 мкг/доза; Мультидозовый 60/100 мкг/доза, 60/250 мкг/доза, 60/500 мкг/доза, 60 доз. **СОСТАВ ПРЕПАРАТА.** Действующее вещество: сальметерола хемифторид, флутиказона пролонгат. Вспомогательные вещества: 1,1,1,2-тетрафторэтан (ДФЭ), лактозы моногидрат (Мультидозовый). **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.** Серетид содержит сальметерол и флутиказона пролонгат, которые обладают разными механизмами действия. Сальметерол предотвращает возникновение спазмов, флутиказона пролонгат улучшает легочную функцию и предотвращает обострения. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Базисная терапия заболевания, сопровождающаяся обратимой обструкцией дыхательных путей (хроническая бронхитальная астма у детей и взрослых), когда целесообразно назначать комбинированной терапии: бронходилататор и препарат на основе ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). Серетид показан пациентам, получающим лечение бронходилататорами и ингаляционными ИГКС. Поддерживающее лечение при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВАНИЕ.** Препарат Серетид предназначен только для ингаляций. Для получения оптимального эффекта препарат следует принимать регулярно, даже при отсутствии соответствующих симптомов. Метод дозу препарата можно только по рекомендации врача. Дозу Серетид следует глотать до самой глубокой дозы, обеспечивающей адекватный контроль симптомов. Если контроль симптомов обеспечивается допустимым приемом Серетид в сутки, минимальная эффективная доза может составлять однократный прием в сутки. Конкретному пациенту следует назначить такой ингалятор Серетид, который содержит дозу флутиказона пролонгата, соответствующую тяжести его болезни. **РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗИРОВАНИЯ.** Длительный аэрозольный ингалятор. Взрослые и дети 12 лет и старше: для ингаляций (25 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пролонгата) 2 раза в сутки, или для ингаляций (25 мкг сальметерола и 125 мкг флутиказона пролонгата) 2 раза в сутки, или для ингаляций (25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пролонгата) 2 раза в сутки. Дети 4-12 лет и старше: для ингаляций (25 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пролонгата) 2 раза в сутки, или для ингаляций (25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пролонгата) 2 раза в сутки. Дети в возрасте 4-12 лет и старше: для ингаляций (50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пролонгата) 2 раза в сутки, или для ингаляций (50 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пролонгата) 2 раза в сутки. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): для взрослых пациентов максимальная рекомендуемая доза составляет для ингаляций (25 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пролонгата) 2 раза в сутки, или для ингаляций (50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пролонгата) 2 раза в сутки. Дети в возрасте 4-12 лет и старше: для ингаляций (50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пролонгата) 2 раза в сутки. Длительное применение Серетид Мультидозовый у детей старше 4-х лет лет. 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 ингредиентов, возраст до 4-х лет. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Серетид содержит сальметерол и флутиказона пролонгат, поэтому следует ожидать, что он может вызвать побочные эффекты, характерные для указанных компонентов. Нет данных о том, что их однократное применение вызывает дополнительные побочные эффекты. Редко возникают тремор, сердцебиение, головная боль, охриплость голоса и кандидоз полости рта и глотки, парадоксальный бронхоспазм. **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ.** Серетид предназначен для длительного лечения заболевания, а не для купирования приступов. Пациентам нужно преинформировать о том, чтобы они всегда имели под рукой препарат для купирования острых симптомов. Из-за опасности обострения лечение Серетидом нельзя резко прерывать, у больных хронической астмой, дозу препарата следует снизить постепенно под контролем симптомов и функции легких. Следует соблюдать осторожность у пациентов с паратуберкулезом, активным и латентным туберкулезом. Являясь системными агентами, сальметерол и флутиказон могут оказывать влияние на функцию коры надпочечников, опосредованно влияя на развитие роста у детей, на развитие, гомеостаз. Ввиду возможности угнетения надпочечников пациентами, принимающими с параллельными кортикостероидами на ингаляционную терапию Серетидом, следует лечить с особой осторожностью и регулярно контролировать у них функцию коры надпочечников. Рекомендуется регулярно следить за развитием 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 том случае, когда ожидаемая польза для самой пациентки перевешивает любой возможный риск для плода или ребенка. **ВЕТ. НОМЕР П N01638601.**

Для профессионалов: врачам-пульмонологам

С.И.Овчаренко, И.В.Литвинова, И.Н.Завражина, И.М.Королева, Е.В.Фоминых

Тромбоз легочных сосудов под маской пневмонии с плевральным выпотом. Трудности диагностики

ММА им. И.М.Сеченова; Кафедра факультетской терапии №1 и межклиническое отделение лучевой диагностики, Москва

S.I.Ovcharenko, I.V.Litvinova, I.N.Zavrazhina, I.M.Koroleva, E.V.Fominykh

Pulmonary vascular thrombosis masked by pneumonia with pleural effusion. Diagnostic problems

Данное клиническое наблюдение представляет трудности диагностики тромбоза легочных сосудов, проявляющегося пневмонией с плевральным выпотом.

Больной П. 31 года поступил в факультетскую терапевтическую клинику (ФТК) ММА им. И.М.Сеченова 07.10.03 с жалобами на боли в правой половине грудной клетки, усиливающиеся на вдохе, сухой кашель, повышение температуры тела максимально до 38 °С, общую слабость. При изучении анамнеза выяснено, что пациент считал себя относительно здоровым до апреля 2003 г., когда появились сухой кашель, боли в правой половине грудной клетки, повышение температуры тела до 39–40 °С. Врачами была диагностирована правосторонняя пневмония, в связи с чем больной был госпитализирован в стационар по месту жительства. Проводилась антибактериальная терапия с положительным эффектом. В дальнейшем пациент чувствовал себя удовлетворительно до сентября 2003 г., когда вновь появился сухой кашель, боли в грудной клетке справа, субфебрильная температура. Состояние было расценено как правосторонняя пневмония. В амбулаторных условиях проводилась терапия антибиотиками (гентамицином), отхаркивающими (бромгексином) и жаропонижающими препаратами, однако на этом фоне сохранялись боли в грудной клетке, кашель. При повторном рентгенологическом исследовании выявлен выпот в плевральной полости справа до уровня 3-го ребра. Для дообследования и лечения пациент был госпитализирован в ФТК ММА.

При поступлении общее состояние — средней тяжести. Температура — 37,2 °С. Кожные покровы смуглые, умеренной влажности. Отеков нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Суставы не изменены, с полным объемом движений. Перкуторно в легких: справа — притупление перкуторного звука до 3-го ребра, слева — ясный легочный звук. Аускультативная картина легких: слева — дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет; справа над областью притупления дыхательные шумы не выслушиваются. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 20–22 в мин. При аускультации сердца — тоны ясные, ритмичные, шумов нет. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 78 в мин. Уровень артериального давления — 110 / 70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка перкуторно не увеличены. Симптом поколачивания — отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена. В неврологическом статусе — без особенностей.

В анализах крови отмечались: ускорение СОЭ до 70 мм / ч, умеренно выраженный лейкоцитоз — $9,7 \times 10^9$ / л, эозинофилия — 9,63 %, лимфопения — 13,22 %, тромбоцитоз — $488,6 \times 10^9$ / л. Повышенный уровень α -глобулинов в сыворотке крови: α_1 — 9,3 %, α_2 — 15,5 %. Повышенный уровень γ -ГТ — 252 ед. / л (3–49)*.

В общем анализе мочи — следы белка, мочевого осадок не изменен.

На электрокардиограмме: синусовый ритм, нормальное положение электрической оси сердца, ЧСС — 72 в мин, признаков

гипертрофии миокарда, нарушения проводимости нет. При эхокардиографии: размеры камер сердца, толщина стенок — в пределах нормы, характер движения стенок не изменен, общая сократительная функция не нарушена, ФИ = 71 %. Клапаны, стенки аорты не изменены. Допплерокардиографическая картина без особенностей.

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) выявлены значительное снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) — до 54 % (3 350 мл), умеренно выраженная бронхиальная обструкция и вентиляционные нарушения рестриктивно-обструктивного типа (ОФВ₁ — 55 %, МОС₂₅ — 63 %, МОС₅₀ — 45 %, МОС₇₅ — 45 %, ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 78 %).

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости патологических изменений не выявлено.

Принимая во внимание то, что пациент поступил в клинику с уже имеющимися данными рентгенологического исследования органов грудной клетки (выпот в плевральной полости справа до уровня 3-го ребра), с целью уточнения характера патологических изменений на следующий день после поступления была проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки: справа — неравномерное интенсивное уплотнение легочной ткани нижней и средней доли. Пневматизация и васкуляризация легочной ткани слева не изменены. Прослеживаются просветы бронхов до сегментарных разветвлений. Справа в плевральной полости — жидкость, затекающая в междолевую щель, толщина слоя жидкости — 31,5 мм. Структуры средостения и корней легких дифференцированы. Справа добавочная доля v. azygos.

Заключение: КТ-картина правосторонней плевропневмонии, осложненной экссудативным плевритом.

В этот же день с диагностической целью пациенту была проведена пункция правой плевральной полости. Эвакуировано 700 мл серозной жидкости. При исследовании плеврального выпота получены следующие данные: жидкость мутная, белок — 24,500 %, проба Ривальта положительная, рН = 8,0, глюкоза — 75 мг %, билирубин слабopоложителен. При микроскопии осадка: единичные лейкоциты в поле зрения, эритроциты — 10–20 в поле зрения, единичные клетки мезотелия, атипичные клетки не найдены. Микроскопия окрашенных препаратов: лимфоциты — 59, нейтрофилы — 41, ВК, флора не обнаружена. При посеве плевральной жидкости и крови роста микрофлоры не выявлено.

Исключался специфический характер воспалительного процесса в легких (туберкулез): методами ПЦР и ИФА были исследованы плевральная жидкость и кровь на ВК: результаты отрицательные. Больной проконсультирован фтизиатром, который рассматривал туберкулезную этиологию процесса в легких как маловероятную.

В клинике (в первые дни госпитализации) больной получал клафоран по 3 г / сут. внутримышечно. В связи с сохраняющейся лихорадкой позже проводилась терапия метронидазолом — 1 г / сут., и ципрофлоксацином — 1 г / сут. внутривенно капельно. На фоне данного лечения отмечена нормализация температуры тела, само-

* В скобках приводятся значения нормальных величин.

чувствие пациента улучшилось, тем не менее плевральный выпот сохранялся. Спустя неделю от начала госпитализации в ФТК для улучшения рассасывания экссудата к антибактериальной терапии были добавлены глюкокортикостероиды внутрь (метипред — 12 мг / сут.).

На контрольной компьютерной томограмме от 20.10.03: отмечается уменьшение количества жидкости в плевральной полости и уменьшение распространенности уплотнения легочной ткани, преимущественно в наддиафрагмальных отделах.

Учитывая незначительную положительную динамику, ципрофлоксацин заменен на парентеральное введение амоксициллина — 1,5 г / сут., и левофлоксацина (Таваник) — 1,5 г / сут. *per os*. Больной также получал фуросемид 40 мг / сут. *per os* в течение 10 дней, затем через день панангин, метипред 12 мг / сут. в течение 12 дней.

На фоне данной терапии наблюдалась значительная положительная динамика: пациента перестали беспокоить боли в грудной клетке, кашель, нормализовалась температура тела, при исследовании крови отмечались снижение уровня лейкоцитов (с 9,7 до 4,6 тыс.), снижение СОЭ (с 70 до 19 мм / ч), положительная рентгенологическая динамика (оставался небольшой осумкованный выпот в междолевой плевре). Планировалась выписка пациента из стационара на амбулаторное долечивание. Однако вечером 28.10.03 произошло внезапное острое ухудшение самочувствия пациента — появились боли в грудной клетке слева, чувство нехватки воздуха, выраженная общая слабость, подъем температуры тела до 37,2 °С. При осмотре: отмечались ограниченные экскурсии грудной клетки, больше слева; болезненность при пальпации по ходу 10-го межреберья и 11-го ребра слева, в связи с чем аускультация была затруднена. Усилилась одышка (ЧДД — 23–25 / мин). На ЭКГ — по сравнению с предыдущей электрокардиограммой — без отрицательной динамики. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки — картина двусторонней полисегментарной пневмонии. В общем анализе крови — лейкоцитоз $13,2 \times 10^9 / л$.

При КТ органов грудной клетки от 29.10.03 (рис. 1): отмечается отрицательная динамика: появление зоны неоднородного уплотнения легочной ткани в 8-м и 9-м сегментах и участка консолидации в язычковых сегментах левого легкого, а также появление жидкости в левой плевральной полости (толщина слоя — 15 мм). Увеличение площади инфильтрации в 9-м и 10-м сегментах справа. Толщина слоя жидкости в правой плевральной полости — 11 мм. Небольшое количество жидкости определяется также в междолевой щели.

Острое начало патологического процесса (резкое ухудшение самочувствия, выраженные боли в грудной клетке слева) на фоне

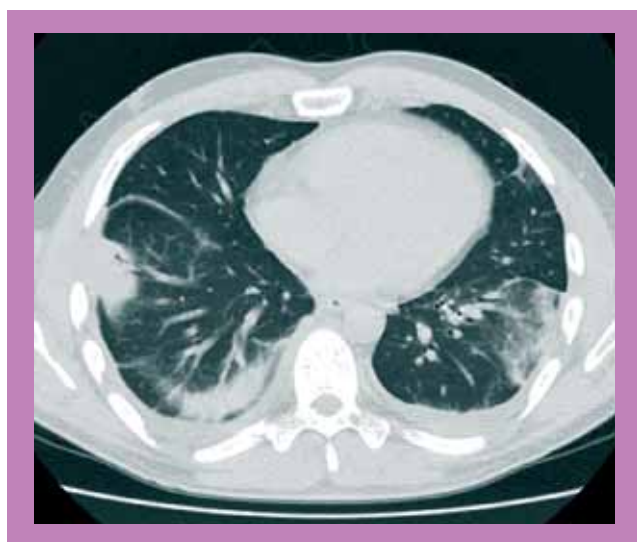


Рис. 1. Участки неоднородного уплотнения легочной ткани в субплевральных отделах 8–10-го сегментов правого легкого, 8-го и 9-го сегментов левого легкого. Жидкость в обеих плевральных полостях (29.10.03)

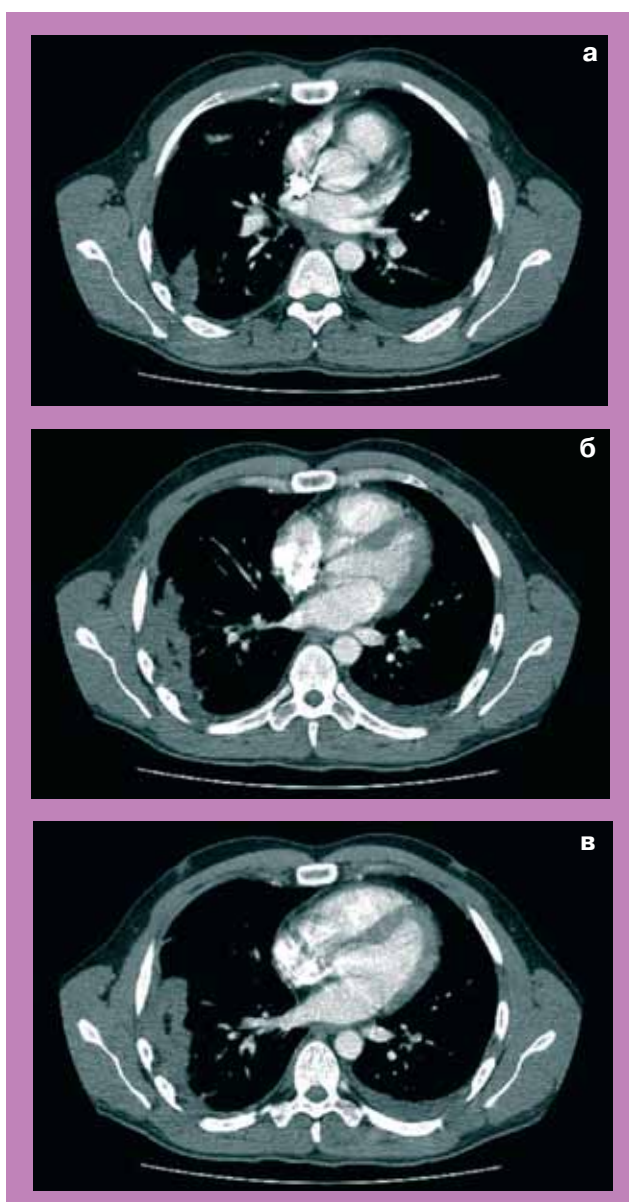


Рис. 2 а, б, в. Исследование с внутривенным контрастированием. Дефекты контрастирования в сегментарных и субсегментарных ветвях 8-го и 9-го сегментов левого легкого

массивной антибактериальной терапии, а также преимущественно субплевральная локализация изменений в легких, по данным КТ, не укладывались в картину "банальной" пневмонии, в связи с чем была выдвинута гипотеза о тромбоэмболическом характере имеющейся пневмонии. Данное предположение было подтверждено результатами мультиспиральной КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием (29.10.03) (рис. 2а–в): легочный ствол — 27 мм, ПЛА — 19 мм, ЛЛА — 21 мм. В сегментарных и субсегментарных ветвях 8-го, 9-го сегментов левого легкого определяются дефекты контрастирования. В нижней полой вене, венах таза дефекты контрастирования не выявлены.

Заключение: КТ-признаки тромбоэмболии сегментарных и субсегментарных ветвей левой легочной артерии.

Данные коагулограммы: выявлено умеренное снижение активности факторов протромбинового комплекса (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 39 с (27–49), протромбиновый индекс — 79 % (85–110), международное нормализованное отношение (МНО) — 1,30 (0,86–1,18), фибриноген — 3,7 г / л (1,8–4,0), фибринолиз — > 3 ч (норма), растворимые комплексы фибринмономеров (РКФМ) — 0,480 ед. (0,350–0,470)); снижение коллаген- (54 % — при норме 80–100 %) и ристомин-

индуцированной (75 % — при норме 80–100 %) агрегации тромбоцитов.

Пациенту был назначен фраксипарин 0,9 мл 2 раза в день на фоне продолжения антибактериальной терапии, к которой добавлен нетромицин в дозе 600 мг / сут.

Для выявления источника тромбоэмболии проводилось duplexное сканирование вен нижних конечностей: осмотрены нижняя полая, бедренные, подколенные, берцовые, большие и малые подкожные вены с обеих сторон. Патологических включений в просвете вен не выявлено. Вены гладкие, эластичные, легко сжимаются датчиком.

Основываясь на полученном заключении КТ (КТ-признаки тромбоэмболии сегментарных и субсегментарных ветвей левой легочной артерии) 30.10.03 пациент был переведен в сосудистое отделение ГKB № 1 в целях проведения детального ангиографического исследования для установления источника тромбоэмболии. При ангиопульмонографии диагноз тромбоэмболии сегментарных и субсегментарных ветвей легочной артерии слева подтвердился, однако источник тромбоэмболии выявлен не был. К проводимому лечению был добавлен гепарин — 37,5 тыс. ЕД / сут., тромбо-АСС — 0,1 г / сут. Для дальнейшего наблюдения и лечения 03.11.03 больной был возвращен в ФТК ММА им. И.М.Сеченова.

Так как источник тромбоэмболии выявлен не был, не исключалась возможность тромбоза легочной артерии. Выдвигалось предположение о дебюте системного заболевания, сопровождающегося васкулитом и тромбозом. Данная гипотеза основывалась на наличии высоких цифр СОЭ (70 мм / ч) в начале заболевания, положительного эффекта глюкокортикостероидной терапии (снижения СОЭ постепенно до 35–19–15 мм / ч). Однако отсутствие антинуклеарного и ревматоидного факторов, характерных клинических признаков, позволили исключить диагноз системного заболевания.

При контрольной КТ органов грудной клетки (05.11.03.) (рис. 3а, б): в динамике отмечается уменьшение площади инфильтрации в нижних отделах обоих легких, участок консолидации в языковых сегментах левого легкого не определяется. В то же время, определяется увеличение количества жидкости в левой плевральной полости (толщина слоя увеличилась с 15 мм до 28 мм). Толщина слоя жидкости в правой плевральной полости — 11 мм (без динамики).

Пациенту была продолжена антикоагулянтная терапия фраксипарином — 1,8 мл / сут., варфарином — 5–10 мг / сут., антиагрегантами (тромбо-АСС — 0,1 г / сут.), а также антибактериальное лечение (меронемом — 2,0 г / сут.). Обращало на себя внимание то, что при динамическом контроле коагулограммы на фоне адекватной антикоагулянтной терапии отмечалась некоторая резистентность к антикоагулянтам (показатель МНО не превышал 1,18–1,32).

В качестве возможных причин патологического тромбообразования рассматривались: паранеопластический процесс как фактор гиперкоагуляции и антифосфолипидный синдром. В рамках онкопоиска проводилась мультиспиральная КТ с внутривенным контрастированием сосудов брюшной полости. Помимо кисты левой почки, других патологических изменений не обнаружено. Для исключения антифосфолипидного синдрома проводились исследования на наличие волчаночного антикоагулянта (результат — отрицательный), антител к кардиолипину (его значение в пределах нормы (IgM — 0 (N < 26,0); IgG — 12,03 (≤ 23,0)).

Не обнаружив очевидной причины тромбоза легочных сосудов, была высказана мысль о возможной наследственной тромбофилии (антитромбин III, фактор Лейдена). В связи с этой гипотезой пациент был обследован в Гематологическом научном центре. В результате проведенного обследования были выявлены мутации в одном аллеле гена V фактора (гетерозиготное наследование, мутация Лейдена) и в одном аллеле гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) (гетерозиготное наследование), что подтвердило наличие наследственной тромбофилии у нашего пациента. Была начата терапия фолиевой кислотой — 5 таб. / сут., тромбо-АССом — 0,1 г / сут., витаминами: В₆ — 1,0 мг в/м, В₁₂ — 500 мг в/м. Так как прием антикоагулянтов при данной патологии не рекомендуется, терапия фраксипарином и варфарином была прекращена. На фоне проводимой терапии отмечалось удовлетворительное самочувствие пациента: боли в грудной клетке не

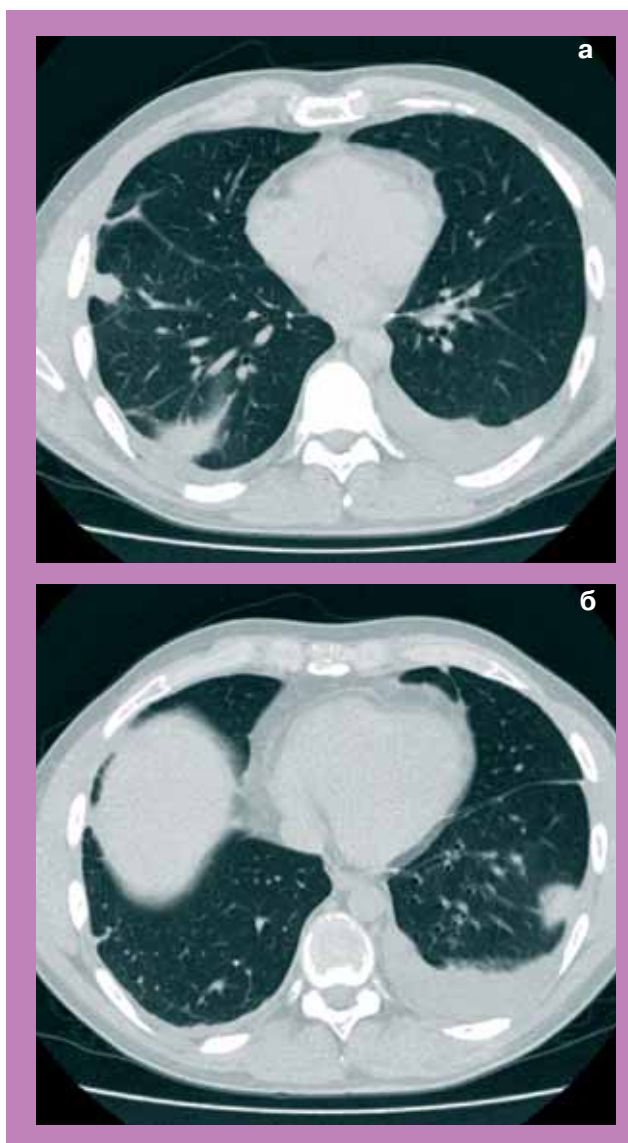


Рис. 3 а, б. Уменьшение размеров участков уплотнения легочной ткани в нижних долях обоих легких. Увеличение количества жидкости в плевральных полостях (05.11.03)

беспокоили, сохранялась нормальная температура тела, положительная динамика, по данным КТ органов грудной клетки (по сравнению с данными от 05.11.03, отмечается выраженная положительная динамика: уменьшение размеров участков консолидации в 6-м, 8-м сегментах правого и в 9-м сегменте левого легкого (инфильтративные изменения не определяются), значительное уменьшение количества жидкости в левой плевральной полости (максимальная толщина слоя — 7,5 мм), в правой плевральной полости жидкость не определяется).

Больной был выписан из клиники со следующим диагнозом: наследственная тромбофилия (мутации в гене фактора Лейдена, в гене метилентетрагидрофолатредуктазы) с развитием тромбов в сегментарных и субсегментарных ветвях левой легочной артерии от 29.10.03. Левосторонняя инфаркт-пневмония (8-й, 9-й, языковый сегменты), осложненная плевральным выпотом. Организующая правосторонняя плевропневмония. В качестве дальнейшего лечения был рекомендован прием фолиевой кислоты 4–5 таб. / сут. с постепенным снижением до поддерживающей дозы 1–2 таб. / сут., курсовой прием витаминов В₆ и В₁₂ в/м, затем прием поливитаминов с обязательным содержанием витаминов В₆ и В₁₂, прием тромбо-АССа 50 мг / сут. Рекомендовалось продолжение наблюдения в Гематологическом научном центре. Больной также продолжает наблюдаться в ФТК ММА им. И.М.Сеченова. Самочувствие больного хорошее, продолжает работать. При КТ

органов грудной клетки от 08.12.03. (рис. 4а, б) в 3–6, 9–м сегментах правого легкого, а также в язычковых сегментах левого легкого определяются участки фиброза. В 6-м и 8-м сегментах правого легкого, а также на границе 8-го и 9-го сегментов левого легкого субплеврально определяются участки консолидации неправильной формы с неровными контурами. КТ-картина соответствует постинфарктным изменениям легких.

В заключение приводим небольшую литературную справку.

Не существует единого общепризнанного определения термина "тромбофилия". В 1990 г. Британский комитет по гематологическим стандартам предложил считать тромбофилию "любым нарушением механизмов свертывания крови, которое предрасполагает к тромбозу".

Тромбофилии бывают врожденными, приобретенными и смешанными. На настоящее время описан ряд генетических состояний, повышающих риск венозного тромбоза и тромбоэмболии. К ним отно-

сятся мутации в генах естественных антикоагулянтов: антитромбина, протеина С и протеина S — а также факторов свертывания: фибриногена, протромбина и фактора V.

Устойчивость к активированному протеину С (APC-резистентность, APC-R) и лейденская мутация (мутация фактора V Leiden)

Под устойчивостью к активированному протеину С понимают сниженное влияние активированного протеина С, добавленного к образцу плазмы, на функционирование свертывающей системы [1].

APC-R и мутация фактора V *Leiden* в настоящее время считаются наиболее частой генетически обусловленной причиной тромбофилии. Впервые резистентность к активированному протеину С как причина наследственной тромбофилии была описана *B.Dahlback* (1995) в 3 разных семьях [2]. В условия APC-R добавление APC к плазме не вызывало ожидаемого удлинения времени свертывания. В первой семье с обнаруженной APC-R у 14 из 19 членов семьи (4 из них имели эпизоды венозных тромбозов в анамнезе) отмечался "недостаточный" антикоагулянтный ответ на введение в плазму APC. В других семьях также были получены аналогичные результаты. В результате дальнейших наблюдений была выдвинута гипотеза, что дефект наследуется аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью.

B.Dahlback (1999) связал феномен APC-R с дефектом одного из кофакторов APC [3]. В процессе выявления этого кофактора были исключены такие возможные причины, как наличие аутоантител к протеину С, протеазного ингибитора протеина С быстрого действия, дефицит протеина S и мутация гена, кодирующего фактор VIII и фактор фон Виллебранда (vWF). Добавление нормальной плазмы к плазме пациентов с APC-R корректировало недостаточный антикоагулянтный ответ. *B.Dahlback* и *Hildebrand* обнаружили, что искомым кофактором APC, ответственным за феномен APC-R является фактор V [3]. Поскольку уровень фактора V у пациентов с APC-R был нормальным, была выдвинута гипотеза о специфическом дефекте антикоагулянтной функции фактора V.

R.M.Bertina (1997) провел серию экспериментов с целью идентификации дефекта, ответственного за APC-R [4]. Он обнаружил, что причинной специфического дефекта фактора V является дефект гена, кодирующего фактор V. Чуть ранее связь между внутригенным полиморфизмом гена, кодирующего фактор V, и APC-R была обнаружена *B.Zoller* и *B.Dahlback* (1994) [5].

R.M.Bertina (1997) [4], независимо от *B.Dahlback*, обнаружил дефект гена, кодирующего фактор V: была описана CGA-CAA точечная мутация — замена гуанина на аденин в позиции 1691 гена FV, замена аргинина на глутамин в позиции 506 фактора V. Ген FV находится в 1 хромосоме (1q21-25) в непосредственной близости от гена, кодирующего антитромбин. Обнаруженная точечная мутация была названа

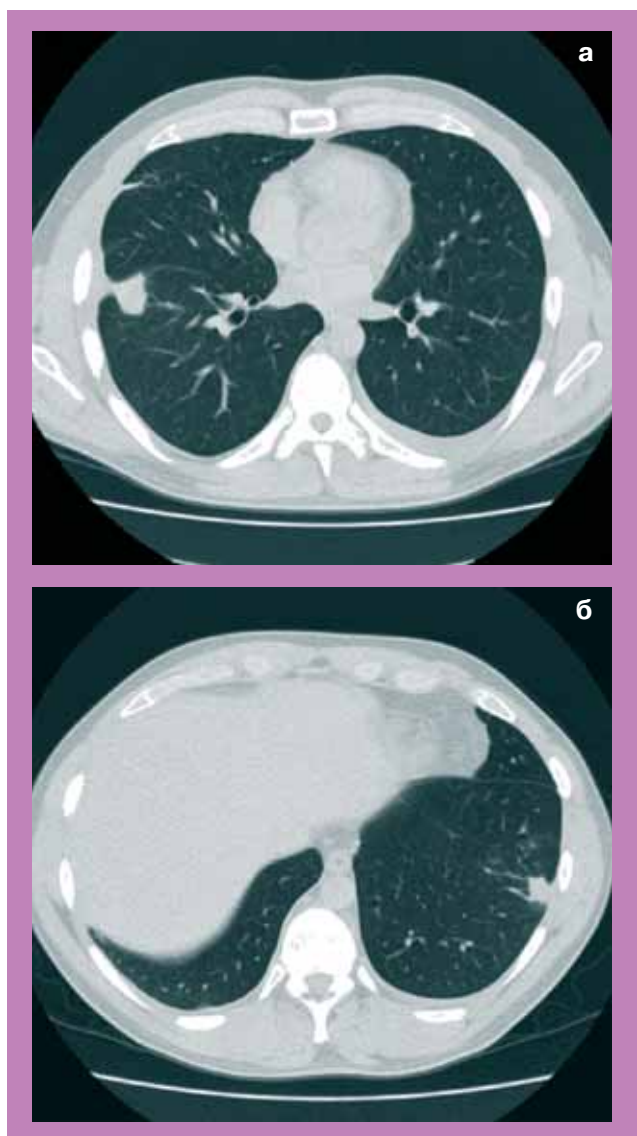


Рис. 4 а, б. Уплотнение участков консолидации легочной ткани в нижних долях обоих легких. Значительное уменьшение количества жидкости в левой плевральной полости. В правой плевральной полости жидкость не определяется (08.12.03)

мутацией фактора V *Leiden* (FV:Q506; FVR506Q:R; R и Q — однобуквенные коды для Arg и Gln соответственно). Теперь известно, что мутация имеет двойной эффект. Она является не только причиной нарушения деградации фактора Va с помощью APC, но и деградации фактора VIIIa.

Следствием этой мутации являются нарушения в функционировании системы протеина С, представляющей важнейший естественный антикоагулянтный путь. В условиях нормы APC ингибирует коагуляцию путем расщепления ограниченного числа пептидных связей как в интактном, так и в активированном факторе V (FV / FVa), а также в VIII факторе (FVIII / FVIIIa). APC-зависимое расщепление FVa стимулируется протеином S, в то время как для инактивации FVIIIa необходимо синергичное взаимодействие кофакторной функции протеина S и протеолитически модифицированного FV под действием APC. Таким образом, в норме фактор V потенциально опосредует 2 противоположные функции: а) прокоагулянтную — после кливажа тромбином или фактором Ха (FXa), б) антикоагулянтную — после кливажа активированным протеином С (APC).

Таким образом, как стало недавно известно, протромботический эффект APC-R при FV-мутации Лейдена имеет, по меньшей мере, 2 объяснения:

1. Нарушение деградации FVa под действием APC, в то время как прокоагулянтный эффект мутировавшего FVa сохраняется.
2. Нарушение в процессе деградации FVIIIa, поскольку нормальный кливаж FV в области Arg506 необходим для осуществления синергичной APC-кофакторной активности FV наряду с протеином S в деградации фактора VIIIa.

Вскоре после описания APC-резистентность стала довольно часто (20–60 %) обнаруживаться среди пациентов с тромбозами в Западном мире. Наоборот, не было слышно о ней в Азии. Причина оказалась в том, что аллель FV:Q506, вызывающий APC-резистентность, обнаруживался лишь в европейских родословных (кавказская раса) и отсутствует у местного населения Азии, Африки, Америки и Австралии. В Западных странах встречаемость данного аллеля также колеблется. Мутация FV *Leiden* обнаружена у 15 % населения южной Швеции, известной своей высокой частотой тромбозов. Другие страны с высокой частотой — это Германия, Дания и Греция. В Израиле мутация встречается как у арабов, так и у евреев, но среди последних с большими вариациями, зависящими от их этнического происхождения. Частота в Нидерландах, Великобритании и США — 3–5 %, ниже она среди американцев испанского происхождения (2 %), а также в Италии и Испании. Не обнаружено мутации среди японцев и китайцев. Большие колебания могут быть и внутри одной страны, например, во Франции частота колеблется от 1 % (Лилль) до 10 % (Страсбург). Высокая выживаемость мутации и, как результат, гиперкоагуляционное состояние происходят из высокого превалирова-

ния аллеля FV:Q506. Возможно, тенденция к уменьшению кровотечений после родов у женщин с данной мутацией долгое время определяла и высокую выживаемость аллеля. В то же время увеличение риска тромбозов не являлось фактором смертности в истории человечества, т. к. тромбоз обычно возникал в старшем возрасте и, значит, не влиял на фертильность. Вдобавок к этому, наши предки не испытывали влияния других факторов риска тромбозов, таких как операции, оральные контрацептивы, курение и относительно сидячий образ современной жизни. Все вышеперечисленное способствовало закреплению мутации в процессе естественного отбора.

Предполагают, что единичная мутация гена, кодирующего фактор V, произошла около 30 тыс. лет назад, т. е. после миграции населения из Африки 100 тыс. лет назад и после сегрегации азиатов от европейцев. Это объясняет частоту мутации в Европе и отсутствие ее в Японии и Китае, а также среди местного населения Азии, Африки и Америки [6].

Эпидемиология

Лейденская мутация распространена намного шире других наследственных тромбофилий: ее частота среди белого населения разнится между 2 и 15 %. Мутацию находят у 20–50 % больных с тромбозомиями и более чем у 50 % больных наследственной тромбофилией. Гетерозиготное носительство повышает риск тромбоза в 3–8 раз, а гомозиготное состояние — в 80 раз.

Лабораторная диагностика APC-резистентности и лейденской мутации

Чаше всего измеряют АЧТВ в отсутствие активированного протеина С и после его добавления. Результаты выражают в виде дроби — т. н. отношения чувствительности к активированному протеину С (*activated protein C sensitivity ratio* — APC:SR). Это капризный метод, на точность которого влияют чистота реагентов (в них должны отсутствовать тромбциты), особенности приборов и концентрация активированного протеина С. Для стандартизации результатов предлагают вычислять отношение APC:SR пациента к APC:SR нормальной плазмы, но при этом нужно удостовериться, что "нормальная" плазма не получена от донора с лейденской мутацией, поскольку даже если у одного из нескольких доноров есть мутация, результаты исследования будут нарушены.

Первоначально проба на основе АЧТВ не была специфичной для лейденской мутации, поскольку недостаточность любых других факторов свертывания или предварительная антикоагулянтная терапия также удлиняют АЧТВ. Поэтому предложили модификацию этой пробы, при которой к плазме пациента добавляют стандартную плазму, полноценную по всем факторам за исключением фактора V. Чувствительность и специфичность такой модифицированной пробы в отношении лейденской мутации повы-

сились почти до 100 %, в связи с чем ее сейчас можно использовать при отсутствии методов ДНК-диагностики. К сожалению, модифицированная проба пропускает все прочие причины устойчивости к активированному протеину С.

Лейденскую мутацию подтверждают полимеразной цепной реакцией, амплифицирующей нуклеотидную последовательность вблизи 5-го экзона гена фактора V.

Другие причины устойчивости к активированному протеину С

Возможна устойчивость к активированному протеину С и в отсутствие лейденской мутации. Недавно была обнаружена новая мутация гена, кодирующего фактор V (FV *Cambridge*) с заменой аргинина на треонин в позиции 306 (Arg306Thr) у 1 из 17 пациентов с тромбозами и необъяснимой APC-резистентностью.

Кроме того, совсем недавно была открыта еще одна мутация фактора V с заменой Arg в позиции 306 на глицин (Arg306Gly), которая получила название фактор V *Hong-Kong*. Она была выявлена у 2 из 43 пациентов с тромбозами и у 1 из 40 здоровых из контрольной группы в Гонконге. [6].

APC-R мутация фактора V *Leiden*, являясь генетически детерминированной, обуславливает пожизненный риск тромбозов. Однако для проявления тромбоза необходимы дополнительные факторы, как правило, приобретенные, наиболее частыми из которых являются прием гормональных контрацептивов, беременность, операции, иммобилизация и пр.

Однако следует отметить, что, несмотря на то что у 60 % женщин с тромбозами, связанными с беременностью, выявляется APC-R, у большинства жен-

щин-носителей FV:Q506 аллеля при беременности тромбозы не развиваются. Тем не менее при сочетании нескольких генетических дефектов, предрасполагающих к тромбозу, или одновременном наличии АФС, а также ряда экстрагенитальных заболеваний (СКВ и пр.) и патологических состояний (хроническое бактерио-, вирусоносительство и пр.), риск развития тромбоза многократно увеличивается.

Последнее обуславливает соответственно дифференцированный подход к тромбопрофилактике в различных клинических ситуациях [1, 6].

Литература

1. Investigation and management of heritable thrombophilia. Br. J. Haematol. 2001; 114: 512–528.
2. Dahlback B. Inherited thrombophilia: Resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. Blood. 1995; 85: 607–614.
3. Dahlback B. Activated protein C resistance and thrombosis: molecular mechanisms of hypercoagulable state due to FV R506Q. Semin. Thromb. Hemost. 1999; 25: 273–289.
4. Bertina R.M. Laboratory diagnosis of resistance to activated protein C (APC resistance). Thrombosis and hemostasis J. 1997; 78: 478–483.
5. Zoller B., Dahlback B. Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. Lancet 1994; 369: 1536–1538.
6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: Триада-Х. 2003; 167–202.

Поступила 19.04.05

© Коллектив авторов, 2005

УДК 616.141-005.6-039:616.24-002-06:616.25-008.8

Лев Михайлович Клячкин — выдающийся клиницист, ученый, педагог

Памяти Л.М.Клячкина

Lev M.Klyachkin as a prominent clinician, scientist, teacher

In memory of L.M.Klyachkin



Лев Михайлович Клячкин родился 1 апреля 1925 г. в Омске в семье врачей. Его дед, *В.Е.Клячкин*, был известнейшим в Западной Сибири врачом, организатором здравоохранения, директором фельдшерско-акушерского училища, преподавателем Омского мединститута, по его учебнику латинского языка, выдержавшего в 1926–1930 гг. 3 издания, учились студенты всех медицинских институтов СССР.

Отец — *М.В.Клячкин* — военный врач-хирург. В годы гражданской войны он возглавлял санитарный поезд, известный в Сибири как "летучка врача Клячкина", был заместителем начальника военного госпиталя в Омске. Мать — *К.М.Дубровина* — оперирующий акушер-гинеколог, работала доцентом кафедры вновь образованного Туркменского мединститута. Основы характера, стремления к медицине, конечно же, были заложены семейным воспитанием. Династия врачей Клячкиных насчитывает уже 5 поколений. В настоящее время на кафедре пульмо-

нологии ГИУВ МО РФ продолжает дело своего отца *Ирина Львовна Клячкина*.

В 1940 г., сдав экстерном экзамены за 10-летку, Л.М.Клячкин поступил в Туркменский медицинский институт в г. Ашхабаде. В связи с военным временем срок обучения в институте был сокращен до 4 лет, и в июле 1944 г. в возрасте 19 лет Лев Михайлович получил диплом врача, а на 3-й день после получения диплома был призван на военную службу и назначен врачом Подвижного узла связи "Особого назначения" (в/ч п.п. 52090), обслуживавшего оперативной связью Маршала Г.К.Жукова, и с ним дошел до Берлина и встретил День Победы. После окончания войны несколько лет Лев Михайлович служил в Сибири. В родном Омске был врачом танкового полка, затем танкового училища. В 1947 г. он специализировался по физиотерапии под руководством выдающегося сибирского физиотерапевта проф. *К.Н.Завадовского* на базе Томского института физических методов лечения. Прочувшись там полгода и получив соответствующий сертификат, он был откомандирован на должность начальника физиотерапевтического отделения туберкулезного госпиталя в Германию. Будучи физиотерапевтом крупного туберкулезного госпиталя, Л.М.Клячкин разрабатывал вопросы применения физических факторов при лечении легочного туберкулеза.

В 1951 г. Лев Михайлович был зачислен слушателем 2-го факультета (2-годичного) усовершенствования Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова. В клинике факультетской терапии у профессора *В.А.Бейера* занятия проходили по типу клинической ординатуры, давали возможность знакомиться с профессией на самом современном уровне под руководством подлинных корифеев. Л.М.Клячкин включился и в научно-исследовательскую работу, стал председателем научного общества слушателей факультета, сделал первые публикации в сборнике трудов факультета и в журнале "Проблемы гематологии".

После окончания факультета (в 1953 г.) Лев Михайлович был назначен начальником терапевтического отделения гарнизонного госпиталя на 150 коек

в г. Самборе Дрогобычской обл., где прослужил несколько лет. За это время он внедрил следующие методы: электрокардиографию, пункции грудины, гастроскопию, применение минеральной воды курорта Моршин, использование пневмоторакса; продолжал активно заниматься научно-исследовательской работой и выступал с докладами на гарнизонных и окружных конференциях.

Постоянно стремясь к профессиональному развитию, в 1957 г. Лев Михайлович подал документы в адъюнктуру Военно-медицинской академии. Пройдя трудный конкурс (6 человек на место), сдал все экзамены на пятерки и был зачислен в адъюнктуру в свою клинику факультетской терапии к проф. *В.А.Бейеру*.

Выбор темы диссертационного исследования был определен участием кафедры госпитальной хирургии, возглавляемой проф. *И.С.Колесниковым*, в разработке проблемы ожогов. Одновременно с научными изысканиями он принимал активное участие в жизни родной кафедры, был помощником проф. *В.А.Бейера* в работе терапевтического общества Ленинграда — в течение ряда лет был секретарем гематологической секции. Кандидатская диссертация на тему "О нарушениях сосудистой проницаемости при ожоговой болезни" была досрочно защищена в 1961 г. на заседании Ученого совета ГИДУВа.

В истории Военно-медицинской академии Лев Михайлович Клячкин стал 1-м терапевтом-преподавателем хирургической кафедры: он был принят на кафедру термических поражений, возглавляемую генерал-майором медицинской службы проф. *Т.Я.Арьевым*. Блестящий клиницист и исследователь, Лев Михайлович развил идею *Т.Я.Арьева* о взаимосвязи поражения кожи и патологии внутренних органов, окончательно сформулировал концепцию ожоговой болезни, ожогового шока, этапов их развития. Итогом этой работы стала защита докторской диссертации "Клиника и вопросы лечения патологических изменений внутренних органов при ожоговой болезни" (1964) и написание монографии совместно с известным ленинградским патологоанатомом *В.М.Пинчук* "Ожоговая болезнь" (1969) под редакцией акад. *Н.С.Молчанова*.

После защиты докторской диссертации Льву Михайловичу была предложена должность начальника кафедры военно-полевой терапии на одном из вновь образованных в 1965 г. военно-медицинских факультетов. 1965–1967 гг. стали временем становления кафедры. В 1967 г. Льву Михайловичу было присвоено звание профессора. В этом же году на факультете состоялся 1-й выпуск военных врачей.

В то же время для слушателей ВМФ в мединституте были созданы кафедры госпитальной терапии и госпитальной хирургии спецфака. Кафедру госпитальной терапии спецфака возглавил известный саратовский терапевт проф. *Е.Ю.Махлин*, а после его смерти руководство кафедрой на общественных началах было предложено Льву Михайловичу. Возгла-

вив кафедру и переведя обе кафедры в 8-ю городскую больницу (в 1969–1970 гг.), он добился их фактического объединения. Таким образом, была создана большая работоспособная клиника, работавшая в интересах военно-медицинского факультета. При этом удалось наполнить преподавание госпитальной терапии военно-медицинским содержанием, а военно-полевой терапии — клиническим.

Сам этот эксперимент и опыт проведения на базе мощной клиники объединения кафедр и интеграции преподавания военно-полевой и госпитальной терапии оказался приоритетным и уникальным среди терапевтических кафедр вузов МО и МЗ. Такое объединение под общим руководством усиливало военно-медицинскую направленность курса госпитальной терапии и, вместе с тем, придавало преподаванию ВПТ современную клиническую основу. Этот опыт оказался успешным и получил признание. В 1983 г. в издательстве "Медицина" вышла монография Л.М.Клячкина в соавторстве с *Ф.И.Комаровым* "Военно-полевая терапия". Широкие возможности кафедры позволили Льву Михайловичу поставить вопрос о введении, по аналогии с ВМА им. С.М.Кирова, на военно-медицинском факультете клинической ординатуры и адъюнктуры, что и было реализовано с осени 1983 г.

По инициативе Л.М.Клячкина в рамках руководимой им клиники была проведена специализация отделений. Были созданы кардиологическое (инфарктное) отделение (на 60 коек) и пульмонологический центр на 120 коек, с 1974 г. решением Облздравотдела получивший статус областного. Это было тем более ценно, что позволило с этого времени сформировать в Саратове и области пульмонологическую службу. Пульмонологическое направление становится определяющим в дальнейшей клинической и научно-исследовательской деятельности кафедры.

Конец 70-х — начало 80-х — годы расцвета в деятельности Л.М.Клячкина в Саратове. В эти годы он становится лидером терапевтической и пульмонологической школы. В 1974 г. проф. Л.М.Клячкин возглавил Саратовское терапевтическое общество, придав его работе более проблемный характер и внося характерные для него масштабность идей, эрудицию и особую — ленинградскую — культуру. Научные интересы и дружеские связи с директором ВНИИ пульмонологии *Н.М.Путовым*, профессорами *Г.Б.Федосеевым*, *А.Н.Кокосовым* дали толчок к созданию областного пульмонологического центра, который был создан на базе кафедры и 2 больших пульмонологических отделений. Этим самым фактически, были заложены основы развития пульмонологической службы в области. В 1978 г. были изданы "Клинические лекции по пульмонологии" Л.М.Клячкина. Силами сотрудников кафедры под редакцией Л.М.Клячкина составлены тематические сборники: "Острые и хронические пневмонии" (1976), "Бронхиальная астма" (1977). Особенностью руководимой Львом Михайловичем кафедры было также постоян-

ное внимание к вопросам курортологии и физиотерапии, начальник кафедры читал лекции на эти темы, включал их в клинические разборы. В 1983 г. проф. Л.М.Клячкину с учетом его опыта в области физиотерапии было предложено возглавить впервые создаваемую в Институте усовершенствования врачей МО СССР в Москве кафедру физиотерапии и курортологии (ныне кафедра медицинской реабилитации и физических методов лечения Государственного института усовершенствования врачей МО РФ).

На этом посту ярко проявились организаторские способности, богатый клинический и педагогический опыт ученого, глубокие познания в области диагностики и лечения внутренних болезней, реабилитации больных. Руководимая, практически основанная Л.М.Клячкиным кафедра за короткий срок стала центром последиplomной подготовки врачей различных клинических специальностей по реабилитации, курортологии, физиотерапии, лечебной физической культуре. Л.М.Клячкин сформировал современную концепцию реабилитологии как новой интегративной медицинской дисциплины, а также принципы ее применения в пульмонологии. Сотрудничая с военными санаториями, Л.М.Клячкин изучал возможности курортной терапии заболеваний легких, обращая особое внимание на проблемы климато- и физиотерапии, иммунореабилитации пульмонологических больных, механизмы и значение их климатоадаптации, особенности реабилитации при сочетанной кардиореспираторной патологии, применение респираторной терапии в санаторной практике, особенности легочной патологии и ее лечение у раненых и обожженных.

В плане совершенствования учебного процесса результатом исследований явилось не только развитие кафедральной педагогики, но и определенный прогресс в деле реабилитологии как науки, определено ее соотношение с медицинскими специальностями, для которых она является не надстройкой, но

составной частью, обоснован принцип синдромно-патогенетического подхода к выбору метода физиотерапии. Наряду с синдромно-патогенетическим принципом выбора метода реабилитации обоснован и второй — клинико-функциональный принцип.

В развитие этого подхода вышла монография "Физические методы в пульмонологии" (1997, Санкт-Петербург). Л.М.Клячкиным разработана программа по физиотерапии для медицинских училищ, утвержденная Минздравом, написан учебник по физиотерапии, выдержавший в издательстве "Медицина" 2 издания, и на протяжении более 15 лет остающийся единственным учебником по данной дисциплине. Опыт кафедры в преподавании и проведении реабилитации обобщен Л.М.Клячкиным в руководстве "Медицинская реабилитация больных с заболеваниями внутренних органов", опубликованном издательством "Медицина" в 2000 г.

После увольнения из армии Лев Михайлович продолжал работать на созданной им кафедре до последних дней жизни. Преемниками на кафедре стали ученики Л.М.Клячкина, выросшие на кафедре от преподавателей до профессоров, докторов медицинских наук — В.В.Булавин, А.М.Щегольков.

Как один из ведущих ученых, педагогов и профессоров института, наставник молодых ученых и преподавателей Л.М.Клячкин являлся продолжателем и носителем лучших традиций отечественной медицинской науки и педагогики. Его книги, научные статьи, выступления на конгрессах и конференциях, семинарах и клинических разборах надолго останутся в памяти слушателей, сотрудников, практических врачей и еще долго будут служить значительным вкладом в медицинскую науку и практику, систему подготовки и усовершенствования медицинских кадров.

Щегольков А.М., Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва



Уходит в историю 2005 год. Это время подведения итогов, в том числе в различных областях современной науки. Что касается здравоохранения, здесь особого внимания заслуживают три темы, которые были "сквозными" и активно обсуждались научной общественностью и прессой, по которым велись интенсивные исследования.

Темой номер один в уходящем году, безусловно, стало обсуждение возможной пандемии птичьего гриппа.

Вторая тема — табакокурение. Европейское респираторное общество обратило внимание на предельно индифферентное отношение врачей к данной проблеме и обозначило его как "пассивное поведение доктора".

Наконец, третья тема — это растущее во всем мире, в т. ч. и России, распространение ВИЧ-инфекции.

Угроза пандемии птичьего гриппа — тема, которая обсуждается на протяжении уже 8–9 лет. На сегодняшний день известны несколько его разновидностей (в частности, H9N2, H9N7), однако опасность представляет лишь серотип, идентифицируемый как H5N1 (гемагглютинин H5 и нейраминидаза N1).

Европейское респираторное общество и Всемирная организация здравоохранения провели активный обмен мнениями по вопросу о вероятности возникновения пандемии птичьего гриппа. Эпидемиологическая цепочка сегодня представляется следующим образом. Дикие птицы — утки, а также чайки — служат переносчиками вируса, который для них не является патогенным, и от которого сами они не погибают. Однако при контакте с домашними птицами, прежде всего с курами, которые содержатся частными лицами, в условиях домашних ферм, небольших птицефабрик или больших ферм, где нарушаются санитарные нормы, происходит заражение, в результате которого развиваются две клинические формы гриппа. При заболевании первой формой птицы ведут себя вяло, становятся взъерошенными, их перья теряют блеск — т. е. имеют место торпидные проявления болезни. Вторая форма — это молниеносно, агрессивно протекаю-

щий грипп, при этом птицы погибают в течение нескольких часов, иногда суток, а все их внутренние органы (легкие, сердце, почки, печень, селезенка, лимфатический аппарат, костный мозг и т. д.) оказываются пораженными.

Первые случаи заболевания людей птичьим гриппом были отмечены в 1997 г., спорадические — в 2002, 2003 гг. В 2005 г. в некоторых странах также были зарегистрированы случаи поражения людей вирусом птичьего гриппа (серотип H5N1). Особую тревогу вызывает заражение детей, среди которых отмечается высокая смертность. Все дети, заболевшие птичьим гриппом, имели тесный контакт с домашней птицей, т. е. проживали в агропромышленном секторе стран Юго-Восточной Азии, а также Турции.

В настоящее время предпринимаются энергичные усилия по разработке новой противогриппозной вакцины. Хочется обратить внимание на то, что существующая вакцина не является эффективной в отношении вируса птичьего гриппа, поскольку она не формирует иммунитета против серотипа H5N1. На сегодня достаточно высокой эффективности позволяет добиться профилактика медикаментозными средствами. Всемирная организация здравоохранения рекомендует два из них: широко известный противовирусный препарат амантадин и озелтамивир (Тамифлю) — более эффективный препарат, который имеет все основания для широкого применения. Он зарегистрирован в России, и некоторые наши регионы, в частности Челябинский, закупили его на случай возникновения птичьего гриппа среди людей.

Как известно, через обширную территорию России пролегают пути миграции диких птиц в страны западной и юго-западной Европы — это транссибирский маршрут, южный Урал и южная часть России, кроме того, ближайшее соседство со средней Азией и Казахстаном, через которые птицы перелетают в Индию, позволяет предполагать, что Россия может попасть в число стран, где будет формироваться пандемия. Тем не менее результатом 2005 г. является то, что снята паническая реакция по поводу данной угрозы. Сейчас очень многое известно о структуре вируса птичьего гриппа, положительно зарекомендовали себя эпидемиологические мероприятия по предотвращению распространения этой инфекции среди человеческой популяции, хорошими темпами идет подготовка вакцин, кроме того, уже существуют эффективные препараты для химиопрофилактики заболевания.

Второй актуальной темой 2005 г. стало табакокурение. Россия — страна с очень высоким уровнем распространения табакокурения. К сожалению, общество не проводит достаточно активных как образовательных, так и лечебных мероприятий, способствующих его сокращению. К большому сожалению, Правительство России по сегодняшний день не ратифицировало ВОЗовскую декларацию о прекращении поддержки табачной индустрии, о запрещении рекламы сигарет и не заняло твердую государственную позицию в плане образования населения о вреде курения.

Что касается ВИЧ-инфекции, то здесь Россия занимает положение стран, которые пытаются создать эффективные профилактические программы. Сейчас этим в основном занимаются врачи-инфекционисты, хотя во всем мире СПИД стал проблемой врачей всех специальностей. Это патология, с которой приходится сталкиваться и неврологам, и гастроэнтерологам, и пульмонологам, и многим другим специалистам. России еще предстоит проделать большой и сложный путь с тем, чтобы сформировать адекватные меры по профилактике и лечению больных, пораженных вирусом иммунодефицита.