

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

3'2004

3
1755210



2004, 3

Прималан®

НОВЫЙ НЕСЕДАТИВНЫЙ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ

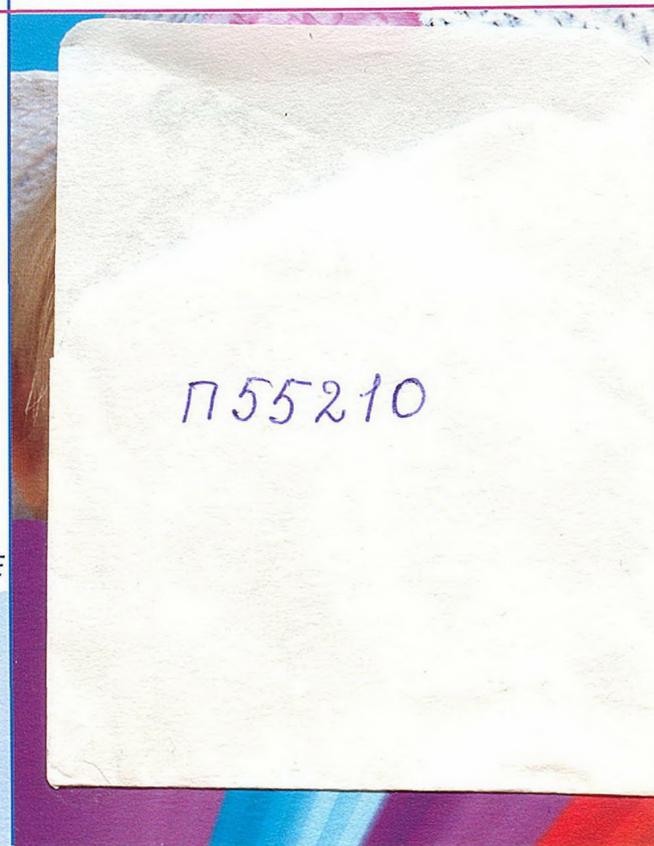


**ОКАЗЫВАЕТ
КОМПЛЕКСНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ
НА АЛЛЕРГИЧЕСКУЮ РЕАКЦИЮ**

- Эффективно блокирует периферические H1-гистаминовые рецепторы
- Ингибирует дегрануляцию тучных клеток
- Оказывает легкий антихолинергический эффект



- **НАИБОЛЕЕ ПОЛНО КОНТРОЛИРУЕТ СИМПТОМЫ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ГИПЕРСЕКРЕЦИИ**
- **ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ БЫСТРОТОЙ НАСТУПЛЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА**
- **ПРЕКРАСНО КОНТРОЛИРУЕТ РИНОРЕЮ И ЗАЛОЖЕННОСТЬ НОСА ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ**
- **ЭФФЕКТИВНО УМЕНЬШАЕТ СЛЕЗОТЕЧЕНИЕ И ЗУД ВЕК ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ КОНЬЮНКТИВИТЕ**
- **ВЫЗЫВАЕТ МОЩНЫЙ ПРОТИВОЗУДНЫЙ ЭФФЕКТ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ КРАПИВНИЦЕ**
- **ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ УДОБСТВОМ ДОЗИРОВАНИЯ**



Пьер Фабр
Медикамент

119048 Москва Усачева 33 стр 1.
Тел.: (095) 745 26 50
Факс.: (095) 745 26 54



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ



3'2004

Научно-практический журнал

Выходит 6 раз в год

Основан в 1990 году

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,
И.Г.Даниляк, М.Н.Зубков, В.В.Игнатов, М.М.Илькович, С.Ю.Каганов,
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,
А.Л.Черняев, Н.Е.Чернеховская, Е.И.Шмелев



РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБРОСИМОВ В.Н. (Рязань), КИРИЛЛОВ М.М. (Саратов), ЛУЦЕНКО М.Т. (Благовещенск),
МАВРАЕВ Д.Э. (Махачкала), МАРACHEВ А.Г. (Москва), ПУТОВ Н.В. (Санкт-Петербург),
РОМАНОВА Л.К. (Москва), СИДОРОВА Л.Д. (Новосибирск), СИМБИРЦЕВ С.А.
(Санкт-Петербург), СУХАНОВА Г.И. (Владивосток), ТРУБНИКОВ Г.В. (Барнаул),
УСЕНКО Ю.Д. (Киев), ХАДАРЦЕВ А.А. (Тула), ШНИПАС П.А. (Каунас), ШУЛУТКО М.Л. (Ека-
теринбург), ЯННУС Л.Э. (Таллин), VOISIN С. (Франция), DIECKERSMAN R. (Германия)

Журнал выпускается при поддержке фармацевтических компаний:

“BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH” (Австрия)

“GLAXOSMITHKLINE” (Великобритания)

“AVENTIS PHARMA” (Франция)

Адрес редакции:

105077, Москва, 11-я Парковая улица, дом 32/61

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, 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”

Ответственный редактор *Т.В.Пархоменко*

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Научный редактор *С.Н.Авдеев*

Корректор *Т.В.Карпеченко*

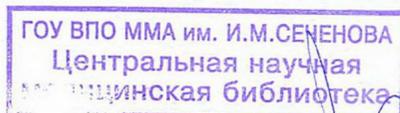
Перевод *С.Ю.Чикина*

Компьютерная верстка *В.И.Рохлин*
Художественный редактор *П.П.Ефремов*

Подписано в печать 16.08.04 Формат 84 × 108 1/16. Печать офсет.

Тираж 2 000 (1 завод 1–1 100). Заказ № 700

ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»
Отпечатано с готовых диапозитивов ОАО «Рекламфильм»



1755210

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

- Биличенко Т.Н., Аболишина Т.В., Чигирева Э.И. Клинико-эпидемиологическая эффективность вакцинопрофилактики гриппа у детей 3–6 лет в период эпидемии 2003 года в Центральном административном округе Москвы 6

Образование

- Приймак А.А., Свистунова А.С. Современные подходы к профессиональной подготовке врачей по фтизиатрии 12

Оригинальные исследования

- Попова Е.Н., Архипова Д.В., Коган Е.А., Козловская Л.В., Корнев Б.М. Роль эндотелиальной дисфункции и неоангиогенеза в развитии пневмосклероза и легочной гипертензии при обычной интерстициальной пневмонии 16
- Зарембо И.А., Кокосов А.Н., Карлова Л.Н., Киселева Е.А., Ухварина Н.И., Андреева Н.К., Родос М.Л. Некоторые аспекты развития пневмонии на фоне хронической обструктивной болезни легких в пожилом возрасте (на основании анализа протоколов патологоанатомических исследований) 22
- Мусалимова Г.Г., Салперов В.Н., Карзакова Л.М., Кичигин В.А. Клинико-иммунологическая оценка эффективности Ронколейкина при микоплазменной и хламидийной пневмониях 25
- Трубников Г.В., Клестер Е.Б., Козлов Б.И. Внутрибольничные респираторные инфекции в опыте работы многопрофильной больницы 32
- Баскакова А.Е. Организация специализированной пульмонологической помощи в поликлинике и на дому 39
- Скачков М.В., Шулга И.А., Скачкова М.А., Васильев Е.А., Шулга А.И. Эпидемиологические особенности заболеваемости инфекциями верхних дыхательных путей населения в регионах с разной антропогенной нагрузкой 43
- Заболотских Т.В., Мизерницкий Ю.Л., Дартау Л.А. Эффективность компьютерной системы "ЭДИФАР" для выявления детей с бронхо-легочной патологией и групп риска ее формирования 49
- Цеймах Е.А., Седов В.К., Толстухина Т.А., Носов С.С. Применение стрептокиназы при свернувшемся гемотораксе 55
- Козлов С.Н. Позитивные тенденции и проблемы в амбулаторном лечении обострения хронического бронхита: результаты фармакоэпидемиологического исследования 60
- Шойхет Я.Н., Беднаржевская Т.В., Лукьяненко Н.Я. Диагностика легочной гипертензии у больных хроническими заболеваниями легких 64
- Черняк Б.А., Трофименко И.Н. Клиническая эффективность 6-месячной терапии сальметеролом больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях резко континентального климата Восточной Сибири 70
- Овчаренко С.И., Ищенко Э.Н., Акулова М.Н. Применение Беклазона ЭКО Легкое Дыхание в сравнении с аналогичным фреонсодержащим препаратом и Фликсотидом у больных бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения 76
- Мещерякова Н.Н., Белевский А.С. Изменение качества жизни и кооперативности больных бронхиальной астмой, использующих различные оптимизированные способы доставки беклометазона дипропионата 82
- Кузьмина Н.В., Макиева В.Г., Мишин В.Ю. Клинические проявления диссеминированного туберкулеза легких в период напряженной эпидемической ситуации 85

CONTENTS

Editorial column

Editorial

- Bilichenko T.N., Abolishina T.V., Chigireva E.I. Clinical and epidemiological effectiveness of vaccine prevention of influenza in children 3 to 6 years old during epidemic in 2003 in Moscow Central district 6

Education

- Priymak A.A., Svistunova A.S. Modern approach to professional doctor's training on TB 12

Original studies

- Popova E.N., Arkhipova D.V., Kogan E.A., Kozlovskaya L.V., Kornev B.M. Role of endothelial dysfunction and neoangiogenesis in development of lung fibrosis and pulmonary hypertension in usual interstitial pneumonia 16
- Zaremba I.A., Kokosov A.N., Karlova L.N., Kiseleva E.A., Ukhvarina N.I., Andreeva N.K., Rodos M.L. Some aspects of pneumonia in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (based on analysis of postmortem examination) 22
- Musalimova G.G., Saperov V.N., Karzakova L.M., Kichigin V.A. Clinical and immunological efficiency of Roncoleukin in pneumonia caused by Mycoplasma and Chlamydia 25
- Trubnikov G.V., Klester E.B., Kozlov B.I. Nosocomial respiratory infections at a multi-field hospital 32
- Baskakova A.E. Organization of special respiratory care in polyclinics and at home 39
- Skachkov M.V., Shulga I.A., Skachkova M.A., Vasiliev E.A., Shulga A.I. Epidemiological features of morbidity for upper airway infection in regions with various anthropogenic characteristics 43
- Zabolotskikh T.V., Mizernitsky Yu.L., Dartau L.A. Efficacy of the "EDIFAR" computed system for detection of bronchopulmonary pathology and risk groups for its development in children 49
- Tseimakh Ye.A., Sedov V.K., Tolstikhina T.A., Nosov S.S. Application of streptokinase in clotting haemothorax 55
- Kozlov S.N. Positive tendency and problems of outpatient treatment of chronic bronchitis exacerbation: results of a pharmacoeconomic trial 60
- Shoikhet Ya.N., Bednarzhevskaya T.V., Luk'yanenko N.Ya. Detection of pulmonary hypertension in patients with chronic pulmonary diseases 64
- Chernyak B.A., Trofimenko I.N. Clinical efficiency of 6-month therapy with salmeterol in COPD patients under the strong continental climate conditions of the Eastern Siberia 70
- Ovcharenko S.I., Ishchenko E.N., Akulova M.N. Beclason ECO Easy Breath compared with a similar freon-containing drug and Flixotide in moderate to severe bronchial asthma patients 76
- Meshcheriakova N.N., Belevskiy A.S. Change in quality of life (QoL) and cooperation (CP) of asthma patients treated with beclometasone dipropionate in different optimized delivery systems 82
- Kuzmina N.V., Makieva V.G., Mishin V.Yu. Clinical features of disseminated lung tuberculosis in a severe epidemiologic situation 85

<i>Сухова Е.В.</i> Программа психологической коррекции больных хроническим туберкулезом легких	89	<i>Sukhova E.V.</i> Psychological correction of chronic lung tuberculosis patients	
Лекции		Lectiоns	
<i>Малявин А.Г., Щегольков А.М.</i> Медицинская реабилитация больных пневмонией	93	<i>Malyavin A.G., Shchegolkov A.M.</i> Medical rehabilitation of patients with pneumonia	
<i>Котляров П.М., Георгиади С.Г.</i> Компьютерно-томографические признаки диффузных заболеваний легких	103	<i>Kotlyarov P.M., Georgiadi S.G.</i> Computed tomographic signs of diffuse lung diseases	
<i>Белевский А.С.</i> Переносимость физической нагрузки и качество жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких. Влияние тиотропия бромида	108	<i>Belevsky A.S.</i> Physical tolerance and quality of life in COPD patients. Effects of tiotropium bromide	
Обзоры		Reviews	
<i>Котельников М.В.</i> Нерешенные вопросы в лечении тромбоэмболии легочной артерии	112	<i>Kotelnikov M.V.</i> Unsolved problems in therapy of pulmonary artery thromboembolism	
<i>Поляков В.Е., Лысенко А.Я., Константинова Т.Н., Авдюхина Т.И.</i> Ларвальный парагонимоз у детей и подростков	117	<i>Polyakov V.E., Lysenko A.Ya., Konstantinova T.N., Avdyukhina T.I.</i> Larval paragonimiasis in children and adolescents	
Заметки из практики		Practical notes	
<i>Подопригорова В.Г., Прудникова Н.В., Иванова Г.И., Маринич Т.Н.</i> Гранулематоз Вагенера в практике пульмонолога	123	<i>Podoprigorova V.G., Prudnikova N.V., Ivanova G.I., Marinich T.N.</i> Vegener's granulematosis in a pulmonologist's practice	
Некролог		Obituary	
Памяти Михаила Львовича Шулутко	126	By the memory of Mikhail L. Shulutko	
Новости ERS		ERS news	

НА ОБЛОЖКЕ СВЯТОЙ ВЕЛИКОМУЧЕНИК И ЦЕЛИТЕЛЬ ПАНТЕЛЕИМОН

Святой великомученик Пантелеимон (всемиловитый) жил в эпоху императора Максимиана (305–311 гг.), известного жестокими гонениями на христиан. Св. Пантелеимон родился в г. Никомидии (Малая Азия), обучился врачебному искусству и посвятил свою жизнь страждущим, больным, убогим, сиротам, заключенным, теша всех врачеванием и щедрым подаянием. Он исцелял болезни не только лекарствами (не беря за это денег), но и призыванием имени Иисуса Христа. Из-за зависти на него донесли императору, и тот приказал Св. Пантелеимону явиться во дворец. Св. Пантелеимон исповедал себя христианином, тогда Максимиан предал его жесточайшим мукам. Видя, что врачеватель мужественно переносит все истязания, император в ярости повелел отрубить ему голову.

Святой великомученик Пантелеимон широко почитается в России. Его называют еще целителем, так как он помогает многим, обращающимся к нему с молитвой. Почти в каждом храме есть его иконы. Святые мощи великомученика Пантелеимона разошлись по всему христианскому миру. Основные — находятся в Греции: часть святой главы — в русском Пантелеимоновом монастыре на святой Горе Афон, часть — в монастыре на о. Андрос.

Т.Л.Гончарова

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Очередной, 3-й номер журнала "Пульмонология" за 2004 г. посвящен целому ряду актуальных проблем патологии органов дыхания.

Полагаю, что внимание специалистов привлечет передовая статья *Биличенко Т.Н. и соавт.*, представляющая собой анализ 3-летнего наблюдения за эффективностью вакцинопрофилактики гриппа у детей одного из районов Москвы. Данный опыт, безусловно, может стать примером организации работы по профилактике острых и хронических легочных заболеваний среди населения в эпидемические периоды.

На мой взгляд, очень важной является статья *Приймака А.А. и Свистуновой А.С.* К сожалению, следует констатировать предельно низкий уровень современной подготовки врачей в области фтизиатрии, поэтому работа, раскрывающая подходы к профессиональной подготовке пульмонологов и врачей общей практики по фтизиатрии, представляется как никогда актуальной, особенно в связи с ожиданием дальнейшего роста пациентов с сочетанной патологией, обусловленного, в первую очередь, увеличением числа ВИЧ-инфицированных и лиц, больных туберкулезом.

Следует отметить, что целый ряд работ носит фундаментальный характер, в частности, работа, выполненная группой профессора *Коган Е.А.*, исследующая роль эндотелиальной дисфункции и неоангиогенеза в развитии пневмосклероза и легочной гипертензии при обычной интерстициальной пневмонии. Этому вопросу сегодня придается большое значение, т. к. судьба больных идиопатическим легочным альвеолитом во многом зависит именно от процессов, связанных с неогенезом и дисфункцией эндотелиальных клеток.

Очень интересна статья *Баскаковой А.Е.*, в которой затрагивается такая слабо разработанная в российском здравоохранении тема, как организация специализированной пульмонологической помощи больным в домашних условиях. Думаю, что опыт коллег из Костромы, несомненно, достоин тиражирования.

Важный вопрос поднимается группой ученых из Барнаула — *Цеймах Е.А. с соавт.* — о лечении больных с эмпиемой плевры при свернувшемся гемотораксе введением стрептокиназы. В российском здравоохранении этот эффективный метод по разным причинам пока не получил достаточно широкого применения. Однако думаю, что это исследование заслуживает внимания, а накопленный опыт получит дальнейшее распространение.

Интересна работа *Полякова В.Е. с соавт.*, посвященная паразитарным заболеваниям легких. Лавральный парагонимоз, сопровождающийся высокой эозофилией, может маскироваться под бронхиальную астму и целый ряд других легочных заболеваний, поэтому врачи должны хорошо знать и уметь диагностировать подобные заболевания. Надо отметить, что ученые, работающие в регионе, который входит в эпидемическую зону (Дальний Восток и близлежащие регионы) достаточно подробно разработали эту проблему.

Кроме того, хотелось бы привлечь внимание к работе, посвященной тромбоэмболии легочной артерии, диагностика и лечение которой оставляют в настоящий момент желать лучшего. Статья *Котельникова М.В.* открывает определенные перспективы повышения уровня диагностики и лечения больных данной патологией.

Главный редактор журнала "Пульмонология"
академик РАМН профессор А.Г.Чучалин

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК [616.98:578.832.1]–053.2-084+[615.371:578.832.1].035

Т.Н.Биличенко, Т.В.Аболишина, Э.И.Чигирева

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА У ДЕТЕЙ 3–6 ЛЕТ В ПЕРИОД ЭПИДЕМИИ 2003 ГОДА В ЦЕНТРАЛЬНОМ АДМИНИСТРАТИВНОМ ОКРУГЕ МОСКВЫ (Ретроспективное сравнительное исследование по изучению профилактической эффективности инактивированной гриппозной сплит-вакцины Ваксигрип и субъединичной вакцины Гриппол у детей)

ГУ НИИ пульмонологии Минздрава РФ,
ГУ Центр госсанэпиднадзора Центрального административного округа Москвы

Грипп остается одной из самых актуальных медицинских и социально-экономических проблем. На долю гриппа и ОРВИ приходится 90 % регистрируемой в России инфекционной заболеваемости. Детское население наиболее широко вовлекается в эпидемический процесс. За первые 3 мес. 2003 г. заболеваемость детей в Центральном административном округе Москвы была следующей: острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) — 26 346,15, грипп — 8 607,30 случаев на 100 000 населения, что составило 94,9 % всех инфекционных заболеваний у детей за указанный период. При этом заболеваемость взрослого населения была в 3 раза ниже: ОРВИ — 8 251,11, грипп — 1 650,85 случая на 100 000 населения. Тяжесть клинического течения и осложнения заболевания у детской части населения заставляют постоянно совершенствовать методы профилактики инфекции.

Вирус гриппа является представителем ортомиксовирусов. Он имеет округлую или овальную форму с частицами диаметром 80–120 нм. Оболочка вируса состоит из липопротеидов и снабжена двумя ферментами — гемагглютином (H) и нейраминидазой (N). Они позволяют вирусу прикрепляться к клетке и проникать внутрь ее. Эти поверхностные белки подвержены мутациям. С липидами вирусной оболочки связаны признаки интоксикации при гриппе. Под наружной оболочкой находится сердцевина вируса, самый внешний слой которой представлен оболочкой из матричного белка (M), а внутреннее содержимое — РНК и нуклеокапсидом (NP), белком для "упаковки" генома вируса. По NP различают вирусы типов А, В и С. Иммунодоминантные фрагменты этих белков содержат так называемые консервативные антигенные детерминанты, являющиеся общими для штаммов, принадлежащих к одному типу. Именно

они индуцируют (хотя и со слабой степенью иммуногенности) образование антител, способных к перекрестной нейтрализации "неблизкородственных" штаммов диких вирусов.

Антигенная изменчивость — почти ежегодное явление для гриппа типа А, более редкое — для гриппа В и не отмечается у вирусов гриппа С. Главными детерминантами гуморального иммунитета против гриппа являются антитела, нейтрализующие вирус, антигемагглютинины и антитела к нейраминидазе. Мутации этих двух основных поверхностных белков позволяют вирусу гриппа успешно ускользать от иммунного ответа. Всего насчитывается 14 антигенных подтипов H и 9 подтипов N. Малые изменения структуры антигенов могут быть также результатом мутаций, изменяющих сегмент РНК, кодирующий H и N (антигенный дрейф). Появление нового вируса (антигенный шифт) характерно только для вирусов гриппа типа А и связано с обменом участками генома, кодирующими H и N.

Вакцина против гриппа состоит из трех штаммов (двух штаммов типа А и одного типа В). Выделение и идентификация штаммов, циркулирующих в разных регионах, стали возможными благодаря распространенной системе наблюдения, созданной ВОЗ в 1947 г. Это позволяет формировать рекомендации по составу вакцины для следующего эпидемического сезона гриппа. Эффективность вакцины против гриппа в первую очередь зависит от возраста и состояния иммунной системы реципиента вакцины, а также уровня схожести между вирусами вакцины и вирусами, циркулирующими во время сезона гриппа. В соответствии с данными *Chen R.T.* [1], в случае, когда вирусы вакцины и вирусы гриппа, циркулирующие во время сезона гриппа, похожи по антигенам, вак-

цина предупреждает заболевание гриппом приблизительно у 70–90 % здоровых лиц в возрасте до 65 лет.

Инфицирование вирусами гриппа вызывает синтез сывороточных антител у населения ко всем ранее циркулировавшим вирусам того подтипа, с которыми люди встречались в прошлом. Иммуногенез к поверхностным антигенам вируса гриппа отличается автономностью. Установлено, что выраженность клинических проявлений болезни в большей степени зависит от исходного уровня антител к N, чем антител к H. Так, у людей с высокими исходными титрами антител анти-N и низкими анти-H клинически выраженные инфекции встречались реже, чем инapparантные, в 6,7 раз ($p < 0,01$), а у лиц с высоким исходным уровнем антител только анти-H — реже лишь в 1,9 раза ($p < 0,05$). Средний месячный уровень антител к N и H возрастает по мере увеличения возраста детей от 0 до 15 лет. У детей 1-го года жизни уровень антител анти-N ниже уровня антител анти-H в 7,3–11 раз ($p < 0,001$). Длительность иммунитета (циркуляция антител), вызываемого как естественной инфекцией, так и вакциной, составляет около года. В связи с этим, всем людям от 6 мес. и старше, входящим в группы риска по возрасту или состоянию здоровья, показана ежегодная вакцинация.

Вакцины для профилактики гриппа делятся на живые и инактивированные. Инактивированные вакцины по степени расщепления вируса могут быть цельновирионные, сплит- и субъединичные. Цельновирионные вакцины содержат липиды вирусной оболочки и часто дают прививочные реакции и осложнения. Эти вакцины не показаны для детей младших возрастов. Сплит-вакцину получают путем расщепления вируса. Она содержит все внутренние и поверхностные антигены, но лишена реактогенных липидов и разрешена к применению у детей начиная с 6-месячного возраста [2]. В состав субъединичных вакцин входят только H и N белки и, также как сплит-вакцины, они не содержат липиды вирусной оболочки. По данным *Beyer W.E.P. et al.* (1988), сплит-вакцины индуцируют гуморальный иммунный ответ более высокой интенсивности и более высокий уровень сероконверсии (74–84 %), чем цельновирионные (57–74 %) или субъединичные (53–73 %) [3].

К группе сплит-вакцин относится Ваксигрип, "Авентис Пастер", Франция. Препарат разрешен к применению с 6-месячного возраста. Инактивированная гриппозная сплит-вакцина Ваксигрип является безопасным и хорошо переносимым иммунобиологическим препаратом, широко используемым для активной специфической иммунопрофилактики гриппа. Побочные и нежелательные реакции встречаются редко. Местные реакции в виде гиперемии, припухлости, болезненности и др. регистрируются у 4,7 % привитых лиц, а общие (повышение температуры тела, недомогание, озноб, головная боль, миалгия, артралгии и др.) — у 6,7–8,7 % [4].

Представителем субъединичных вакцин является Гриппол, "Петровакс", Россия. В одной прививочной

дозе этой вакцины содержатся H и N антигены, выделенные из вирионных частиц гриппа А (H1N1 и H3N2) и В по 5 ± 1 мкг, связанные с водорастворимым иммуномодулятором полиоксидонием (500 мкг). Это обеспечивает существенное повышение иммуногенности при снижении в 3–5 раз прививочной дозы антигенов [5]. Вакцина гриппозная тривалентная полимер-субъединичная жидкая Гриппол разрешена для применения у детей с 3 лет и взрослых без ограничения возраста. После введения вакцины в редких случаях возможно быстро проходящее недомогание, слабость и повышение температуры до 37,5 °С [6].

Дети 3–6 лет в силу физиологических особенностей иммунной системы и иммунного ответа ребенка в этом возрасте относятся к группе повышенного риска по заболеваемости гриппом и ОРВИ [7]. В связи с этим сравнение профилактической эффективности вакцин Ваксигрип и Гриппол в отношении ОРВИ, гриппа и других острых болезней органов дыхания в эпидемический период у детей этой возрастной группы может иметь особый интерес. Исследования, информация, опубликованные в нашей стране, затрагивают преимущественно взрослое население, что подчеркивает научную и практическую значимость проблемы данного исследования.

Цель исследования — провести сравнительную оценку клинико-эпидемиологической эффективности инактивированной гриппозной сплит-вакцины Ваксигрип и субъединичной вакцины Гриппол у детей 3–6 лет в течение одного эпидемического сезона 2002–2003 гг.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на основании ретроспективного анализа данных о заболеваемости детей. Детские коллективы были отобраны случайным методом в ЦАО Москвы. Изучение заболеваемости гриппом, ОРВИ и другими острыми инфекциями органов дыхания и ушей у детей 3–6 лет проводилось по данным истории развития ребенка (ф. 112-у). В исследование были включены пациенты, наблюдавшиеся медицинским персоналом в течение всего эпидемического сезона с 01.10.02 по 31.03.03. Данные о заболеваемости заносились в специальную регистрационную форму исследования ежемесячно. Анализировались число случаев заболевания и продолжительность каждого из них.

Информация о вирусах, циркулировавших в период эпидемического подъема заболеваемости, была получена из вирусологической лаборатории Центра госсанэпиднадзора Москвы. В 2003 г. были выделены штаммы вирусов гриппа А (H3N2), А (H1N1), В, парагриппа III типа и респираторно-синтициальной инфекции. Уровень заболеваемости ОРВИ и гриппом превышал эпидемический порог среди детей ЦАО с 27.01.03 по 27.02.03.

В исследование были включены 614 детей в возрасте от 3 до 6 лет 11 месяцев 29 дней, посещающие

детские дошкольные учреждения (детсад) и постоянно проживающие в Москве. Все дети были разделены на 3 основные группы:

1) 93 ребенка, иммунизированных вакциной Ваксигрип в эпидемический сезон 2002–2003 гг.;

2) 192 ребенка, иммунизированных вакциной Гриппол в эпидемиологический сезон 2002–2003 гг.;

3) 329 детей, не иммунизированных против гриппа в эпидемиологический сезон 2002–2003 гг. (контрольная группа).

Соотношение здоровых и часто болеющих детей в группах было одинаковым. Количество часто болеющих детей в 1-й группе было 12,9 % (12 человек), во 2-й группе — 14,1 % (27 человек) и в 3-й группе — 17,6 % (58 человек).

Здоровыми (1-я подгруппа) считали детей, которые болели острыми заболеваниями органов дыхания и ушей 0–1 раз за эпидемический сезон. К подгруппе часто болеющих (2-я подгруппа) относили детей, которые переносили 2 и более острых заболевания за эпидемический сезон.

Статистический анализ проводился с помощью программ EPI 5 (*Atlanta-WHO, 1997*) и *Statistica (1998)*. Анализировались все случаи острых заболеваний органов дыхания и ушей за эпидемический сезон с 01.10.02 по 31.03.03, за период эпидемического подъема заболеваемости с 27.01.03 по 27.02.03, а также отдельно случаи заболевания гриппом. Рассчитывались заболеваемость на 100 детей и количество дней болезни. Достоверность отличия показателей определяли на основании критерия Стьюдента с уровнем значимости 0,05. Относительный риск (ОР) заболеть рассчитывали при сравнении с заболеваемостью детей, которым специфическая иммунопрофилактика не проводилась, а также во 2-й подгруппе по отношению к 1-й подгруппе. Достоверность раз-

личий заболеваемости определяли на основании расчета 95%-ного доверительного предела Корнфилда для ОР и критерия Мэнтел–Хэнселл χ^2 с уровнем значимости 0,05.

Результаты

Заболеваемость детей 3–6 лет, не иммунизированных против гриппа, составила 72,6 случая на 100 детей (табл. 1). При этом среди детей 1-й подгруппы число случаев заболеваний составило 36,9, а во 2-й подгруппе заболеваемость была в 6 раз выше — 236,2 случая ($p < 0,001$). В период эпидемии число острых заболеваний органов дыхания (ОЗОД) и ушей в целом составило 18,8 случаев на 100 детей. Во 2-й подгруппе уровень заболеваемости был в 5 раз выше, чем в 1-й подгруппе, — 55,2 и 11,1 случая на 100 детей соответственно ($p < 0,001$). Заболеваемость гриппом детей этой группы составила 7,3 случая. Во 2-й подгруппе уровень заболеваемости гриппом был в 6,5 раза выше, чем в 1-й подгруппе: 24,1 и 3,7 случая ($p < 0,001$). В структуре заболеваемости детей, не иммунизированных против гриппа, число острых заболеваний с поражением нижних отделов органов дыхания составило за эпидемический сезон 6,7 % (16 из 238 случаев острых заболеваний). В период эпидемического подъема заболеваемости этот показатель достигал 8,1 % (5 из 62 случаев ОЗОД и ушей).

Заболеваемость детей, иммунизированных вакциной Ваксигрип, за эпидемический сезон составила 72,0 случая на 100 детей. Среди детей 1-й подгруппы число заболеваний было 44,4, во 2-й подгруппе — 258,3 случая ($p < 0,01$). Таким образом, заболеваемость детей 2-й подгруппы за весь эпидемический сезон была в 5 раз выше, чем в 1-й подгруппе, т. е.

Таблица 1
Заболеваемость детей 3–6 лет острыми болезнями органов дыхания и ушей в эпидемический сезон 2002–2003 гг.

Вакцина	Группа	Случаи заболеваний за сезон		Число дней болезни за сезон		Случаи заболеваний в эпидемию		Число дней болезни в эпидемию		Случаи гриппа		Число дней гриппа	
		абс.	сл. / 100	абс.	дней / 100	абс.	сл. / 100	абс.	дней / 100	абс.	сл. / 100	абс.	дней / 100
Ваксигрип	Здоровые ($n = 81$)	36	44,4	359	443,2	9	11,1	97	119,7	3	3,7	39	48,1
	Часто болеющие ($n = 12$)	31	258,3***	312	2600,0	10	83,3***	94	783,3	1	8,3***	11	91,7
	Всего ($n = 93$)	67	72,0	671	721,5	19	20,4	191	285,1	4	4,3	50	53,8
Гриппол	Здоровые ($n = 165$)	43	26,1	632	383,0	14	8,5	194	117,6	4	2,4	50	30,3
	Часто болеющие ($n = 27$)	72	259,3***	748	2770,0	14	51,8***	155	574,1	4	14,8***	52	192,6
	Всего ($n = 192$)	115	59,9	1 380	1 200,0	28	14,6	349	181,8	8	4,2	102	53,1
Нет	Здоровые ($n = 271$)	101	36,9	1 263	466,0	30	11,1	376	138,7	10	3,7	129	47,6
	Часто болеющие ($n = 58$)	137	236,2***	1 708	2 944,8	32	55,2***	398	686,2	14	24,1***	185	319,0
	Всего ($n = 329$)	238	72,6	2 971	903,0	62	18,8	774	235,3	24	7,3	314	131,9

Примечание: достоверность различий 1/2: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; n — число детей.

Риск заболеть острыми болезнями органов дыхания и ушей в период эпидемии гриппа у иммунизированных и не иммунизированных детей

Вакцина	Группа	Случаи заболеваний в эпидемию		Риск заболеть в эпидемию				Случаи гриппа		Риск заболеть гриппом в эпидемию			
		абс.	сл. / 100	ОР	95 % ДИ	χ^2	<i>p</i>	абс.	сл. / 100	ОР	95 % ДИ	χ^2	<i>p</i>
Ваксигрип	Здоровые (<i>n</i> = 81)	9	11,1	1,00	0,75–1,33	0,00	1,000	3	3,7	1,00	0,54–1,85	0,00	1,000
	Часто болеющие (<i>n</i> = 12)	10	83,3***	1,56	1,39–1,74	61,25	0,000	1	8,3***	0,34	0,26–0,44	78,31	0,000
Гриппол	Здоровые (<i>n</i> = 165)	14	8,5	0,76	0,57–1,02	3,48	0,062	4	2,4	0,65	0,39–1,08	2,78	0,095
	Часто болеющие (<i>n</i> = 27)	14	51,8	0,94	0,83–1,06	1,14	0,285	4	14,8***	0,61	0,49–0,75	22,67	0,000
Нет	Здоровые (<i>n</i> = 271)	30	11,1					10	3,7				
	Часто болеющие (<i>n</i> = 58)	32	55,2					14	24,1				

Примечание: достоверность отличия показателей по отношению к не иммунизированным детям: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$. ОР — относительный риск рассчитан по сравнению с не иммунизированными детьми.

соотношение было аналогичным контрольной группе. В период эпидемии заболеваемость ОЗОД и ушей у детей 1-й подгруппы составила 11,1, а 2-й подгруппы — 83,3 случая на 100 детей ($p < 0,001$). Показатель заболеваемости гриппом у детей этих подгрупп составил соответственно 3,7 и 8,3 случая ($p < 0,01$). Число случаев ОЗОД с поражением нижних отделов дыхательных путей за эпидемический сезон у детей, иммунизированных Ваксигрипом, составило 6,0 % (4 из 67 случаев заболеваний). При этом среди 19 детей, заболевших в период эпидемии, не было ни одного такого случая.

Для определения профилактической эффективности специфической иммунизации против гриппа вакциной Ваксигрип в период эпидемии гриппа и подъема заболеваемости ОРВИ проведен расчет ОР заболеть у здоровых и часто болеющих детей по отношению к детям, не получившим вакцину (табл. 2). В период эпидемии гриппа у детей 1-й подгруппы риск заболеть гриппом был равен контрольной группе, у детей 2-й подгруппы был в 3 раза ниже: ОР = 0,34; 95 % CI 0,26–0,44 ($p < 0,001$).

Таким образом, иммунизация детей 3–6 лет вакциной Ваксигрип уменьшает в 6 раз число случаев ОЗОД с поражением нижних отделов дыхательных путей у часто болеющих детей в период эпидемии и в 3 раза — заболеваемость таких детей гриппом.

Заболеваемость детей, иммунизированных вакциной Гриппол, составила 59,9 случаев на 100 детей (табл. 1). Заболеваемость детей 1-й подгруппы была ниже (26,1 случая), чем во 2-й подгруппе (259,3 случая; $p < 0,001$). В период эпидемии число случаев заболеваний в этих подгруппах составило 8,5 и 51,8 соответственно ($p < 0,001$). Заболеваемость гриппом детей в 1-й подгруппе была равна 2,4 случая на 100 детей, а во 2-й подгруппе — 14,8 случая ($p < 0,001$). Количество ОЗОД с поражением нижних отделов

дыхательных путей за весь эпидемический период среди детей, иммунизированных вакциной Гриппол, составило 3,5 % (4 из 115 случаев заболевания). В период эпидемии этот показатель существенно не изменился и составил 3,6 % (1 из 28 случаев заболевания).

Определение ОР заболеть в период эпидемии гриппа и ОРВИ у здоровых и часто болеющих детей по отношению к детям не получившим вакцину (табл. 2) показало, что в 1-й подгруппе, иммунизированной вакциной Гриппол, риск заболеть гриппом имел тенденцию к снижению (ОР = 0,65; 95 % CI 0,39–1,08; $p = 0,095$). У детей 2-й подгруппы риск заболеть гриппом был ниже, чем в контрольной группе (ОР = 0,61; 95 % CI 0,49–0,75; $p < 0,001$).

Таким образом, иммунизация вакциной Гриппол снизила на 50 % заболеваемость детей гриппом в период эпидемии 2003 г. и в 2 раза — число случаев ОЗОД с поражением нижних отделов дыхательных путей.

Сравнение уровней заболеваемости детей 1-й и 2-й подгрупп показывают, что часто болеющие дети нуждаются в иммунизации против гриппа в первую очередь (табл. 3). ОР заболеть ОЗОД и ушей у детей 2-й подгруппы по отношению к детям 1-й подгруппы без профилактической вакцинации выше в 7–8 раз (ОР = 7,92; 95 % CI 7,06–8,88; $p < 0,001$), в период эпидемии — в 4–6 раз выше (ОР = 5,21; 95 % CI 4,22–6,43; $p < 0,001$), а риск заболеть гриппом выше в 6–9 раз (ОР = 6,65; 95 % CI 4,64–9,56; $p < 0,001$).

В группе детей, иммунизированных вакциной Ваксигрип, риск заболеть ОЗОД и ушей во 2-й подгруппе, также как и у детей без профилактической иммунизации, в эпидемический сезон был в 6–8 раз выше (ОР = 7,50; 95 % CI 6,74–8,34; $p < 0,001$), чем в 1-й подгруппе. В период эпидемии риск заболеть у детей

Риск заболеваемости часто болеющих детей острыми болезнями органов дыхания и ушей

Вакцина	Группа	Всего случаев заболевания				Случаи заболевания в эпидемию				Случаи заболевания гриппом			
		абс.	сл. / 100	χ^2	p	абс.	сл. / 100	χ^2	p	абс.	сл. / 100	χ^2	p
Ваксигрип	Здоровые ($n = 81$)	36	44,4			9	11,1			3	3,7		
	Часто болеющие ($n = 12$)	31	258,3			10	83,3			1	8,3		
	ОР 2-1 Ваксигрип	7,5	6,74-8,34	1 780,9	0,000	8,1	6,60-9,94	579,53	0,000	2,36	1,56-3,58	151,8	0,000
Гриппол	Здоровые ($n = 165$)	43	26,1			14	8,5			4	2,4		
	Часто болеющие ($n = 27$)	72	259,3			14	51,8			4	14,8		
	ОР 2-1 Гриппол	13,1	11,44-14,92	2 222,5	0,000	6,37	5,03-8,09	320,58	0,000	7,06	4,46-11,27	97,8	0,000
Нет	Здоровые ($n = 271$)	101	36,9			30	11,1			10	3,7		
	Часто болеющие ($n = 58$)	137	236,2			32	55,2			14	24,1		
	ОР 2-1 не иммунизированные	7,92	7,06-8,88	1 668,0	0,000	5,21	4,22-6,43	303,38	0,000	6,65	4,64-9,56	151,8	0,000

Примечание: ОР — относительный риск рассчитан по отношению к подгруппе здоровых (1/2).

2-й подгруппы возрастал в 6-9 раз ($OR = 8,10$; 95 % CI 6,60-9,94; $p < 0,001$). При этом риск заболеть гриппом был ниже, чем в контрольной группе ($OR = 2,36$; 95 % CI 1,56-3,58; $p < 0,001$). Таким образом, результаты оценки риска подтверждают, что иммунизация вакциной Ваксигрип у часто болеющих детей снижает риск заболеть гриппом в 3 раза.

У часто болеющих детей (2-я подгруппа), иммунизированных вакциной Гриппол, риск заболеть ОЗОД и ушей был в 11-14 раз выше, чем у здоровых (1-я подгруппа). Показатель составил $OR = 13,06$; 95 % CI 11,44-14,92 ($p < 0,001$). В период эпидемии гриппа риск заболеть у детей 2-й подгруппы был в 5-8 раз выше, чем в 1-й подгруппе ($OR = 6,37$; 95 % CI 5,03-8,09; $p < 0,001$), а риск заболеть гриппом — в 4-11 раз выше ($OR = 7,06$; 95 % CI 4,46-11,27; $p < 0,001$).

Таким образом, иммунизация вакциной Гриппол в 2 раза снижает риск заболеть ОЗОД и ушей, но у часто болеющих детей, по сравнению со здоровыми, риск заболеть гриппом остается высоким.

Обсуждение результатов

В общей структуре острых заболеваний случаи заболевания гриппом составили: в контрольной группе детей — 10,0 %; среди детей, иммунизированных вакциной Ваксигрип, — 6,0 %; вакциной Гриппол — 7,0 %. Следовательно; более 90,0 % случаев заболеваний приходилось на другие острые респираторные инфекции. Вакцинация детей, повышая защиту против гриппа, уменьшает риск развития тяжелых заболеваний органов дыхания с поражением нижних

отделов (рис. 1). Наиболее выражен этот эффект у вакцины Ваксигрип, которая снижает риск заболеть гриппом в 3 раза ($OR = 0,34$) и несколько ниже — у вакцины Гриппол ($OR = 0,61$).

Исследования иммунологической эффективности вакцин Ваксигрип и Гриппол у взрослых лиц [8] показали, что в группе привитых Ваксигрипом частота сероконверсии составила 78-84 %, а в группе привитых Грипполом — 46-69 %. Вакцина Ваксигрип обеспечила снижение инфицированности вирусом гриппа в 2,7 раза, а Гриппол — в 1,3 раза, по сравнению с контрольной группой. Эти данные согласуются с результатами нашего исследования.



Рис. 1. Поражение органов дыхания у детей 3-6 лет в эпидемию гриппа в 2003 г. (от всех случаев заболевания)

Сравнение эффективности расщепленной сплит-вакцины (*Vaxigrip, France*) и субъединичной вакцины (*Isiflu Zonale, Italy*) было проведено в Италии в зимний период 1989–1990 гг. Вакцина содержала по 10 мкг / 0,5 мл каждого из гемагглютининов. Через 30–45 дней после иммунизации повышение степени защиты, по сравнению с уровнем до вакцинации, наблюдали у всех пациентов против вирусов А(Н3N2) и А(Н1N1). В отношении компонента А(Н1N1) достаточный иммунный ответ был выше в группе иммунизированных расщепленной вакциной (71 %), по сравнению с иммунизированными субъединичной вакциной (46 %). Для вируса гриппа В эффект был получен только среди привитых расщепленной вакциной.

Таким образом, в этом исследовании также были подтверждены различия в результатах иммунизации двумя типами вакцин против гриппа.

Можно предполагать, что часто болеющие дети до вакцинации имели более низкий уровень специфического иммунитета, чем здоровые. Поэтому повышение иммунитета после вакцинации, клинически проявляющееся снижением заболеваемости, выражено в большей степени у часто болеющих детей. Уменьшение числа случаев гриппа позволило снизить и число детей с тяжелым течением заболевания.

Существуют доказательства того, что антитела в сыворотке крови, определяемые методами торможения гемагглютинации, нейтрализации инфекционности и угнетения N, являются хорошими прогностическими факторами устойчивости конкретного индивидуума к инфекции [9]. Сывороточные антитела, иммуноглобулины класса G (IgG) к H играют основную роль в защите от гриппа. В высоких концентрациях они обеспечивают полную защиту, а в более низких — предотвращают развитие или ослабляют проявления болезни после заражения у значительного количества больных. Антигемагглютининовый титр 1 : 40 или 1 : 32 многие авторы определяют как защитный порог. Титры антител, превышающие это значение, обеспечивают, по крайней мере, частичную защиту при контакте с вирусом.

Комплексная оценка иммунологической эффективности гриппозных вакцин показала, что антитела к гемагглютинуину в первую очередь препятствуют инфицированию гриппом, а антитела к нейраминидазе, помимо защитного действия, характеризуются также способностью снижать активность размножения вируса, что обуславливает более легкое течение заболевания [10, 11, 12]. У детей в возрасте 6–30 мес. это позволяет предотвратить 69 % острого среднего отита [13]. У детей с бронхиальной астмой, которые чаще болеют тяжелой формой гриппа, вакцинация против гриппа снижает риск обострения. По сравнению с данными до вакцинации, риск заболеть после вакцинации для таких пациентов составил в эпидемию 1993–1994 гг. 0,78 (95%-ный доверительный интервал 0,55–1,10); в 1994–1995 гг. — 0,59 (0,43–0,81); в 1995–1996 гг. — 0,65 (0,52–0,80)

[14]. Эффективность вакцинопрофилактики гриппа у детей с хроническими заболеваниями (хронический пиелонефрит, заболевания желудочно-кишечного тракта, часто болеющие дети) составила 91,9 %, а по отношению ко всем ОРВИ — 65,5 % [15]. У взрослых, иммунизированных против гриппа, наблюдалось 25%-ное снижение частоты ОРВИ [16]. В нашем исследовании были получены аналогичные результаты. Вакцинация против гриппа позволила существенно снизить как число случаев заболевания ОЗОД и ушей, так и число дней болезни, особенно у часто и длительно болеющих детей (табл. 1).

Данные, полученные в нашем исследовании, указывают на наличие преимущественно специфического защитного эффекта против гриппа при вакцинации детей 3–6 лет. При этом чувствительность к другим респираторным инфекциям сохраняется, особенно у часто болеющих детей. Следовательно, этой группе детей необходима не только специфическая профилактика гриппа, но и профилактика других респираторных инфекций, например пневмококковой, которая имеет большую значимость при поражении нижних отделов органов дыхания. Хотя вакцинация остается ключевым методом предупреждения и борьбы с гриппом, необходимо помнить, что своевременное применение противовирусных препаратов может существенно дополнить эффект вакцинации.

Заключение

1. Часто болеющие дети 3–6 лет являются группой высокого риска заболеваемости острыми респираторными инфекциями, как на протяжении эпидемического сезона, так и во время эпидемии гриппа и подъема заболеваемости ОРВИ. Количество таких детей колеблется от 12,9 до 17,6 %. Риск заболеть у этих детей в 5–8 раз выше, чем у здоровых, поэтому они подлежат обязательной специфической иммунопрофилактике респираторных инфекций.
2. Специфическая иммунопрофилактика не только снижает риск заболеть гриппом, но и обеспечивает уменьшение количества случаев острых заболеваний органов дыхания с тяжелым течением в период эпидемии гриппа.
3. Иммунизация детей 3–6 лет вакциной Ваксигрип уменьшает в 6 раз число случаев острых заболеваний нижних отделов дыхательных путей у часто болеющих детей в период эпидемического подъема заболеваемости, а риск заболеть гриппом — в 3 раза.
4. Иммунизация детей 3–6 лет вакциной Гриппол снизила на 50 % заболеваемость детей гриппом в период эпидемии 2003 г., а также в 2 раза — число случаев острых заболеваний с поражением нижних отделов органов дыхания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Chen R.T.* Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2000.

2. Ghendon Y. Vaccination against influenza viruses. In: Mizrahi A., ed. *Viral vaccines: Advances in biotechnological processes*. Vol. 14. New York: Willey and sons INC. Publications; 1990. 159–201.
3. Beyer W.E.P. et al. Immunogenicity and reactogenicity of three commercially available influenza vaccine preparations for the winter season 1987/88 in healthy, young adult volunteers. Preliminary report (January 1988). The Netherlands.
4. Бурцева Е.И., Заплатников А.Л., Власова Л.Н. и др. Оценка эффективности вакцины Ваксигрип у школьников в период одного прививочного сезона. *Вакцинация* 2002; 5: 8–10.
5. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Новая отечественная тривалентная конъюгированная полимерсубъединичная вакцина. *Вакцинация* 1999; 5: 6–7.
6. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств: Ежегодный сборник. М.; 2002; вып. 9: 179.
7. Шварцман Я.С. и др. Особенности противогриппозного иммунитета и перспективы совершенствования специфической профилактики гриппа. *Успехи соврем. биол.* 1982; 6: 446–460.
8. Бурцева Е.И., Власова Л.Н., Слепушкин А.Н. и др. Нейраминидазная активность инактивированных гриппозных вакцин у лиц пожилого возраста. *Вопр. вирусол.* 2002; 5: 2–25.
9. Смирнов В.В., Ширококов В.П., Сельников О.П. Социально-экономическое обоснование специфической иммунопрофилактики гриппа в Украине. *Украин. медич. часопис* 1999; 5 (13): 111–138.
10. Schulman J., Palese P. Virulence factor of influenza A viruses: WSN virus neuraminidase required for plaque production in MDCK cells. *J. Virol.* 1977; 24: 170–176.
11. Slepishkin A.N. et al. Neuraminidase and resistance to vaccination with live influenza A2 Hong Kong vaccines. *J. Hyg. (Camb.)* 1971; 69: 571–577.
12. Найхин А.Н. и др. Формирование и защитные функции антител к нейраминидазе вируса гриппа А. *Вопр. вирусол.* 1985; 1: 35–39.
13. Heikkinen T. et al. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media in children. *Am. J. Dis. Child.* 1991; 45: 445–448.
14. Kramarz P. et al. Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children. *J. Pediatr.* 2001; 138: 306–310.
15. Осипова Е.Ю. и др. Применение вакцины Ваксигрип в Воронежской области: эффективность и безопасность. В кн.: *Вакцинопрофилактика гриппа*. 2-е изд. М.; 1998. 55–60.
16. Nichol K.L. et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 889–893.

Поступила 17.12.03

Образование

© ПРИЙМАК А.А., СВИСТУНОВА А.С., 2004

УДК 614.23:616.24-002.5

А.А.Приймак, А.С.Свистунова

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКЕ ВРАЧЕЙ ПО ФТИЗИАТРИИ

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

MODERN APPROACH TO PROFESSIONAL DOCTOR'S TRAINING ON TB

A.A.Priymak, A.S.Svistunova

Summary

The article presents modern approaches to training on TB of TB specialists and other doctors involved in TB diagnosis (theraputists, pulmonologists, pediatricians, family doctors, etc.). General sections, capacity and types of postgraduate training on TB are given according with the State educational standard of postgraduate training of a specialist with high medical education.

Резюме

Представлены подходы к современной подготовке по фтизиатрии специалистов — фтизиатров и врачей других специальностей, занимающихся диагностикой туберкулеза (терапевтов, пульмонологов, педиатров, семейных врачей и др.). Даны основные разделы, объем и виды последипломного обучения по фтизиатрии, предусмотренные разработанным Государственным образовательным стандартом послевузовской профессиональной подготовки специалиста с высшим медицинским образованием.

Интеграция в мировое образовательное пространство предусматривает предъявление единых требований к российским и зарубежным специалистам, что может быть достигнуто при подготовке специалистов по единому образовательному стандарту [1]. Сотрудниками курса фтизиатрии кафедры пульмонологии ММА им. И.М.Сеченова разработан Государственный образовательный стандарт послевузовской профессиональной подготовки специалиста с высшим медицинским образованием по специальности фтизиатрия (040125).

Целью послевузовского профессионального образования является формирование широко образованного врача — специалиста с гуманистическим и естественнонаучным мировоззрением, высокой общей культурой, ориентированного на работу в современных условиях.

Фтизиатрия должна быть обязательным разделом последипломной профессиональной подготовки врачей других специальностей, прежде всего тех специалистов, которые первые сталкиваются с выявлением туберкулеза — пульмонологов, терапевтов, педиатров, семейных врачей. Поэтому по каждой из указанных специальностей в разделе смежные дисциплины в числе других инфекционных заболеваний должен изучаться и туберкулез, как заболевание, которое кроме органов дыхания, может иметь любую другую моно- или полиорганную локализацию.

Объем требований к образовательно-профессиональной программе и уровню подготовки дипломированного специалиста определяется государственным стандартом, который обеспечивает преемственность образовательного процесса на додипломном и последипломном уровнях.

Стандарт является основой:

- создания образовательно-профессиональной программы, рабочих учебных и учебно-методических планов;
- определения критериев для аттестации (аккредитации) вузов;
- определения критериев и содержания государственных экзаменов по специальности фтизиатрия для клинических ординаторов, интернов;
- определения критериев и содержания экзамена по специальности фтизиатрия при подтверждении итогового документа врача-фтизиатра;
- определения критериев и содержания экзамена по разделу фтизиатрия для специалистов, занимающихся диагностикой туберкулеза: пульмонологов, терапевтов, педиатров, семейных врачей и др.

Настоящий государственный стандарт определяет образовательно-профессиональную подготовку врача-фтизиатра, включающую профессиональную первичную подготовку (интернатура и ординатура), программы повышения квалификации для получения или подтверждения категории врач-фтизиатр, программу общего усовершенствования, а также программы тематического усовершенствования врачей-фтизиатров и врачей других специальностей

(терапевтов, педиатров, пульмонологов, семейных врачей). На основе программы государственного образовательного стандарта разрабатываются учебные и учебно-тематические планы различных видов последипломной подготовки, включая раздел по фтизиатрии для врачей других вышеперечисленных специальностей.

Учебная программа включает в себя объем курса фтизиатрии, необходимый для самостоятельной профилактической, лечебной и организационной работы врача-фтизиатра.

Подготовка врачей-фтизиатров предусматривает следующие формы обучения:

- а) самостоятельная лечебно-диагностическая работа под руководством преподавателя кафедры фтизиатрии;
- б) участие в клинических обходах, разборах, которые проводятся в данном лечебном учреждении;
- в) аудиторная учебная работа в виде лекций и семинаров.

Основным методом подготовки врача-фтизиатра является лечебно-диагностическая работа при участии преподавателя кафедры. Расчет учебного времени производится: на одного клинического ординатора — 3 ч в нед., при коэффициенте 1 : 6 — на одного преподавателя (Письмо Минздрав РФ от 03.05.2000 № 2510/4893-32). На обучающихся полностью распространяются правила внутреннего распорядка, установленные для сотрудников базовых учреждений и кафедр. Продолжительность рабочего дня определяется действующим законодательством для врачей-фтизиатров. Норма курации больных составляет половину нормы врача-фтизиатра. В лечебную работу включаются ежемесячные дежурства (не менее 2 раз по 12 ч), первые полтора года в качестве помощника основного врача — дежуранта. Продолжительность отпуска клинического ординатора равняется продолжительности отпуска, предусмотренного для специалистов-фтизиатров. Отпуск предоставляется обычно в летний период времени.

Самостоятельная работа клинического ординатора составляет 2/3 рабочего времени в год. В процессе обучения должны применяться различные формы контроля (тестовый контроль, собеседование, зачет).

За время обучения на кафедре необходимо овладеть всеми профессиональными знаниями и практическими навыками по основной и смежным специальностям, пройти углубленную подготовку по выбранным элективам (не менее 4). Обучение осуществляется по индивидуальным планам, разработанным на основании типовой программы применительно к конкретным условиям работы молодого специалиста. Программа подготовки имеет 2 раздела: профессиональную подготовку и элективы. Профессиональный раздел составляет 90 % всего учебного времени и включает в себя теоретическую (посещение лекций, семинаров) и клиническую подготовку (работа с больными во фтизиатрическом стационаре, дежурства в отделении, получение навыков

при оказании неотложной помощи туберкулезным больным, освоение некоторых инструментальных методов диагностики и лечения, работа в поликлиническом отделении противотуберкулезного диспансера).

Учебно-тематический план построен по модульной системе обучения. Выделено 6 модулей:

1. Теоретические основы фтизиатрии.
2. Противотуберкулезный диспансер (поликлиника).
3. Диагностика туберкулеза.
4. Клиника туберкулеза легких.
5. Внелегочный туберкулез.
6. Лечение туберкулеза.

На 1-м году обучения (интернатура) изучаются преимущественно вопросы общей и частной фтизиатрии, инструментальных диагностических методов, разделы смежных специальностей.

2-й и 3-й годы обучения посвящены вопросам дифференциальной диагностики при различных синдромах; индивидуализированной терапии больных при сочетании туберкулеза и патологии других органов и систем (почек, сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета, желудочно-кишечного тракта); особенностям течения болезней в пожилом возрасте и т. п. Программы 2-го и 3-го годов обучения обязательно включают в себя изучение неспецифической патологии органов дыхания, в т. ч. редкой патологии органов дыхания.

Выделены вопросы смежных дисциплин. Наиболее значимыми для фтизиатрии являются 5 смежных дисциплин: рентгенология, пульмонология, педиатрия, эндокринология и инфекционные болезни. На знании рентгенологии и пульмонологии базируются основные скрининговые методы выявления и дифференциальной диагностики туберкулеза. Подробно изучаются вопросы рентгеноанатомии, рентгеносемiotики туберкулеза органов дыхания и других внелегочных локализаций туберкулеза. Включены различные лучевые методы исследования, применяемые во фтизиатрии: рентгенография обычная, компьютерная и магнитно-резонансная томография, рентгенофункциональные, радионуклидные и ультразвуковые методы диагностики туберкулеза и его осложнений. Изучаются также важные и широко используемые в практической работе вопросы современного флюорографического исследования и радиационной защиты, как медицинского персонала, так и пациентов. Специалисты на семинарах и практических занятиях постоянно работают с первичной рентгенотомографической документацией (флюорограммами, рентгенограммами и другими рентгенодокументами) и к концу обучения могут самостоятельно интерпретировать результаты этих исследований. Раздел пульмонологии включает самую разнообразную легочную патологию: пороки развития бронхов и легких, инфекционные, грибковые, аллергические и опухолевые заболевания. Кроме лекций предусматривается большое количество семинарских, практических занятий и самостоятельная курация больных диагностических отделений. В разделы по эндокринологии,

педиатрии и инфекционным заболеваниям включена наиболее частая патология, которая сочетается с туберкулезом и осложняет его течение.

7 % всего учебного времени отводится для фундаментальной подготовки по специальностям патологическая анатомия, патофизиология, микробиология и фармакология.

На подготовку по вопросам общественного здоровья и здравоохранения отводится 3 % учебного времени. Обязательно включаются вопросы, касающиеся управления здравоохранением и структуры противотуберкулезной службы, бюджетной медицины, ведения документации и форм отчета. Раздел организации учета больных туберкулезом и проведения эпидемиологического мониторинга заболевания изучается с использованием современной вычислительной техники.

Для углубленной подготовки по специальности предлагается изучение элективов (не более 4). Учебный и учебно-методический план по элективам составляется индивидуально для каждого учащегося согласно представленным ниже программам.

В противотуберкулезной службе всех регионов России выделена самостоятельная детская фтизиатрическая служба, в которой работают специалисты-педиатры, хорошо знающие особенности и формы туберкулеза, присущие детскому и подростковому возрасту. Педиатры-фтизиатры осуществляют методическое руководство в общей лечебной сети по вакцинации детей от туберкулеза и другим видам профилактики и раннего выявления туберкулеза среди детей и подростков. Лечение туберкулеза в этой возрастной группе также значительно отличается от лечения туберкулеза взрослых больных.

2-й электив посвящен вопросам туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и больных наркоманией. Туберкулез является основной причиной смерти, а в большинстве случаев и первым поводом для обращения к врачу ВИЧ-инфицированных пациентов. При ВИЧ-инфекции формы и локализация туберкулеза, как и сам возбудитель и методы его выявления, имеют значительные особенности. Алкоголизм и другие виды наркомании и токсикомании у больных туберкулезом встречаются в 50–80 % случаев. Эти сочетания утяжеляют туберкулез, чаще приводят к быстротекущим формам с летальным исходом и особенно усложняют его диагностику и лечение.

В 3-м элективе изучаются вопросы саркоидоза. Это заболевание с неуточненной этиологией имеет наибольшее сходство с туберкулезом, требует кропотливой дифференциальной диагностики, прежде всего с целью выявления эпидемически опасной инфекции, поэтому больные саркоидозом чаще всего направляются к фтизиатрам.

4-й электив посвящен профессиональным заболеваниям органов дыхания. В регионах с развитой угольной отраслью включение этого электива особенно актуально, т. к. самым распространенным профессиональным заболеванием, осложняющимся или

сочетающимся с туберкулезом, является силикоз. За последние годы изучено много легочных диссеминаций, обусловленных профессиональными контактами с различными вредными факторами. Эти заболевания, так называемые альвеолиты, имеют большое клинико-рентгенологическое сходство с туберкулезом, и дифференциальная диагностика проводится, в первую очередь, с целью выявления туберкулеза.

Специалистами, имеющими стаж работы по избранной специальности и обучающимися на циклах переподготовки (аттестационном, тематического или общего усовершенствования), должен быть указан предшествующий уровень образования с учетом стажа работы и квалификации.

Предусмотрено несколько видов постдипломной подготовки специалистов, прошедших стажировку.

Общее усовершенствование продолжительностью более 500 ч рассчитано на специалистов, работающих во фтизиатрии менее 10 лет или работающих в качестве врачей-фтизиатров длительно, но их первичная специализация проводилась менее 2 мес., а также если в работе по специальности был длительный перерыв. В учебно-методическом плане предусматривается углубленное изучение особенностей клинического течения, основных скрининговых и других методов диагностики и современного лечения туберкулеза. Форма обучения очная и очно-заочная. При очно-заочной форме обучения объем подготовки может быть сокращен на 25–30 %.

Аттестационные (сертификационные) циклы продолжительностью 288 ч также могут проводиться в виде очной и очно-заочной формы обучения. В последнем случае возможно сокращение объема подготовки на 25–30 % за счет самостоятельной работы.

Для врачей высшей категории (главных врачей, их заместителей, заведующих отделениями или других врачей, входящих в резерв руководителей подразделений) аттестационный цикл "Актуальные вопросы фтизиатрии, социальной гигиены и организации противотуберкулезной помощи" предусматривает большой удельный вес организационных вопросов борьбы с туберкулезом (модуль 1), ошибок в диагностике туберкулеза (модуль 3), лечения туберкулеза в сочетании с другими заболеваниями, включая новые технологии (модуль 6).

Для врачей 1-й и 2-й категорий аттестационный цикл "Туберкулез органов дыхания и его дифференциальная диагностика" в большей степени посвящен скрининговым методам диагностики туберкулеза (флюорография, туберкулинодиагностика, лабораторные методы), особенностям клинического течения современного туберкулеза, стандартным схемам лечения.

На цикле "Фтизиатрия детского и подросткового возраста" обучаются врачи-фтизиатры, работающие с детьми и подростками. Учебно-тематический план должен включать в себя особенности диагностики, клинического течения, лечения и диспансерного наблюдения детей и подростков, больных туберкулезом.

На всех аттестационных (сертификационных) циклах, независимо от их тематики, изучаются все разделы фтизиатрии, которые предусмотрены в квалификационной характеристике специалиста-фтизиатра.

Тематическое усовершенствование длительностью 6 нед. (234 ч) может проводиться по очной и очно-заочной системе. В последнем случае объем подготовки может быть уменьшен на 25–30 %. В современных условиях приоритетной должна быть следующая тематика:

- цикл "Туберкулез органов дыхания у лиц пожилого и старческого возраста" предназначается не только для фтизиатров, но и для других специалистов, работающих с пожилыми больными;
- тематическое усовершенствование по внелегочному туберкулезу рекомендуется врачам противотуберкулезных учреждений и другим специалистам общей лечебной сети, занимающимся диагностикой туберкулеза различных внелегочных локализаций;
- цикл "Профилактика и выявление туберкулеза у детей и подростков" рассчитан на педиатров общей лечебной сети и фтизиатров, работающих с детьми и подростками;
- тематическое усовершенствование "Избранные вопросы дифференциальной диагностики туберкулеза с другими заболеваниями органов дыхания" предназначается для врачей разных специализаций (терапевтов, пульмонологов и др.), занимающихся выявлением и дифференциальной диагностикой туберкулеза.

После окончания каждого этапа программы и в процессе окончания применяются различные формы контроля (тестовый, собеседование, зачет). Для интернов и ординаторов в последние 2 нед. каждого года обучения проводятся экзамены: после 1-го и 2-го года — переводные, после 3-го — аттестационный экзамен по всему курсу обучения с включением вопросов смежных специальностей и элективов в объеме, предусмотренном настоящим стандартом. Аттестационный (сертификационный) экзамен включает в себя оценку: практических навыков, теоретической подготовки и клинического мышления, умения применять свои знания и опыт в различных клинических ситуациях. Форма экзамена может быть устной, письменно-тестовой. При успешной сдаче заключительного экзамена вручается итоговый документ специалиста-фтизиатра.

Тестовый контроль и ситуационные задачи распределены по модулям, имеют различную степень сложности, в зависимости от вида последипломной подготовки (интернатура, ординатуры 1-го и 2-го годов обучения, аттестационные (сертификационные) циклы перед сдачей экзамена на присвоение или подтверждение врачебной квалификационной категории).

Учебный процесс оснащается учебно-методическими пособиями, современными техническими средствами обучения (слайды, видеофильмы, компьютеры,

подборка приказов, методических пособий, банк данных с различными клиническими наблюдениями, иллюстрированными рентгеновской документацией).

Фтизиатрия как обязательный раздел последипломной профессиональной подготовки врачей других специальностей (пульмонологов, терапевтов, педиатров, семейных врачей) изучается на всех этапах непрерывного последипломного образования: во время обучения в интернатуре, клинической ординатуре, при различных формах переподготовки — общем усовершенствовании, сертификационных циклах. Программа обучения включает в себя разделы, касающиеся особенностей выявления туберкулеза в группах медицинского риска, основных принципов скрининговой диагностики, инструментальных и инвазивных исследований при подозрении на туберкулез. Подробно должны изучаться такие разделы, как особенности современного течения туберкулеза, те-

рапевтические "маски" при его сочетании с другими хроническими заболеваниями, наиболее распространенные диагностические ошибки, алгоритм действия врача (пульмонолога, терапевта, педиатра и др.) при подозрении на туберкулез. Учебно-тематический план всех видов обучения включает в себя темы: содержание и методы совместной работы участкового фтизиатра с другими специалистами, разделы по дифференциальной диагностике туберкулеза и наиболее распространенных заболеваний органов дыхания, особенности туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пальцев М.А., Денисов И.Н., Володин Н.Н. (ред.). Сертификат специалиста: Руководство для врачей. М.: Политехника; 1977.

Поступила 25.03.02

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.24-002.17-06+616.131-008.331.1-092+616.24-004-092

Е.Н.Попова, Д.В.Архипова, Е.А.Коган, Л.В.Козловская, Б.М.Корнев

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И НЕОАНГИОГЕНЕЗА В РАЗВИТИИ ПНЕВМОСКЛЕРОЗА И ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ОБЫЧНОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Кафедра терапии и профессиональных заболеваний ММА им. И.М.Сеченова

ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND NEOANGIOGENESIS IN DEVELOPMENT OF LUNG
FIBROSIS AND PULMONARY HYPERTENSION IN USUAL INTERSTITIAL PNEUMONIA

E.N.Popova, D.V.Arkipova, E.A.Kogan, L.V.Kozlovskaya, B.M.Kornev

Summary

The aim of the study was to define a role of endothelial dysfunction and neoangiogenesis in development of lung fibrosis and pulmonary hypertension in usual interstitial pneumonia.

We examined 42 patients with different variants of pulmonary fibrosis: idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and fibrosing alveolitis in diffuse connective tissue diseases (FA-DCTD). The patients' age was 24 to 74 yrs, 50.6 ± 18.8 yrs in average, females predominated (87 %).

We used thrombin-antithrombin III complex (TAT) to evaluate disorders of the plasmatic part of the haemostasis and thrombocyte factor 4 (TF-4), which is a low-weight protein characterized the thrombocyte activity, to assess thrombocyte part of the haemostasis. TAT and TF-4 plasma concentrations were measured with the ELISA. Control values were gained from 16 healthy volunteers. Our study reliably showed activation of

the coagulation and thrombocyte aggregation in patients with pulmonary fibrosis proved by the significant growth of the TF-4 and TAT levels, which are early stable and highly sensitive markers of thrombophilia, in 1.58 and 1.6 times respectively compared with the controls. The TAT maximal concentration was found in the IPF patients and the TF-4 maximal level was displayed in the FA-DCTD patients ($p < 0.007$ and $p < 0.05$ correspondingly compared with the controls). So, the revealed features of the haemostasis evidence a great role of the thrombophilia in lung sclerotic processes in interstitial lung diseases. The high TAT and TF-4 activities correlate with severe remodeling of the lung interstitial tissue and can be used as early markers of lesions of the pulmonary vessels and of possible thromboembolic complications in interstitial lung diseases.

Резюме

Цель исследования — определить роль эндотелиальной дисфункции и неоангиогенеза в развитии пневмосклероза и легочной гипертензии при обычной интерстициальной пневмонии.

Обследованы 42 больных с различными вариантами фиброзирующего альвеолита: идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (ИФА) и фиброзирующим альвеолитом при диффузных заболеваниях соединительной ткани (ФА-ДЗСТ). Возраст больных колебался от 24 до 74 лет, в среднем $50,6 \pm 18,8$ лет, среди больных преобладали женщины (87 %).

Для оценки нарушения плазменного звена гемостаза при интерстициальной болезни легких мы использовали комплекс тромбин-антитромбин III (TAT), а патологию тромбоцитарного звена определяли на основании уровня тромбоцитарного фактора-4 (ТФ-4) — низкомолекулярного протеина, характеризующего состояние активации тромбоцитов. Концентрации TAT и ТФ-4 в плазме определялись с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). Контрольные показатели получены от 16 здоровых добровольцев.

В результате нашего исследования достоверно установлена активация процессов коагуляции и тромбоцитарной агрегации у больных фиброзирующим альвеолитом, о чем свидетельствует существенное увеличение уровня ранних стабильных и высокочувствительных показателей тромбофилии. ТФ-4 и TAT соответственно в 1,58 и 6 раз выше контрольных показателей.

Максимальные концентрации TAT определялись при ИФА, а наиболее высокий уровень ТФ-4 регистрировался у больных ФА-ДЗСТ ($p < 0,007$ и $p < 0,05$ соответственно, по сравнению с контролем).

Изученные особенности системы гемостаза подтверждают важную роль маркеров тромбофилии в развитии склеротических изменений при интерстициальных заболеваниях легких (ИБЛ). Высокая активность TAT и ТФ-4 сопряжена с риском тяжелого ремоделирования легочного интерстиция и может использоваться для ранней диагностики поражения сосудов малого круга кровообращения и возможных тромбоэмболических осложнений при ИБЛ.

Проблема интерстициальных болезней легких (ИБЛ) является одной из самых актуальных как в пульмонологии, так и во всей медицине в целом. ИБЛ во всем многообразии форм перестали быть редкими заболеваниями и все чаще встречаются в практике клиницистов, что объясняется усиливающимся влиянием в современных условиях ингаляционных факторов риска. ИБЛ представлены многочисленной гетерогенной группой, объединенной по признаку фиброзирующего альвеолита — воспаления и склероза на территории интерстиция, респираторных отделов легких, проявляющегося дезорганизацией структуры аэро-гематического барьера, его блоком и формированием сотового легкого [1]. Клинически заболевания характеризуются прогрессирующей дыхательной недостаточностью (ДН), развитием легочной гипертензии (ЛГ) и легочного сердца, определяющих трудовой и жизненный прогноз больных [1–3] и считающихся предикторами летального исхода в условиях легочной сердечной недостаточности.

Сформировавшиеся в настоящее время в представлениях о процессах ремоделирования сосудов легких как при первичной, так и вторичной ЛГ, в т. ч. при ИБЛ, подтверждают важное значение эндотели-

альной дисфункции, нарушений коагуляции, гемостаза в прогрессировании пневмосклероза [4–6].

Принципиальным признаком эндотелиальной дисфункции является смена фенотипической активности эндотелиоцитов, что выражается в утрате клетками антикоагулянтных свойств и усилении продукции факторов коагуляции [3]. При воздействии повреждающего фактора (гипоксия, эндотоксины, иммунологические нарушения, инфекция, генетический дефект) происходит активация лейкоцитов, моноцитов, мононуклеарных фагоцитов, выработка факторов повреждения и пролиферации: свободных радикалов, интерлейкина-1, фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), тканевого фактора, тромбоцитарного фактора роста и других биологически активных субстанций, действующих на эндотелиоциты [7–9]. Эндотелиоциты, в свою очередь, начинают интенсивно секретировать провоспалительные и просклерогенные цитокины (эндотелины, β -трансформирующий фактор роста — β -ТФР, фактор роста тромбоцитов и др.), накопление которых стимулирует фиброзные изменения и сосудистое ремоделирование [10]. Очевидно, что некоторые маркеры нарушения системы коагуляции и эндотелия могут служить показателями активности воспаления и склероза при ИБЛ [11].

Изучение вклада коагулологических нарушений и эндотелиальной дисфункции при ИБЛ является актуальным и практически значимым, поскольку может способствовать разработке новых подходов к терапии ИБЛ с использованием препаратов, влияющих на систему гемостаза, не только для коррекции гемодинамических нарушений, но и для влияния на темпы прогрессирования склероза.

Цель исследования — определить роль эндотелиальной дисфункции и неоангиогенеза в развитии пневмосклероза и легочной гипертензии при обычной интерстициальной пневмонии.

Материалы и методы

Обследованы 42 больных с различными вариантами фиброзирующего альвеолита (ФА): 27 с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (ИФА) и 15 с фиброзирующим альвеолитом при диффузных заболеваниях соединительной ткани (ФА-ДЗСТ). Среди больных с ДЗСТ у 6 верифицирован поли/дерматомиозит (ДМТ), у 5 — ревматоидный артрит (РА), у 2 — системная красная волчанка (СКВ), у 1 — болезнь Шегрена (БШ) и у 1 больного — системная склеродермия (ССД).

Возраст больных колебался от 24 до 74 лет и в среднем составил $50,6 \pm 18,8$ лет, среди больных преобладали женщины (87%). Средняя продолжительность заболевания — $3,1 \pm 2,5$ года, причем у 2 пациентов она превышала 10 лет, во 2-й группе длительность заболевания была $5,5 \pm 1,5$ года.

Диагноз ФА ставился на основании клинико-лабораторных, функциональных и рентгенологических данных. Проводилась компьютерная томография легких высокого разрешения (КТВР) (аппаратура фирмы *General Electric*). В зависимости от тяжести КТ-изменений в легких больные были разделены на 4 группы: 1-я — преимущественно симптом "матового стекла"; 2-я — симптом "матового стекла" в сочетании с незначительно выраженными склеротическими изменениями в легочном интерстиции; 3-я — формирование "сотового легкого"; 4-я — симптом "матового стекла" на фоне сформировавшегося "сотового легкого".

Морфологическая верификация диагноза проводилась 19 больным на основании изучения ткани легкого, полученной в результате открытой биопсии легкого (15), торакоскопической (2) и трансбронхиальной (2) биопсий. Материал заливался в парафин. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизон. Проводились иммуногистохимические реакции с демаскировкой антигена в микроволновой печи и использованием первичных антител к СД34. (*Novocast 20*), ФНО- α (*DAKO*), β -ТФР (*Biosours International*). Результаты оценивали количественным методом по 6-балльной шкале (*Коган Е.А.*, 2003), рассчитывали плотность капилляров на единицу площади с использованием программы обеспечения "Диаморф". Для определения вари-

анта ИФА использовалась классификация *Katzenstein A.L.* и *Mayer* (1998).

Состояние малого круга кровообращения, степень ЛГ оценивали на основании ЭхоКГ доплеровского исследования (применялся секторный электронный датчик с частотой ультразвука 3–3,5 МГц). Среднее давление в легочной артерии (ДсрЛА) определялось методом *Kitabatake* (1983). Использовалась эхокардиографическая классификация степеней ЛГ: норма — 9–18 мм рт. ст.; легкая/умеренная — 19–40 мм рт. ст.; выраженная — более 40 мм рт. ст.

Помимо стандартной коагулограммы (определение активированного времени рекальцификации, активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового индекса, фибриногена, времени лизиса эуглобиновых сгустков, растворимых комплексов фибриномономеров, тромбинового времени, агрегации тромбоцитов при стимуляции АДФ и коллагеном) в качестве стабильных высокочувствительных маркеров поражения плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза использовались соответственно тромбин-антитромбиновый комплекс (ТАТ) и тромбоцитарный фактор-4 (ТФ-4) [5]. Концентрации ТАТ и ТФ-4 в плазме определялись с помощью иммуноферментного анализа (*ELISA*). Контрольные показатели получены от 16 здоровых добровольцев. Нормальные значения для ТАТ составили — 1,0–4,1 мг/л; для ТФ-4 — 1,4–6,1 мг/л.

Результаты и их обсуждение

Современные методы исследования гемостаза и тромбофилии, в т. ч. применение высокочувствительных стабильных маркеров внутрисосудистого тромбообразования (D-димер, Фрагмент 1 + 2, комплекс ТАТ-3) и реакции высвобождения тромбоцитов (β -тромбоглобулин, ТФ-4) позволяет диагностировать усиление коагуляции и микротромбообразования уже на ранней стадии заболевания. Для оценки нарушения плазменного звена гемостаза при ИБЛ использовали комплекс ТАТ-3, а патологию тромбоцитарного звена определяли на основании уровня ТФ-4 — низкомолекулярного протеина, являющегося наряду с β -тромбоглобулином специфическим маркером высвобождения α -гранул тромбоцитов и характеризующего состояние активации этих клеток крови.

В результате нашего исследования достоверно установлена активация процессов коагуляции и тромбоцитарной агрегации у больных ФА, о чем свидетельствует существенное увеличение при ИБЛ уровня ранних стабильных и высокочувствительных показателей тромбофилии: ТФ-4 и ТАТ.

Как видно из таблицы, уровень ТФ-4 и ТАТ в плазме больных оказался соответственно в 1,58 и 6 раз выше контрольных показателей. Максимальные концентрации ТАТ определялись при ИФА, а наиболее высокий уровень ТФ-4 регистрировался у больных ИБЛ и ДЗСТ ($p < 0,007$ и $p < 0,05$ соответственно, по сравнению с контролем).

Концентрации ТАТ и ТФ-4 и показатели ДсрЛА при ФА

Показатель	ИФА	ФА-СЗСТ	Всего ФА	Контроль
ДсрЛА мм рт. ст.	31,05 ± 4,3 ***	19,58 ± 3,9 *	25,3 ± 5,8 **	14,1 ± 0,57
<i>n</i>	17	15	32	16
ТАТ мг / л	15,2 ± 8,2 *	6,54 ± 2,0 **	10,87 ± 3,8 **	1,8 ± 0,2
<i>n</i>	11	11	22	10
ТФ-4 мг / л	3,96 ± 0,23 *	4,76 ± 0,49 **	4,36 ± 0,25 *	2,75 ± 0,47
<i>n</i>	11	11	22	10

Примечание: *n* — количество больных; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, по сравнению с контролем.

В опубликованных нами ранее работах показано, что ЛГ в наибольшей степени представлена на поздней стадии ИБЛ, когда более трети легочной ткани замещается кистозно-буллезными структурами [2, 12]. Сопоставление полученных показателей по тромбофилии при ИБЛ с результатами предыдущих исследований и данными литературы подтверждает большое значение эндотелиальных и тромбофилических нарушений в прогрессировании пневмосклероза и ремоделировании легочных сосудов уже на ранней стадии ИБЛ при отсутствии выраженных ЭхоКГ-признаков легочной гипертензии и кистозно-буллезной трансформации. На ранней стадии ИБЛ в крови накапливаются вазоактивные медиаторы (серотонин, гистамин, ангиотензин-превращающий фермент, тромбин, тромбоитарные факторы роста и т. д.), тогда как у больных с "сотовым легким" и ЛГ происходит их снижение. Доказательством тому служит достоверная обратная зависимость содержания ТФ-4 в плазме с уровнем ДсрЛА (рис. 1).

Полученные данные согласуются с результатами исследований тромбофилии и эндотелиальной дисфункции при других заболеваниях и в эксперименте [8, 10, 11]. Участие ТФ-4, ТАТ, а также гистамина и серотонина как провоспалительных цитокинов в ремоделировании сосудистого русла и фиброзе показано при сердечно-сосудистой патологии и поражениях почек, ДЗСТ, хронических обструктивных заболеваниях легких [13, 14]. В культуре клеток и на модели экспериментального фиброза показано, что тромбин вызывает клеточную адгезию, стимулирует пролиферацию фибробластов и пневмосклероз [8].

Представляется очевидным, что колебания эндотелиальной активности обусловлены редукцией сосудистого русла и уменьшением площади активированной эндотелиальной поверхности. С другой стороны, фенотипические свойства эндотелия в различных стадиях ИБЛ определяются нарушением межклеточных взаимодействий на территории легочного интерстиция [9]. Истощение компенсаторных механизмов вазодилатации происходит в первую очередь при не-

благоприятных вариантах ИФА в условиях высокой генерации супероксид-аниона альвеолярными макрофагами, нейтрофилами [7]. При ИБЛ-ДЗС, напротив, при более низкой, по сравнению с ИФА, интенсивности свободно-радикальных процессов, наблюдается постоянно высокий уровень NO. Кроме того у больных ИФА уменьшается антиоксидантная активность вследствие дефицита супероксиддисмутазы и глутатион-пероксидазы в активированных прокоагулянтными стимулами тромбоцитах и эндотелиальных клетках [3, 7].

Нами выделена группа больных персистирующей активностью маркеров тромбофилии, у которых ТАТ и ТФ-4 сохранялись высокими на протяжении всего заболевания и не снижались даже в стадии "сотового легкого". Особенностью КТВР у этих пациентов было увеличение площади симптома "матового стекла" на фоне распространенной кистозно-буллезной деформации легких, что свидетельствовало о рецидиве воспалительной реакции. Мы объясняем усиление

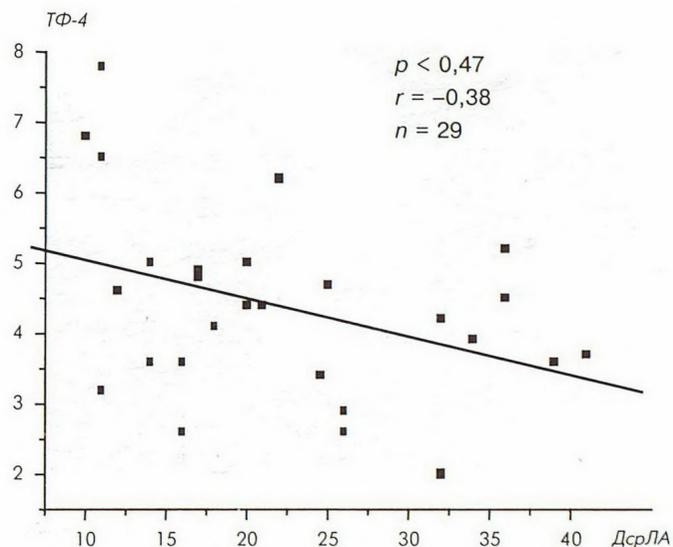


Рис. 1. Зависимость уровня ТФ-4 в плазме больных ФА от степени повышения давления ЛА

продукции тромбофилических факторов появлением новых участков активированного легочного эндотелия за счет новообразованных сосудов.

Несомненно, что при ИБЛ ангиогенез неразрывно связан с процессами склероза, накоплением соединительнотканного матрикса, дезорганизацией нормальной структуры легких (рис. 2, 3). В очаге повреждения происходит усиление продукции медиаторов повреждения, коагуляции и фибропролиферации (свободные радикалы, ТФР- β , ФНО- α , интерлейкин-эндотелин-1, ингибиторы активатора плазминогена, фактор фон Виллебранда, тромбоцитарный фактор роста, тромбоксан, простагландины, фибронектин, фибриноген и т. д.), в результате формируется замкнутый на повреждении эндотелия порочный круг, когда тромбообразование стимулирует ремоделирование легочных сосудов и склероз в легочном интерстиции. Некоторые ангиогенные факторы не действуют напрямую на эндотелий. Так, ТФР- β тормозит рост эндотелиальных клеток *in vitro*, но *in vivo* является хемоаттрактантом для макрофагов и фибробластов [8, 9].

Концепция об участии процессов неоангиогенеза в прогрессировании пневмосклероза и легочной гипертензии в первую очередь подтверждается при ИФА, представленном морфологически обычной интерстициальной пневмонией (рис. 2). Изменения сосудов имеют сходство с плексогенной легочной гипертензией, наблюдается гипертрофия стенки, пролиферация гладкомышечных клеток, микротромбозование (рис. 2, 3). В ткани легкого обнаруживается увеличение плотности капилляров, а при иммуногистохимии — увеличение экспрессии СД34, показатели которой при ИФА значимо коррелируют с продукцией ТФ-4 и ТАТ ($r = 0,7$, $p < 0,05$). Взаимосвязь маркеров тромбофилической активности с морфологическими критериями активности альвеолита дает основание предполагать участие тромбина и тромбоцитарных

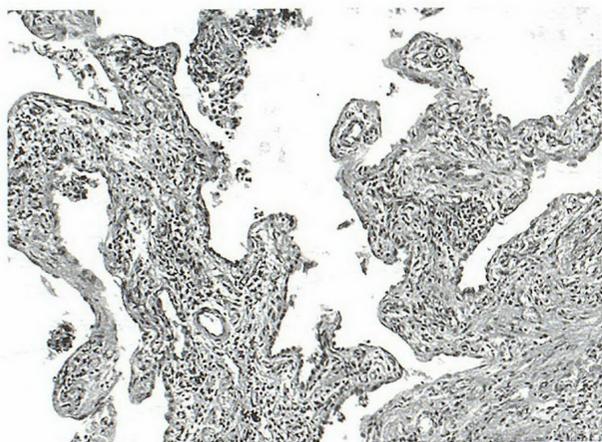


Рис. 2. Идиопатический фиброзирующий альвеолит. Обычная интерстициальная пневмония с фибробластическими очагами и лимфогистиоцитарной инфильтрацией интерстиция

Гематоксилин и эозин; $\times 100$

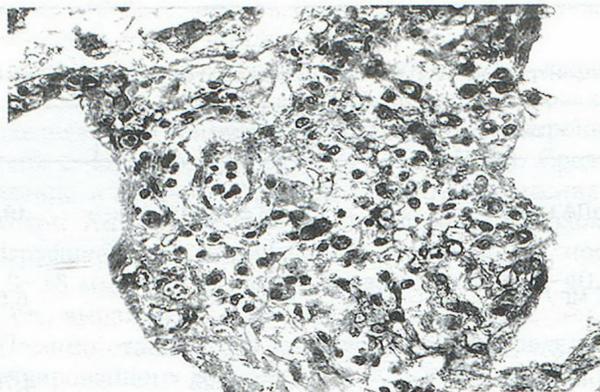


Рис. 3. Экспрессия CD34 в клетках эндотелия новообразованных сосудов капиллярного типа в легочном интерстиции

Иммуногистохимическая реакция; $\times 400$

медиаторов в иммунном воспалении и склерозе на территории легочного интерстиция и рассматривать ТАТ и ТФ-4 как прогностически неблагоприятный признак при ИБЛ.

Представляется вероятным, что при различных формах ИБЛ будут наблюдаться отличия в локализации сосудистых новообразований в различных участках легкого. Так, при экспериментальном фиброзе легких, вызванном монокроталином, обнаружены новообразования сосудов преимущественно на плевре и в бронхах без вовлечения альвеолярных капилляров [8]. При пневмокониозах и саркоидозе вследствие высокой активности макрофагов, напрямую стимулирующих эндотелий, ангиогенный потенциал выше на территории микрососудистого русла, о чем свидетельствовало распространенное новообразование сосудов, в первую очередь капиллярного типа [1, 2].

Таким образом, тромбофилические нарушения при ИБЛ включаются в замкнутый круг межклеточных взаимодействий на территории аэрогематического барьера уже на ранней стадии заболевания. Медиаторы тромбоцитарного и плазменного происхождения обладают профиброгенным действием, участвуя в формировании "сотового легкого" и ЛГ. В свою очередь ЛГ и гипоксия активируют процессы тромбофилии.

Изученные особенности системы гемостаза подтверждают важную роль маркеров тромбофилии в развитии склеротических изменений при ИБЛ. Высокая активность ТАТ и ТФ-4 сопряжена с риском тяжелого ремоделирования легочного интерстиция и может использоваться для ранней диагностики поражения сосудов малого круга кровообращения и возможных тромбоэмболических осложнений при ИБЛ.

Выводы

1. При различных формах ИБЛ наблюдается нарушение функций эндотелия и тромбоцитов, что проявляется активацией плазменного и тромбоцитарно-

- го звеньев гемостаза — увеличением уровня комплекса тромбин-антитромбин и ТФ-4 в плазме.
2. Наиболее высокие показатели концентрации комплекса тромбин-антитромбин и ТФ-4 в плазме обнаруживаются при ИФА в стадии активного воспаления и прямо коррелируют с морфологическими индексами активности воспаления и ангиогенеза.
 3. У больных с высокой ЛГ наблюдается снижение показателей ингибирующего влияния тромбоцитов на генерацию активных форм кислорода, что отражает нарушение тромбоцитарного звена резистентности к свободно-радикальному повреждению.
 4. Высокие концентрации ТАТ и ТФ-4 являются критериями риска тромбофилических осложнений уже на ранней стадии ремоделирования сосудистого русла легких и легочного интерстиция при ИБЛ и имеют значение для своевременного выявления поражения сосудов малого круга кровообращения и доклинической диагностики ЛГ.
 5. Полученные данные о коагулологических нарушениях позволяют рекомендовать использование препаратов, влияющих на систему гемостаза, в комплексной терапии различных форм ИБЛ, как для коррекции ЛГ, так и с антифиброгенной целью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипова Д.В., Корнев Б.М., Попова Е.Н. и др. Роль некоторых нейрогуморальных факторов в развитии легочной гипертензии при интерстициальных болезнях легких. Тер. арх. 2003; 3: 44–48.
2. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. М.: Нолидж; 1999.
3. Коган Е.А., Корнев Б.М., Салов Ю.А. и др. Варианты и стадии течения идиопатического фиброзирующего альвеолита. Тер. арх. 1995; 5: 71–26.
4. Макацария А.Д., Бицадзе О.В. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: Триада-Х; 2003.
5. Осипенко В.И. Лучевая диагностика идиопатического фиброзирующего альвеолита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003.
6. Привалова Е.В. Легочная артериальная гипертензия при пороках сердца: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1998.
7. Федорова Т.А. Хроническое легочное сердце. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект; 1998. 192–215.
8. Candela M., Pansoni A., Jannino L. et al. Coagulative modifications in patients with systemic sclerosis treated with iloprost or nifedipine. Ann. Ital. Med. Int. 2001; 16 (3): 170–174.
9. Rich S., Braunwald E., Grossman W. Pulmonary hypertension. In: Braunwald E., ed. Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. 5th ed. Philadelphia: WBSaunders; 1997. 780.
10. Luzano R.M., Redondo-Horcajo M., Jimenez M.A. et al. Solution structure and interaction with basic and acidic fibroblast growth factor of a 3-kDa human platelet factor-4 fragment with angiogenetic activity. J. Biol. Chem. 2001; 276 (38): 35723–35734.
11. Beeh K.M., Beier J., Haas I.C. et al. Glutathione deficiency of the lower respiratory tract in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Eur. Respir. J. 2002; 19 (6): 1119–1123.
12. Howell D.C., Golsack N.R. et al. Direct thrombin inhibition reduces lung collagen, accumulation and connective tissue growth factor mRNA levels in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. Am. J. Pathol. 2001; 159 (4): 1383–1395.
13. Ishii Y., Hirano K., Morishima Y. et al. Early molecular and cellular events of oxidant-induced pulmonary fibrosis in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2000; 167 (3): 173–181.
14. Mastruzzo C., Crimi N., Vancheri C. et al. Role of oxidative stress in pulmonary fibrosis. Monaldi Arch. Chest. Dis. 2002; 57 (3–4): 173–176.
15. Vrij A.A., Rijken J., van Wersch J.W.J., Stockbrugger R.W. Platelet factor 4 and b-thromboglobulin in inflammatory bowel disease and giant cell arteritis. Eur. J. Clin. Invest. 2000; 30: 188–194.
16. Yasui H., Gabazza E.C., Taguchi O. et al. Decreased protein C activation is associated with abnormal collagen turnover in the intraalveolar space of patients with interstitial lung disease. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2000; 6 (4): 202–205.

Постуила 09.12.03

*И.А.Зарембо, А.Н.Кокосов, Л.Н.Карлова, Е.А.Киселева, Н.И.Ухварина,
Н.К.Андреева, М.Л.Родос*

**НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ПНЕВМОНИИ НА ФОНЕ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ
В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ**

(на основании анализа протоколов патологоанатомических исследований)

Лаборатория хронической обструктивной патологии легких НИИ пульмонологии
СПбГМУ им. акад. ИЛ.Павлова; госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург

**SOME ASPECTS OF PNEUMONIA IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE
PULMONARY DISEASE (BASED ON ANALYSIS OF POSTMORTEM EXAMINATION)**

I.A.Zarembo, A.N.Kokosov, L.N.Karlova, E.A.Kiseleva, N.I.Ukhvarina, N.K.Andreeva, M.L.Rodos

Summary

Forty-six medical histories and autopsy protocols of died elderly and senile patients with chronic respiratory diseases treated in a pulmonology department of Saint-Petersburg War Veterans' hospital in 1997 were analyzed. Their average age was 76.76 yrs. There were 39 (84.78 %) males and 7 (15.22 %) females. COPD as basic, co-existing or underlying pathology was found during the autopsy in 43 of 46 died patients (93.48 %). The postmortem examination revealed 21 pneumonia cases considering as complications. Pneumonia complicating the basic COPD were registered in 14 patients (66.67 %), pneumonia complicating carcinoma in underlying COPD were detected in 7 (33.33 %) of the patients. Most pneumonias were community-acquired (85.71 %) and only 3 ones were nosocomial (14.29%). Pneumonic foci in COPD patients was prevalently small-sized (38.10 %) or local (33.33 %) and situated in lower lung fields (85.72 %), mostly in the right lung (42.86 %). COPD and pneumonia combined in elderly and senile patients should be considered as mutually aggravating diseases. Pneumonia in elderly as a threatening complication can cause a poor outcome and, on the other hand, it often results in COPD exacerbation and death.

Резюме

Проведен анализ 46 историй болезни и протоколов аутопсий умерших больных с хроническими болезнями органов дыхания пожилого и старческого возраста, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении Госпиталя для ветеранов войн Санкт-Петербурга в 1997 г. Средний возраст составил 76,76 лет. Мужчин было 39 (84,78 %), женщин — 7 (15,22 %). Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), отнесенная в рубрику основная, сопутствующая или фоновая патология, обнаружена при аутопсии у 43 из 46 умерших, что составило 93,48 %. Всего по результатам патологоанатомических исследований была выявлена 21 пневмония, отнесенная в рубрику осложнения. Пневмонии, осложнившие ХОБЛ как основное заболевание, зафиксированы в 14 случаях (66,67 %), осложнившие злокачественные образования в сочетании с ХОБЛ (как фоновая патология) — в 7 (33,33 %). Подавляющее число пневмоний развивались как внебольничные (85,71 %), и лишь в 3 случаях имела место внутрибольничная пневмония (14,29 %). При анализе протоколов аутопсий умерших пациентов с ХОБЛ, осложненной пневмонией, выявлены следующие особенности пневмоний: мелкоочаговый (38,10 %) и очаговый (33,33 %) характер с локализацией в нижних долях (85,72 %), преимущественно справа (42,86 %). Сочетание ХОБЛ и пневмонии в пожилом и старческом возрасте следует рассматривать как взаимноотягчающие заболевания. С одной стороны, пневмония как грозное осложнение для больных пожилого возраста может определить неблагоприятный исход болезни, с другой — часто приводит к быстрой декомпенсации ХОБЛ и смертельному исходу.

Несмотря на значительные достижения в этиологической верификации пневмонии и более тщательный подбор современных антибактериальных препаратов, обладающих высокой эффективностью, пневмония во всем мире продолжает оставаться актуальной пробле-

мой медицины, т. к. является одной из главных причин смертности во всем мире [1]. Данное положение в первую очередь относится к больным пожилого и старческого возраста, страдающим хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), для которых

риск развития тяжелых форм заболевания и неблагоприятного исхода слишком велик. Пневмония как наиболее распространенное заболевание встречается у 3–5 человек на 1 000 населения [2]. По данным Р.А.Галкина (1999), в развитых странах заболеваемость пневмонией составляет от 3,6 до 16 на 1 000 человек.

Риск развития пневмонии существенно увеличивается с возрастом. Распространенность внебольничных пневмоний среди лиц пожилого и старческого возраста в Москве составляет 17,4 ‰, а в США — 20–40 ‰ [3]. В США ежегодная заболеваемость пневмонией у стариков, проживающих в домашних условиях, составляет 20–40 на 1 000; среди находящихся в гериатрических учреждениях — 60–115 на 1 000, а частота госпитальных пневмоний составляет 250 на 1 000 человек [4].

В настоящее время в мире пневмонии занимают 4–5-е место в структуре причин летальных исходов после сердечно-сосудистых заболеваний, онкологической патологии и ХОБЛ, а среди инфекционных болезней — 1-е место [5]. Данные статистического учета смертности от пневмонии свидетельствуют о 3-кратном возрастании этого показателя в России с 1989 по 1993 г. (с 6,6 до 18,1 на 100 тыс. взрослого населения). За последние 10 лет смертность от пневмонии в Санкт-Петербурге возросла с 8,1 до 18,3 на 100 тыс. [1]. Высок риск смертельного исхода от внебольничной пневмонии у людей старше 65 лет: летальность составляет 10–33 ‰, а от пневмонии, осложненной бактериемией — 50 ‰ [5]. Особую опасность для пожилых больных представляет внутрибольничная пневмония, в силу возрастных морфофункциональных изменений, значительного снижения иммунитета и сопутствующей патологии различных органов и систем. Нозокомиальная пневмония составляет приблизительно 10–15 ‰ всех госпитальных инфекций и занимает 2-е место в структуре внутрибольничных инфекций у пожилых и стариков после инфекций мочевыводящих путей. Смертность от внутрибольничных пневмоний в пожилом возрасте достигает очень высоких цифр: от 30 до 80 ‰ [5].

Был проведен анализ 46 историй болезни и протоколов вскрытия умерших больных с хроническими болезнями органов дыхания пожилого и старческого возраста, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении госпиталя для ветеранов войн (ГВВ) Санкт-Петербурга в 1997 г. Средний возраст больных составлял 76,76 лет. Среди них мужчин было 39 (84,78 ‰), женщин — 7 (15,22 ‰).

При анализе протоколов вскрытий была выявлена следующая структура основных заболеваний, приведших к летальному исходу: на 1-е место вышла ХОБЛ, которая была обнаружена у 32 умерших больных (69,57 ‰); вторыми по частоте выставленных основных патологоанатомических диагнозов были заболевания сердечно-сосудистой системы (в основном ишемическая болезнь сердца), диагности-

рованные у 17 больных (36,96 ‰); далее следуют злокачественные новообразования, ставшие причиной смерти у 14 пациентов (30,44 ‰). Однако ХОБЛ как фоновая и как сопутствующая патология была зафиксирована еще у 11 умерших пациентов, что в сумме составило 43 из 46 умерших с хронической бронхолегочной патологией, что составило 93,48 ‰.

Принимая во внимание, что в пожилом и старческом возрасте в исходе заболевания, особенно ХОБЛ, часто решающее значение имеют возникающие инфекционные осложнения, нами была проанализирована частота развития пневмоний на фоне ХОБЛ, осложнивших течение данного заболевания. Был проведен анализ 43 историй болезни, в которых диагноз ХОБЛ в протоколах аутопсий был отнесен в рубрику основное, сопутствующее или фоновое заболевание. Всего по результатам патологоанатомических исследований пневмония была расценена как осложнение в 21 случае (46,51 ‰).

Изучая истории болезни 21 больного, страдавшего ХОБЛ, течение которой осложнилось пневмонией, было выявлено, что в 18 случаях (85,71 ‰) имела место внебольничная пневмония и в 3 (14,29 ‰) — внутрибольничная. То есть, в большинстве случаев пневмония присоединялась к ХОБЛ во внебольничных условиях и далее, больной направлялся на лечение в пульмонологический стационар. Систематизировав полученные результаты, мы выделили 2 основные группы умерших больных с ХОБЛ, заболевание и осложнения которых привели к летальному исходу:

1. Пневмонии, осложнившие ХОБЛ как основное заболевание, были выявлены в 14 случаях из 21 (66,67 ‰). В 13 из 14 протоколов было отмечено гнойное обострение ХОБЛ (92,86 ‰), и лишь в 1 протоколе было указание на наличие ремиссии (7,14 ‰). Принимая во внимание неоднородность этой группы больных по сочетанию основных диагнозов, был проведен более детальный анализ протоколов вскрытия, и выделены 4 подгруппы:

1.1. В 10 случаях пневмония осложняла течение ХОБЛ, которая была зафиксирована единственным основным диагнозом.

1.2. В 2 случаях осложнение в виде пневмонии присоединилось на фоне сочетания ХОБЛ и ишемической болезни сердца как основных диагнозов.

1.3. В 1 протоколе вскрытия было указано на сочетание гиперплазии предстательной железы и ХОБЛ как основных диагнозов;

1.4. В 1 случае пневмония осложнила течение 2 основных заболеваний — цереброваскулярной болезни и ХОБЛ.

2. Пневмония в 7 случаях из 21 (33,33 ‰) стала осложнением злокачественных новообразований легких в сочетании с ХОБЛ, которая была зафиксирована как фоновая патология. Во всех протоколах аутопсий этой группы умерших было отмечено гнойное обострение ХОБЛ.

Таким образом, пневмония осложнила течение ХОБЛ у больных пожилого и старческого возраста, умерших в пульмонологическом отделении ГВВ в 46,51 % случаев.

По данным *И.А.Черемисиной* (1997), которая проанализировала частоту пневмоний в стационарах Санкт-Петербурга (по протоколам аутопсий), пневмонии наблюдаются в 70,9 % случаев летальных исходов при хроническом бронхите. К сожалению, автор не уточняет частоту развития пневмонии на фоне ХОБЛ, возможно, в ряде случаев хронический обструктивный процесс в бронхах интерпретировался как хронический бронхит. Высокие цифры развития пневмонии на фоне хронического бронхита позволяют предполагать, что, по-видимому, имел место также хронический обструктивный процесс, по клинкоморфологическому субстрату более предрасполагающий к развитию инфекционного осложнения со стороны легочной паренхимы. Принимая во внимание преклонный возраст больных, находящихся на лечении в ГВВ (76 лет), можно было ожидать более высоких цифр, по сравнению с приведенными выше данными, полученными по результатам работы городского патологоанатомического бюро. Однако в случае с контингентом больных ГВВ (преимущественно инвалиды и участники Великой Отечественной войны), по-видимому, имеет значение постоянное наблюдение за больными, своевременное проведение лечения и максимальный контроль над заболеванием.

Изучая истории болезни 21 пациента, страдавших ХОБЛ, течение которой осложнилось пневмонией, было выявлено, что в 18 случаях (85,71 %) имела место внебольничная пневмония и в 3 (14,29 %) — внутрибольничная. То есть, в большинстве случаев пневмония присоединялась к ХОБЛ во внебольничных условиях, и далее больной направлялся на лечение в пульмонологический стационар.

Локализация пневмоний в зависимости от стороны поражения была следующей: у 9 умерших — правосторонняя (42,86 %), у 8 обнаружен двухсторонний процесс (38,10 %) и у 4 — левосторонняя пневмония (19,04 %). Локализация в долях была следующей: у 18 умерших больных процесс был сосредоточен в нижних долях (85,72 %), у 2 — в верхних (9,52 %) и у 1 — в средней доле (4,76 %). Морфологическая характеристика и степень распространенности процесса в протоколах патологоанатомических исследований были следующими: в 8 случаях выявлена мелкоочаговая пневмония (38,10 %), в 7 — очаговая (33,33 %), в 3 — очаговая сливная (14,29 %), в 2 — крупноочаговая (9,52 %) и в 1 случае — абсцедирующая пневмония, что составило 4,76 %.

Таким образом, пневмония как осложнение ХОБЛ в пожилом и старческом возрасте чаще является мелкоочаговой и очаговой и располагается в нижних долях, преимущественно справа.

Среди умерших больных с ХОБЛ, осложнившейся пневмонией, было подавляющее большинство муж-

чин — 20 (95,24 %), по сравнению с женщинами — 1 (4,76 %). Анализируя случаи развития первичной пневмонии со смертельным исходом, по данным городского патологоанатомического бюро, также было выявлено преобладание мужчин (72,1 % всех наблюдений) [6].

Сочетание пневмонии и ХОБЛ, особенно в пожилом и старческом возрасте, следует рассматривать как взаимно отягчающие заболевания. В одном случае длительное течение ХОБЛ, возрастные морфофункциональные изменения, многочисленная сопутствующая патология и повышенная колонизация микрофлоры в дыхательных путях приводят к грозному осложнению — пневмонии, которая определяет исход заболевания. В другом случае пневмония, развивающаяся на фоне относительно благоприятного течения ХОБЛ, ведет к быстрой декомпенсации основного заболевания, что особенно ярко прослеживается у больных старше 60 лет.

Таким образом, на основании изучения протоколов вскрытия умерших больных ХОБЛ, течение которой осложнялось пневмонией, можно сделать следующие выводы:

1. По данным патологоанатомических исследований, пневмония как осложнение выявлена в 46,51 % случаев у умерших больных с ХОБЛ (отнесенной в рубрику основного, сопутствующего и фонового заболевания) пожилого и старческого возраста, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении ГВВ в 1997 г.

2. В пожилом и старческом возрасте пневмония в качестве осложнения ХОБЛ как основного диагноза зафиксирована в протоколах аутопсий в 66,67 % случаев, в качестве осложнения рака легких и ХОБЛ как фоновой патологии — в 33,33 % случаев.

3. Пневмония как осложнение ХОБЛ у больных старше 60 лет чаще развивается у мужчин (95,24 %) и является внебольничной (85,71 %).

4. По данным аутопсий, пневмонии, осложняющие течение ХОБЛ у лиц пожилого и старческого возраста, имеют мелкоочаговый (38,10 %) и очаговый (33,33 %) характер, локализацию в нижних долях, преимущественно справа (42,86 %).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Илькович М.М.* (ред.). Заболевание органов дыхания. СПб.: Нордмед-Издат; 1998; т. 2.
2. *Чучалин А.Г.* Пульмонология в России и пути ее развития. Пульмонология 1998; прил.: 6–22.
3. *Яковлев С.В.* Внебольничная пневмония у пожилых: особенности этиологии, клинического течения и антибактериальной терапии. Рус. мед. журн. 1999; 7 (16): 763–768.
4. *Дворецкий Л.И.* Пожилой больной с хроническим обструктивным заболеванием легких в практике интерниста. Рус. мед. журн. 1999; 7 (16): 788–795.
5. *Галкин Р.А., Котельников Г.П., Яковлев О.Г., Захарова Н.О.* Пожилой пациент. Самара: ГП "Перспектива"; 1999.
6. *Черемисина И.А., Черняев А.Л., Ковальский Г.Б., Грантьев В.А.* Пневмонии и их диагностика в стационарах Санкт-Петербурга по данным аутопсий. Пульмонология 1997; 1: 13–18.

Поступила 10.10.02

Г.Г.Мусалимова, В.Н.Саперов, Л.М.Карзакова, В.А.Кичигин

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РОНКОЛЕЙКИНА ПРИ МИКОПЛАЗМЕННОЙ И ХЛАМИДИЙНОЙ ПНЕВМОНИЯХ

Кафедра внутренних болезней Чувашского государственного
университета им. И.Н.Ульянова, г. Чебоксары

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICIENCY OF RONCOLEUKIN IN PNEUMONIA CAUSED
BY MYCOPLASMA AND CHLAMYDIA

G.G.Musalimova, V.N.Saperov, L.M.Karzakova, V.A.Kichigin

Summary

The purpose of our investigation was clinical and immunological analysis of effectiveness of recombinant human interleukine-2 (Roncoleukin) in complex treatment of pneumonias caused by Mycoplasma and Chlamydia. There were 60 people under investigation, 44 of them had pneumonia caused by Mycoplasma and 16 had pneumonia caused by Chlamydia. They were divided into 2 groups. The patients received typical treatment (macrolides, detoxicating and antioxidant therapy, bronchodilators, mucolytics) and the 2-nd group patients also received immunity-modulating therapy: intravenous infusion of Roncoleukin 500 000 IU twice with the 72 h interval. The patients with pneumonias caused by Mycoplasma and Chlamydia were revealed to have T-cell immunity depression and compensatory activation of humoral response. The typical therapy resulted in stimulation of the T-cell response. The treatment with Roncoleukin led to the normalization of principal quantitative and functional parameters of T-cell immunity and stability of the humoral response. The elimination of the immunity disorders correlated with a considerable clinical effect.

Резюме

Целью исследования явилось клинико-иммунологическая оценка эффективности применения рекомбинантного интерлейкина-2 человека (Ронколейкина) в комплексном лечении микоплазменной и хламидийной пневмоний. В исследовании участвовали 60 пациентов: 44 с микоплазменной и 16 с хламидийной пневмониями. Обследуемые были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы получали стандартную терапию (макролиды, дезинтоксикационную, антиоксидантную терапию, отхаркивающие средства); пациенты 2-й группы помимо стандартной получали иммуномодулирующую терапию Ронколейкином по 500 000 МЕ внутривенно, капельно, двухкратно, с интервалом в 72 ч. У больных микоплазменной и хламидийной пневмониями установлены угнетение Т-клеточного звена иммунитета, компенсаторная активация гуморального звена иммунитета. На фоне стандартной терапии происходило усугубление Т-клеточной депрессии. Комплексная терапия с включением Ронколейкина приводила к нормализации основных количественных и функциональных параметров Т-клеточного иммунитета, стабилизировала гуморальный иммунитет. Устранение иммунологических расстройств сопровождалось выраженным клиническим эффектом.

Пневмония является одним из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания [1-3]. Эпидемиологическая ситуация последних лет характеризуется увеличением этиологической значимости возбудителей атипичных пневмоний, вызываемых *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydoiphila pneumoniae*, на долю которых приходится от 8 до 25 % всех случаев заболевания [2-5].

В настоящее время разработаны чувствительные методы этиологической диагностики этих пневмоний и имеются эффективные средства для их лечения — макролиды, фторхинолоны и тетрациклины [4-9].

Несмотря на это, наблюдаются значительные трудности в лечении микоплазменных и хламидийных пневмоний [5, 9]. Это связано с тем, что их развитие, как правило, происходит на фоне снижения антиинфекционной резистентности организма, обусловленного угнетением иммунитета [10, 11]. Микоплазмы и хламидии на разных стадиях развития располагаются как внутриклеточно, так и внеклеточно, что требует для их элиминации участия гуморальных и клеточных механизмов иммунитета. Большинство antimicrobных средств действуют преимущественно на внеклеточную форму возбудителей. В этой

ситуации создаются условия для персистенции возбудителя, диссеминации его в организме, хронизации процесса, формирования осложнений. Кроме того, применение антимикробных средств без иммунокорректирующей терапии у многих больных приводит лишь к временному подавлению возбудителей; происходит сохранение и даже усугубление иммунологических расстройств [12, 13]. Все это требует комплексного подхода к терапии пневмоний микоплазменной и хламидийной этиологии, включающей помимо антимикробных средств препараты, направленные на коррекцию иммунного ответа.

Целью работы явилось изучение эффективности иммунотерапии с использованием Ронколейкина (рекомбинантного ИЛ-2 человека) в комплексном лечении микоплазменных и хламидийных пневмоний.

Материалы и методы исследования

За период наблюдения (с ноября 2001 г. по май 2003 г.) в пульмонологическом отделении многопрофильной городской больницы (МУЗ "Городская больница № 4", г. Чебоксары) были зарегистрированы 60 случаев атипичной пневмонии: у 44 больных (73,3 ± 5,7 %) — микоплазменной, у 16 (26,7 ± 5,7 %) — хламидийной этиологии. Возраст больных варьировался от 15 до 63 лет (средний возраст — 30,85 ± 1,6 года). Среди больных — 24 мужчины и 36 женщин.

Диагнозы микоплазменная и хламидийная пневмония устанавливали в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества пульмонологов (2002) [2], Европейского респираторного общества (1998) [3], на основании анамнестических, клинических и рентгенологических данных, и подтверждали обнаружением в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (тест-системы *Medak Diagnostica*, Германия) 4-кратного нарастания титра специфических IgM-, IgG-антител к *Mycoplasma pneumoniae* и / или *Chlamydomphila pneumoniae* [2, 6–8].

Все обследуемые были разделены на 2 группы, репрезентативные по возрасту, полу, тяжести болезни: 1-я группа (основная) — 30 человек, включала в себя 21 больного с микоплазменной пневмонией и 9 — с хламидийной пневмонией; 2-я группа (контрольная) — 30 человек, включала в себя 23 больных с микоплазменной пневмонией и 7 — с хламидийной пневмонией. В контрольной группе проводили стандартное лечение: эритромицин по 600 мг в течение 3 дней внутривенно, капельно, через каждые 8 ч с последующим переходом на прием внутрь по 500 мг через каждые 6 ч. Курс лечения составлял 14 дней. Наряду с этим назначали дезинтоксикационную и антиоксидантную терапию (солевые растворы — до 800–1 000 мл/сут., гемодез — 200–400 мл/сут., 5 % глюкоза — 400–800 мл/сут., аскорбиновая кислота — 2 г/сут.), 2,4 % эуфиллин — по 5 мл внутривенно 1 раз в сутки, бромгексин — 48 мг/сут. В основной

группе больные наряду со стандартным лечением получали иммуномодулирующую терапию Ронколейкином. Ронколейкин (ООО "Биотех", Санкт-Петербург) вводили по 500 000 МЕ внутривенно капельно на 400 мл изотонического раствора натрия хлорида двукратно с интервалом в 72 ч.

Всем больным наряду с общеклиническим исследованием проводили оценку иммунного статуса до и после лечения (на 2-й и 10–12-й дни). Исследование иммунного статуса включало определение показателей клеточного иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+, CD25+, CD71+-лимфоциты-, CD4+/CD8+), гуморального иммунитета (CD20+-лимфоциты, концентрация IgG, IgA, IgM, ЦИК) и фагоцитоза. Кроме того, определяли число CD16+- и CD95+-клеток. Объектом исследования служила периферическая кровь. Венозную кровь забирали утром натощак в объеме 12 мл в пробирки с гепарином (20 ЕД/мл). Одновременно производили забор 5 мл венозной крови в сухую пробирку для последующего определения концентрации сывороточных иммуноглобулинов и ЦИК.

Моноуклеарные клетки выделяли из периферической крови центрифугированием в градиенте плотности фиколла-верографина по методу *A.Boyum* (1968) [14]. Процентное содержание CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD25+, CD71+, CD95+-лимфоцитов оценивали методом иммунофлюоресценции с помощью соответствующих моноклональных антител (ООО "Сорбент", Москва) согласно стандартной методике (1995) [15].

Содержание сывороточных иммуноглобулинов основных классов G, A, M, отражающих функциональное состояние В-системы иммунитета, определяли методом иммунодиффузии в геле по Манчини (1965) [16], уровень ЦИК в сыворотке крови — по стандартной методике с использованием полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6 000 Д (1981) [16].

Фагоцитарную активность нейтрофилов исследовали в стандартном латекс-методе (1995) с определением фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа [15].

Результаты исследований в основной группе сравнивали с данными, полученными при лечении больных контрольной группы. Эффективность лечения оценивали по динамике клинических симптомов, рентгенологической картины и иммунологических показателей. В течение 6 мес. после выписки из стационара больные находились на диспансерном наблюдении, в процессе которого проводили общеклинические исследования и контроль титров специфических антител к *Mycoplasma pneumoniae* и / или *Chlamydomphila pneumoniae* в сыворотке крови.

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики на персональном компьютере IBM PC/AT с использованием разработанных для этого класса вычислительных машин пакетов программ — *Excel 7.0* и *Statistica for Windows 6.0*.

Определяли следующие параметры описательной статистики: число наблюдений (n), минимальное и максимальное значение изучаемого признака, среднюю арифметическую (M), среднюю ошибку средней арифметической (m), относительные величины (P) и их ошибки (m_p). При сравнении двух выборок для оценки достоверности различий применяли t -критерий Стьюдента (p). Если имело место так называемое неправильное распределение, то использовали непараметрические критерии: для сравнения двух независимых выборок — критерий Манна-Уитни (p_{m-u}) или Вальда-Волфовица (p_{w-w}), для анализа различий между связанными выборками — критерий Вилкоксона (p_w) [17]. Различия между выборками считали достоверными при $p, p_{m-u}, p_{w-w}, p_w < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика

Для больных микоплазменной и хламидийной пневмониями характерна поздняя госпитализация: лишь 11,7 % заболевших госпитализированы в первые 3 дня от начала заболевания. У большинства обследованных заболевание начиналось подостро с респираторного синдрома, проявлявшегося назофарингитом, трахеобронхитом, ларингитом. Субфебрильная температура наблюдалась у 23,3 % больных, лихорадка более 38 °С — у 76,7 % обследуемых. Кашель отмечался у всех пациентов: сухой — у 43,3 %, с отхождением небольшого количества мокроты — у 56,7 %. У 45 % больных имелась одышка. У 33,3 % обследуемых выслушивались локальные влажные мелкопузырчатые хрипы, у 40 % — сочетание локальных влажных и рассеянных сухих хрипов и только диффузные сухие хрипы — у 16,7 %; у остальных больных аускультативные изменения в легких не выявлялись. В общем анализе крови отмечалось умеренное повышение СОЭ (в среднем до $38,58 \pm 1,56$ мм/ч) при среднем значении лейкоцитов $7,4 \pm 0,2 \times 10^9$ /л. У 5 % больных при стандартном рентгенографическом исследовании отклонений от нормы не выявлено, у 21,7 % обследуемых определялось усиление легочного рисунка, у 36,6 % — усиление легочного рисунка с перибронхиальной инфильтрацией, в 5 % случаях — сегментарная и в 21,7 % — полисегментарная инфильтрация; в 10 % инфильтрация имела долевого характер. При исследовании сыворотки крови на специфические антитела к *Mycoplasma pneumoniae* и / или *Chlamydomphila pneumoniae* обнаружены IgM в 81,7 % случаях и IgG в 18,3 % в диагностически значимых титрах.

Иммунный статус

Результаты определения показателей иммунного статуса больных микоплазменной и хламидийной пневмониями в сравнении с региональными нормами у здоровых лиц [17] представлены в табл. 1. Из таблицы видно, что у больных микоплазменной и хла-

мидийной пневмониями имеются сдвиги во всех звеньях иммунитета. В частности, достоверно снижены показатели CD3+-лимфоцитов ($49,0 \pm 1,0$ %, $0,83 \pm 0,04 \times 10^9$ /л; $p < 0,001$), CD4+-лимфоцитов ($29,1 \pm 0,7$ %, $0,49 \pm 0,03 \times 10^9$ /л; $p < 0,001$), абсолютное количество CD8+-лимфоцитов ($0,39 \pm 0,02 \times 10^9$ /л; $p < 0,05$) и иммунорегуляторный индекс CD4+/CD8+ ($1,32 \pm 0,05$; $p < 0,001$). Кроме того, у больных увеличено число клеток, экспрессирующих CD95+ ($1,9 \pm 0,1$ %, $0,031 \pm 0,002 \times 10^9$ /л; $p < 0,05$). Абсолютное количество CD71+-лимфоцитов, напротив, уменьшено ($0,087 \pm 0,009 \times 10^9$ /л; $p < 0,05$). Также снижено и абсолютное число CD25+-лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к интерлейкину-2 (ИЛ-2) ($0,074 \pm 0,007 \times 10^9$ /л; $p < 0,05$). Анализ показателей гуморального звена выявил достоверное повышение концентрации IgM до $1,67 \pm 0,07$ г/л ($p < 0,001$), уровня ЦИК до $44,2 \pm 2,1$ у. е. ($p < 0,001$) на фоне увеличения относительного количества CD20+ (В-лимфоцитов) до $15,5 \pm 0,6$ % ($p < 0,001$).

Таким образом, у больных микоплазменной и хламидийной пневмониями выявлено изменение количественных параметров иммунного статуса: уменьшение числа лимфоцитов, зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) и иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+. Наряду с этим обнаружены сдвиги в показателях функционального состояния Т-лимфоцитов, проявляющиеся снижением пролиферативной активности (уменьшение абсолютного количества CD71+-лимфоцитов), нарушением экспрессии рецепторов к ИЛ-2 (снижение числа CD25+-лимфоцитов). Параллельно с изменениями в Т-клеточном звене установлены сдвиги и в гуморальном звене иммунитета, о чем свидетельствует увеличение В-лимфоцитов (CD20+) и повышение уровней IgM и ЦИК.

На основании полученных результатов можно заключить, что микоплазменные и хламидийные пневмонии развиваются на фоне недостаточности Т-клеточного иммунитета, имеющего основное значение в иммунологических механизмах элиминации внутриклеточных микроорганизмов, к которым относятся хламидии и микоплазмы. На фоне угнетения Т-клеточного звена иммунитета у больных происходит компенсаторная активация гуморального звена иммунитета.

Основным медиатором клеточного иммунитета является ИЛ-2. Ему принадлежит решающая роль в активации иммунной системы и координированном функционировании ее отдельных элементов. ИЛ-2 является ключевым звеном, определяющим развитие клеточного и гуморального иммунитета. ИЛ-2 продуцируется CD4+ позитивными лимфоцитами (Th0 и Th1) в ответ на антигенную стимуляцию или под влиянием активационного сигнала со стороны ИЛ-1. Синтезированный ИЛ-2 воздействует на Т-лимфоциты, усиливая их пролиферацию и последующий синтез ИЛ-2. Он влияет на рост, дифференцировку и активацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофа-

Сравнительная оценка показателей иммунного статуса больных микоплазменной и хламидийной пневмониями и здоровых лиц

Показатели	Здоровые $M \pm m, n = 40$	Микоплазменные и хламидийные пневмонии $M \pm m, n = 60$	Достоверность различий $p <$
Лейкоциты, $\times 10^9 / л$	$5,21 \pm 0,17$	$7,3 \pm 0,2$	0,001
Лимфоциты	% $1,93 \pm 0,07$	$36,8 \pm 0,8$ $1,70 \pm 0,08$	— 0,05
CD3+ (Т-лимфоциты)	% $1,25 \pm 0,06$	$62,4 \pm 0,7$ $0,83 \pm 0,04$	0,001 0,001
CD4+ (Т-хелперы)	% $0,76 \pm 0,04$	$41,96 \pm 2,71$ $0,49 \pm 0,03$	0,001 0,001
CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты)	% $0,49 \pm 0,03$	$23,9 \pm 0,6$ $0,39 \pm 0,02$	— 0,05
CD4/CD8	$1,72 \pm 0,06$	$1,32 \pm 0,05$	0,001
CD16+-лимфоциты (NK)	% $0,34 \pm 0,02$	$16,98 \pm 0,8$ $0,31 \pm 0,02$	— —
CD25+-лимфоциты (рецептор к ИЛ-2)	% $0,101 \pm 0,012$	$4,9 \pm 0,5$ $0,074 \pm 0,007$	— 0,05 p_{m-u}
CD71+-лимфоциты (пролиферир. клетки)	% $0,118 \pm 0,008$	$6,23 \pm 0,38$ $0,087 \pm 0,009$	— 0,05
CD95+-лимфоциты (рецептор апоптоза)	% $0,022 \pm 0,005$	$1,09 \pm 0,19$ $0,031 \pm 0,002$	0,05 0,05
CD20+ (В-лимфоциты)	% $0,22 \pm 0,02$	$11,4 \pm 0,6$ $0,26 \pm 0,02$	0,001 —
Ig M, г/л	$0,99 \pm 0,03$	$1,67 \pm 0,07$	0,001
Ig G, г/л	$12,4 \pm 0,5$	$13,4 \pm 0,6$	—
Ig A, г/л	$2,5 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,2$	—
Фагоцитарный индекс, %	$54,24 \pm 1,45$	$56,5 \pm 1,0$	—
Фагоцитарное число	$2,93 \pm 0,17$	$3,12 \pm 0,07$	—
ЦИК, у. е.	$14,13 \pm 1,63$	$44,2 \pm 2,1$	0,001

гов, олигодендроглиальных клеток, эпидермальных клеток Лангерганса. От его присутствия зависит развитие цитолитической активности натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов. ИЛ-2 ускоряет продукцию и секрецию не менее десятка других цитокинов (интерлейкинов, интерферонов, колониестимулирующих факторов), а также продукцию и секрецию иммуноглобулинов В-клетками [10–13].

Выявленные у обследуемых больных изменения в клеточном иммунитете можно связать с подавлением активности Th1 и нарушением продукции ИЛ-2, что приводит к изменению соотношения между клеточной и гуморальной составляющими иммунитета: клеточная супрессируется, а гуморальная активизируется.

Данные иммунологического обследования послужили основанием для включения рекомбинантного интерлейкина-2 человека (Ронколейкина) в схему

комплексного лечения больных микоплазменными и хламидийными пневмониями.

Клиническая эффективность

В основной группе ко 2–3-му дню у преобладающего большинства больных (80 %) симптомы интоксикации не определялись. На фоне традиционной терапии на 3-й день эти признаки исчезали лишь у 6,7 %, на 5-й — у 40 % и на 7-й день — у 53,3 % пациентов. У больных основной группы уже после 1-й инъекции Ронколейкина уменьшались проявления дыхательной недостаточности, кашель становился мягче, количество мокроты уменьшалось, физикальные данные также имели положительную динамику. Кроме того, у пациентов, получавших Ронколейкин, нормализация температуры тела происходила в 2 раза быстрее (на $2,8 \pm 0,2$ день; $p < 0,001$), чем у больных на фоне традиционной терапии (на $5,7 \pm 0,4$ день).

Также быстрее регрессировали и острофазовые показатели крови. Положительная рентгенологическая динамика к 12-му дню лечения наблюдалась у 86,7 % пациентов, получавших комплексное лечение с включением Ронколейкина, и лишь у 26,7 % больных — на фоне традиционной терапии. Кроме того, включение Ронколейкина в комплексную терапию позволило сократить сроки лечения больных в условиях стационара с $17,93 \pm 0,91$ койко-дней (показатель контрольной группы) до $14,93 \pm 0,48$ ($p < 0,001$).

Динамика показателей иммунного статуса

Клинический эффект сочетался с улучшением, а в ряде случаев с восстановлением до нормы исходно

измененных иммунологических показателей (табл. 2). На фоне комплексной терапии с включением Ронколейкина у 96,7 % больных повышалось количество зрелых Т-лимфоцитов. К концу курса лечения относительное и абсолютное число CD3+-лимфоцитов у больных основной группы было достоверно выше ($p < 0,001$), чем у пациентов контрольной группы (табл. 2).

У всех пациентов основной группы относительное содержание Т-хелперов (CD4+) возрастало, и к концу лечения его средний показатель достигал $39,0 \pm 0,8$ %, против $24,6 \pm 0,9$ % в контрольной группе ($p < 0,001$). Абсолютное количество Т-хелперов увеличилось почти в 2 раза и на 12-й день лечения

Таблица 2

Динамика иммунологических показателей у больных с пневмонией микоплазменной и хламидийной этиологии под влиянием различных методов лечения

Показатели	Лечение без Ронколейкина $M \pm m, n = 30$		Достоверность различий $p <$	Лечение с включением Ронколейкина $M \pm m, n = 30$		Достоверность различий $p <$	
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	4-5	2-5
	1	2	1-2	4	5	4-5	2-5
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	$7,5 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,3$	0,01	$7,2 \pm 0,3$	$5,7 \pm 0,2$	0,001	—
Лимфоциты	%	$37,2 \pm 0,9$	0,05	$35,3 \pm 1,4$	$38,5 \pm 1,0$	0,04 p_w	—
	10^9 /л	$1,68 \pm 0,09$	0,03 p_w	$1,72 \pm 0,12$	$2,07 \pm 0,09$	0,05	0,001
CD3+	%	$49,0 \pm 1,4$	0,05	$49,0 \pm 1,4$	$63,3 \pm 0,9$	0,001	0,001
(Т-лимфоциты)	10^9 /л	$0,82 \pm 0,05$	—	$0,8 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$	0,001	0,001
CD4+	%	$29,0 \pm 1,1$	0,01	$29,1 \pm 1,0$	$39,0 \pm 0,8$	0,001	0,001
(Т-хелперы)	10^9 /л	$0,49 \pm 0,04$	0,001 p_w	$0,50 \pm 0,04$	$0,80 \pm 0,04$	0,001	0,001
CD8+	%	$23,2 \pm 1,0$	0,05	$23,1 \pm 1,2$	$25,0 \pm 0,8$	—	0,001
(цитотоксические Т-лимфоциты)	10^9 /л	$0,39 \pm 0,02$	0,003 p_w	$0,39 \pm 0,03$	$0,51 \pm 0,02$	0,001	0,001
CD4/CD8		$1,30 \pm 0,06$	0,01 p_w	$1,34 \pm 0,07$	$1,6 \pm 0,06$	0,01	—
$0,001 p_{m-u}$							
CD16+-лимфоциты	%	$18,5 \pm 1,1$	—	$18,5 \pm 1,0$	$19,1 \pm 1,3$	—	0,04 p_{m-u}
(NK)	10^9 /л	$0,31 \pm 0,02$	—	$0,31 \pm 0,03$	$0,39 \pm 0,03$	0,03 p_w	0,03
CD25+-лимфоциты	%	$4,8 \pm 0,5$	—	$4,7 \pm 0,7$	$8,2 \pm 1,3$	0,05	0,006
(рецептор к ИЛ-2)	10^9 /л	$0,08 \pm 0,05$	—	$0,07 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,02$	0,001	0,001
CD71+-лимфоциты	%	$5,6 \pm 0,6$	0,007 p_w	$5,3 \pm 0,9$	$8,2 \pm 0,7$	0,05	—
	10^9 /л	$0,10 \pm 0,01$	0,02 p_w	$0,08 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,02$	0,001	0,005
CD95+-лимфоциты	%	$1,9 \pm 0,2$	—	$1,8 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1$	0,01	0,01 p_{m-u}
(рецептор апоптоза)	10^9 /л	$0,032 \pm 0,004$	—	$0,03 \pm 0,003$	$0,02 \pm 0,002$	0,03 p_w	0,003
CD20	%	$15,6 \pm 0,8$	0,03 p_w	$15,5 \pm 0,9$	$13,0 \pm 0,6$	0,05	—
(В-лимфоциты)	10^9 /л	$0,26 \pm 0,02$	—	$0,27 \pm 0,03$	$0,27 \pm 0,02$	—	—
Ig M, г/л		$1,71 \pm 0,08$	—	$1,6 \pm 0,1$	$1,11 \pm 0,06$	0,001	0,001
Ig G, г/л		$13,1 \pm 0,9$	0,05 p_w	$13,7 \pm 0,6$	$10,6 \pm 0,3$	0,001	0,001
Ig A, г/л		$2,6 \pm 0,3$	0,05	$2,8 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,1$	0,05 p_w	—
Фагоцитарный индекс, %		$56,5 \pm 1,2$	0,001	$56,4 \pm 1,6$	$58,8 \pm 1,6$	—	0,03
Фагоцитарное число		$3,11 \pm 0,09$	0,001	$3,1 \pm 0,1$	$3,7 \pm 0,1$	0,001	0,04 p_{m-u}
ЦИК, у. е.		$44,2 \pm 3,7$	0,01	$44,2 \pm 2,1$	$18,8 \pm 1,2$	0,001	0,001

составило $0,80 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$, против $0,42 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ — в группе без применения Ронколейкина ($p < 0,001$).

У больных, получавших Ронколейкин, к концу лечения достоверно увеличивалось абсолютное количество цитотоксических Т-лимфоцитов, а в контрольной группе, наоборот, уменьшался показатель как относительного, так и абсолютного значения этих клеток.

После проведенной иммунокоррекции Ронколейкином у 93,3 % пациентов наблюдалась нормализация иммунорегуляторного индекса. У этих больных к концу лечения он был достоверно выше, чем в группе больных, не получавших Ронколейкин ($p_{m-u} < 0,001$) (табл. 2).

На фоне терапии с применением Ронколейкина у 96,7 % больных повышалась плотность рецепторов к ИЛ-2, и к 10-му дню лечения среднее значение этого показателя составило $8,2 \pm 1,3$ % (в группе без Ронколейкина — $4,2 \pm 0,5$ %; $p < 0,006$). При стандартном лечении содержание CD25+ оставалось без изменения.

В процессе лечения уровень CD71+-лимфоцитов возрастал в обеих группах. Однако в группе пациентов, получавших Ронколейкин, абсолютное значение клеток с этим фенотипом было достоверно выше, чем у больных, получавших обычное лечение ($p < 0,005$).

У больных основной группы достоверно увеличивалось абсолютное количество натуральных киллеров: к концу курса уровень CD16+ составил $0,39 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$, против $0,32 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ — в контрольной группе ($p < 0,03$).

Содержание рецепторов апоптоза (CD95+) имело тенденцию к снижению в обеих группах. Однако на фоне применения Ронколейкина этот показатель уменьшался в большей степени: с $1,8 \pm 0,2$ % до $1,1 \pm 0,1$ % ($p < 0,001$); в контрольной группе — с $1,9 \pm 0,2$ % до $1,5 \pm 0,1$ %.

Анализ полученных данных показывает, что комплексная терапия с включением Ронколейкина приводила к восстановлению ранее сниженных показателей Т-системы иммунитета: число Т-лимфоцитов повысилось на 29,2 % и достигло показателя здоровых лиц, уровни Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов увеличились соответственно на 34 % и 8,2 % с параллельным увеличением иммунорегуляторного индекса на 19,4 %. Особо демонстративно увеличение плотности рецепторов к ИЛ-2. Этот показатель возрос на 74,5 %, превысив значение в группе здоровых.

В результате комплексной терапии с включением Ронколейкина наблюдалась положительная динамика показателей не только клеточного, но и гуморального иммунитета. Достоверно снизились уровни IgM, IgG, IgA, ЦИК и В-лимфоцитов (табл. 2). У пациентов, не получавших Ронколейкин, положительная динамика наблюдалась со стороны меньшего числа показателей (относительное число В-лимфоци-

тов, уровень ЦИК и IgA), при этом она была менее выраженной. Кроме того, у больных контрольной группы отмечено достоверное увеличение уровня IgG. У больных основной группы фагоцитарная активность нейтрофилов не изменялась, в то время как в контрольной группе наблюдалось достоверное повышение фагоцитарного индекса (табл. 2).

Таким образом, комплексная терапия с включением Ронколейкина приводила к нормализации основных количественных и функциональных параметров Т-клеточного иммунитета. Параллельно снижалась активность гуморальной системы иммунитета. В отличие от этого, у больных контрольной группы происходило усугубление Т-клеточной депрессии, повышались фагоцитарная активность нейтрофилов и уровень IgG. По-видимому, недостаточность антиинфекционной защиты против хламидии и микоплазмы, связанной с ослаблением Т-клеточного иммунитета, приводит к персистенции инфекции в организме пациентов, а в иммунной системе — к сохранению активности фагоцитоза и гуморального иммунитета в форме усиленной продукции антител IgG.

Анализ отдаленных результатов лечения показал, что за время диспансерного наблюдения рецидивы заболевания имели место у 8 (26,7 %) больных, не получавших Ронколейкин, и лишь у 1 (3,3 %), получавшего Ронколейкин. У 93,3 % (28) обследуемых по истечении 3 мес. после лечения Ронколейкином отсутствовали специфические антитела к *Mycoplasma pneumoniae* и/или *Chlamydomphila pneumoniae* в сыворотке крови, в то время как в контрольной группе у 40 % (12) больных в сыворотке крови определялись антитела IgG к изучаемым микроорганизмам в диагностических титрах. Полученные данные можно объяснить тем, что цитокино-терапия Ронколейкином, восстанавливая исходно угнетенное клеточное звено иммунитета, в комбинации с антимикробными препаратами приводит к элиминации возбудителя заболевания, уменьшению частоты возникновения рецидивов и случаев хронизации инфекционного процесса. Традиционная терапия без иммунокоррекции, напротив, усугубляет недостаточность Т-клеточного иммунитета, что способствует длительной персистенции и репродукции возбудителей, развитию повторных рецидивов и хронизации процесса. Лабораторным подтверждением персистенции инфекции у больных, не получавших иммунотерапию, является сохранение активности гуморального иммунитета (повышение уровня общего IgG, обнаружение специфических антител IgG) и фагоцитоза.

Таким образом, включение Ронколейкина в комплексное лечение микоплазменных и хламидийных пневмоний демонстрирует четкий иммунологический эффект, который сочетается с выраженным клиническим эффектом, проявляющимся сокращением сроков достижения клинко-лабораторной ремиссии (в среднем на 3 койко-дня), уменьшением проявлений дыхательной недостаточности, интоксикационных

симптомов через 1–3 суток после начала лечения, сокращением лихорадочного периода в 2 раза, четкой положительной рентгенологической динамикой к 12 дню лечения у 86,7 % больных; значительным уменьшением вероятности развития повторных рецидивов и хронизации процесса.

Выводы

1. У больных микоплазменной и хламидийной пневмониями установлена депрессия Т-клеточного звена иммунитета со снижением функциональной активности Т-лимфоцитов, а также компенсаторная активация гуморального звена иммунитета с увеличением количества В-лимфоцитов уровней IgM и ЦИК.
2. На фоне традиционной терапии происходит углубление Т-клеточной депрессии, что создает условия для персистенции возбудителя и повышает вероятность развития рецидивов и хронизации процесса.
3. Включение препарата Ронколейкин в комплексное лечение больных микоплазменной и хламидийной пневмониями повышает исходно сниженные показатели клеточного иммунитета и функциональную активность Т-лимфоцитов, нормализует соотношение CD4+/CD8+-лимфоцитов, стабилизирует гуморальный иммунитет.
4. Использование Ронколейкина в комплексном лечении больных микоплазменной и хламидийной пневмониями значительно сокращает длительность клинических симптомов и сроки лечения, уменьшает вероятность развития рецидивов и хронизации процесса.
5. Полученный клинико-иммунологический эффект свидетельствует о целесообразности применения Ронколейкина в комплексной терапии больных микоплазменной и хламидийной пневмониями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков Ю.К. Внебольничные пневмонии. *Consilium Medicum* 2000; 2 (10): 396–400.
2. Проект практических рекомендаций МЗ РФ. Внебольничная пневмония у взрослых: диагностика, лечение, профилактика. М.; 2002.
3. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Study in Community-acquired Pneumonia (ESOCAP) Committee. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 986–991.
4. Новиков Ю.К. Атипичные пневмонии. *Рус. мед. журн.* 2002; 10 (20): 915–918.
5. Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю. *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae* инфекции в пульмонологии: актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. Казань; 2001.
6. Бочкарев Е.Г. Лабораторная диагностика хламидийной инфекции. *Имунопатол. аллергол. инфектол.* 2000; 4: 65–72.
7. Бурова А.А., Маликов В.Е., Павлова И.П., Бойченко М.Н. Лабораторная диагностика инфекций нижних отделов респираторного тракта хламидийной природы. *Кремлевск. мед. Клин. вест.* 1999; 4: 22–24.
8. Ноников В.Е. Диагностика и лечение атипичных пневмоний. *Consilium Medicum* 2001; 3 (12): 569–574.
9. Синопальников А.И. Атипичная пневмония. *Рус. мед. журн.* 2002; 10 (23): 1080–1085.
10. Симбирцева А.С. (ред.) Справочник по иммунотерапии для практического врача. СПб.: Диалог; 2002.
11. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина; 2000.
12. Лобзин Ю.В., Козлов В.К., Журкин А.Т. и др. Ронколейкин: иммунотерапия инфекционных заболеваний. *Имунопатол., аллергол., инфектол.* 2001; 1: 19–35.
13. Маркелова Е.В., Костюшко А.В., Корявченкова И.В., Кондрашова Н.М. В кн.: Цитокиноterapia острых пневмоний. Материалы Международной науч.-практ. школы-конф. "Цитокины. Воспаление. Иммунитет". СПб.; 2002; 1 (2): 35.
14. Voym A. Separation of leucocytes from blood und bone marrow. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1968; 21 (suppl. 87): 77–82.
15. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М., 1995.
16. Гриневиц Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных компонентов в крови онкологических больных. *Лаб. дело* 1981; 8: 493–496.
17. Каминский Л.С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных. Л.: Медицина; 1964.

Поступила 04.11.03

Г.В.Трубников, Е.Б.Клестер, Б.И.Козлов

ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ В ОПЫТЕ РАБОТЫ МНОГОПРОФИЛЬНОЙ БОЛЬНИЦЫ

Кафедра факультетской терапии Алтайского государственного
медицинского университета, г. Барнаул

NOSOCOMIAL RESPIRATORY INFECTIONS AT A MULTI-FIELD HOSPITAL

G.V.Trubnikov, E.B.Klester, B.I.Kozlov

Summary

We studied 94,182 patients treated in 9 specialized departments of the Barnaul Railway hospital from 1994 to 2002 to detect the incidence and causes of nosocomial respiratory infections (NRI) and to evaluate the NRI clinical manifestations and outcomes. The NRI were found in 1,871 (1.99 %) patients. The NRI were presented mainly by acute respiratory infections of the upper airways (1.92 %) and rarer by nosocomial pneumonia (0.06 %). They had different etiology, clinical features and outcomes. The acute NRI were established to occur twice more frequently in winter (from October to March) depending on epidemiologic situation at the region, social and occupational status of the patients (frequently among the railway transport service staff). Chronic obstructive bronchitis background and violation of epidemiologic regimen (bringing the infection with newly admitted patients) were predisposing factors. Nosocomial pneumonia was mostly observed in patients of a resuscitation unit (more than 2/3 of the patients), predisposing factors were severe concomitant illnesses, repeated surgical intervention, elderly and senile age. Mycoplasma as an etiological factor of the nosocomial acute respiratory infection (ARI) was observed rarer (in 17.0 % of the patients) than in community-acquired ARI and much more rarer in nosocomial pneumonia (9.1 %) as compared with community-acquired pneumonia (21.6 %).

Резюме

С целью совершенствования мероприятий контроля и профилактики внутрибольничных респираторных инфекций (ВБРИ) проведены исследования по выявлению причин их возникновения у 94 182 больных, находившихся в стационарах 9 специализированных отделений Железнодорожной больницы г. Барнаула. За период с 1994 по 2002 гг. ВБРИ были выявлены у 1871 (1,99 %) больных. Они представляют собой гетерогенную по этиологии, клинике и исходам группу заболеваний, преимущественно в виде острых респираторных инфекций с поражением верхних дыхательных путей (1,92 %) и реже в виде внутрибольничной пневмонии (0,06 %). Возникновение внутрибольничных острых респираторных заболеваний отмечалось в 2 раза чаще в отделениях терапевтического профиля, по сравнению с хирургическими, наблюдалось преимущественно в холодный период года (с октября по март), зависело от эпидобстановки в регионе и социально-профессиональной ориентации больных (чаще — среди лиц, работающих по обслуживанию железнодорожного транспорта). Предрасполагающими факторами являлись наличие воспалительных бронхолегочных заболеваний, особенно хронического обструктивного бронхита в фазе обострения, нарушение эпидрежима (занос инфекции с госпитализируемыми больными). Возникновение внутрибольничной пневмонии наблюдалось преимущественно во время пребывания больных в реанимационном блоке (более чем у 2/3), предрасполагающими факторами являлись тяжелое состояние, повторные хирургические вмешательства, пожилой и старческий возраст. Микоплазменная инфекция как этиологический фактор при внутрибольничных острых респираторных инфекциях выявлялась существенно реже (у 17,0 % больных), чем при внебольничных (29,4 %), и значительно реже при внутрибольничной пневмонии (у 9,1 %), по сравнению с внебольничной (21,6%).

По определению международной группы экспертов ВОЗ, к внутрибольничным инфекциям относят "любое клинически распознаваемое инфекционное заболевание, которое поражает больного в результате его поступления в больницу или обращения в нее за лечебной помощью или сотрудников больницы вследст-

вие их работы в данном учреждении" [1]. В литературе имеются уточнения относительно респираторной внутрибольничной инфекции нижних, равно как и верхних, дыхательных путей по срокам возникновения — спустя 48 ч после поступления в стационар, за исключением случаев, когда на момент поступления

инфекция находилась в инкубационном периоде [2]. Внутрибольничные респираторные инфекции (ВБРИ), включая грипп и другие ОРЗ, стоят на 2-м месте по частоте поражения среди других внутрибольничных инфекций в целом (кожи и подкожной клетчатки, хирургических ран, мочеполовой системы) [3–5] и составляют около 30 % всех случаев внутрибольничных инфекционных заболеваний. В последние годы повсеместно в экономически развитых странах отмечено нарастание среди населения распространенности гриппа и ОРВИ. В частности, по сведениям В.И.Покровского (2001), удельный вес гриппа и ОРВИ среди населения России превышает 80–90 % всех инфекционных болезней, на грипп и ОРВИ приходится 12–14 % от общего числа случаев временной нетрудоспособности [6, 7]. Наряду с этим обнаруживается рост и внутрибольничного возникновения этого вида инфекции [8].

Актуальность проблемы внутрибольничных респираторных инфекций связана и с тем, что они ведут к утяжелению основного заболевания и существенно влияют на прогноз, нередко определяя неблагоприятный исход. Выявлено, что до 15 % всех смертельных исходов у госпитализированных больных непосредственно связаны с ВБРИ [9–11].

ВБРИ при нозологической ориентации на патологию являются гетерогенной группой: в одних случаях это внутрибольничные острые респираторные заболевания (ВОРЗ) с поражением преимущественно верхних дыхательных путей (острый синусит, тонзиллофарингит, эпиглоттит, острый трахеобронхит) [12], в других — с поражением преимущественно нижних — пневмония [13]. ВОРЗ с поражением верхних дыхательных путей, как правило, не учитываются в диагнозе, относятся к "неконтролируемой" патоло-

гии [8, 14]. Отмечено, что контроль ВОРЗ с соблюдением определенных профилактических мероприятий ведет к существенному снижению этого вида заболеваемости [15–17].

С целью совершенствования мероприятий по контролю и профилактике ВБРИ были поставлены задачи по изучению зависимости возникновения их от профиля отделений, профессиональной ориентации, возраста и пола госпитализированных, наличия у них ведущих бронхолегочных заболеваний, эпидемиологической обстановки в регионе, с выявлением роли атипичной инфекции (*Mycoplasma pneumoniae*) как этиологического фактора.

Исследование проведено на базе многопрофильной клинической больницы ведомства Западно-Сибирской железной дороги. Изучение ВБРИ у больных в Железнодорожной больнице представляется актуальным по той причине, что работающие на железнодорожном транспорте относятся к группе повышенного риска возникновения инфекционных заболеваний из-за более тесного контакта с мигрирующим контингентом людей. В настоящее время железная дорога на Алтае — это своего рода ворота не только в такие крупные центры, как Москва, Новосибирск, но и Казахстан, страны Средней Азии, различающиеся микроклиматическими, экологическими и эпидемиологическими характеристиками.

Больница имеет 9 специализированных отделений, единые приемное и диагностические отделения, с общим реанимационным блоком. За период с 1994 по 2002 гг. в больнице находилось 94 182 больных в возрасте от 18 до 95 лет. В табл. 1 представлено распределение больных по отделениям и возрасту.

Из табл. 1 видно, что в большинстве отделений терапевтического профиля (пульмонологическом, обще-

Таблица 1

Распределение больных, находящихся в 1994–2002 гг. на стационарном лечении в Железнодорожной больнице, по профильным отделениям и возрасту (в скобках — %)

Отделение	Общее количество	Возраст (лет)		
		18–44	45–59	60 и более
Пульмонологическое	6 782	2 171 (32)	1 966 (29)	2 645 (39)
Общепедиатрическое	7 346	1 763 (24)	2 644 (36)	2 939 (40)
Гастроэнтерологическое	6 028	3 075 (51)	1 748 (29)	1 205 (20)
Неврологическое	10 453	5 331 (51)	3 345 (32)	1 777 (17)
Урологическое	7 252	3 916 (54)	1 595 (22)	1 741 (24)
ЛОП-отделение	4 803	3 794 (79)	720 (15)	289 (6)
Гинекологическое	19 496	14 428 (74)	3 509 (18)	1 559 (8)
Хирургическое (общее)	12 903	5 161 (40)	4 903 (38)	2 839 (22)
Хирургическое (сосудистое)	19 119	5 927 (31)	7 647 (40)	5 545 (29)
Всего	94 182	45 566 (48)	28 077 (30)	20 539 (22)

терапевтическом, гастроэнтерологическом) находилось примерно равное количество больных. В пульмонологическом и общетерапевтическом отделениях преобладали пациенты пожилого и старческого возраста, в гастроэнтерологическом и неврологическом — молодого. В отмеченных отделениях около 70 % больных были работники учреждений железнодорожного транспорта и члены их семей: рабочие вокзалов, проводники, машинисты и др. В отделениях хирургического профиля (гинекологическом, общей и сосудистой хирургии) количество больных было в 2–3 раза больше. При этом следует пояснить, что эти 3 отделения выполняют также функции городских лечебных учреждений. В них около 80 % госпитализированных больных по профессиональной ориентации не имели связи с железнодорожными учреждениями. Во всех хирургических отделениях, кроме сосудистого, преобладали пациенты молодого возраста. При оценке распределения больных по полу, исключая гинекологическое отделение, лишь в хирургическом отделении общего профиля было отмечено в 3 раза большее число женщин, в гастроэнтерологическом преобладали мужчины ($2/3$), в остальных отделениях различия по полу были мало существенными.

Согласно методу, предложенному *Leu H.-S.* (США, 1991), все палаты осматривались еженедельно, а реанимационный блок — дважды в неделю. Оценочными критериями в диагностике ВБРИ были: начало заболевания (после 3 дней с момента поступления пациента), клинические признаки (жалобы, самочувствие и физикальные данные), температура тела, лабораторные показатели крови и мокроты,

рентгенограмма легких в 2 проекциях (на 3–4-й день заболевания).

ВБРИ были выявлены у 1 871 больного. Из них ВОРЗ диагностированы у 1 810, внутрибольничная пневмония (ВП) — у 61. В табл. 2 представлено распределение больных с выявленными ВОРЗ и ВП с учетом профиля клинических отделений.

Из табл. 2 видно, что ВОРЗ наблюдались в 2–2,5 раза чаще в отделениях терапевтического профиля, нежели хирургического.

При анализе зависимости частоты ВОРЗ от возраста выявлено, что наиболее поражаемым был средний возраст ($p = 2,01 \pm 0,01$), по сравнению с молодым ($p = 1,39 \pm 0,06$), а также пожилым и старческим ($p = 1,40 \pm 0,08$; $p < 0,05$). Достоверных различий в возникновении ВОРЗ в зависимости от пола не обнаружено ($p > 0,1$).

В табл. 3 представлена частота встречаемости ВОРЗ среди больных по отделениям в зависимости от работы в учреждениях железнодорожного транспорта.

Из табл. 3 видно, что среди больных, работающих в железнодорожных учреждениях, в отделениях как терапевтического, так и хирургического профиля, кроме гинекологического и ЛОР-отделений, наблюдалась примерно равная частота возникновения ВОРЗ. Однако при анализе соотношения показателей частоты среди работающих на железнодорожном транспорте и прочих видно, что в отделениях терапевтического профиля оно примерно в 2 раза выше, а в хирургических отделениях общего профиля и сосудистом выше в 3 и более раз.

Таблица 2

Частота встречаемости ($p \pm m$) внутрибольничных острых респираторных заболеваний (ВОРЗ) и внутрибольничной пневмонии (ВП) среди больных с учетом профиля клинических отделений

Отделение	ВОРЗ (количество)	$p \pm m$	ВП (количество)	$p_1 \pm m$
Пульмонологическое	253	$3,73 \pm 0,23$	6 (5)	$0,89 \pm 0,11$
Общетерапевтическое	276	$3,76 \pm 0,22$	14 (11)	$1,91 \pm 0,05$
Гастроэнтерологическое	231	$3,83 \pm 0,25$	5 (3)	$0,83 \pm 0,12$
Неврологическое	209	$1,99 \pm 0,14$	6 (5)	$0,57 \pm 0,07$
Урологическое	111	$1,53 \pm 0,14$	5 (4)	$0,69 \pm 0,10$
ЛОР-отделение	79	$1,64 \pm 0,18$	1	$0,21 \pm 0,07$
Гинекологическое	212	$1,09 \pm 0,07$	5 (4)	$0,26 \pm 0,04$
Хирургическое (общее)	192	$1,49 \pm 0,11$	7 (6)	$0,54 \pm 0,06$
Хирургическое (сосудистое)	247	$1,29 \pm 0,08$	12 (10)	$0,63 \pm 0,05$
Всего	1 810	$1,92 \pm 0,04$	61 (49)	$0,65 \pm 0,02$

Примечание: p — частота ВОРЗ на 100 госпитализированных; p_1 — частота ВП на 1 000 госпитализированных; в скобках — ВП возникла во время пребывания больных в реанимационном блоке.

Таблица 3

Сравнительная частота ($p \pm m$) ВОРЗ среди больных, работающих в учреждениях железнодорожного транспорта и вне (прочие)

Отделение	Работники железнодорожного транспорта		Прочие	
	Абс.	$p \pm m$	Абс.	$p \pm m$
Пульмонологическое	215	4,36 ± 0,29	38	2,28 ± 0,36*
Общепедиатрическое	221	4,56 ± 0,29	55	2,58 ± 0,33*
Гастроэнтерологическое	188	4,80 ± 0,34	43	2,17 ± 0,32*
Неврологическое	174	3,23 ± 0,24	35	0,75 ± 0,12*
Урологическое	71	2,71 ± 0,31	40	0,91 ± 0,14*
Лор-отделение	68	1,94 ± 0,23	11	0,89 ± 0,27*
Гинекологическое	140	1,82 ± 0,15	72	0,64 ± 0,07*
Хирургическое (общее)	112	3,01 ± 0,27	80	0,90 ± 0,10*
Хирургическое (сосудистое)	192	4,19 ± 0,29	55	0,41 ± 0,05*
Всего	1 381	3,35 ± 0,09	429	0,86 ± 0,04*

Примечание: * — достоверность различия частоты встречаемости (p) при сравнении групп работающих в учреждениях железнодорожного транспорта и прочих.

При анализе связи частоты возникновения ВОРЗ с эпидемиологической обстановкой по ОРЗ среди жителей г. Барнаула (табл. 4) обнаружено, что в годы эпидемиологических вспышек ОРЗ (1999–2002 гг.) ВОРЗ возникли у 1 534 (3,52 %), ВП — у 37 (0,08 %), что было в 6 и 2 раза чаще, нежели ежегодные показатели

ранее изучаемого 5-летнего периода без эпидемиологических вспышек: ВОРЗ — у 276 (0,55 %), ВП — у 24 (0,04 %). Обнаружена прямая корреляционная связь между уровнем внебольничных острых респираторных инфекций в период вспышки среди населения и уровнем ВОРЗ ($r = 0,91 \pm 0,005$).

Таблица 4

Связь частоты возникновения ВОРЗ в Железнодорожной больнице с частотой ОРЗ среди населения г. Барнаула по показаниям поликлиник (учетные данные СЭС)

Год	Внутрибольничные ОРЗ		Внебольничные ОРЗ		
	Абс. количество	Из числа больных	Абс. количество	Из числа населения	На 100 тыс. населения
1994	59	10 618	193 209	658 800	29 327,4
1995	48	9 867	171 569	658 300	26 062,4
1996	55	9 442	181 953	658 300	27 639,8
1997	58	9 589	183 024	651 461	28 094,4
1998	56	10 238	170 216	651 461	26 128,3
1999	387	10 796	205 442	651 639	31 527,0
2000	471	11 232	233 059	649 953	35 857,8
2001	328	11 942	175 618	650 567	26 145,3
2002	348	10 458	191 265	649 989	28 921,5

$$r = 0,91 \pm 0,01$$

Примечание: r — коэффициент корреляции.

Таблица 5

Сравнительный анализ возникновения ВОРЗ и внебольничных ОРЗ в зависимости от времени года (суммарные помесечные данные за изучаемый период 1994–2002 гг.)

Месяц	ВОРЗ		ОРЗ	
	Количество больных	%	Количество больных	%
Январь	174	9,6	148 414	11,1
Февраль	293	16,2	235 127	17,6
Март	199	11,0	162 585	12,1
Апрель	80	4,4	110 847	8,3
Май	85	4,7	78 762	5,9
Июнь	72	4,0	62 274	4,7
Июль	38	2,1	44 626	3,3
Август	27	1,5	50 931	3,8
Сентябрь	167	9,2	92 445	6,9
Октябрь	237	13,1	118 864	8,9
Ноябрь	237	13,1	125 949	9,4
Декабрь	201	11,1	107 648	8,0

$r = 0,84 \pm 0,01$

В табл. 5 представлен сравнительный анализ частоты внутрибольничных и внебольничных ОРЗ в зависимости от времени года (помесечные данные).

Из табл. 5 видно, что преимущественное число заболевших ВОРЗ было в зимний сезон — 53 %, в 2,5

раза реже весной — 21 %, значительно меньше осенью — 16 % и летом — 10 %. Примерно с такой же закономерностью в отношении сезонов года возникали и внебольничные ОРЗ — 37, 26, 25 и 12 % соответственно. В осенние месяцы (с сентября по декабрь), по сравнению с остальным временем года, частота возникновения ВОРЗ преобладала над частотой возникновения ОРЗ, что, следует полагать, объясняется более слабым врачебным контролем над наличием ОРЗ у госпитализируемых, вследствие потери бдительности из-за относительного благополучия по ОРЗ в летний период. Наличие "заноса" инфекции с поступающими больными подтверждается выявленной зависимостью частоты ВОРЗ от частоты ОРЗ, диагностированных у больных в первые 2 дня госпитализации, но ошибочно трактованных при поступлении как пневмония (у 23), обострение хронического бронхита (у 28), а также при наличии ОРЗ как сопутствующего заболевания при острых проявлениях ишемической болезни сердца и гипертонической болезни (у 178; p частоты = $0,19 \pm 0,01$). Обнаружено, что частота поступления пациентов с внебольничными ОРЗ была преимущественной в осенний период года. По показателям на 100 больных, находившихся в стационаре, она была в 2,5 раза выше в общетерапевтическом ($0,40 \pm 0,09$) и пульмонологическом ($0,39 \pm 0,08$) отделениях, по сравнению с неврологическим ($0,17 \pm 0,04$), гинекологическим ($0,16 \pm 0,06$), ЛОР-отделением ($0,15 \pm 0,03$) и отделениями общей и сосудистой хирургии ($0,13 \pm 0,04$).

При анализе зависимости ВОРЗ от бронхолегочной патологии, по поводу которой больные находились в клинике, в частности, хронических обструктивных болезней легких (ХОБЛ), бронхиальной астмы (БА) и

Таблица 6

Длительность клинических проявлений ВОРЗ (у числа больных) и количество преждевременно выписанных больных с ВОРЗ с учетом профиля отделений (в скобках — %)

Отделение	Кол-во дней			
	3–5 дней	6–8 дней	9–14 дней	Выписаны
Пульмонологическое	30 (11,8)	92 (36,5)	118 (46,6)	13 (5,1)
Общепедиатрическое	23 (8,5)	99 (35,8)	120 (43,3)	34 (12,4)
Гастроэнтерологическое	60 (25,8)	110 (47,7)	36 (15,5)	25 (11,0)
Неврологическое	31 (15,0)	91 (43,6)	39 (18,6)	48 (22,8)
Урологическое	31 (27,6)	22 (20,7)	10 (8,6)	48 (43,1)
ЛОР-отделение	21 (26,2)	17 (21,4)	9 (11,9)	32 (40,5)
Гинекологическое	67 (31,7)	61 (28,6)	35 (16,7)	49 (23,0)
Хирургическое (общее)	33 (17,2)	44 (22,9)	33 (17,2)	82 (42,7)
Хирургическое (сосудистое)	33 (13,4)	64 (26,1)	55 (22,4)	95 (38,1)
Всего	329 (18,2)	600 (33,1)	455 (25,1)	426 (23,6)

пневмонии выявлено, что за изученный период среди больных пульмонологического профиля ВОРЗ возникли у 82 (4,3 %) из 1907 пациентов с ХОБЛ, у 55 (4,6 %) из 1 282 — с БА и у 71 (4,8 %) из 1 479 — с пневмонией. Количество больных ХОБЛ в фазе ремиссии, поступивших в стационар отделений неппульмонологического профиля, было 3 579 (3,8 %), из них ВОРЗ возникли у 4,8 %; ХОБЛ в фазе обострения были диагностированы у 283 (0,3 %), из них ВОРЗ возникли у 5,8 %. Следовательно, частота ВОРЗ у больных с бронхолегочной патологией была в 2 раза выше, чем среди всего контингента, а у пациентов с обострением ХОБЛ — в 3 раза выше.

Профилактика ВБРИ заключалась в комплексе общепринятых карантинных и санитарно-гигиенических мероприятий. Медицинские аспекты сводились к вакцинопрофилактике гриппа и ОРЗ среди медицинского персонала. Терапия ВОРЗ включала себя препараты с этиологической направленностью (Ремантадин, Интерферон, антибиотики), антиоксиданты (аскорбиновая кислота, Гексавит, Ундевит), БАД (фитокомплекс "Милона-1" фирмы "Эвалар"), иммуномодуляторы, противовоспалительные средства (Аспирин, Индометацин), по показаниям использовались бронхолитики (группа теofilлина) и отхаркивающие средства (Бромгексин). Местно назначались антисептические средства (Хлоргексидин, препараты йода, Фарингосепт).

Выздоровление от ВОРЗ наступило у 1 384 больных, преждевременно (на 2–3-й день от возникновения симптомов) выписаны 426, в подавляющем большинстве — из хирургических отделений. Длительность течения ВОРЗ и количество преждевременно выписанных с учетом профиля отделений представлены в табл. 6.

Из табл. 6 видно, что наибольшая длительность клинических проявлений ВОРЗ отмечалась среди пациентов пульмонологического и общетерапевтического стационаров. Это объясняется наличием большого количества больных с фоновыми бронхолегочными заболеваниями, клиника ВОРЗ у них характеризовалась более затяжным течением. Обнаружено, что в отделениях с ранней выпиской больных с ВОРЗ отмечалась более низкая частота возникновения ВОРЗ (табл. 2), коэффициент корреляции выявлен с обратной зависимостью ($r = -0,837$).

ВП возникала, как правило, на 2-й нед. нахождения на стационарном лечении (табл. 2). У 49 (70 %) больных она возникла во время нахождения в реанимационном блоке, преимущественно у пациентов пожилого и старческого возраста на фоне тяжелого состояния (45 чел.).

У 294 больных с ВБРИ (283 — с ВОРЗ, 11 — с ВП) было изучено наличие микоплазменной инфекции (методы полимеразной цепной реакции, прямой иммунофлюоресценции, иммуноферментного анализа). Контрольную группу составили 164 больных, поступивших в отделения клиники в тот же период (28 — с ОРЗ, 122 — с внебольничной пневмонией). *Mycoplasma pneumoniae* как этиологический фактор

ВБРИ обнаружена у 17,0 % больных с ВОРЗ и у 9,1 % с ВП. В контрольной группе роль микоплазмы как этиологического фактора была выявлена у 29,4 % больных с ОРЗ и у 21,6 % с пневмонией.

Для микоплазменных внутрибольничных инфекций характерным являлось возникновение заболевания у лиц пожилого возраста и в более поздний период пребывания в стационаре. По сравнению с другими ВОРЗ, у больных отмечался более выраженный интоксикационный синдром, затяжной характер течения при значительном повышении СОЭ и наличии лимфоцитарного сдвига в лейкоформуле крови без лейкоцитоза. Выявлено, что *Mycoplasma pneumoniae* как этиологический фактор ВОРЗ преимущественно наблюдалась в период эпидемических вспышек ОРЗ среди населения.

Наличие ВОРЗ и ВП сопровождалось, как правило, утяжелением состояния больных. Отмечено увеличение времени госпитализации больных при наличии ВОРЗ на $3,21 \pm 0,18$ койко-дня. Летальность у больных ВП составила 70,5 %.

Таким образом, ВБРИ в многопрофильной больнице (каковыми по структуре отделений является большинство лечебных учреждений России) представлены преимущественно острыми инфекционными респираторными заболеваниями с поражением верхних дыхательных путей и у значительно меньшей части пациентов — ВП. В практическом здравоохранении и научной медицине в современный период прерогатива внимания ориентирована на ВП, что оправдано тяжестью течения этого заболевания и неблагоприятным прогнозом у многих больных (до 70,5 %). ВОРЗ с поражением верхних дыхательных путей, к сожалению, относятся к "неконтролируемой" патологии, им не уделяется должного внимания в диагнозе, о чем свидетельствуют лишь единичные случаи обсуждения этой проблемы в публикациях [5, 7, 17]. Проведенные нами исследования показали многофакторную причинную зависимость возникновения этого вида внутрибольничной инфекции. Выявленные факторы могут служить обоснованием, с одной стороны, для проведения ряда организационных мероприятий по совершенствованию профилактики (учет профориентации больных, времени года, особенно при неблагоприятной эпидобстановке, контроль ВОРЗ, более ранняя выписка больных, соблюдение карантинных мероприятий), с другой — для своевременного адекватного лечения.

Выводы

1. ВБРИ, по данным многолетнего наблюдения в отделениях терапевтического профиля больницы, наблюдаются в 2 раза чаще, по сравнению с отделениями хирургического профиля, в целом составляя по больнице 1,99 %. Они представляют собой гетерогенную по этиологии, клинике и исходам группу заболеваний, преимущественно в виде ост-

- рых респираторных инфекций с поражением верхних дыхательных путей (1,92 %) и реже — в виде ВП (0,06 %).
2. Возникновение ВОРЗ отмечается в 2 раза чаще в холодный период года (с октября по март), зависит от эпидобстановки в регионе, связано с социально-профессиональной ориентацией (чаще возникает среди контингента работающих по обслуживанию железнодорожного транспорта). Предрасполагающими факторами являются наличие воспалительных бронхолегочных заболеваний, особенно ХОБЛ в фазе обострения, нарушение эпидрежима (занос инфекции с госпитализируемыми больными).
 3. Возникновение ВП наблюдается преимущественно во время пребывания больных в реанимационном блоке (более чем у $\frac{2}{3}$ лиц из числа больных ВП), предрасполагающими факторами являются тяжелое состояние, повторные хирургические вмешательства, пожилой и старческий возраст.
 4. Микоплазменная инфекция как этиологический фактор наблюдается при внутрибольничных острых респираторных инфекциях в 1,7 раза реже, чем при внебольничных, а при внутрибольничной пневмонии в 2,3 раза реже, по сравнению с внебольничной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вирусные респираторные заболевания: Доклад науч. группы ВОЗ. Женева; 1985. 75.
2. Hospital-acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventative strategies. American Thoracic Society, official statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1725.
3. Centers for disease control: National nosocomial infections study report, annual summary 1998. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1998; 35: 17S-29S.
4. Craven D.E., Steger K.A. Hospital-acquired pneumonia: perspectives for the healthcare epidemiologist. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1997; 18: 783-795.
5. LeBas S.J., Grier L.R., Campbell G. Nosocomial pneumonia. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 1996; 2: 206-212.
6. Покровский В.И., Семина Н.А., Ковалева Е.П., Галкин В.В. Актуальные вопросы внутрибольничных инфекций. В кн.: *Внутрибольничные инфекции — проблемы эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики.* М.; 2001. 190-191.
7. Прозоровский С.В., Генчиков Л.А. Эпидемиология внутрибольничных инфекций и проблема их профилактики. *Materia Medica* 1994; 3: 5-28.
8. Ермилов Ю.Н., Акимкин В.Г., Селькова Е.П. и др. Организация деятельности больничного эпидемиолога и основные направления. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2000; 5: 34-36.
9. Barie P.S. Importance, morbidity, and mortality of pneumonia in the surgical intensive care unit. *Am. J. Surg.* 2000; 179 (2A, suppl.): 2-7.
10. Greenaway C.A., Embil J., Orr P.H. et al. Nosocomial pneumonia on general medical and surgical wards in a tertiary-care hospital. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1997; 18: 749-756.
11. Maloney S.A., Jarvis W.R. Epidemic nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Clin. Chest. Med.* 1995; 16: 209-223.
12. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Применение левофлоксацина в пульмонологии. *Пульмонология* 2001; 3: 76-82.
13. Evans M.E., Hall K.L., Berry S.E. Influenza control in acute care hospitals. *Am. J. Infect. Control.* 1997; 25: 357-362.
14. Коляденко В.Ф., Утц И.А., Ицкович В.О., Прокопченко Н.Д. и др. Внутрибольничная инфекция в пульмонологическом отделении педиатрического стационара и пути ее профилактики. В кн.: *Внутрибольничные инфекции — проблемы эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики: Тезисы докладов 2-й Российской конф.* М.; 1999. 31-32.
15. Осидак Л.В., Дриневский В.П. Клинические особенности течения госпитальных респираторных инфекций у детей. В кн.: *Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней.* М.; 1997. 197-199.
16. Чеботкевич В.Н., Румель Н.Р., Абулкадыров К.М. Респираторные вирусные инфекции у онкогематологических больных. *Тер. архив* 2001; 11: 11-15.
17. Raad J., Abbas G., Whimberg E. *Am. J. Med.* 1997; 102: 48-52.

Поступила 18.11.03

А.Е.Баскакова

ОРГАНИЗАЦИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В ПОЛИКЛИНИКЕ И НА ДОМУ

Пульмонологический центр, г. Кострома

ORGANIZATION OF SPECIAL RESPIRATORY CARE IN POLICLINICS AND AT HOME

А.Е.Баскакова

Summary

According to official medical statistic data pulmonary diseases are the most frequent pathology in polyclinics. Near 25,000 hospitalisations and more than 7,000 calls for the ambulance care regard to the pulmonary diseases at Kostroma region. The organisation of medical care for these patients in polyclinics and at home using long-term oxygen therapy and nebulized therapy provides good effect with less expenses.

Резюме

Необходимость организации специализированной пульмонологической помощи в поликлинике и на дому связана с высокой распространенностью болезней органов дыхания. В Костромской области 54 % всех обращений в поликлиники ЛПУ, около 25 тыс. госпитализаций, более чем 7 тыс. выездов бригад скорой медицинской помощи связаны с этой группой заболеваний. Организация специализированной пульмонологической помощи в условиях поликлиники и на дому с использованием длительной кислородотерапии, небулайзерной терапии позволяет обеспечить хорошее качество лечения при меньших финансовых затратах.

Болезни органов дыхания являются самой частой причиной обращаемости всех возрастных контингентов населения в поликлинические подразделения лечебно-профилактических учреждений [1, 2]. В США ежегодно обращаются к врачам по поводу инфекций верхних дыхательных путей более чем 20 млн пациентов [3]. В Костромской обл. в 2001 г. удельный вес заболеваний органов дыхания среди болезней с диагнозом, установленным впервые в жизни, у детей 0–14 лет составил 68,1 %; у подростков 15–17 лет

— 59 %; у взрослых 18 лет и старше — 33,9 %. Динамика данных показателей (рис. 1) за последние 6 лет свидетельствует о росте заболеваемости этой группой болезней у детей на 3,6 %, у подростков на 4,3 %.

В структуре заболеваемости с ВУТ болезни органов дыхания занимают 1-е место и превышают заболеваемость с ВУТ при болезнях системы кровообращения в 2,5 раза, а при болезнях системы пищеварения в 4,2 раза (рис. 2).

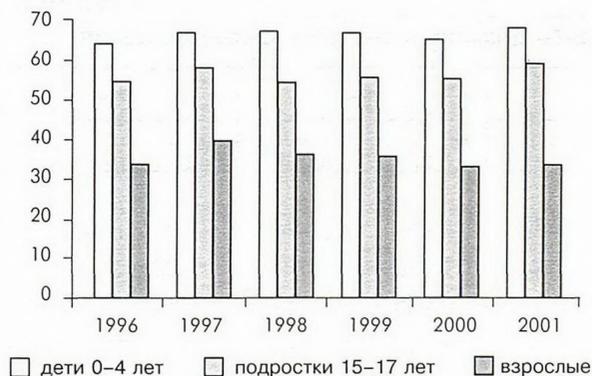


Рис. 1. Удельный вес заболеваний органов дыхания в структуре заболеваемости с диагнозом установленным впервые в жизни в Костромской области

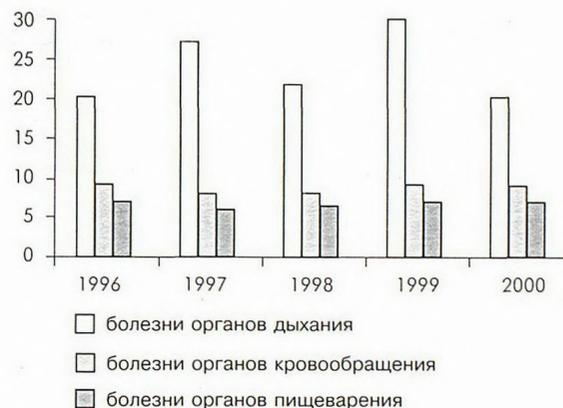


Рис. 2. Удельный вес болезней органов дыхания в структуре заболеваемости с ВУТ в Костромской области

Таблица 1

Удельный вес госпитализированных в стационары по поводу болезней органов дыхания в ЛПУ Костромской области

	2000				2001			
	Взрослые и подростки		Дети		Взрослые и подростки		Дети	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Всего госпитализировано,	152 462	100	30 574	100	151 356	100	28 361	100
в т. ч.:								
Болезни органов дыхания	14 624	9,6	11 206	36,7	13 829	9,1	10 868	38,3
Болезни сердечно-сосудистой системы	25 565	16,8	279	0,9	26 513	17,5	171	0,6
Болезни органов пищеварения	15 790	10,4	3 724	12,2	13 829	9,7	3 227	11,4

Общеизвестно, что самыми дорогостоящими видами медицинской помощи являются стационарная и скорая медицинская помощь. Высокий уровень госпитализации, связанный с недостаточной организацией лечения в условиях поликлиники, такого распространенного заболевания, как бронхиальная астма, отмечается пульмонологами Канады и Испании [4, 5], а также аллергологами и пульмонологами нашей страны [6, 7, 8]. В Костромской обл. ежегодно госпитализируются в стационары по поводу болезней органов дыхания около 25 тыс. человек (табл. 1)

Высокий уровень обращаемости на станцию скорой медицинской помощи г. Костромы по поводу болезней органов дыхания (табл. 2) сопоставим с уровнем обращаемости по поводу таких заболеваний сердечно-сосудистой системы, как гипертоническая болезнь, стенокардия, острый инфаркт миокарда.

Из приведенных данных видно, что количество обращений в скорую помощь по поводу бронхиальной астмы в 2 раза превышает число обращений по поводу острого инфаркта миокарда. Необходимость улучшения организации и качества специализированной

пульмонологической помощи населению диктуется так же значительным вкладом болезней органов дыхания в рост уровня первичного выхода на инвалидность в трудоспособном возрасте. По данным Костромского главного бюро МСЭ, в 2001 г. из 683 человек, признанных инвалидами по поводу болезней органов дыхания, 631 (92,4 %) — лица трудоспособного возраста, в то время как при заболеваниях органов кровообращения это соотношение составило 82,7 %, а при злокачественных новообразованиях — 77,7 % (табл. 3).

Обращает на себя внимание, что удельный вес болезней органов дыхания в структуре первичного выхода на инвалидности в трудоспособном возрасте (5,1 % в 2001 г.) оказался равен инвалидности по поводу злокачественных новообразований. На протяжении многих лет болезни органов дыхания занимают 4-е место как в структуре общей смертности населения, так и в структуре смертности в трудоспособном возрасте (табл. 4).

По данным Американского торакального общества, удельный вес хронических обструктивных болезней

Таблица 2

Число обращений на ССМП г. Костромы по поводу болезней органов дыхания и системы кровообращения

Заболевание	1998		1999		2000		2001	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
О. инфаркт миокарда	601	0,83	723	1	720	0,9	837	1
Стенокардия	1 105	1,5	1 106	2	1 146	1,5	1 229	2
Гипертоническая болезнь	7 133	9,9	6 656	9	6 993	9,6	7 190	10
Болезни органов дыхания,	8 614	12	8 578	12	8 128	11,2	7 192	10
в т. ч. бронхиальная астма	1 980	2,8	1 808	2	1 800	2	1 612	2
Всего вызовов	72 085	100	73 588	100	72 497	100	71 819	100

Таблица 3

Удельный вес болезней органов дыхания в структуре впервые признанных инвалидами в 2001 г.

Группа заболеваний	Признано инвалидами		В т. ч. трудоспособного возраста		Уд. вес лиц трудоспособного возраста
	абс. число	%	абс. число	%	
Всего	13 666	100	12 313	100	90
Болезни органов кровообращения	4 164	30,5	3 446	28	82,7
Злокачественные новообразования	814	6	633	5,1	77,7
Болезни органов дыхания	683	5	631	5,1	92,4

легких (ХОБЛ) в структуре общей смертности населения в США составляет 3,6 %, в Великобритании — 5 % [5, 9]. Все вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что улучшение организации и качества специализированной пульмонологической помощи всем возрастным контингентам населения является одной из важных задач практического здравоохранения. В условиях недостаточного бюджетного финансирования внедрение и использование ресурсосберегающих, стационарозамещающих технологий, обеспечение высокого качества лечения при меньших финансовых затратах является основной целью организации специализированной пульмонологической помощи в поликлинике и на дому.

В Костроме в структуре поликлиники крупной многопрофильной больницы в 1996 г. было организовано отделение длительной кислородотерапии (ДКТ) на дому, а в 1999 г. с внедрением небулайзерной терапии — отделение специализированной пульмонологической помощи поликлиники с элементами работы по типу дневного стационара и на дому. Осна-

щение отделения составляют 10 концентраторов кислорода типа "Зефир" ("Таема", Франция), 15 небулайзеров, пульсоксиметр, пикфлоуметры, спейсеры, приборы контроля над работой концентраторов кислорода, санитарный автотранспорт. В штате отделения — 3 врача, в т. ч. 2 педиатра, имеющие подготовку по пульмонологии и аллергологии, инженер. 5-летний опыт работы по ДКТ позволил разработать положение, функциональные обязанности, нормы нагрузки персонала. Об эффективности ДКТ на дому у больных ХОБЛ с явлениями тяжелой дыхательной недостаточности свидетельствует высокий процент 2-летней выживаемости, сопоставимый с результатами исследований по ДКТ в США и во Франции (табл. 5) [5, 10, 11].

В течение 5 лет курсы ДКТ на дому при помощи концентраторов кислорода получили 45 пациентов, из них умерли 6 (выживаемость 68,7 %). Ни один из наших пациентов не был госпитализирован по поводу болезней органов дыхания. Удалось снизить объем получаемой ими ежедневной медикаментозной

Таблица 4

Структура смертности населения в трудоспособном возрасте в Костромской области

Причины смерти (МКБ-10)	1997		1998		1999		2000		2001	
	абс. чис.	%								
Всего умерших	2 995	100	2 829	100	3 193	100	3 685	100	3 828	100
Травмы и отравления	1 156	38,6	1 154	40,8	1 300	40,7	1 515	41,1	1 626	42,4
Болезни системы кровообращения	920	30,7	842	29,8	953	29,9	1 132	30,7	1 165	30,4
Злокачественные новообразования	445	14,9	420	14,8	400	12,5	390	10,6	359	9,3
Болезни органов дыхания	158	5,3	109	3,9	170	5,3	209	5,7	212	5,5
Болезни органов пищеварения	102	3,4	103	3,6	108	3,4	124	3,4	139	3,6

Результаты 2-летней выживаемости больных ХОБЛ при проведении ДКТ

	Время лечения (мес.)	Время ДКТ (сут.)	PaO ₂ (мм рт. ст.)		Выживаемость (%)
			до	после	
Результаты исследований в США	4–41	12–24	46–49	71–73	66–72
Результаты исследований во Франции	7–62	12–15	44	64–67	80–88
Результаты ОДКТ в Костроме	3–36	15–20	56–60	67–70	90,4

терапии за счет β_2 -симптомиметиков, пероральных глюкокортикостероидов (табл. 6).

Стоимость 1 дня лечения таких пациентов на дому в 5 раз ниже стоимости 1 койко-дня в стационаре, а 3-месячный курс лечения ДКТ на дому почти в 2 раза дешевле 30-дневного курса лечения в пульмонологическом отделении стационара. Применение небулайзерной терапии и организация лечения в поликлинике по типу дневного стационара позволило пролечить за 3 года 1 555 пациентов, в т. ч. 1 239 детей с обострением бронхиальной астмы и обструктивным бронхитом, 130 пациентов с ХОБЛ. Лечение проводилось в соответствии со стандартами (протоколами), утвержденными приказом Минздрава РФ № 300 от 19.10.98; Национальной программой "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика", 1997 г.; Федеральной программой "Хроническая обструктивная болезнь легких", 1999 г.

Необходимость организации специализированной пульмонологической помощи в условиях поликлиники и на дому, в т. ч. и ДКТ, отражена также в Федеральной целевой программе "Концепция развития пульмонологической службы России на 2002–2007 гг."

Таким образом, совершенствование стационарозамещающих и ресурсосберегающих медицинских технологий и внедрение их в практическое здравоохранение с целью обеспечения доступности и улучшения

качества пульмонологической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях и на дому — важная и актуальная задача практического здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. Федеральная программа "Концепция развития пульмонологической службы России на 2002–2007 годы". М.; 2002.
2. Чучалин А.Г., Медников Б.Л., Белевский А.С. и др. Бронхиальная астма: руководство для врачей России. Consilium Medicum 2001; 2 (1): 11–14.
3. Reese R., Betts R. Handbook of antibiotics. Baltimore: Williams and Wilkins; 2000. 610.
4. Martinez B., Moratalla J., Almas E. et al. Treatment of asthma in 5 Spanish areas. Eur. Respir. J. 1996; 9 (suppl. 23): 421.
5. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD. Am. Rev. Respir. Critic. Care Med. 1995; 152 (5): 78–92.
6. Авдеев С.Н. Небулайзерная терапия при бронхиальной астме. Астма ru 2001; 0: 15–20
7. Архипов В.В., Демидова Г.В., Лазарева Н.Б., Цой А.Н. Фармакоэпидемиологическая и клиническая оценка эффективности образовательных программ и внедрение индивидуальных планов лечения больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2002; 1: 105–109.
8. Коростовцев Д.С., Макарова И.В., Орлов Л.В., Камаев А.В. Организационные вопросы лечения детей больных бронхиальной астмой. (Плановое и в остром периоде.) Пульмонология 2001; 1: 77–82.
9. Barnes P., Godfrey S. Chronic obstructive pulmonary disease. 2-ed. London; 2000. 1–3.

Результаты эффективности ДКТ за 5 лет, по данным отделения ДКТ г. Костромы

Длительность ДКТ (мес.)	Длительность ДКТ (ч в сут.)	Количество пациентов	Из них умерли	SaO ₂ (%)		ПСВ (л / мин)		Частота госпитализаций	
				до	после	до	после	до	после
3	14–15	16	–	90	95	210	260	1,5	0,5
6	15–18	20	3	89	94	180	205	2,1	0,3
9	16–18	4	1	89	94	160	180	1,1	–
12	15–18	2	–	87	93	130	160	1	–
36	18–20	3	2	86	92	130	150	2,5	–

10. Чучалин А.Г., Третьяков А.В., Сахарова Г.М. Длительная кислородотерапия в домашних условиях: Метод. рекомендации. М.; 1996. 4-6.

11. Sounder Ph., Grillier L.A. et al. Analysis of patients under long — term oxygen therapy at home by concentrator. In: ANTADIR: Abstracts. Paris; 1994. 19-20.

Поступила 04.02.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.211/22-022-036.22

М.В.Скачков, И.А.Шульга, М.А.Скачкова, Е.А.Васильев, А.И.Шульга

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ИНФЕКЦИЯМИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НАСЕЛЕНИЯ В РЕГИОНАХ С РАЗНОЙ АНТРОПОГЕННОЙ НАГРУЗКОЙ

Государственная медицинская академия; областная клиническая больница, г. Оренбург

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF MORBIDITY FOR UPPER AIRWAY INFECTION
IN REGIONS WITH VARIOUS ANTHROPOGENIC CHARACTERISTICS

M.V.Skachkov, I.A.Shulga, M.A.Skachkova, E.A.Vasiliev, A.I.Shulga

Summary

Environmental impact on immune and interferon status of residents at industrial cities and the morbidity of the upper airway infections were studied in regions with various anthropogenic characteristics. High total intensity of the anthropogenic influence correlated with increased morbidity of acute respiratory viral infections (ARVI). The epidemiology of the ARVI is autonomic at every city. Close correlations were found between the ARVI morbidity and total air pollution level, SO₂ air concentration, as well as groups of pollutants: SO₂ + NO₂, SO₂ + H₂S, SO₂ + NO₂ + CO + phenol, SO₂ + phenol. The increase in the ARVI morbidity at Orenburg was facilitated by the irritating effect of the air pollutants on the upper airway mucous membrane with inhibition of the local and general non-specific defense followed by secondary immune deficiency and interferon inhibition. The increase in the ARVI morbidity in Novotroitsk was associated with a high allergic morbidity provided by compounds of nickel, chrome, cobalt and manganese. A growth of morbidity for rhinosinusitis and chronic tonsillitis correlated with air concentrations of H₂S and groups of pollutants SO₂ + H₂S + phenol and SO₂ + NO₂.

Резюме

Определено влияние окружающей среды промышленных городов на состояние иммунного и интерферонового статуса населения и заболеваемость инфекциями верхних дыхательных путей в регионах с разной антропогенной нагрузкой. Высокий суммарный уровень антропогенного воздействия сопряжен с повышенным уровнем заболеваемости населения острыми респираторными инфекциями. Эпидемический процесс острых респираторных заболеваний (ОРЗ) отличается автономностью в каждом городе, высокая корреляционная связь заболеваемости ОРЗ с суммарными показателями загрязнения воздуха, с содержанием в атмосферном воздухе диоксида серы, а также групп суммации: диоксид серы + диоксид азота, диоксид серы + сероводород, диоксид серы + диоксид азота + оксид углерода + фенол, диоксид серы + фенол. Развитию заболеваемости ОРЗ в г. Оренбурге способствует раздражающее действие поллютантов на слизистую верхних дыхательных путей с угнетением местных и общих неспецифических факторов защиты с последующим развитием вторичного иммунодефицита и угнетением системы интерферона. В г. Новотроицке развитию заболеваемости ОРЗ способствует выраженная аллергизация населения соединениями никеля, хрома, кобальта и марганца. Рост заболеваемости риносинуситами и хроническими тонзиллитами коррелируется с такими поллютантами атмосферного воздуха, как сероводород, а по группам суммации: диоксид серы + сероводород + фенол и диоксид серы + диоксид азота.

Отрицательное влияние выраженного экологического неблагополучия на респираторную заболеваемость — установленный факт. Многие авторы [1, 2]

связывают острые и рецидивирующие заболевания органов дыхания с высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха, причем частота рецидивирующих

бронхитов у детей дошкольного возраста является чувствительным индикатором экологического неблагополучия.

Цель работы — определить влияние комплекса антропогенных факторов окружающей среды промышленных городов на состояние иммунного и интерферонового статусов населения и заболеваемость инфекциями верхних дыхательных путей населения регионов с разной антропогенной нагрузкой.

Города, в которых проводились исследования (Сорочинск, Оренбург, Новотроицк), имеют разную численность и плотность населения: на 1 января 1998 г. численность населения Сорочинска — 29,9 тыс., Новотроицка — 113,4 тыс., Оренбурга — 533,4 тыс. человек. Плотность населения: Сорочинск — 498,3, Оренбург — 445,5, Новотроицк — 162,0 на 1 км².

Анализ загрязнения атмосферного воздуха был проведен в соответствии с ГОСТ 17.2.3.01-86 и РД 52.04.186-89 за период с 1993 по 2000 гг. (данные ЦГСЭН Оренбургской обл., Новотроицка, Оренбурга, Сорочинска, Центра по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды, ведомственных лабораторий промышленных предприятий). На основании данных стационарного наблюдения было оценено содержание пыли, диоксида азота, диоксида серы, сероводорода, формальдегида, оксида углерода. Характеристика источников загрязнения атмосферного воздуха осуществлялась с учетом особенностей выбросов крупных промышленных предприятий (данные государственной статистической отчетности по форме 2ТП — воздух), коэффициента превышения ПДК и суммарного показателя загрязнения атмосферного воздуха — К воздух [3]. Дополнительно рассчитан индекс загрязнения атмосферного воздуха по 5 приоритетным веществам (ИЗА5) в соответствии с РД 52.04.186-89.

Степень загрязнения почвы оценивалась по валовому содержанию 20 веществ в соответствии с "Методическими указаниями по оценке степени опасности загрязнения почвы химическими веществами" № 4266-87, "Методическими указаниями по оценке степени загрязнения атмосферного воздуха населенных пунктов металлами по их содержанию в снежном покрове и почве" № 5174-90 и ГН 2.1.7.020-94. На основании полученных результатов рассчитывались комплексные показатели, суммарные уровни загрязнения каждого из изучаемых объектов окружающей среды (атмосферный воздух, почва), определялась комплексная антропогенная нагрузка на селитебные территории города с определением величины гигиенического ранга и оценкой санитарно-гигиенической ситуации в соответствии с Методическими рекомендациями "Комплексное определение антропогенной нагрузки на водные объекты, почву, атмосферный воздух в районах селитебного освоения" № 01-19/17-17 от 26.02.96.

Интенсивность и динамика эпидемического процесса острых респираторных инфекций, воспалитель-

ных заболеваний ринофарингеального тракта изучалась за период 1972–2000 гг. в соответствии с "Руководством по международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти девятого пересмотра". Использовались данные ЛПУ Оренбурга, Сорочинска и Новотроицка с оценкой интенсивности, структуры, многолетней и помесечной динамики заболеваемости, тенденций и периодичности.

У 30 детей в возрасте 6–11 лет проведено изучение интерферонового (ИФН) и иммунного статусов с определением CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, CD16, CD19. Субпопуляционный анализ лимфоцитов проводили с помощью проточной цитометрии на цитофлуориметре *FacScan* ("Becton. Dickinson", США), используя флуоресцентные меченые моноклональные антитела ("Ortho Diagnostic System", "Becton. Dickinson", США). ИФН-статус определяли в соответствии с методическими рекомендациями Минздрава РФ "Определение интерферонового статуса в цельной крови у людей при массовых обследованиях" [4]. С этой целью проводили количественное измерение циркулирующего в крови сывороточного ИФН, ИФН-реакции лейкоцитов в ответ на индукторы: α -ИФН — вирус болезни Ньюкасла (ВБН) и γ -ИФН — фитогемагглютинин (ФГА).

Для определения степени иммунной недостаточности у всех пациентов рассчитывался процент отклонения показателей иммунитета от нормального уровня. Различали 3 степени иммунологического дефицита (СИД): 1-я степень — изменение показателей до 33 %, 2-я степень — на 34–66 %, 3-я степень — на 67–100 % [5].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием методов параметрического, непараметрического, дисперсионного и корреляционного анализов [6, 7].

Комплексная гигиеническая оценка позволила установить более высокий суммарный уровень антропогенного воздействия на атмосферный воздух и депонирующие среды селитебных территорий Новотроицка, меньшую — в Оренбурге и констатировать нормальную экологическую ситуацию в Сорочинске. В Оренбурге и Новотроицке приоритетными поллютантами являются пыль, диоксид азота и соединения никеля, хрома, олова, свинца, кобальта, ванадия и кадмия. Специфическими приоритетными поллютантами в Оренбурге являются формальдегид и соединения меди, а в Новотроицке — фенол, аммиак и соединения бериллия, молибдена. Сопряженный анализ результатов мониторинга состояния депонирующих сред (почвы и снегового покрова) показал, что при всех способах контроля в Новотроицке выше уровень загрязнения соединениями никеля, хрома, кобальта и марганца, а в Оренбурге — соединениями меди. Величина выбросов в атмосферу городов в пересчете на 1 жителя в 5 раз выше в Новотроицке. Более высокий суммарный уровень загрязнения атмосферного воздуха в Новотроицке обусловлен стационарными источниками.

В Сорочинске выявлены следующие соотношения иммунного статуса и параметров поствакцинального иммунитета: незначительное уменьшение абсолютно и относительно содержания лимфоцитов, эозинофилия и моноцитопения, достоверное снижение абсолютного и относительного содержания Т-хелперов (CD4) ($p < 0,05$), нормальный уровень Т-супрессоров (CD8), снижение соотношения CD4/CD8, уменьшение содержания В-лимфоцитов (CD19) и натуральных киллеров (CD16). У обследуемых детей отмечалось достоверное увеличение IgA, IgG, при нормальном уровне IgM и E. Почти все показатели иммунитета у детей Сорочинска находились в пределах 1–2 СИД. Средний показатель СИД по всем изучаемым параметрам составил 30,26 %.

В Оренбурге не выявлено изменений в составе и уровне нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов, моноцитов. В структуре иммунного статуса было выявлено достоверное снижение абсолютного и относительного содержания Т-хелперов (CD4) ($p < 0,05$), нормальный уровень Т-супрессоров (CD8), снижение соотношения CD4/CD8, нормальный уровень В-лимфоцитов (CD19) и натуральных киллеров (CD16). У обследуемых детей отмечалось достоверное увеличение IgA ($p < 0,05$), IgG ($p < 0,01$), IgM ($p < 0,05$), при нормальном уровне IgE. Почти все показатели иммунитета у детей Оренбурга также находились в пределах 1–2 СИД. Средний показатель СИД по всем изучаемым параметрам составил 35,5 %.

В Новотроицке были выявлены выраженная эозинофилия и моноцитоз на фоне нормального содержания абсолютного и относительного количества лимфоцитов и нейтрофилов. В структуре иммунного статуса было выявлено достоверное снижение абсолютного содержания Т-хелперов (CD4), нормальный уровень Т-супрессоров (CD8), снижение соотношения CD4/CD8, уменьшение содержания В-лимфоцитов (CD19) ($p < 0,001$). У обследуемых детей отмечалось резкое увеличение (более чем в 12 раз, по сравнению с нормой) IgE, при нормальном содержании IgA, IgG, IgM. Показатели иммунитета у детей Новотроицка находились в пределах 2–3 СИД. Средний показатель СИД по всем изучаемым параметрам составил 62,7 %.

Выявленные изменения в иммунном статусе здоровых детей Новотроицка, а именно: снижение содержания Т-хелперов (CD4), нормальный уровень Т-супрессоров (CD8), снижение соотношения CD4/CD8, нормальные уровни IgA, IgG, IgM, можно отнести к 3-й стадии изменений иммунитета и развития вторичной иммунной недостаточности, а резкое увеличение содержания IgE и эозинофилия позволяют говорить об аллергическом типе иммунопатологического состояния.

Во всех городах были выявлены однотипные изменения ИФН-статуса: увеличение в 2 раза циркулирующего (сывороточного ИФН) с угнетением продукции ИФН- α и ИФН- γ . Причем увеличение уровня сывороточного ИФН у детей разных городов достоверно не отличается.

Изучение эпидемического процесса острых респираторных заболеваний (ОРЗ) в 3 городах Оренбургской обл. выявило его особенности в зависимости от уровня антропогенной нагрузки.

Динамика заболеваемости острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей имеет тенденцию к росту в Оренбурге и Новотроицке (после некоторого снижения в 1990–1996 гг.). Интенсивность заболеваемости была максимальной в Новотроицке и достоверно превышала показатели как в целом по области ($p < 0,01$), так и в Оренбурге ($p < 0,05$), и Сорочинске ($p < 0,001$). Средний показатель заболеваемости ОРЗ за 1972–1998 гг. в Новотроицке был в 1,3 раза выше, чем в Оренбурге, в 1,63 раза выше, чем в Оренбургской обл., и в 1,85 раза, чем в Сорочинске.

Обращает на себя внимание изменение интенсивности эпидемического процесса в зависимости от показателей загрязнения как атмосферного воздуха, так и депонирующих сред селитебных территорий. Эта закономерность выявляется при сравнении суммарного загрязнения поллютантами снегового покрова (Zc), суммарного показателя загрязнения почвы, уровня загрязнения атмосферного воздуха и показателей заболеваемости ОРЗ.

Учитывая, что уровень заболеваемости острыми инфекциями верхних дыхательных путей и показатели антропогенной нагрузки в Сорочинске были намного ниже, чем в Новотроицке и Оренбурге, в дальнейшем сравнению подверглись именно эти 2 города.

В ходе анализа многолетней динамики заболеваемости ОРЗ в Сорочинске, Оренбурге и Новотроицке выявлено несовпадение периодичности их подъема в изучаемых городах ($r = 0,46$) (рис. 1).

Заболеваемость ОРЗ не была обусловлена подъемами заболеваемости гриппом, т. к. не было совпадений периодов подъема и снижения этих болезней (рис. 2).

Такая закономерность может свидетельствовать о влиянии на эпидемический процесс дополнительных факторов, специфичных только для данной территории.

Представленные факты позволили сделать вывод о причинах заболеваемости ОРЗ в Оренбурге и Новотроицке — городах, отличающихся высокой степенью загрязненности (по разным параметрам). Вычисление меры влияния антропогенных факторов внешней среды Новотроицка на уровень заболеваемости ОРЗ было проведено с помощью однофакторного дисперсионного анализа путем сопоставления заболеваемости ОРЗ в Оренбурге и Новотроицке в 1988–1997 гг. Полученные результаты позволили сделать вывод, что за этот период в Новотроицке 23,7 % всех случаев ОРЗ определяются существующими антропогенными факторами ($p < 0,01$, коэффициент Фишера = 32,13). Была проанализирована зависимость уровня заболеваемости ОРЗ с различными антропогенными факторами окружающей среды в Оренбурге и Новотроицке. Полученные результаты представлены в таблице.

Корреляционная зависимость заболеваемости ОРЗ и уровня загрязнения атмосферного воздуха

Таблица

Поллютант	Коэффициент корреляции	
	Оренбург	Новотроицк
Диоксид серы	0,83	0,77
К воздух	0,54	0,59
ИЗА5	0,55	0,66
Диоксид серы + диоксид азота	0,68	0,76
Диоксид серы + сероводород	0,76	0,78
Диоксид серы + диоксид азота + оксид углерода + фенол	-	0,81
Диоксид серы, фенол	-	0,81

Примечание: К воздух — коэффициент превышения ПДК и суммарного показателя загрязнения воздуха; ИЗА5 — индекс загрязнения атмосферы (5 веществ).

Обнаружена высокая корреляционная связь заболеваемости ОРЗ с суммарными показателями загрязнения воздуха, с высоким содержанием в атмосферном воздухе диоксида серы, оксида углерода, фенола, а также групп суммации: диоксид серы + диоксид азота, диоксид серы + сероводород, диоксид серы + фенол.

Сопоставляя связь заболеваемости ОРЗ населения 2 промышленных городов можно прийти к выводу, что основными факторами внешней среды, способствующими формированию этой патологии, в Оренбурге являются соединения серы (диоксид серы). Диоксид серы — оксидантный поллютант воздуха — приводит к снижению резистентности организма к бактериальным и вирусным инфекциям. У 10 % населения при контакте с диоксидом серы отмечается увеличение бронхиального сопротивления, которое в значительной степени является следствием воздействия раздражающего агента на ирритантные рецепторы бронхов. Сочетанные действия диоксида серы, диоксида азота, оксида углерода и фенола имеют более высокие коэффициенты корреляции с уровнем заболеваемости острыми вирусными инфекциями. Особенности влияния соединений серы на состояние слизистой верхних дыхательных путей, функциональные особенности иммунной системы и системы интерферона у детей Оренбурга позволяют обосновать следующую схему развития предрасположенности к ОРЗ (рис. 3).

Сопряженный анализ результатов мониторинга состояния депонирующих сред (почвы и снегового покрова) показал, что при всех способах контроля в Новотроицке выше уровень загрязнения соединениями никеля, хрома, кобальта и марганца. Именно сочетание этих 4 металлов обладает большим аллергизирующим действием [8, 9] на организм. Роль аллергии в развитии заболеваемости ОРЗ в Новотроицке подтверждается увеличением более чем в 12 раз уровня

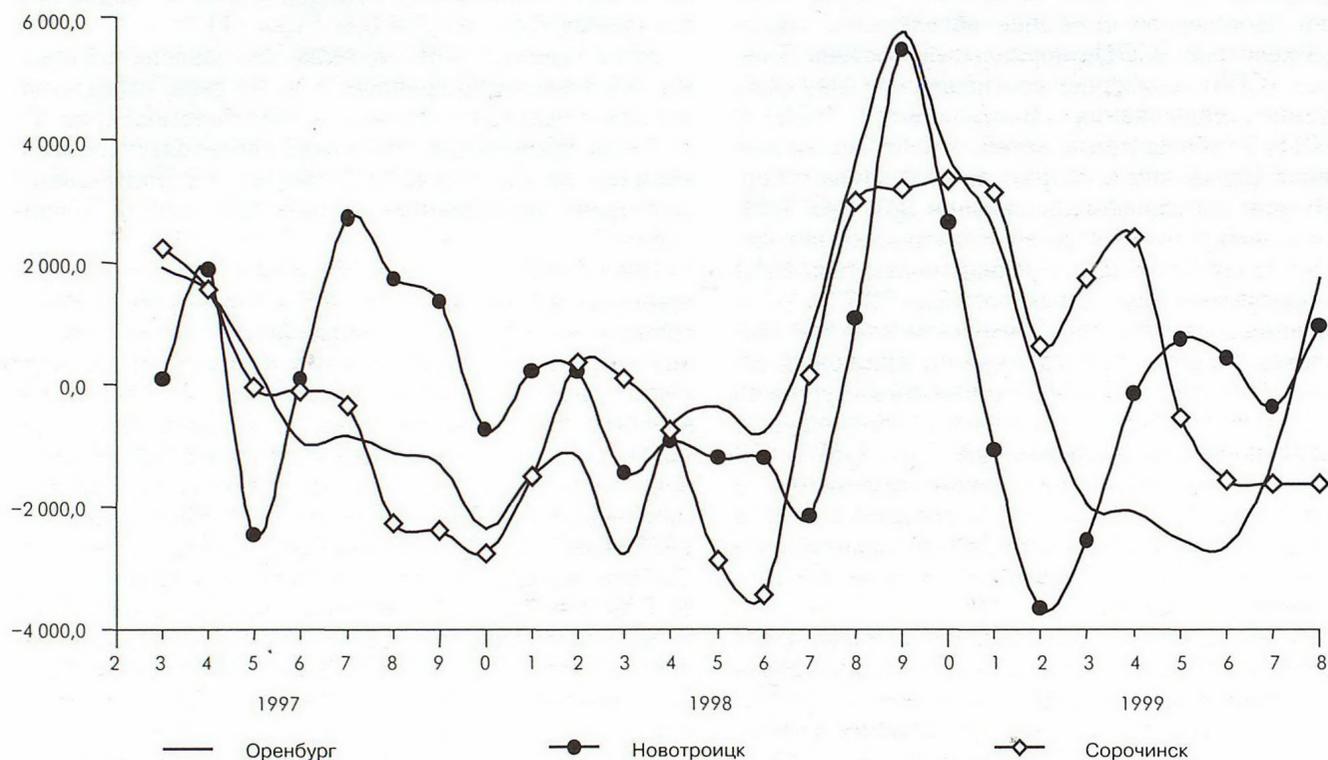


Рис. 1. Периодичность заболеваемости ОРЗ в Сорочинске, Оренбурге и Новотроицке

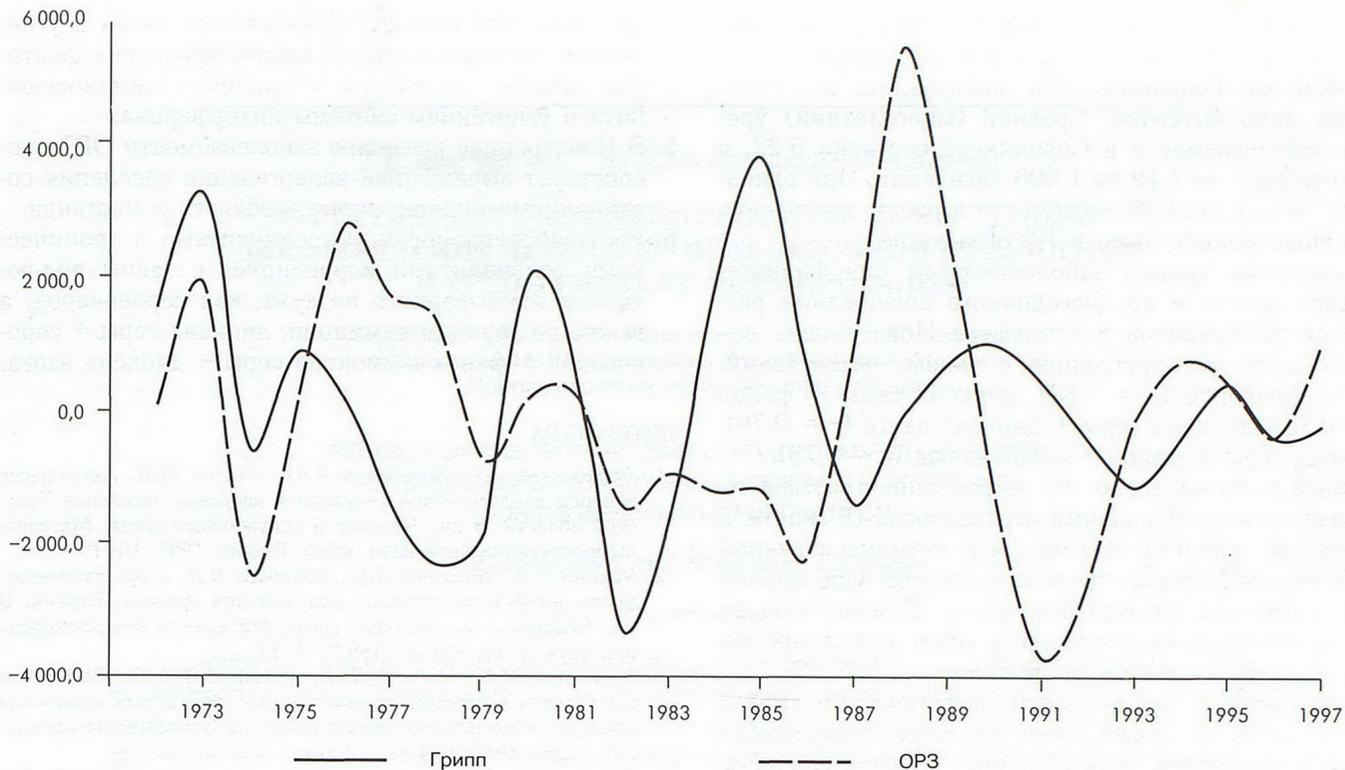


Рис. 2. Периодичность заболеваемости ОРЗ и гриппом в Оренбурге и Новотроицке

IgE и эозинофилией в крови у здоровых детей. Схема развития предрасположенности к ОРЗ в Новотроицке отличается от Оренбурга (рис. 4).

Полученные данные подтверждаются комплексной оценкой состояния здоровья организованных детей дошкольного возраста Новотроицка по результатам углубленного медицинского осмотра [10]. Наиболее

частой патологией среди детей Новотроицка были респираторные аллергозы (1,9 %), аллергодерматозы (4,2 %), хроническая ЛОР-патология (17,8 %).

Средний (многолетний) уровень заболеваемости хроническим тонзиллитом в Сорочинске составил 1,51, в Новотроицке — 3,5 на 1 000 населения. При



Рис. 3. Развитие предрасположенности к ОРЗ в Оренбурге



Рис. 4. Развитие предрасположенности к ОРЗ в Новотроицке

одинаковой тенденции заболеваемости к росту, темпы роста в Новотроицке были в 2 раза выше.

Такие же закономерности наблюдались и в отношении риносинуситов. Средний (многолетний) уровень заболеваемости в Сорочинске составил 5,22, в Новотроицке — 7,19 на 1 000 населения. При одинаковой тенденции заболеваемости к росту, темпы роста в Новотроицке были в 1,5 раза выше.

Сравнение уровня заболеваемости ринофарингального тракта и среднегодового содержания различных поллютантов в атмосфере Новотроицка выявило высокую корреляцию с такими веществами, как сероводород ($r = 0,83$), диоксид серы + фенол ($r = 0,73$), диоксид серы + диоксид азота ($r = 0,76$), диоксид серы + фенол + сероводород ($r = 0,78$).

Ранее было выявлено, что загрязнение атмосферного воздуха концентрациями сероводорода (8 мкг/м^3), диоксидом серы ($50\text{--}100 \text{ мкг/м}^3$), метилмеркаптаном ($2\text{--}5 \text{ мкг/м}^3$) способствовало развитию заболеваний глаз и верхних дыхательных путей. Причем воздушное загрязнение может усилить ответ слизистой дыхательных путей на вдыхание аллергена [11, 12].

Проведенный эколого-эпидемиологический анализ заболеваемости инфекциями верхних дыхательных путей у населения промышленных городов Оренбурга и Новотроицка позволил выявить различия эпидемического процесса инфекций верхних дыхательных путей в зависимости от уровня антропогенной нагрузки. Полученные результаты позволяют сформулировать следующие основные положения:

1. Высокий суммарный уровень антропогенного воздействия на атмосферный воздух и депонирующие среды селитебных зон промышленного города сопряжен с повышенным уровнем заболеваемости населения острыми респираторными инфекциями.
2. Эпидемический процесс ОРЗ отличается автономностью в каждом городе, имеющем свои особенности антропогенной нагрузки.
3. Выявлено наличие высокой корреляционной связи заболеваемости ОРЗ с суммарными показателями загрязнения воздуха, с содержанием в атмосферном воздухе диоксида серы, а также групп суммации: диоксид серы + диоксид азота, диоксид серы + сероводород, диоксид серы + диоксид азота + оксид углерода + фенол, диоксид серы + фенол.
4. Развитию заболеваемости ОРЗ в Оренбурге способствует раздражающее действие поллютантов

на слизистую верхних дыхательных путей с угнетением местных и общих неспецифических факторов защиты, развитием вторичного иммунодефицита и угнетением системы интерферона.

5. В Новотроицке развитию заболеваемости ОРЗ способствует выраженная аллергия населения соединениями никеля, хрома, кобальта и марганца.
6. Рост заболеваемости риносинуситами и хроническими тонзиллитами коррелирует с таким поллютантом атмосферного воздуха, как сероводород, а также по группам суммации: диоксид серы + сероводород + фенол и диоксид серы + диоксид азота.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лобковский А.Г., Хожайнов А.Ю., Павлов М.В. Актуальные вопросы экологической ситуации и здоровья населения Тульской области. В кн.: Человек и окружающая среда: Материалы межрегиональной науч. конф. Рязань; 1997. 15–16.
2. Чукина Г.В., Анохина Л.В., Воробьев В.П. и др. Заболеваемость детей и загрязнение окружающей среды г. Рязани. В кн.: Человек и окружающая среда: Материалы межрегиональной науч. конф. Рязань; 1997. 12–14.
3. Буштуева К.А., Парцеф Д.П., Беккер А.А. и др. Выбор зон наблюдения в крупных промышленных городах для выявления влияния атмосферных загрязнений на здоровье населения. Гиг. и сан. 1985; 1: 4–6.
4. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и патологии. М.: Медицина; 1996.
5. Земсков А.М. Перспективные подходы к изучению иммунного статуса человека. Лаб. дело 1986; 9: 544–547.
6. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии: Руководство. М.: Медицина; 2001; т.1–2.
7. Glantz Stanton A. Primer of biostatistics. (Медико-биологическая статистика); Пер. с англ. М.: Практика; 1998.
8. Алексеева О.Г., Дуева Л.А. Аллергия к промышленным химическим соединениям. М.: Медицина; 1978.
9. Стомахина Н.В., Коган В.Ю., Саркисян М.А., Данилова М.К. Оценка иммуномодулирующего действия солей тяжелых металлов. В кн.: Методология фундаментальных исследований в гигиене окружающей среды. М.; 1989. 26–33.
10. Карпова Е.Г. Некоторые характеристики состояния здоровья организованных детей дошкольного возраста, проживающих в условиях различной антропогенной нагрузки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург; 1995.
11. Jaakkola J.J., Vilkkka V., Marttila O. et al. The South Karelia air pollution study. The effects of malodorous sulfur compounds from pulp mills on respiratory and other symptoms. Am. Rev. Respir. Dis. 1990; 142: 1344–1350.
12. Jaakkola J.J., Partti-Pellinen K., Marttila O. et al. The South Karelia air pollution study: changes in respiratory health in relation to emission reduction of malodorous sulfur compounds from pulp mills. Arch. Environ. Hlth 1999; 54 (4): 254–263.

Поступила 27.11.02

Т.В.Заболотских¹, Ю.Л.Мизерницкий², Л.А.Дартау³

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЬЮТЕРНОЙ СИСТЕМЫ "ЭДИФАР" ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ДЕТЕЙ С БРОНХО-ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ГРУПП РИСКА ЕЕ ФОРМИРОВАНИЯ

¹ Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск;

² Московский НИИ педиатрии и детской хирургии, Москва;

³ Институт проблем управления РАН, Москва

EFFICACY OF THE "EDIFAR" COMPUTED SYSTEM FOR DETECTION
OF BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY AND RISK GROUPS
FOR ITS DEVELOPMENT IN CHILDREN

T.V.Zabolotskikh, Yu.L.Mizernitsky, L.A.Dartau

Summary

The article presents the "EDIFAR" computed system created to detect the most frequent, at first respiratory, childhood pathology. Screening with this system allowed rapid imaging of child health in primary health care service. This study was performed in a child outpatient department of Blagoveshchensk. The results demonstrated the real spread of respiratory diseases in children 0 to 7 years old and considerably exceeded official statistic data. The indisputable advantages of the "EDIFAR" system are abilities of early detection of the diseases, to diagnose co-existing pathology, to schedule surveillance resulting in timely adequate therapy which can improve prognosis in children with respiratory diseases. Besides of the clinical applications of this technique, it is of great healthcare and social importance. The information gained with this system is necessary not only to care of children but is useful under conditions of insurance medicine and marketing economic principles. This technique rationalizes pediatric and specialized medical work as long as it is an effective system for automatic questioning the medical history. It may be used for screening which allows to form high risk groups for development of certain diseases quite quickly.

Резюме

В статье представлена компьютерная система "ЭДИФАР", разработанная для выявления наиболее часто встречающейся, в первую очередь респираторной, патологии детского возраста. Проведение скрининга с помощью этой компьютерной технологии позволяет в короткие сроки получить наглядное представление о здоровье детского населения на территории первичного звена здравоохранения. Данное исследование выполнено на базе детской поликлиники Благовещенска. Результаты характеризуют истинную распространенность заболеваний органов дыхания у детей от 0 до 7 лет, свидетельствуя о существенном превышении показателей заболеваемости, по сравнению с данными официальной статистики. К неоспоримым преимуществам компьютерной системы "ЭДИФАР" следует отнести возможность осуществления ранней диагностики заболеваний, выявления сопутствующей патологии, планомерного проведения диспансеризации. Своевременная адекватная терапия может улучшить прогноз у детей с заболеваниями органов дыхания. Помимо клинических аспектов использования данной технологии необходимо отметить ее важность в медико-организационном и социальном плане. Информация, полученная с помощью компьютерной системы, не только необходима для оказания адресной помощи детям, но и является полезной в условиях страховой медицины, рыночных принципов расходования средств на охрану здоровья населения. Использование этой технологии оптимизирует труд врача-педиатра, а также врачей других специализаций, так как по сути она является высокоэффективной системой автоматизированного сбора анамнеза, используемой в режиме скрининга, что позволяет оперативно формировать группы повышенного риска тех или иных заболеваний.

Эпидемиологические исследования в большей степени направлены на выявление истинной картины распространенности тех или иных заболеваний (обычно какой-то одной нозологической формы или неболь-

шой группы) в той или иной возрастной группе населения, проживающего на определенной территории [1]. Однако, с точки зрения клинициста, важнее скрининговая диагностика широкого спектра патологии (или

риска ее развития) во всех возрастных группах. Проводимая с этой целью диспансеризация детей, к сожалению, не всегда достаточно эффективна, поскольку трудоемка и не стандартизирована. Более оптимальным, с позиции экономии финансовых и трудовых ресурсов, представляется разделение задач: сначала в унифицированном автоматизированном варианте проводить скрининг детского населения и выявлять группы риска, а затем уже углубленно обследовать детей из этих групп с участием специалистов. Подвергать углубленному обследованию всех детей нерационально и нецелесообразно.

Болезни органов дыхания в структуре патологии детского возраста занимают одно из ведущих мест и составляют половину от общей заболеваемости детей [2]. В последние годы повсеместно отмечается рост распространенности аллергических заболеваний [3, 4]. Хроническая бронхолегочная патология в большинстве случаев имеет свой исток в раннем детском и дошкольном возрасте [4]. В этой связи скрининговые исследования особенно важны именно в этой возрастной группе. Они позволяют выявить контингенты риска, больных с начальными стадиями хронических заболеваний, оценить объем необходимых диагностических, лечебных, профилактических и реабилитационных мероприятий, а также размеры финансовых и трудовых затрат, необходимых для их осуществления. Поэтому при разработке программы опроса внимание в первую очередь было сконцентрировано именно на бронхолегочной и аллергической патологии детей раннего детского и дошкольного возраста.

В данной статье обобщены материалы по использованию компьютерной системы "ЭДИФАР" (Экспертный Диалог для Исследования Факторов Риска), предназначенной для автоматизированного сбора анамнеза, а также жалоб на здоровье и данных об особенностях образа жизни и окружающей среды пациентов, находящихся под наблюдением в детской поликлинике № 4 г. Благовещенска Амурской обл. Система "ЭДИФАР" относится к классу интеллектуальных прикладных систем и реализована на персональных компьютерах для самостоятельного заполнения электронного варианта анкеты пациентом или его родителями, не имеющими опыта общения с вычислительной техникой.

Работы по созданию системы "ЭДИФАР" были начаты в 1985 г. в рамках международной программы "СИНДИ", изучавшей на популяционном уровне распространенность жалоб и факторов риска основных хронических неинфекционных заболеваний, определяющих в основном продолжительность жизни населения в развитых странах. В настоящее время система "ЭДИФАР" представляет собой сертифицированный комплекс компьютерных программ, состоящий из программы сбора данных респондентов, программы формирования диалога и выдачи экспертного заключения. Правообладателем системы "ЭДИФАР" является Институт проблем управления им. В.А.Трапезникова РАН [5–8].

Для собеседования с населением использован специальный вопросник для выявления жалоб на здоровье у детей в возрасте до 7 лет, позволяющий автоматизированно формировать группы риска для последующего адресного консультирования у врача-педиатра и других специалистов. Реализованный на базе компьютерной системы "ЭДИФАР" вопросник предназначен для автоматизированного первичного сбора анамнеза ребенка перед визитом к участковому педиатру. Вопросник составлен с учетом возраста ребенка и преследует цель — получение ответов матери (или другого сопровождающего лица) о развитии ребенка, включая антенатальный и ранний анамнез, наследственность, социальный статус семьи, бытовые условия и привычки, анамнез заболеваний, аллергостатус, жалобы на наиболее распространенные заболевания респираторной системы и других органов, сведения об экологической обстановке как внутри жилища, так и вне его (всего 90 вопросов).

Программа собеседования разработана таким образом, что последующие вопросы задаются компьютером с учетом предшествующих ответов. Формируется своего рода индивидуальный алгоритм, позволяющий избегать повторов и не допускать противоречивых взаимоисключающих ответов. При этом каждый вопрос имеет несколько вариантов ответов, в т. ч. "затрудняюсь ответить", если респондент не хочет или не может ответить на какой-либо вопрос [9].

На основании полученных ответов компьютером составляется заключение, которое содержит комментарии к ответам на наиболее важные вопросы, а также формируется резюме (карта результатов собеседования), где отражаются возможные факторы риска развития той или иной патологии и содержатся рекомендации для дополнительных консультаций у соответствующих специалистов (пульмонолога, фтизиатра, аллерголога, оториноларинголога, окулиста, невропатолога). Электронные формы вопросника и решающих правил, на основании которых пациент причисляется (или не причисляется) к группе риска, были разработаны доктором мед. наук *Ю.Л.Мизерницким* с учетом опыта эпидемиологических исследований, проводившихся учреждениями РАН и Минздрава РФ [1, 9].

Среди факторов риска выделены: угроза формирования хронической легочной или ЛОР-патологии, кожных заболеваний, предрасположенность к аллергии, минимальные неврологические отклонения, статус "часто болеющего" или "социально трудного ребенка", неблагоприятное провоцирующее влияние на здоровье окружающей среды или экологии жилища и т. д.

Следует подчеркнуть, что все заключения компьютера носят лишь рекомендательный характер, адресованы врачу и призваны обратить внимание на те или иные симптомы, которые могут не результативаться постановкой диагноза, но учет которых целесообразен для формирования индивидуального плана наблюдения ребенка в соответствии с принадлежно-

стью к той или иной группой риска. Врач вправе принять эти рекомендации или, уточнив у пациента характер жалоб, отменить их. В ряде случаев сведения, полученные от респондента с помощью компьютера, могут быть уже известны врачу.

Исследования проводились в детской поликлинике Благовещенска (гл. врач — *А.И.Самсонов*). Для заполнения электронной анкеты в кабинет доврачебного приема, где работал оператор, приглашались пациенты, которые самостоятельно приняли решение в этот день посетить поликлинику (по любой причине). Только в таком случае собираемые данные приобретают репрезентативный характер. Начиная с некоторого количества опрошенных, доли тех или иных ответов, накапливаемых в базе данных системы "ЭДИФАР", практически перестают меняться, и распространенность тех или иных признаков в популяции становится известной задолго до "полного перебора" всех ее членов [9].

Компьютерное анкетирование прошли 941 родитель детей, посетивших поликлинику по различным причинам. Большую часть опрошенных составили матери — 786 (83,53 %). Среди детей были 464 (49,31 %) мальчика и 477 (50,69 %) девочек. Возраст детей — от 1 мес. до 7 лет.

В табл. 1 представлен список сообщений системы "ЭДИФАР", которые внесены в карту результатов

собеседования и размеры групп риска после проведенного собеседования.

Как известно, состояние здоровья матери, течение беременности играют исключительно важную роль в формировании здоровья ребенка. Этим вопросам в электронной анкете уделено большое внимание. Несмотря на то, что неблагоприятное течение беременности отметили только 10 % женщин, наличие токсикоза зарегистрировано у 48,3 % (454), угроза выкидыша — у 37,9 % (357), наличие белка в моче и повышение артериального давления — у 35,5 % (334) опрошенных. Острые респираторные заболевания во время беременности перенесли 91,9 % (340) женщин. Из них 22,7 % лечились антибиотиками.

На вопрос, была ли стимуляция в родах, утвердительно ответили 53,7 % опрошенных. Оперативное родоразрешение отмечено в 17,1 % случаев. Доношенными родились 89,6 % детей.

На искусственном вскармливании с рождения находились 9,8 % детей, на грудном вскармливании более 1 года — 18,6 % (175) опрошенных. Профессионально вредные условия труда матери до беременности отметили 8,3 % женщин, во время беременности — 12,2 %.

При анализе результатов ответов на вопросы, относящиеся к аллергологическому, респираторному анамнезам, условиям проживания были получены

Таблица 1

Список сообщений системы "ЭДИФАР", внесенных в карту результатов собеседования

Сообщения системы "ЭДИФАР"	Количество ответов	% от прошедших собеседование
Заключения:		
Не исключено неблагоприятное воздействие факторов внешней среды	532	56,5
Повышенная аллергенность домашней обстановки	503	53,5
Социально неблагоприятные условия	206	21,9
Отягощенный перинатальный анамнез	717	76,2
Предрасположенность к аллергии	368	39,1
Минимальная мозговая дисфункция	139	14,8
Рекомендации:		
Часто болеющий ребенок. Следует обратиться к доктору за дополнительной консультацией	53	5,6
Необходимо исключить респираторный аллергоз	153	16,3
Решить врачу вопрос о целесообразности консультации дерматолога	13	1,4
Решить врачу вопрос о реакции Манту и целесообразности консультации фтизиатра	1	0,1
Решить врачу вопрос о целесообразности консультации окулиста	4	0,4
Решить врачу вопрос о целесообразности консультации ЛОР-специалиста	38	4,0
Решить врачу вопрос о целесообразности консультации невропатолога	108	11,5
Исключить формирование бронхиальной астмы	34	3,6
Имеются проблемы со здоровьем, о которых не спросили	114	12,1

следующие данные. Кожные проявления аллергического диатеза выявлены у 403 детей (42,8 %). Большинство из них (63,8 %) — в возрасте до 1 года. У 10,9 % детей отмечены постоянные кожные аллергические реакции. Обращает на себя внимание значительное число острых аллергических реакций, которые были зарегистрированы у 327 детей (34,8 %). При этом лекарственная аллергия выявлена у 143 (15,2 %) опрошенных. Затрудненное хрипящее, свистящее дыхание, свисты в грудной клетке когда-либо отмечали 203 пациента (21,8 %). За последние 12 мес. приступы затрудненного свистящего дыхания возникали у 89 пациентов. Явления крупа в анамнезе отметили 61 (7,1 %), бронхообструктивного синдрома — 25 человек (2,9 %). Диагноз бронхиальной астмы, со слов родителей, устанавливался когда-либо у 10 детей (0,5 %). 286 пациентов (30,4 % от числа опрошенных), по мнению родителей, часто болели ОРВИ. У 51 ребенка заболевания регистрировались ежемесячно.

Характеризуя жилищные условия, 45,7 % опрошенных оценили воздух в микрорайоне, где они проживают, как запыленный; 54,4 % родителей жаловались на близость автодорог. Следует обратить внимание, что у половины детей в домашних условиях содержались животные (кошки, собаки, птички, рыбки и т. д.).

В процессе проводимого тестирования компьютер формировал группы риска детей по отдельным патологиям. В зависимости от группы риска пациенты приглашались на прием, в удобное для них время, к участковому педиатру или специалисту. Самой многочисленной оказалась группа детей, предрасположенных к аллергии — 368 человек. Среди них были 26 детей (7,1 %) 1-го года жизни, от 1 до 3 лет — 52 (14,1 %), от 3 до 7 лет — 290 (78,9 %). На прием пришли 248 человек (67,4 %). Среди них на момент осмотра 84 ребенка (33,9 %) оказались практически здоровыми. Кожные проявления аллергического диатеза отмечались у них только в возрасте до 1 года. У остальных 164 детей (66,1 %) в процессе обследования обнаружена та или иная аллергическая патология, различные заболевания органов дыхания, частые ОРВИ.

В группе детей, получивших рекомендации "исключить респираторный аллергоз", было 153 ребенка. По возрасту дети были распределены так: до 1 года — 12 человек (7,8 %), от 1 до 3 лет — 47 (30,7 %), от 4 до 7 лет — 94 (61,4 %). На прием явились 121 человек (79,1 %). На момент осмотра практически здоровыми оказались 31 ребенок (20,3 %). Патологические изменения обнаружены у 90 детей (74,4 %).

Для исключения бронхиальной астмы компьютер отобрал 34 пациента. В этой группе, как и в предыдущих, большинство детей были в возрасте от 4 до 7 лет — 25 человек (73,5 %). В возрасте до 1 года — 2 ребенка (5,9 %), от 1 до 3 лет — 7 детей (20,6 %). Из 34 детей от приема отказались 3, счи-

тая себя здоровыми. У 4 человек (13,9 %) не было обнаружено патологических изменений, а 27 детям постановлены те или иные диагнозы.

Группа "часто болеющих детей" состояла из 53 человек: от 1 до 3 лет — 15 (28,3 %), от 4 до 7 лет — 38 (71,7 %). На прием пришли 46 человек (86,8 %): 8 детей (17,4 %) на момент осмотра были практически здоровы, у 38 (82,6 %) обнаружены те или иные заболевания.

Необходимо отметить, что часть детей одновременно попала в несколько групп риска. Так, 27 человек оказались "предрасположенными к аллергии", "угрожаемыми по респираторному аллергозу" и "часто болеющими"; 121 ребенок — в группах "предрасположенность к аллергии" и требующие "исключения респираторного аллергоза"; 38 детей одновременно были предрасположенными к аллергии и часто болеющими. В общей сложности отобраны 417 человек, которые были приглашены на прием. По возрасту дети распределялись следующим образом: до 1 года — 27 детей (6,5 %), от 1 до 3 лет — 76 (18,2 %), от 4 до 7 лет — 314 (75,3 %). В первую очередь были осмотрены пациенты, которые оказались одновременно в нескольких группах риска. У 290 детей были проанализированы анамнестические данные, история развития, а также выполнено необходимое обследование (консультация аллерголога, кожное тестирование, определение уровня IgE, функциональные исследования). Это позволило выявить заболевания органов дыхания, атопический дерматит, оставить под наблюдением в группе "часто болеющих детей" — 203 пациента (см. рис.).

Хронические заболевания органов дыхания выявлены у 54 детей (26,6 %). Соотношение мальчиков и девочек среди них было одинаковым. Структура этой патологии представлена в табл. 2.

Аллергические поражения респираторной системы составляют преобладающее большинство — 92,6 %. Необходимо отметить, что с возрастом количество больных детей увеличивается. Так, если среди детей

Таблица 2

Структура заболеваний органов дыхания у обследованных детей в возрасте до 7 лет

Нозология	Количество детей	Количество детей с впервые установленным диагнозом	% в структуре
Бронхиальная астма	30	18	55,6
Аллергический бронхит	11	10	20,4
Рецидивирующий бронхит	3	2	5,5
Хронический бронхит	1	1	1,8
Аллергический ринит	9	8	16,7
Итого	54	39	100,0

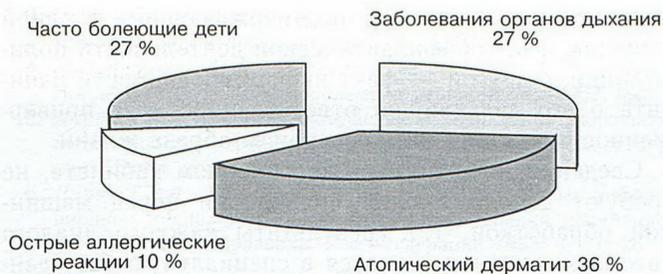


Рис. Структура выявленной патологии у обследованных детей

до 3 лет зарегистрированы 12 случаев заболевания (22,2%), то в возрасте от 4 до 7 лет — уже 42 (77,8%). При этом следует подчеркнуть, что у 39 детей (72,2%), ранее наблюдавшихся как часто болеющие дети или угрожаемые по формированию респираторного аллергоза, диагноз был установлен впервые. До проведения компьютерного тестирования под наблюдением детской поликлиники находились 12 пациентов с бронхиальной астмой (среднетяжелой и тяжелой степени). У 14 детей, выявленных впервые с помощью системы "ЭДИФАР", преобладала легкая форма либо кашлевой вариант бронхиальной астмы. Верификация диагноза позволила пересмотреть адекватность терапии, способствовала своевременному назначению противовоспалительных (противоаллергических) препаратов.

Атопический дерматит выявлен у 74 детей (36,5%), имевших ту или иную патологию. Половину пациентов с дерматитом составили дети в возрасте от 4 до 7 лет — 51,4%; от 1 до 3 лет — 39,2% и до 1 года — 12,2%. Среди них мальчиков и девочек было одинаковое количество. У 43 детей (58,1%) диагноз был установлен ранее, но регулярно наблюдались лишь 14 человек. Остальные дети аллерголога не посещали, хотя и нуждались в его консультации и проведении соответствующей тера-

пии, а не только в периодическом лечении антигистаминными препаратами. У 18 человек из группы детей с атопическим дерматитом отмечалась стойкая ремиссия в течение года. Основную часть из них составили пациенты в возрасте от 4 до 7 лет (61,1%). Диагноз атопический дерматит впервые был поставлен 13 пациентам (23,2%): в возрасте до 1 года — 1, от 1 до 3 лет — 8, от 4 до 7 лет — 4 ребенка. У большинства детей (89,2%) проявления атопического дерматита носили ограниченный характер, у 10,7% — распространенный.

У 21 ребенка (из 203 детей — 10,3%), обследованного после компьютерного тестирования, отмечались только острые аллергические реакции в виде кожных сыпей. Эти реакции возникали при употреблении различных пищевых продуктов, укусах насекомых и на лекарственные средства, в основном антибиотики.

Кроме перечисленной патологии 54 ребенка (26,6%) были отнесены в группу часто болеющих: в возрасте до 1 года — 2 (3,7%), от 1 до 3 лет — 19 (35,2%), от 4 до 7 лет — 33 ребенка (61,1%). Мальчики составили 55,6%, девочки — 44,4%. В эту группу вошли дети, у которых ОРВИ возникали более 4 раз в год. Необходимо отметить, что у 19 пациентов (35,2%) имел место атопический дерматит или наблюдались частые острые аллергические реакции, поэтому в комплекс их лечения были включены противоаллергические препараты длительного действия. У 9 детей (16,7%) на основании клинико-лабораторного обследования диагностирован иммунодефицит — переменная гипогаммаглобулинемия. У 16 пациентов (29,6%) были выявлены очаги хронической инфекции (хронический тонзиллит, гайморит, аденоиды).

Поскольку в настоящем исследовании проведен по существу скрининг детского населения от 1 мес. до 7 лет, стало возможным рассчитать распространенность изучаемой патологии в данной возрастной группе (табл. 3).

Полученные результаты сравнили с данными 2-й поликлиники, где компьютерный скрининг по системе "ЭДИФАР" не проводился. Оказалось, что распространенность аллергических поражений органов дыхания и кожи у детей в возрасте до 7 лет в 17,8 раза выше на территории той поликлиники, в которой использовалась данная система. При этом показатель распространенности бронхиальной астмы был выше в 22 раза. Следует также отметить, что у детей 2-й поликлиники такие диагнозы, как рецидивирующий, хронический и аллергический бронхиты не регистрировались вовсе.

Использование компьютерной системы "ЭДИФАР" позволило не только выявить больных и группы риска, но и оценить частоту воздействия неблагоприятных факторов, в частности экологических и социальных, на территории обслуживания поликлиники. По сути, "ЭДИФАР" явилась высокоэффективной системой автоматизированного сбора анамнеза,

Таблица 3

Распространенность выявленной патологии у детей в возрасте от 1 мес. до 7 лет (на 1 000 детей)

Патология	Распространенность	В т. ч. впервые выявленная заболеваемость
Рецидивирующие и хронические заболевания органов дыхания	57,4	41,5
Аллергические заболевания органов дыхания,	53,1	38,3
в т. ч. бронхиальная астма	31,9	19,1
Атопический дерматит	59,5	18,8
Часто болеющие дети	57,4	20,2

используемой в режиме скрининга, позволяющей оперативно формировать группы повышенного риска заболеваний, на ранних стадиях выявлять детей с хронической патологией. Это может способствовать раннему началу лечебных и профилактических мероприятий, а следовательно, существенно улучшить прогноз. Группы риска — это тот контингент, который требует внимания и в первую очередь углубленного обследования специалистами. Используя программу, специалист получает возможность качественной работы с детьми из уже отобранной группы высокого риска.

В нашем исследовании заболевания органов дыхания, аллергическая патология были выявлены у 71,4 % детей. Следует отметить, что у 35,5 % больных диагноз был установлен впервые. Программа "ЭДИФАР", не создавая врачу никаких затруднений, позволяет каждый раз экономить до 15–20 мин времени, отпущенного на детальный расспрос матери (или других родственников) в отношении наиболее обычных жалоб, что существенно оптимизирует медицинский труд, повышает его производительность и качество. С другой стороны, эта система позволяет обратить внимание на наличие каких-либо жалоб, которые на момент визита не носят доминирующего характера, но учет которых может иметь важное значение для профилактики патологии в будущем. Как следует из табл. 1, помимо групп риска возникновения заболеваний органов дыхания и аллергической патологии, компьютер позволяет отобрать детей, нуждающихся в консультации других специалистов. Так, из группы детей, прошедших осмотр и обследование, 70 человек нуждались в консультации невропатолога, 24 — ЛОР-врача, 11 — дерматолога, 4 — окулиста и 1 — фтизиатра. Система "ЭДИФАР" сориентировала врача и пациента в отношении возможной сопутствующей патологии.

Система самостоятельного заполнения электронной анкеты доступна родителям разного уровня образования и социального положения. Одним из положительных качеств этой системы является то, что она заставляет родителей осмысленно отнестись к жалобам на здоровье собственного ребенка, обратить внимание на образ жизни семьи и устранимые неблагоприятные воздействия. Это не только имеет важное образовательное значение, но и улучшает комплаенс с врачом. Тем самым, система выполняет санитарно-просветительские функции, способствует формированию здорового образа жизни, заставляет пациентов осознать свою (а не только медицинских работников) ответственность за здоровье ребенка, подготавливает к предстоящему визиту к врачу, т. к. обо всех "непонятных" вопросах компьютера мать может получить разъяснение среднего медицинского работника, сопровождающего собеседование и технически обеспечивающего компьютерный диалог.

Карта результатов собеседования, полученная в доврачебном кабинете, обсуждается врачом с пациентом, а затем вклеивается в амбулаторную карту

больного как документ, подтверждающий, с одной стороны, факт профилактической деятельности поликлиники, с другой — факт информированности пациента о его дальнейшей ответственности за приверженность тем или иным сторонам образа жизни.

Сведения, собранные в доврачебном кабинете, не требуют дополнительной подготовки перед машинной обработкой, т. к. результаты каждого диалога автоматически помещаются в специальную базу данных. При четко организованной работе поликлиники дети могут быть направлены на прием к специалистам уже в день анкетирования.

Компьютерная технология "ЭДИФАР", являясь комплексом технических, методологических и организационных мероприятий по быстрому обнаружению и мониторингу положительных или отрицательных изменений в состоянии здоровья населения, может быть использована для адекватного управления и планирования финансирования органов здравоохранения.

Таким образом, в настоящей работе представлена система выявления наиболее часто встречающейся патологии детского возраста. Проведение скрининга с помощью компьютерной технологии "ЭДИФАР" позволяет в короткие сроки получить наглядное представление о здоровье детского населения на территории первичного звена здравоохранения. Результаты исследования характеризуют истинную распространенность заболеваний органов дыхания у детей до 7 лет, свидетельствуя о существенном превышении показателей заболеваемости по сравнению с данными официальной статистики. К неоспоримым преимуществам компьютерной системы "ЭДИФАР" следует отнести возможность осуществления ранней диагностики заболеваний, выявления сопутствующей патологии, планомерного проведения диспансеризации. В свою очередь, своевременная адекватная терапия может улучшить прогноз у детей с заболеваниями органов дыхания. Помимо клинических аспектов использования данной технологии, необходимо отметить важность ее в медико-организационном и социальном плане. Информация, полученная с помощью компьютерной системы, не только необходима для оказания адресной помощи детям, но и является полезной в условиях страховой медицины, при рыночных принципах расходования средств на охрану здоровья населения. Использование этой технологии оптимизирует труд врача-педиатра, а также других специалистов. Кроме того, следует отметить такие важные функции программы, как образовательная и санитарно-просветительская.

ЛИТЕРАТУРА

1. Norell S.E. Workbook of epidemiology. New York; Oxford; 1995.
2. Мизерницкий Ю.Л., Каганов С.Ю., Царегородцев А.Д., Корсунский А.А. Детский научно-практический пульмонологический центр Министерства здравоохранения Российской Федерации: состояние и ближайшие перспективы. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2002; 5: 59-62.

3. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". М.; 1997.
4. Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д. (ред.) Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М.; 2002; вып. 2.
5. Дартау Л.А. Теоретические аспекты управления здоровьем и возможности его реализации в условиях Российской Федерации. Пробл. управления 2003; 2: 43–52.
6. Дартау Л.А., Ефремов Л.И. Использование новых информационных технологий для мониторинга и оценки популяционного здоровья. Здоровоохр. Рос. Федерации 1995; 4: 21–26.
7. Дартау Л.А., Захаров В.Н. Медико-социальные аспекты мониторинга здоровья населения. Пробл. соц. гиг., здравоохр. и истории мед. 1999; 3: 10–14.
8. Захаров В.Н., Дартау Л.А., Ефремов Л.И. Новые информационные технологии — методологическая основа исследования здоровья населения. Вестн. РАН 1995; 65 (1): 17–23.
9. Руководство по применению компьютерной технологии "ЭДИФАР" для собеседования с населением в учреждениях первичной медицинской помощи (поликлиниках). М.: 24 Принтсервис; 2002.

Поступила 23.10.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.25–003.215--085.355

Е.А.Цеймах, В.К.Седов, Т.А.Толстикина, С.С.Носов

ПРИМЕНЕНИЕ СТРЕПТОКИНАЗЫ ПРИ СВЕРНУВШЕМСЯ ГЕМОТОРАКСЕ

Кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии Алтайского государственного медицинского университета; городские больницы №№ 1, 5, г. Барнаул

APPLICATION OF STREPTOKINASE IN CLOTTING HAEMOTHORAX

Ye.A.Tseimakh, V.K.Sedov, T.A.Tolstikhina, S.S.Nosov

Summary

Pleural effusion in patients with clotting haemothorax is characterized by high coagulant potential and low fibrinolytic activity. Streptokinase is an effective drug for pharmacological lung decortication in patients with high pleural concentration of plasminogen.

Intrapleural administration of streptokinase-activated fresh frozen plasma increased efficacy of conservative therapy and provided better outcome in clotting haemothorax.

Резюме

У больных свернувшимся гемотораксом (СГ) в плевральном экссудате при сохраненном коагуляционном потенциале значительно угнетен фибринолиз, что способствует фибринообразованию в плевральной полости. Внутривлепральное введение препаратов стрептокиназы является эффективным способом медикаментозной декорткации легкого у больных свернувшимся гемотораксом с высоким содержанием плазминогена в плевральной полости. Внутривлепральное применение свежемороженой плазмы, активированной препаратами стрептокиназы, позволяет значительно повысить эффективность консервативной терапии у больных СГ и улучшить исходы заболевания.

Большинство заболеваний, при которых происходит вовлечение в патологический процесс плевральных листков, сопровождается скоплением белково-содержащей жидкости в плевральной полости с выпадением фибрина и его организацией [1]. Наиболее часто это встречается при свернувшемся гемотораксе (СГ) и эмпиеме плевры [2]. Исследованиями некоторых авторов, изучавших коагулологические и фибринолитические свойства плеврального экссудата, показано, что плевральный экссудат при гемотораксе сохраняет активность некоторых факторов свертывания крови. Однако процесс отложения фибрина в плевральной полости до сих пор недостаточно изучен. Не существует единой точки зрения на санацию плевральной полости от организовавшегося

фибрина. Некоторые авторы предпочитают видеозендоскопические методы лечения [3, 4], другие — ферментативное очищение плевральной полости, особенно при наличии в ней спаечного процесса, с применением стрептокиназы [5, 6]. Стрептокиназа и ее препараты (Стрептодеказа, Стрептаза, Авелизин) обладают фибринолитической активностью, что связано с их способностью активировать плазминоген и превращать его в активный фермент плазмин, расщепляющий фибрин и фибриноген [7]. Однако многие авторы отмечают недостаточную клиническую эффективность при внутривлепральном введении стрептокиназы [5, 6, 8]. Целью настоящего исследования явилось повышение эффективности внутривлепального введения стрептокиназы у больных СГ

путем дифференцированной, лабораторно прогнозируемой коррекции коагулянтной и фибринолитической активности в плевральной полости.

Материалы и методы

Для суждения об эффективности применения активаторов фибринолиза проводились исследования разных звеньев системы гемокоагуляции и фибринолиза в плазме крови и в супернатанте плеврального экссудата (в дальнейшем для краткости слово "супернатант" будет опускаться) у больных СГ. Проводились следующие исследования: определение параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (количество тромбоцитов, спонтанная агрегация тромбоцитов, фактор Виллебранда), общих коагуляционных тестов (активированное частичное тромбопластиновое время — АЧТВ, протромбиновое время, аутокоагуляционный тест-АКТ), методов, характеризующих конечный этап свертывания (тромбиновое время, содержание фибриногена), степень тромбинемии (орто-фенантролиновый тест — ОФТ), активность физиологических антикоагулянтов и фибринолиза (АТ-III, XIIa — калликреинзависимый фибринолиз, эуглобулиновый лизис, индуцированный стрептокиназой, — ЭЛИС, содержание растворимых фибринмономерных комплексов — РФМК, продуктов деградации фибриногена — ПДФ — по тесту склеивания стафилококков). Все перечисленные методики подробно описаны в руководствах и справочных изданиях [9, 10].

Для контроля над проводимым лечением в супернатанте плеврального экссудата определяли следующие показатели: активность АТ-III, содержание тромбина и РФМК по показателям ОФТ, содержание РФМК и ранних продуктов деградации фибрина по показателям ТСС. Кроме этого в плазме крови и плевральном экссудате исследовали содержание молекул средней массы (МСМ) по методу А.Н.Ковалевского и О.Е.Нифантьева (1989) [11], активность плазминогена и α_2 -антиплазмина, используя тест-наборы фирмы "Berung", Германия (*Berichrom-Plasminogen, Syntetic Substrate Metod*).

Комплексное лечение СГ с применением препаратов стрептокиназы проведено у 116 больных в возрасте от 19 до 69 лет. Среди них были 99 мужчин и 17 женщин. У 22 больных гемоторакс развился после проникающих ранений грудной клетки, у 85 пациентов — после тупых травм груди. У 9 больных гемоторакс возник после оперативных вмешательств на органах грудной полости.

Контрольные данные были получены при обследовании 52 здоровых людей (34 мужчины и 18 женщин).

Доза авелизина составляла 250 000 ЕД, стрептазы — 750 000 ЕД, стрептодеказы — 1 500 000 ФЕ, стрептокиназы — 750 000 ЕД. Препараты разводили в 20 мл физиологического раствора и вводили в плевральную полость. Экспозиция в плевральной полости составляла 3–24 ч, после чего препарат вместе с

экссудатом удаляли, и плевральную полость промывали антисептическим раствором. Введение активаторов фибринолиза осуществляли ежедневно или через день, всего 1–7 раз.

Количество удаляемого экссудата из плевральной полости колебалось от 50 до 2 000 мл в сутки.

Результаты и обсуждение

У больных СГ по показателям общих коагуляционных тестов отмечена тенденция к гипокоагуляции (табл. 1). Так, показатели АКТ и протромбинового времени превышали контрольные данные на 4,9 с ($p < 0,002$) и на 2,7 с ($p < 0,002$) соответственно. В целом у больных со свернувшимся гемотораксом преобладали разнонаправленные сдвиги общих коагуляционных тестов, что, как известно, характерно для ДВС-синдрома: почти у половины пациентов — неоднородные нарушения в разных тестах, более чем у 1/5 — гиперкоагуляция и почти у 1/3 пациентов — гипокоагуляция.

У больных СГ по показателям ОФТ отмечен повышенный уровень тромбинемии, в 4,1 раза превышающий контрольные данные ($p < 0,001$).

При исследовании фибринолитической системы плазмы крови отмечена депрессия фибринолиза, превышающая, по данным XIIa-3Ф и ЭЛИС, контрольные данные в 5,7 ($p < 0,001$) и 1,3 ($p < 0,002$) раза соответственно. Уровень ПДФ/РФМК по ТСС в плазме крови больных был выше контрольных данных в 6,6 раза ($p < 0,05$), а уровень МСМ в сыворотке крови у больных — в 10 раз больше аналогичного показателя в контрольной группе ($p < 0,001$).

В плевральном экссудате содержание АТ-III у пациентов с СГ было в 1,5 ниже аналогичного показателя в плазме тех же больных ($p < 0,01$). Концентрация в плевральном экссудате РФМК, по данным ОФТ, была в 4,2 раза ($p < 0,04$) выше содержания их в плазме крови лиц контрольной группы и не отличалась от аналогичного показателя тех же больных. Содержание ПДФ/РФМК, по данным ТСС, и уровень МСМ в плевральном экссудате не отличались от аналогичных показателей в плазме и сыворотке крови тех же больных. В плевральном экссудате отмечена очень низкая активность плазминогена — $7,8 \pm 2,77$ %, что в 6 раз ниже аналогичного показателя в плазме крови у больных.

Таким образом, у больных СГ в плазме крови выявлены лабораторные признаки ДВС-синдрома: разнонаправленные сдвиги общих коагуляционных тестов, высокий уровень тромбинемии, депрессия фибринолитической системы. В плевральном экссудате отмечено значительное угнетение фибринолиза с очень низкой активностью плазминогена.

Показатели системы гемокоагуляции и фибринолиза до и после внутривидеоплеврального введения препаратов стрептокиназы представлены в табл. 1. Из таблицы видно, что через 3 ч и через сутки после введения в плевральную полость стрептокиназы в

плазме крови и плевральном экссудате не наблюдались изменений показателей свертывающей и фибринолитической систем, по сравнению с исходными величинами до введения препарата. Кроме того, активность пламиногена в плевральном экссудате оставалась низкой как через 3 ч, так и через сутки после введения активаторов фибринолиза.

Учитывая отсутствие положительной клинико-рентгенологической динамики, а так же практически полное отсутствие изменений в свертывающей и фибринолитической системах после введения препаратов стрептокиназы как в периферической крови, так и в плевральной полости и крайне низкое содержание пламиногена в плевральном экссудате у боль-

ных СГ, было решено для повышения эффективности действия стрептокиназы вводить дополнительно локально одноклассную свежемороженную плазму как источник пламиногена. Внутривлепральное введение свежемороженной плазмы (20 мл), активированной препаратами стрептокиназы, применялось 43 пациентам с СГ. Активация пламиногена донорской плазмы стрептокиназой приводит к выраженному возрастанию активности пламина, который, обладая тромболитической и фибринолитической активностью, растворяет сгусток крови в плевральной полости. Эффективность внутривлепального введения свежемороженной плазмы со стрептокиназой контролировалась не только с помощью рент-

Таблица 1

Показатели гемостаза крови и плеврального экссудата у больных свернувшимся гемотораксом при внутривлепральном введении препаратов стрептокиназы

Показатель	Контрольная группа		До введения				Через 3 ч после введения				Через сутки после введения			
			кровь		экссудат		кровь		экссудат		кровь		экссудат	
	M	± m	M	± m	M	± m	M	± m	M	± m	M	± m	M	± m
АЧТВ, с	45,7	0,8	52,1	5,83			49,9	3,91			53,4	50,3		
			$p > 0,25$				$p > 0,5$				$p > 0,1$			
АКТ на 10 мин, с	10,0	1,2	14,9	1,23			13,2	1,01			13,9	1,40		
			$p < 0,002$				$p < 0,01$				$p < 0,02$			
ПВ, с	17,4	0,2	20,1	0,67			19,2	0,90			20,5	0,84		
			$p < 0,002$				$p > 0,05$				$p < 0,01$			
ТВ, с	15,5	0,2	17,9	0,79			16,9	0,56			15,6	1,40		
			$p < 0,01$				$p < 0,05$				$p > 0,5$			
Фибриноген, г / л	3,4	0,2	3,5	0,41			3,6	0,56			3,6	0,62		
			$p > 0,5$				$p > 0,5$				$p > 0,5$			
АТ-III, %	100,0	2,5	89,5	5,14	59,3	6,82	91,6	6,06	59,9	6,16	93,3	6,17	60,4	6,16
			$p > 0,05$				$p > 0,1$				$p > 0,5$			
ОФТ, г / л x 10 ⁻²	3,4	0,02	13,7	1,49	14,2	1,28	16,4	1,74	14,9	1,81	14,6	2,23	14,4	2,05
			$p < 0,001$				$p < 0,001$				$p < 0,001$			
ЭЛИС, с	91,0	2,1	119,6	9,78			134,2	12,35			138,1	14,68		
			$p < 0,02$				$p < 0,01$				$p < 0,01$			
XIIa-3Ф, мин	7,3	0,6	41,5	4,59			61,1	10,76			68,0	11,88		
			$p < 0,001$				$p < 0,001$				$p < 0,001$			
ПДФ, мкг / мл	6,0	0,2	39,3	14,14	37,3	11,97	52,9	14,14	59,6	11,40	45,0	14,88	51,8	14,14
			$p < 0,05$				$p < 0,01$				$p < 0,02$			
Пламиноген, %	51,0	1,6	46,5	3,85	7,8	2,77	48,3	5,99	6,91	1,60	50,8	2,72	5,2	0,81
			$p > 0,25$				$p > 0,5$				$p > 0,5$			
МСМ, усл. ед.	0,014	0,002	0,14	0,043	0,22	0,028	0,15	0,023	0,26	0,082	0,18	0,020	0,33	0,083
			$p < 0,001$				$p < 0,001$				$p < 0,001$			

Примечание: здесь и в табл. 2 p — достоверность различия показателей в контрольной группе и у больных.

генологических методов исследования органов грудной клетки и сканирования легких, но и с учетом показателей свертывающей и фибринолитической системы плазмы крови и супернатанта плеврального экссудата.

Данные о состоянии коагулянтной и фибринолитической активности до введения стрептокиназы с плазмой — донатором плазминогена — до и после введения представлены в табл. 2. Как видно из таблицы, через 3 ч после внутривлепвального введения свежемороженой плазмы со стрептокиназой в плазме крови наблюдалось повышение содержания РФМК, по данным ОФТ, в 1,4 раза ($p < 0,05$) и уве-

личение концентрации ПДФ в 7,3 раза ($p < 0,001$). Уровень МСМ в сыворотке крови возрастал в 1,6 раза ($p < 0,001$), а плазминогена — незначительно снижался — в среднем на 9,7 % ($p < 0,05$). Через сутки после внутривлепвального введения лечебной смеси сохранялось повышение концентрации РФМК, по данным ОФТ, и ПДФ, по ТСС, в 1,4 ($p < 0,05$) и 6,1 раза ($p < 0,01$) соответственно, а так же уровня МСМ — в 1,7 раза ($p < 0,01$).

В плевральном экссудате через 3 ч после введения плазмы, активированной стрептокиназой, отмечено значительное возрастание концентрации РФМК, по данным ОФТ — в 1,6 раза ($p < 0,001$), и ПДФ, по

Таблица 1

Показатели гемостаза крови и плеврального экссудата у больных свернувшимся гемотораксом при внутривлепвальном применении свежемороженой плазмы и препаратов стрептокиназы

Показатель	До введения				Через 3 ч после введения				Через сутки после введения			
	кровь		экссудат		кровь		экссудат		кровь		экссудат	
	<i>M</i>	$\pm m$	<i>M</i>	$\pm m$	<i>M</i>	$\pm m$	<i>M</i>	$\pm m$	<i>M</i>	$\pm m$	<i>M</i>	$\pm m$
АЧТВ, с	52,1	4,47			51,0	4,89			51,9	5,31		
	$p > 0,1$				$p > 0,25$				$p > 0,25$			
АКТ на 10 мин, с	13,6	1,26			14,6	1,26			14,7	1,26		
	$p < 0,02$				$p < 0,01$				$p < 0,002$			
ПВ, с	19,3	1,12			18,8	0,99			18,6	1,12		
	$p < 0,1$				$p > 0,1$				$p < 0,25$			
ТВ, с	17,6	0,98			17,4	1,40			16,9	0,98		
	$p < 0,05$				$p < 0,1$				$p > 0,1$			
Фибриноген, г / л	4,1	0,56			4,3	0,63			4,3	0,63		
	$p > 0,1$				$p > 0,1$				$p > 0,1$			
АТ-III, %	90,7	8,39	62,8	4,34	89,9	5,59	62,5	5,12	93,3	6,99	65,7	5,33
	$p > 0,25$				$p > 0,1$				$p > 0,5$			
ОФТ, г / л $\times 10^{-2}$	13,5	1,38	14,5	1,24	18,8	1,71*	22,5	1,14**	18,6	1,90*	20,6	1,33**
	$p < 0,001$				$p < 0,001$				$p < 0,001$			
ЭЛИС, с	140,7	15,37			140,1	15,37			134,3	15,37		
	$p < 0,01$				$p < 0,01$				$p < 0,02$			
XIIa-3Ф, мин	65,3	16,35			77,7	13,28			75,7	9,54		
	$p < 0,01$				$p < 0,001$				$p < 0,001$			
ПДФ, мкг / мл	62,9	23,56	38,0	11,97	456,7	94,26***	928,0	386,15*	384,0	101,6**	424,7	91,22***
	$p < 0,05$				$p < 0,01$				$p < 0,02$			
Плазминоген, %	50,6	2,36	4,9	0,75	40,9	3,31*	24,8	2,53***	44,7	7,64	6,8	1,28
	$p > 0,05$				$p > 0,02$				$p > 0,25$			
МСМ, усл. ед.	0,19	0,020	0,19	0,081	0,30	0,015***	0,41	0,11*	0,33	0,035**	0,75	0,24*
	$p < 0,001$				$p < 0,001$				$p < 0,001$			

Примечание: достоверность различий показателей между соответствующими средами, по сравнению с исходными данными до введения стрептокиназы: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

ТСС — в 24,4 раза ($p < 0,05$). Содержание МСМ повысилось в 2,2 раза, что свидетельствует о высоком уровне протеолиза в плевральном экссудате. Кроме того, в плевральном экссудате наблюдалась высокая активность плазминогена, составляющая в среднем 24,8 %, в то время как исходный уровень в большинстве случаев колебался от 3 до 7 %.

Через сутки после введения в плевральном экссудате сохранялись повышенный уровень РФМК и ПДФ. Кроме того, через сутки после введения плазмы, активированной стрептокиназой, в плевральной полости наблюдалось значительное накопление продуктов протеолиза — уровень МСМ повысился в 3,9 раза, по сравнению с исходным ($p < 0,05$).

Таким образом, в результате проведенного исследования показателей свертывающей и фибринолитической систем крови и плеврального экссудата у больных СГ позволило обосновать целесообразность прогнозирования внутриплеврального введения препаратов стрептокиназы и комплекса свежемороженой донорской плазмы с препаратами стрептокиназы.

При сравнении исходов лечения в 1-й группе (с внутриплевральным введением препаратов стрептокиназы, 73 больных) выздоровление наблюдалось у 11 (15,1 %) пациентов, клиническое выздоровление — у 30 (41,1 %), улучшение — у 7 (9,6 %), хронизация процесса — у 25 (34,2 %), причем 22 (30,1 %) из них в дальнейшем прооперированы. Во 2-й группе больных, которым внутриплеврально вводили свежемороженную плазму, активированную стрептокиназой (43 пациента), выписаны после выздоровления 11 (25,6 %) пациентов, клиническое выздоровление достигнуто у 28 (65,1 %), хронизация процесса произошла у 4 (9,3 %) больных, в дальнейшем 2 (4,7 %) из них были прооперированы. Количество оперированных больных в 1-й группе — в 6,4 раза больше ($p < 0,01$).

Кратность введения препаратов стрептокиназы и свежемороженой плазмы, активированной стрептокиназой, была следующей. В 1-й группе однократно препарат вводили 27 (37,0 %) больным, дважды — 18 (24,7 %), трижды — 12 (16,4 %), четырежды и более — 16 (21,9 %). Во 2-й группе однократного применения свежемороженой плазмы со стрептокиназой оказалось достаточно 31 (72,1 %) больному, двукратного — 6 (14,0 %), трехкратного — 1 (2,3 %).

Выводы

1. У больных СГ в плевральном экссудате при сохраненной коагулянтной активности обнаружена очень низкая активность плазминогена, что способствует фибринообразованию и формированию спаечного процесса в плевральной полости.
2. Внутриплевральное введение препаратов стрептокиназы является эффективным способом медикаментозной декорткации легкого у больных СГ с высоким содержанием плазминогена в плевральной полости.
3. Внутриплевральное применение свежемороженой плазмы, активированной препаратами стрептокиназы, позволяет значительно повысить эффективность консервативной терапии у больных СГ и улучшить исходы заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bignon J., Tee J. B.L. Pleural fibrogenesis. In: Chretien J., Bignon J., Hirsh A., eds. The pleura in health and disease. New York: Marcel Dekker; 1985. 417–443.
2. Лайт Р.У. Болезни плевры: Пер. с англ. М.; 1986.
3. Порханов В.А., Поляков И.С., Кононенко В.Б. и др. Видеоторакоскопия в лечении больных с травматическими повреждениями грудной клетки. Анналы хир. 2001; 2: 44–50.
4. Черкасов В.А., Касатов В.А., Трефилова Ю.В. Торакоскопия в диагностике малого гемоторакса и профилактике плевральных осложнений у пострадавших с проникающими ранениями и закрытой травмой груди. В кн.: Мининвазивная хирургия в клинике и эксперименте: Материалы Российской науч.-практ. конф. Пермь; 2003. 206–207.
5. Aye R.W., Froese D.R., Hill L.D. Use of purified streptokinase in empyema and hemothorax. Am. J. Surg. 1991; 161 (5): 560–562.
6. Bergh N.P., Ekroth R., Larsson L. et al. Intrapleural streptokinase in the treatment of hemothorax and empiema. Scand. J. Cardiovasc. Surg. 1977; 11: 265–268.
7. Воробьев А.И. (ред.) Руководство по гематологии. М.; 1985; т. 1.
8. Сергеев В.М. Патология и хирургия плевры. М.; 1967.
9. Баркаган З.С. Система гемостаза и методы ее исследования. В кн. Михайлов В.Г., Алексеева Т.А. (ред.) Клинико-лабораторные методы в гематологии. Ташкент; 1986. 70–134.
10. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др. Томск; 1980.
11. Ковалевский А.Н., Нифантьев О.Е. Замечания по скрининговому методу определения молекул средней массы. Лаб. дело 1989; 10: 35–39.

Поступила 02.10.03

С.Н.Козлов

**ПОЗИТИВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И ПРОБЛЕМЫ
В АМБУЛАТОРНОМ ЛЕЧЕНИИ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА:
РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии

POSITIVE TENDENCY AND PROBLEMS OF OUTPATIENT TREATMENT OF CHRONIC
BRONCHITIS EXACERBATION: RESULTS OF A PHARMACOECONOMIC TRIAL

S.N.Kozlov

Summary

A comparative analysis of medication in chronic bronchitis exacerbation was performed based on medical histories during 1998 to 2001. Positive shifts were found regarding to rarer administration of obsolete antimicrobials with insufficient activity against common pathogens and high toxicity and to rarer application of drugs with not proven clinical efficacy in this disease. Current problems were quite total antibacterial therapy, choice of antibiotics not considering sensitivity of the pathogen, underestimation of a role of bronchodilating therapy.

Резюме

Проведен сравнительный анализ фармакотерапии обострения хронического бронхита (ХБ) по данным амбулаторных карт за 1998 и 2001 гг. Выявленные позитивные сдвиги касаются уменьшения частоты применения устаревших антибактериальных препаратов, обладающих недостаточной активностью в отношении основных возбудителей и характеризующихся высокой токсичностью, а также сокращения использования лекарственных средств с недоказанной при данном заболевании клинической эффективностью. К числу сохраняющихся проблем следует отнести назначение антибактериальной терапии подавляющему большинству пациентов, выбор антибактериальных препаратов без учета антибиотико-резистентности, недооценка роли бронхолитиков в терапии обострения ХБ.

Хронический бронхит (ХБ) — широко распространенное заболевание, характеризующееся растущим уровнем заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Так, в большинстве развитых стран ХБ страдают от 3 до 17 % населения, в то время как распространенность ХБ в экономически менее благополучных странах варьируется от 13 до 27 % [2]. В США ХБ поражает каждого 5-го взрослого жителя, являясь 4-й по частоте причиной смертности взрослого населения [3].

Как правило, пациенты с ХБ попадают в поле зрения врачей в период обострения заболевания. Обострения ХБ вызывают или усугубляют бронхиальную обструкцию и ведут к нарастанию всех признаков болезни. Значительная часть пациентов с обострением хронического бронхита (ОХБ) получает лечение в амбулаторных условиях. От адекватности такого лечения во многом зависит замедление прогрессирования морфологических изменений в дыхательных путях (преимущественно необратимых), свойственных ХБ, и предупреждение осложнений, что, в свою очередь, благоприятно влияет на продолжительность и качество жизни пациентов [1, 4, 5]. В решении этих задач важное место принадлежит фармакотерапии.

Цель исследования — получение объективной информации о применении лекарственных средств (ЛС) при амбулаторном лечении пациентов с ОХБ в г. Смоленске и оценка изменений в тактике терапии за период с 1998 по 2001 гг.

Материалы и методы

Работа выполнялась на базе 4 городских поликлиник, в каждой из которых последовательно отбирались и анализировались амбулаторные карты пациентов старше 16 лет, обращавшихся в 1998 и 2001 гг. за медицинской помощью по поводу ОХБ.

На каждый случай ОХБ заполнялась индивидуальная регистрационная карта (ИРК), в которой указывались демографические данные пациента, особенности медицинского анамнеза, назначавшиеся ЛС, режим их применения, длительность и эффективность лечения. Данные обрабатывались с помощью компьютерной программы *Pharmacotheoretical Data Analysis* (С.Н.Козлов, Б.Б.Макушкин), разработанной на основе базы управления данными *Microsoft Access*. Для кодирования ЛС использовалась классификация АТС (*Anatomical Therapeutic*

Chemical), а диагнозов — МКБ-10. Статистический анализ выполнялся посредством компьютерной программы Excel для Windows 2000.

Результаты исследования

В анализ за 1998 г. было включено 100 случаев ОХБ у пациентов в возрасте от 21 до 70 лет (в среднем $49,0 \pm 10,0$), из них 51 % мужчин и 49 % женщин, а за 2001 г. — 146 случаев ОХБ у пациентов в возрасте от 18 до 90 лет (в среднем $56,1 \pm 16,5$), из них 43,1 % мужчин и 56,9 % женщин.

Исследование показало, что антибактериальные препараты (АБП) для системного применения были наиболее часто используемой группой ЛС как в 1998 г. (96 % пациентов), так и в 2001 г. (94,5 % пациентов) (рис. 1).

Из антибиотиков в 1998 г. чаще всего назначали Доксциклин — у 26,0 %, Гентамицин — у 25,0 %, Ампициллин — у 22,9 % и Ко-тримоксазол — у 20,8 % пациентов, а в 2001 г. — Доксциклин — у 34,0 %, Амоксициллин — у 30,4 % и Ципрофлоксацин — у 21,5 % пациентов (рис. 2).

Один АБП на курс лечения получали в 1998 г. 84,8 %, в 2001 г. — 76,7 % пациентов, остальные пациенты получали несколько антибактериальных препаратов. Внутрь АБП назначались в 1998 г. в 88 %, в 2001 г. — в 91,5 % случаев, парентерально — в 12 % и 6,7 % случаев соответственно. Средняя длительность курса антибактериальной терапии составила в 1998 г. $8,2 \pm 3,4$ дня, в 2001 г. — $7,7 \pm 3,5$ дня.

Отхаркивающие и муколитические препараты являлись 2-й по частоте назначения группой ЛС. Они применялись у 83,0 % пациентов в 1998 г. и у 78,1 % — в 2001 г. Следующее место по частоте применения занимали бронхолитики. Их назначали 50 % пациентов в 1998 г. и 45,2 % — в 2001 г. Структура применявшихся бронхолитиков в 1998 и 2001 гг. была сходной. Наиболее часто использова-

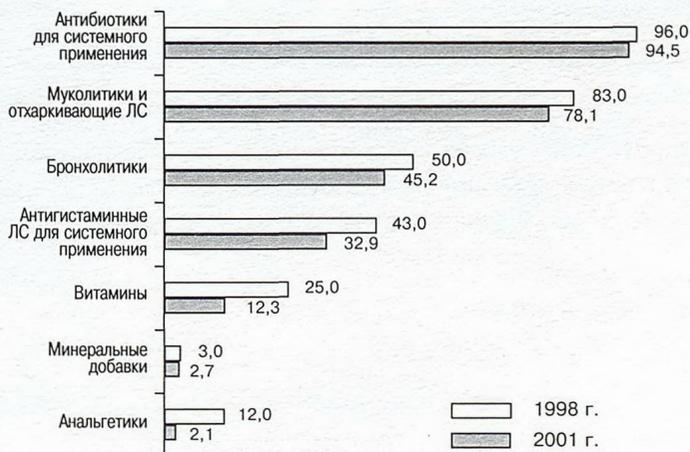


Рис. 1. Группы ЛС, наиболее часто применявшиеся у пациентов с обострением хронического бронхита, %

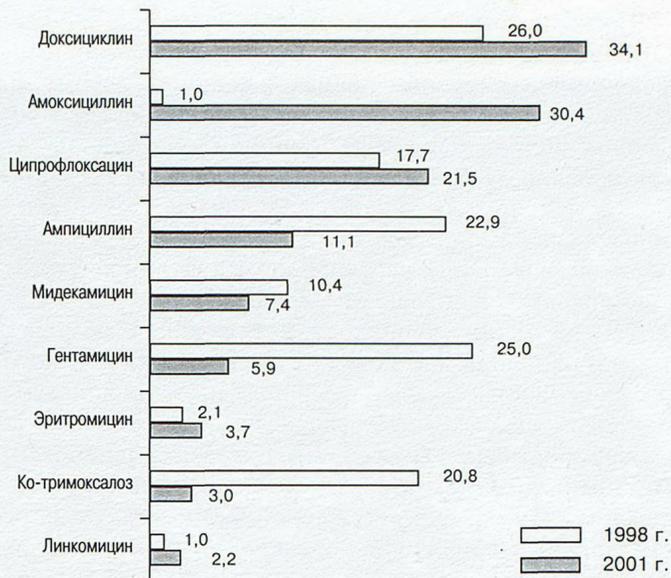


Рис. 2. Частота применения антибиотиков при обострении хронического бронхита, %

лись препараты теофиллина, причем в основном препарат короткого действия — Аминофиллин. Значительно реже применялись М-холинолитики (ипратропиум бромид) и β_2 -агонисты короткого действия (рис. 3). Среди ЛС других групп было выявлено достаточно частое назначение антигистаминных препаратов (в 1998 г. — у 43 %, в 2001 г. — у 32,9 % пациентов) и витаминов (25 % и 12,3 % случаев в 1998 и 2001 гг. соответственно).

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что антибактериальные препараты (АБП) остаются основным компонентом терапии ОХБ в поликлиниках Смоленска, хотя их значение при данной патологии неоднозначно.

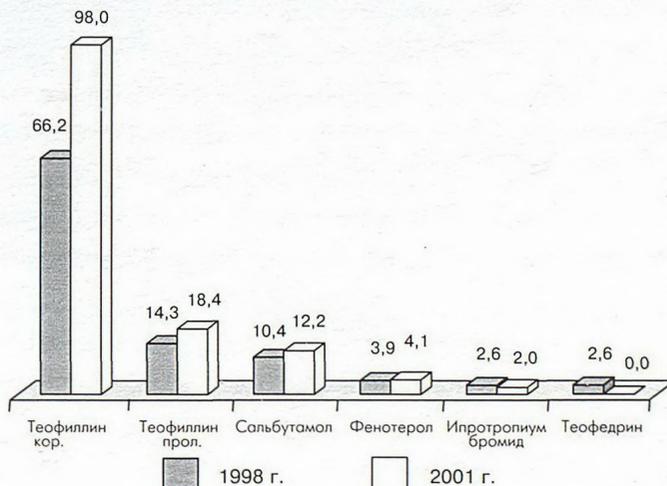


Рис. 3. Структура назначения бронхолитиков при обострении хронического бронхита, %

Так, известно, что значительное число случаев ОХБ имеют в своей основе неинфекционное или инфекционное вирусное происхождение и потому не должны лечиться антибиотиками. Бактериальная инфекция может являться причиной обострения ХБ как правило не более чем в 50 % случаев [6, 7]. Кроме того, в процесс воспаления вовлекается обычно только слизистая оболочка бронхиального дерева, и поэтому возможно наступление спонтанной ремиссии даже без этиотропной терапии [8].

Тем не менее опубликованные в 1995 г. результаты мета-анализа клинических исследований, в которых оценивалась эффективность применения АБП при ОХБ, показали небольшое, но статистически достоверное преимущество АБП перед плацебо [9]. *N.R.Anthonisen et al.* удалось продемонстрировать связь между степенью тяжести ОХБ и эффективностью антибактериальной терапии [8]. Исходя из результатов этого исследования, назначение АБП рекомендуется пациентам при наличии 2 или 3 классических "виннипегских" критериев ОХБ (усиление одышки, увеличение объема мокроты и ее гнойного компонента) [8].

Не менее важной задачей при лечении ОХБ является выбор адекватного препарата для антибактериальной терапии. Разделение пациентов на группы в зависимости от клинического варианта ОХБ позволяет ориентировочно предположить этиологическую роль различных микроорганизмов в развитии обострения, что, в свою очередь, может служить основанием для выбора АБП [10].

В 1-ю группу входят пациенты до 65 лет с простым (неосложненным) ХБ, имеющие показатель ОФВ₁ более 50 % от должных величин и менее 4 обострений в год, во время которых увеличивается объем отделяемой мокроты и она приобретает гнойный характер [10]. Учитывая, что основными этиологически значимыми микроорганизмами для пациентов этой группы являются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, препаратами выбора считаются аминопенициллины (амоксциллин). В качестве альтернативы можно рассматривать макролиды (азитромицин, кларитромицин) и тетрациклины (доксциклин), однако следует учитывать, что в последние годы существенно возросла частота выделения тетрациклинорезистентных штаммов *Streptococcus pneumoniae* [11]. При неэффективности терапии могут быть использованы ингибиторозащищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат) или респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) [10].

2-ю группу составляют пациенты с осложненным ХБ. Во время обострения они имеют более выраженные симптомы (усиление кашля, количества мокроты и гнойного характера мокроты), характеризуются более существенными функциональными нарушениями (ОФВ₁ менее 50 % от должных величин), возраст пациентов обычно более 65 лет, они имеют 4 и более обострений ХБ в год и часто сопутствующую

патологию. Обострение ХБ у пациентов этой группы, кроме указанных выше возбудителей, могут провоцировать *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*, причем часто встречается резистентность к β-лактамам. Для терапии ОХБ у этих пациентов рекомендованы ингибиторозащищенные пенициллины, респираторные фторхинолоны, цефалоспорины 2-го поколения (цефуроксим, цефуроксим-аксетил). При неэффективности могут использоваться цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон) [10].

3-я группа пациентов с хронической бронхиальной инфекцией характеризуется постоянной продукцией гнойной мокроты, значительным полиморбидным фоном, частыми тяжелыми обострениями, ОФВ₁ менее 50 %. Основными этиологически значимыми микроорганизмами являются те же, что и во 2-й группе, кроме того, возрастает роль синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*). Для лечения таких пациентов рекомендуется использовать антисинегнойные цефалоспорины 3–4-го поколений (цефтазидим, цефоперазон, цефепим) или фторхинолоны (ципрофлоксацин), либо карбапенемы (меропенем).

Результаты проведенного нами исследования показали, что в Смоленске наиболее "популярным" АБП при лечении ОХБ и в 1998, и в 2001 гг. оказался доксициклин (рис. 2). Как наиболее приемлемый из препаратов тетрациклинового ряда, доксициклин по-прежнему сохраняет клиническое значение при лечении неосложненного ОХБ, однако, как уже указывалось, резистентность к нему *Streptococcus pneumoniae* возрастает [11].

Из положительных сдвигов, произошедших за 3 года, следует отметить, что амоксициллин, обладающий существенными преимуществами перед ампициллином по биодоступности и профилю безопасности [12], стал назначаться в 2001 г. значительно чаще (30,4 %), чем в 1998 г. (2 %). Гентамицин, который характеризуется низкой активностью в отношении основных возбудителей ОХБ, плохо проникает в бронхиальный секрет, может вызывать серьезные нежелательные лекарственные реакции (НЛР), а также не имеет лекарственной формы для приема внутрь [13], что ограничивает его пригодность для применения в амбулаторной практике, стал использоваться гораздо реже (5,9 % в 2001 г., по сравнению с 25 % в 1998 г.). Кроме того, значительно сократилось применение ко-тримоксазола (3 % в 2001 г., по сравнению с 20,8 % в 1998 г.). Способность этого препарата вызывать развитие серьезных НЛР (особенно у пожилых пациентов), распространение резистентных к нему штаммов респираторных патогенов, а также появление более безопасных АБП с превосходящей эффективностью диктуют необходимость ограничения применения этого препарата для терапии ОХБ.

В то же время частота назначения ципрофлоксацина в 2001 г. несколько возросла (21,5 %, по сравнению с 17,7 % в 1998 г.). Учитывая частую встре-

чаемость в стационарах синегнойной флоры, широкую распространенность в популяции туберкулезной инфекции и достаточно высокую активность ципрофлоксацина в отношении соответствующих возбудителей, следует, по всей видимости, ограничить использование данного препарата при лечении неосложненного ОХБ в целях предупреждения антибиотикорезистентности.

Так как основу большинства клинических проявлений ХБ определяет обструкция дыхательных путей, бронхолитики традиционно рассматриваются в качестве базисных препаратов в лечении ОХБ. Их применение уменьшает выраженность клинических симптомов заболевания, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни пациентов [1, 5].

Наиболее эффективными бронходилататорами при ХБ являются М-холинолитики и селективные β_2 -агонисты, которые в зависимости от степени тяжести клинического течения ХБ используются в виде монотерапии или в комбинации. Если применение М-холинолитиков и β_2 -агонистов не позволяет контролировать симптомы ХБ, дополнительно могут назначаться метилксантины.

Как показывают результаты исследования, в поликлиниках Смоленска бронхолитики назначаются менее чем у половины пациентов с ОХБ, причем ведущими в структуре их назначения являются короткодействующие препараты теофиллина. Несмотря на достаточно выраженную бронходилатацию и ряд дополнительных благоприятных эффектов теофиллина (улучшение функции дыхательной мускулатуры, мукоцилиарного транспорта, стимуляцию дыхательного центра и т. д.), его применение в мире в последние годы существенно сократилось. Это связано с узким терапевтическим диапазоном, вариабельной фармакокинетикой, высокой вероятностью НЛР и лекарственных взаимодействий, свойственных теофиллину [14].

Несмотря на противоречивые данные об эффективности применения ЛС, влияющих на реологию бронхиального секрета при ХБ, врачи традиционно "доверяют" этим препаратам, широко назначая их пациентам, особенно в период обострения. Как показывает проведенное нами исследование, частота применения муколитиков и отхаркивающих ЛС при ОХБ составила в 1998 г. 83,0 %, а в 2001 г. — 78,1 %.

Данные обзора 22 плацебо-контролируемых клинических исследований эффективности пероральных муколитиков у пациентов с ХБ, назначавшихся в течение нескольких месяцев, свидетельствуют о том, что их применение способствует незначительному уменьшению частоты последующих обострений, сокращает сроки временной нетрудоспособности, связанной с ХБ и его обострениями, но не влияет на функцию внешнего дыхания [5]. Вероятно, подход к использованию этой группы ЛС у пациентов с ОХБ должен быть индивидуальным. Следует учитывать,

что заметный клинический эффект при пероральном применении муколитиков (амброксол, бромгексин) наблюдается не ранее 4–6 дней приема, а ацетилцистеин при ОХБ должен назначаться осторожно в связи с возможностью усиления бронхоспазма [5].

Необходимо отметить, что частота назначения ЛС с недоказанной клинической эффективностью при ОХБ (антигистаминные препараты, витамины, минеральные добавки) имеет тенденцию к снижению, однако все еще остается высокой.

Согласно результатам проведенного исследования глюкокортикоиды при лечении ОХБ практически не использовались. Скорее всего это связано с тем, что в настоящее время не существует общепринятой точки зрения на тактику применения системных и ингаляционных глюкокортикоидов при ХБ.

Выводы

1. Благодаря появлению в последние годы целого ряда руководств и методических рекомендаций по терапии инфекций дыхательных путей в лечении ОХБ в поликлинических условиях наметились определенные положительные сдвиги:
 - значительно сократилась частота назначения устаревших АБП, обладающих высокой токсичностью и недостаточной активностью в отношении наиболее значимых возбудителей;
 - уменьшилось применение ЛС с недоказанной клинической эффективностью.
2. Существенными проблемами остаются:
 - назначение антибактериальной терапии подавляющему большинству пациентов с ОХБ вне зависимости от роли бактериального фактора в возникновении обострения;
 - недостаточно частое назначение бронхолитиков, применение преимущественно теофиллинов короткого действия;
 - назначение АБП без учета данных о состоянии и перспективах развития антибиотикорезистентности в России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reynolds H.Y. Chronic bronchitis and acute infectious exacerbations. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. eds. Principles and practice of infectious diseases. 5-th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. 706–710.
2. Ball P., Make B. Acute exacerbations of chronic bronchitis. An international comparison. Chest 1998; 113: 199–204.
3. Chodosh S. Role of antimicrobials in the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. Infect. Med. 1999; 16: 8–20.
4. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. М.; 1999. 6–7, 26–35.
5. Madison J.M. Chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 1998; 352: 467–473.
6. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Роль бактериальной инфекции и выбор антибиотиков при обострении хронического бронхита. Consilium Medicum 2000; 2: 418–426.
7. Anzueto A., Niederman M.S., Tillotson G.S. Etiology, susceptibility, and treatment of acute bacterial exacerbations of complicated chronic bronchitis in the primary care setting: ciprofloxacin

- 750 mg b.i.d. versus clarithromycin 500 mg b.i.d. Bronchitis Study Group. Clin. Ther. 1998; 20: 885–900.
8. *Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al.* Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Intern. Med. 1987; 106: 196–204.
9. *Saint S., Bent S., Vittinghoff E., Grady D.* Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. J.A.M.A. 1995; 273: 957–960.
10. *Grossman R.* Guidelines for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. Chest 1997; 112 (suppl.): 310S–313S.
11. *Страчунский Л.С., Богданович Т.М.* Состояние резистентности к антиинфекционным препаратам в России. В кн.: Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.). Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М.: Боргес; 2002. 32–39.
12. *Mandell G.L., Perti W.A. Jr.* Penicillins, Cephalosporins, and other β -lactam antibiotics. In: Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W. eds. The pharmacological basis of therapeutics. 9-th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. 1073–1102.
13. *Gilbert D.N.* Aminoglycosides. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. eds. Principles and practice of infectious diseases. 5-th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. 307–336.
14. *Serafin W.E.* Drugs used in the treatment of asthma. In: Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W., eds. The pharmacological basis of therapeutics. 9-th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. 659–682.

Поступила 04.12.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.24-036.12-06:616.131-008.331.1-07

Я.Н.Шойхет, Т.В.Беднаржевская, Н.Я.Лукьяненко

ДИАГНОСТИКА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Алтайский государственный медицинский университет;
Алтайский краевой пульмонологический центр, г. Барнаул

DETECTION OF PULMONARY HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

Ya.N.Shoikhet, T.V.Bednarzhevskaya, N.Ya.Luk'yanenko

Summary

Pulmonary artery pressure (PAP) was assessed using echocardiography and diameter of the pulmonary trunk was measured using computed tomography in 35 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 18 patients with bronchial asthma (BA) and 12 patients with bronchiectasis (BE). Statistically significant difference was found between the mean PAP in the patients studied and that in healthy. PAP values in the COPD and BA patients were higher than those in the BE patients. The PAP increase in patients with BE and BA was functional. The PAP higher 30 mm Hg in the COPD patients was accompanied by dilation of the pulmonary trunk which evidenced the organic nature of the pulmonary hypertension.

Резюме

Проведено исследование давления в легочной артерии по данным эхоплеркардиографии и измерение диаметра ствола легочной артерии при компьютерной томографии у 35 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), 18 больных с бронхиальной астмой (БА) и 12 — с бронхоэктатической болезнью (БЭБ). Выявлено статистически значимое отличие среднего давления в легочной артерии (ДЛА) у больных изучаемых нозологий по сравнению со здоровыми, превышение уровня ДЛА у пациентов с ХОБ и БА над аналогичным показателем больных БЭБ. Повышение давления в легочной артерии у больных БА и БЭБ было преимущественно функциональным. При ХОБ давление в легочной артерии выше 30 мм рт. ст. сочеталось с увеличением диаметра легочного ствола, что характеризует органический характер легочной гипертензии.

Для хронических заболеваний легких (ХЗЛ) — хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астмы (БА) и бронхоэктатической болезни (БЭБ) — характерно нарушение функции внешнего дыхания, которое вследствие альвеолярной гипоксии и гиперкапнии приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления и, как следствие,

к формированию легочной гипертензии. Легочная гипертензия может быть как функциональной, то есть обратимой, так и органической, за счет необратимых морфологических изменений. Выраженность легочной гипертензии зависит от вида легочного заболевания, степени его тяжести, фазы процесса. Гипертрофия правых отделов является поздним симптомом

ХЗЛ, когда терапия уже должна быть направлена на лечение сердечной недостаточности [1]. Поэтому ранняя диагностика симптома легочной гипертензии представляется важной задачей практической пульмонологии. В настоящее время помимо традиционной электрокардиографии предлагается широкий спектр неинвазивных методов измерения легочного артериального давления и/или размеров легочных сосудов и правых отделов сердца: сонография, перфузионная сцинтиграфия, эходопплеркардиография (ЭхоКГ), компьютерная томография (КТ), магниторезонансная томография [2]. Метод ЭхоКГ признан основным из неинвазивных для измерения давления в легочной артерии. Получаемые данные тесно коррелируют с результатами измерений давления в легочной артерии при катетеризации полостей и сосудов сердца [3]. Метод КТ позволяет точно измерить диаметр легочных сосудов [4]. Таким образом, измерение диаметра легочного ствола (дЛС) с одновременным измерением давления в легочной артерии (ДЛА) при ЭхоКГ, сопоставление полученных результатов при различных видах ХЗЛ представляется достаточно обоснованным.

Задачами исследования были оценка выраженности ДЛА и измерение дЛС у больных ХОБЛ, БА, БЭБ; сопоставление данных КТ, ЭхоКГ и изменений по электрокардиограмме при этих заболеваниях.

Материалы и методы

Обследованы 35 больных ХОБЛ различной степени тяжести, 18 пациентов с БА и 12 больных БЭБ. Все пациенты были обследованы в стадии обострения на амбулаторном этапе, не имели сопутствующей сердечной патологии. Контрольная группа состояла из 21 добровольца. Всем больным проводили исследование функции внешнего дыхания на аппарате *MasterLab* фирмы "Jaeger", ЭхоКГ на аппарате *Aloka*, рентгеновская КТ осуществлялась на аппарате *Tomoscan LX/Q* фирмы "Philips". При КТ норма определялась измерением неизменных легочных сосудов у пациентов, обследованных по другим поводам (диагностика грыжи межпозвоночных дисков, химические ожоги пищевода).

На основе показателей гемодинамики определялось время ускорения кровотока (ВУК — в м/с), общее легочное сопротивление (ОЛС — в дин/с/см⁵), удельное легочное сопротивление (УЛС — в дин/с/см⁵/м²), среднее ДЛА (в мм рт. ст.). Показатели рассчитывались по формуле *Maham* [5]:

$$\text{среднее ДЛА} = \frac{(80 - \text{время ускорения в ЛА})}{2} \times \frac{60}{\text{ЧСС}}$$

При КТ измерялись диаметры правой и левой легочных артерий (ПЛА и ЛЛА), легочного ствола (ЛС) — в мм.

Статистический анализ результатов проводили методами вариационной статистики. Определяли среднее арифметическое переменной (*M*), стандартную

ошибку средней величины (*m*) и стандартное отклонение (*σ*). Достоверность различий попарно между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента (*p*). Рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона (*r*) с оценкой статистической значимости корреляции при уровне значимости 0,05 [6]. Статистически значимыми считались различия при *p* < 0,05.

Результаты и обсуждение

В 1-ю группу вошли 18 пациентов с БА: 9 (50 %) женщин и 9 (50 %) мужчин. Изменения ЭКГ в виде блокады правой ножки пучка Гиса, нагрузки на правое предсердие и правый желудочек были у 3 больных (16,7 %). Во 2-ю группу — 12 пациентов с БЭБ: 7 (58,3 %) женщин и 5 (41,7 %) мужчин. Изменения ЭКГ были зарегистрированы у 1 пациента (8,3 %) — блокада правой ножки пучка Гиса. В 3-й группе было 35 пациентов с ХОБЛ: 2 (5,7 %) женщины и 33 (94,3 %) мужчины. Изменения ЭКГ отмечались у 11 пациентов (31,4 %): гипертрофия правых отделов — 5 (14,3 %), нагрузка на правые отделы — 2 (5,7 %), блокада правой ножки пучка Гиса — 4 (11,4 %).

У больных БА ДЛА варьировалось от 10,4 до 42,6 мм рт. ст., при *σ* = 7,5. Показатели, сопоставимые с нормой, имели 2 пациента (11 %). При ХОБЛ ДЛА изменялось от 11,6 до 39,6 мм рт. ст., *σ* = 8,6. Все показатели были выше показателей здоровых. При измерении ДЛА у пациентов с БЭБ минимальное давление равнялось 9,5 мм рт. ст., максимальное — 32,7 мм рт. ст., *σ* = 7,5. Показатели ДЛА, сопоставимые с нормой, имели 3 пациента (25 %). Обобщенные показатели легочной гемодинамики по видам ХЗЛ приведены в табл. 1.

Приведенные данные доказывают, что показатели легочной гемодинамики у пациентов с БА, ХОБЛ и БЭБ статистически значимо отличаются от показателей здоровых лиц. ВУК сопоставимо при ХОБЛ и БА, но различается с показателями при БЭБ. ДЛА статистически значимо различно только между ХОБЛ и БЭБ, по остальным группам (ХОБЛ и БА, БА и БЭБ) разница статистически незначима. Аналогичные показатели *p* получены при измерении легочного сопротивления.

Таким образом, существуют статистически значимые различия показателей гемодинамики (ДЛА, ВУК, ОЛС и УЛС) у больных ХОБЛ и БЭБ. В период обострения выраженность ДЛА, по данным ЭхоКГ, у больных БА и ХОБЛ одинакова.

При измерении диаметра ствола легочной артерии у больных с БА показатели варьировались от 18 до 32 мм, превышение данных в контрольной группе было у 1 пациента (5,5 %). При измерении дЛС у больных ХОБЛ параметры были от 25 до 39,7 мм. У 16 (45,7 %) пациентов дЛС превышал норму. При БЭБ дЛС изменялся от 23 до 35 мм. Превышение нормы было у 1 (8,3 %) пациента. Данные КТ по измерению диаметров ПЛА, ЛЛА и ЛС приведены в табл. 2.

Показатели легочной гемодинамики ($M \pm m$)

Группы	ДЛА мм рт. ст.	ВУК м / с	ОЛС дин / с / см ⁵	УЛС дин / с / см ⁵ / м ²
Здоровые ($n = 21$)	10,1 ± 0,6	134,4 ± 1,8	87,6 ± 5,5	178,0 ± 17,0
БА ($n = 18$)	21,4 ± 2,2	106,3 ± 4,1	173,5 ± 25,4	347,7 ± 53,4
p	0,001	0,02	0,001	0,02
ХОБЛ ($n = 35$)	25,3 ± 1,4	98,6 ± 3,4	257,0 ± 30,9	475,0 ± 48,9
p	0,001	0,02	0,001	0,001
p_1	0,01	0,01	0,06	0,02
БЭБ ($n = 12$)	17,8 ± 1,8	120,4 ± 3,7	138,2 ± 36,0	245,3 ± 67,8
p	0,02	0,02	0,02	0,02
p_1	0,02	0,04	0,06	0,06
p_2	0,001	0,02	0,02	0,02

Примечание: p — достоверность различия по сравнению со здоровыми; p_1 — достоверность различия между БА и ХОБЛ, БЭБ и БА; p_2 — различие показателей пациентов БЭБ и ХОБЛ.

Таким образом, приведенные данные доказывают, что средние показатели групп не превышают показателей здоровых, но диаметр ствола легочной артерии при ХОБЛ статистически значимо превышает диаметр ствола легочной артерии при БА и БЭБ.

Вычисление коэффициента корреляции Пирсона по всей совокупности обследованных больных показало прямую статистически значимую зависимость

ДЛА с диаметрами ПЛА ($r = 0,54$), ЛЛА ($r = 0,33$) и ЛС ($r = 0,47$). В группе пациентов с ХОБЛ статистически значимая корреляция была между ДЛА и диаметрами ПЛА и ЛС ($r = 0,45$), с ЛЛА корреляция незначима. При БА и БЭБ корреляция между диаметрами легочных сосудов и ДЛА была статистически незначима, следовательно, достижение статистически значимой корреляции было достигнуто за счет группы больных ХОБЛ.

Дополнительно была изучена корреляционная взаимосвязь ДЛА и дЛС у больных со средним ДЛА, равным или выше 30 мм рт. ст. Всего таких пациентов было 11 [БА — 1, БЭБ — 1 и ХОБЛ — 9 (25,7 % всех больных ХОБЛ)]. В этой группе были следующие показатели гемодинамики: ДЛА ($36,3 \pm 1,5$ мм рт. ст.), ОЛС ($484,0 \pm 42,4$ дин/с/см⁵), УЛС ($849,1 \pm 62,1$ дин/с/см⁵/м²); дЛС = $32,4 \pm 1,0$ мм; $r = 0,8$. В группе пациентов с ХОБЛ, с ДЛА равным или больше 30 мм рт. ст. ($M = 36,0 \pm 1,6$), корреляция между диаметром ствола и ДЛА усиливалась до статистически значимого $r = 0,9$. Различий между показателями гемодинамики в этих 2 группах не было ($p > 0,05$).

Таким образом, можно сделать вывод, что повышение ДЛА при БА и БЭБ не взаимосвязано с изменением дЛС, что указывает на функциональный характер симптома легочной гипертензии. Напротив, у пациентов с ХОБЛ повышение ДЛА происходит одновременно с увеличением дЛС, что предполагает морфологические изменения, а следовательно, формирование хронического легочного сердца.

Были рассчитаны показатели легочной гемодинамики и дЛС в группе больных ХЗЛ, не имеющих изменений ЭКГ. Отдельно выделены 15 пациентов, имеющие изменения ЭКГ. Данные представлены в табл. 3.

Таблица 2

Диаметры правой, левой легочных артерий и легочного ствола у больных БА, ХОБЛ и БЭБ ($M \pm m$) в мм

Группы	ПЛА	ЛЛА	ЛС
БА	21,1 ± 0,9	20,8 ± 0,7	27,4 ± 0,9
p	0,06	0,06	0,06
БЭБ	19,7 ± 0,6	20,2 ± 1,1	27,9 ± 1,0
p	0,06	0,06	0,06
p_1	0,06	0,06	0,06
ХОБЛ	21,9 ± 0,7	22,3 ± 0,7	30,5 ± 0,6
p	0,06	0,06	0,06
p_1	0,06	0,06	0,04
p_2	0,06	0,06	0,04
Контроль	24,0 ± 1,0	22,0 ± 1,0	29,0 ± 2,0

Примечание: p — различие показателей групп по сравнению со здоровыми; p_1 — различие между показателями групп с БА и ХОБЛ, БА и БЭБ; p_2 — различие показателей групп с БЭБ и ХОБЛ.

Таблица 3

Показатели гемодинамики у больных ХЗЛ, имеющих и не имеющих ЭКГ-изменения ($M \pm m$)

Показатели	ХОБЛ без ЭКГ-признаков ЛГ, $n = 50$	ХОБЛ с ЭКГ-признаками ЛГ, $n = 15$	p
ВУК м/с	108,1 ± 2,5	94,7 ± 5,3*	0,030
ДЛА мм рт. ст.	21,6 ± 1,1	27,3 ± 2,2*	0,010
ОЛС дин/с/см ⁵	192,5 ± 22,8	267,0 ± 44,1	0,040
УЛС дин/с/см ⁵ /м ²	360,1 ± 38,2	523,5 ± 72,7*	0,020
ЛС мм	28,2 ± 0,5	31,6 ± 0,7*	0,001

Примечание: * — статистически значимые различия между группами.

Приведенные данные свидетельствуют о статистически значимом различии между показателями гемодинамики в группах. Но корреляция между ДЛА и дЛС в группе с ЭКГ-изменениями статистически не значима ($r = 0,1$). Возможно, существует корреляция между дЛС и ДЛА у пациентов, имеющих ЭКГ-изменения в виде гипертрофии правых отделов, но в нашей группе таких больных было только 5, $r = 0,63$, что соответствовало $p > 0,05$.

Была выделена группа пациентов, имеющих дЛС больше нормы. В группу вошли 18 пациентов: 1 — с БА, 1 — с БЭБ и 16 — с ХОБЛ (45,7 % всех больных ХОБЛ и 88,9 % от числа в исследуемой группе). Остальные 47 больных составляли группу, в которой дЛС был меньше показателя контрольной группы: это 92 % пациентов группы БЭБ, 94,4 %

Таблица 4

Показатели легочной гемодинамики у больных с ХОБЛ в зависимости от размера легочного ствола ($M \pm m$)

Показатели	дЛС > нормы, $n = 18$	дЛС < нормы, $n = 47$	p
ВУК м/с	93,9 ± 5,4	109,8 ± 2,4	0,04
ДЛА мм рт. ст.	26,7 ± 2,3	20,5 ± 1,0	0,04
ОЛС дин/с/см ⁵	289,5 ± 54,5	172,0 ± 15,8	0,02
УЛС дин/с/см ⁵ /м ²	526,9 ± 79,6	322,4 ± 30,3	0,04
ЛС мм	33,4 ± 0,5	27,0 ± 0,4	0,01

больных БА и 54,3 % исследуемых с ХОБЛ. Показатели легочной гемодинамики этих 2 групп представлены в табл. 4.

В целом в группе, где дЛС был выше нормы, превышение составляло 23 % от группы, где дЛС равен или меньше нормы. ДЛА было выше на 35 %, ОЛС и УЛС — на 70 % и более. Группы статистически значимо различались между собой. При дЛС больше нормы показатель статистически значимо коррелировал со всеми исследуемыми показателями легочной гемодинамики. При дЛС меньше нормы статистически значимая корреляция была отмечена только с ДЛА. Выявленный факт также может свидетельствовать о функциональном повышении ДЛА при цифрах, равных или меньше 20 мм рт. ст. (средние показатели этой группы).

Проведено сравнение показателей гемодинамики в группах с ДЛА большим или равном 30 мм рт. ст. и с дЛС больше условной нормы. Статистически значимых различий не выявлено. Таким образом, при повышении среднего ДЛА выше 30 мм рт. ст. можно предполагать формирование хронического легочного сердца, а не симптом легочной гипертензии.

Выводы

1. ДЛА при БА, ХОБЛ и БЭБ в стадии обострения выше, чем в группе контроля.
2. В период обострения уровень ДЛА у больных БА и ХОБЛ статистически значимо превышает данные пациентов с БЭБ.
3. Повышение ДЛА у больных БА и БЭБ преимущественно функционально; повышение ДЛА у больных ХОБЛ преимущественно сочетается с увеличением дЛС, что характеризует органический характер легочной гипертензии.
4. При повышении ДЛА более 30 мм рт. ст. формируется хроническое легочное сердце.

ЛИТЕРАТУРА

1. Позмогов А.И., Терновой С.Ю., Бабий Я.С., Лепихин Н.М. Томография грудной клетки. Киев: Здоровье; 1992.
2. Zompatori M., Battaglia M., Rimondi M. B. Rays 1997; 7: 73-79.
3. Мухарлямов Н.М. Легочная гипертензия. Легочное сердце. В кн.: Чазов Е.И. (ред.). Болезни сердца и сосудов. М.: Медицина; 1992; т. 3: 230-279.
4. Сильвестров В.П., Суоров Ю.А., Семин С.Н., Марциновский В.Ю. Тер. арх. 1991; 3: 103-114.
5. Maham G., Dabestani F., Gardin J. Circulation. 1983; 68 (suppl. III): 367.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. М.: Практика; 1999.

Поступила 04.04.03

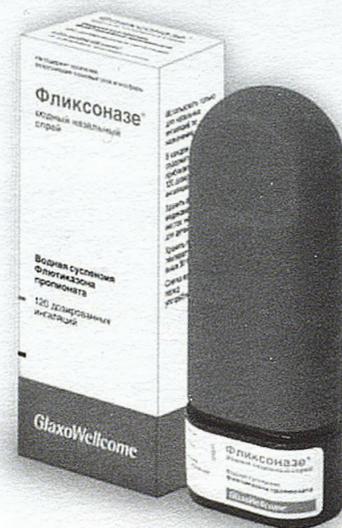
Фликсоназе®

ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТ ВОДНЫЙ НАЗАЛЬНЫЙ СПРЕЙ

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ!



- * Полное и быстрое снятие симптомов¹
- * Удобство применения — эффективность лечения
- * Возможность длительной терапии



Состав и форма выпуска. Водная суспензия микрочастиц флутиказона пропионата (0.05%) для топического применения на слизистую оболочку носа путем распыления. В одной дозе содержится 50 мкг флутиказона пропионата. Каждый флакон рассчитан на 120 инсуффляций (доз). **Показания к применению.** Профилактика и лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита. **Дозировка и способ применения. Взрослые и дети от 12 лет:** по два впрыскивания (100 мкг) в каждый носовой ход один раз в день, предпочтительнее утром. В некоторых случаях допустимо проводить по два впрыскивания (100 мкг) в каждый носовой ход два раза в день. Максимальная суточная доза препарата — четыре впрыскивания (200 мкг) в каждый носовой ход. **Дети в возрасте от 4 до 12 лет:** по одному впрыскиванию (50 мкг) в каждый носовой ход один раз в день. Максимальная суточная доза — два впрыскивания (100 мкг) в каждый носовой ход. Антиаллергический эффект препарата проявляется уже через 2–4 часа после первого применения. Уменьшение выраженности симптоматики (особенно заложенности носа) сохраняется в течение 24 часов после однократного введения спрея в дозе 200 мкг. Для достижения полного терапевтического эффекта важно регулярное применение препарата. **Противопоказания.** Аллергические реакции на компоненты препарата. **Побочные эффекты.** В редких случаях может вызывать сухость и раздражение слизистой оболочки носа и горла, неприятный привкус и запах, головную боль, а также носовое кровотечение. **Предостережения.** *Беременность и лактация:* назначение препарата при беременности и лактации, как и всех других медикаментов, требует взвешенной оценки предполагаемой пользы для матери и потенциальной опасности для плода. **Особые указания.** Препарат показан только для интраназального введения.

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании GlaxoSmithKline по адресу: Россия, 117418 Москва, ул. Новочеремушкинская, 61. Тел. (095) 777 8900, факс (095) 777 8901, flixonase.r.info@gsk.com

1. Foresi A. Allergy 2000; 60: 12–14
Регистрационный номер П–8–242 №008581
Регистрационный номер П №015682/01

 GlaxoSmithKline

БЕКЛАЗОН ЭКО

ЛЕГКОЕ ДЫХАНИЕ



БЕКЛАЗОН ЭКО 100 и 250 мкг/1 доза

Беклометазона дипропионат в бесфреоновом аэрозольном ингаляторе (200 доз)
Per. № П. № 013291/01-2001

БЕКЛАЗОН ЭКО ЛЕГКОЕ ДЫХАНИЕ 100 и 250 мкг/1 доза

Беклометазона дипропионат в бесфреоновом аэрозольном ингаляторе, активированном вдохом (200 доз)
Per. № П. № 014096/01-2002

- Беклометазона дипропионат - «золотой» стандарт лечения бронхиальной астмы
- Бесфреоновый аэрозольный ингалятор, активируемый вдохом
- Не требует синхронизации вдоха и нажатия на баллон
- Техника ингаляции очень проста и выполнима всеми пациентами: открыть крышку ингалятора – сделать вдох – закрыть крышку ингалятора
- Активация ингалятора происходит даже при низких показателях скорости вдоха (от 10 л/мин)
- Ингалятор оптимален для всех категорий пациентов, включая детей и пожилых
- Имеет доступную стоимость лечения

Лёгкое дыхание будущего...

Состав и форма выпуска: дозированный аэрозольный ингалятор, активируемый вдохом, содержащий 100 или 250 мкг беклометазона дипропионата в одной дозе. Каждый ингалятор содержит 200 доз препарата. **Фармакологические свойства:** ингаляционный глюкокортикоид для базисной терапии бронхиальной астмы. Оказывает антиаллергическое, противовоспалительное и антиэкссудативное действие. Терапевтический эффект развивается постепенно, обычно через 5–7 дней применения. **Показания к применению:** базисная терапия бронхиальной астмы. **Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата, Туберкулез, I триместр беременности, возраст до 4 лет. **Способ применения и дозы:** начальную дозу беклометазона дипропионата подбирают с учетом степени тяжести заболевания. Затем, в зависимости от индивидуального ответа пациента, начальную дозу препарата можно увеличить до появления клинического эффекта или снизить до минимальной эффективной дозы. **Побочное действие:** Беклазон ЭКО Легкое Дыхание в рекомендованных дозах не вызывает побочных эффектов, характерных для системных глюкокортикоидов. При применении в виде ингаляций в некоторых случаях возможны охриплость голоса, ощущение раздражения или першения в горле, кандидоз полости рта и верхних дыхательных путей. Полоскание рта помогает избежать этих явления. Крайне редко развивается парадоксальный бронхоспазм. При длительном применении беклометазона дипропионата в дозах более 1500 мкг в сутки возможно развитие скрытой надпочечниковой недостаточности.

Адрес московского представительства компании «Айвэкс Фармасьютикалс с.р.о.», Чехия
входит в состав IVAX Corporation (США)
103031, г. Москва, Дмитровский пер., д. 9.
Бизнес-Центр «Столешники», 5-й этаж
Телефон (095) 234-9713, факс (095) 234-9711

IVAX

Б.А.Черняк, И.Н.Трофименко

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ 6-МЕСЯЧНОЙ ТЕРАПИИ
САЛЬМЕТЕРОЛОМ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ РЕЗКО КОНТИНЕНТАЛЬНОГО
КЛИМАТА ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ**

Иркутский институт усовершенствования врачей

CLINICAL EFFICIENCY OF 6-MONTH THERAPY WITH SALMETEROL IN COPD PATIENTS
UNDER THE STRONG CONTINENTAL CLIMATE CONDITIONS OF THE EASTERN SIBERIA

B.A.Chernyak, I.N.Trofimenko

Summary

The study was designed to evaluate influence of 6-month therapy with salmeterol on clinical and functional parameters and quality of life in 20 patients with moderate to severe COPD. The disease symptoms were analyzed before and in 3 and 6 months of the treatment using the Piggario scale, the lung function parameters (FEV₁, FVC, TLC, RV, Raw) were measured with spirometry and body plethysmography, physical tolerance was assessed in 6-minute walking test, quality of life was evaluated with the Saint George's Respiratory Questionnaire. Results showed that Salmeterol reduced dyspnoea, cough, sputum production and improved tolerance to the cold air in the COPD patients. The 6-minute walking distance and FEV₁ significantly increased to the end of the study period. The quality of life improved greatly in all scales of the questionnaire. We concluded that salmeterol was reliably effective in COPD patients living at the strong continental climate of the Eastern Siberia.

Резюме

Проведено исследование с оценкой влияния сальметерола в процессе 6-месячной терапии 20 больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения на клинико-функциональные показатели и качество жизни. Анализ симптомов заболевания в исходном состоянии, через 3 и 6 мес. лечения проводился с использованием шкалы *Piggario*, показатели ФВД (ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОЕЛ, ОО и Raw) определяли с помощью спиро- и бодиплетизмографии, толерантность к физической нагрузке оценивалась в 6-минутном шаговом тесте, исследование качества жизни выполнялось с применением респираторного вопросника госпиталя Св. Георгия. Результаты исследования показали, что терапия больных ХОБЛ сальметеролом обуславливает уменьшение одышки, кашля, продукции мокроты, лучшую переносимость холодного воздуха. К концу лечебного периода достоверно возрастают ОФВ₁ и дистанция, которую больные проходят в шаговом тесте. Отмечено значимое увеличение качества жизни по всем шкалам респираторного вопросника. Сделано заключение о значительной эффективности сальметерола при лечении больных ХОБЛ, проживающих в условиях резко континентального климата Восточной Сибири.

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является наиболее распространенным заболеванием бронхолегочной системы, которое характеризуется прогрессирующей и мало обратимой бронхиальной обструкцией, обуславливающей, в конечном счете, низкое качество жизни, инвалидность, преждевременную смертность больных [1, 2]. Одним из основных направлений в медикаментозной терапии ХОБЛ, как известно, является длительное применение бронходилататоров, которые позволяют уменьшить выраженность симптомов заболевания, снизить частоту и тяжесть обострений, улучшить толерантность к физической нагрузке и показатели качества жизни больных [2-5].

Выбор препарата между β_2 -агонистами, антихолинергическими средствами, теофиллинами или их комбинацией зависит от доступности лекарственных средств и индивидуального ответа на лечение с учетом не только положительного клинического эффекта, но и возможных побочных действий [2, 6-8]. В большинстве лечебных программ при ХОБЛ предпочтение отдается ингаляционным бронходилататорам, частота назначения которых в разных странах варьируется. Например, в США препаратами выбора считают β_2 -агонисты, в то время как в России чаще применяют антихолинергические средства [2, 3]. В настоящее время убедительно показано, что по сравнению с короткодействующими препаратами регу-

лярная терапия бронходилататорами длительного действия более эффективна (уровень доказательности А) [2]. Среди препаратов последней группы важную роль в лечении ХОБЛ играют длительно действующие β_2 -агонисты, в т. ч. сальметерол [4, 8, 9].

В последнее десятилетие накоплено большое количество фактов, подтверждающих, что помимо бронхорасширяющего действия сальметерол оказывает ряд небронходилататорных эффектов, имеющих важное значение для терапии ХОБЛ. Так, показано, что сальметерол обладает протективными свойствами в отношении респираторного эпителия, увеличивает мукоцилиарный клиренс, снижает бронхиальную гиперреактивность [10, 11]. Взаимодействуя с эффекторными клетками воспаления, сальметерол снижает синтез лейкотриенов, подавляет генерацию кислородных радикалов, уменьшает активность эозинофилов и проницаемость капилляров [12].

Представленные клинико-фармакологические свойства сальметерола явились предпосылкой для ряда контролируемых исследований его эффективности и безопасности у больных ХОБЛ, проведенных в разных странах [7, 9, 13, 14]. Длительные (до 29 мес.) наблюдения в больших группах больных (более 600 человек) показали достоверное, по сравнению с плацебо, уменьшение респираторных симптомов и снижение потребности в короткодействующих β_2 -агонистах, увеличение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни. Важно подчеркнуть, что во время лечения сальметеролом нежелательные фармакологические эффекты, такие как тремор или сердцебиение, были отмечены менее чем у 1 % всех пациентов, что свидетельствует о безопасности препарата. Поскольку при ХОБЛ необходима длительная медикаментозная терапия, существенное значение приобретают и результаты, полученные в двухлетнем исследовании, свидетельствующие об отсутствии тахифилаксии к препарату за весь период наблюдения [13].

Несмотря на то, что эффективность и безопасность сальметерола широко продемонстрирована в ряде зарубежных исследований, опыт его применения у больных ХОБЛ в нашей стране является недостаточным. В России проведены только единичные исследования эффективности сальметерола при данном заболевании. В частности, в Москве выполнена работа по оценке влияния сальметерола на качество жизни больных ХОБЛ средней степени тяжести [15]. Результаты 16-недельного исследования показали снижение выраженности симптомов, уменьшение бронхиальной обструкции, существенное повышение качества жизни.

Таким образом, накоплено достаточно фактов, подтверждающих эффективность применения сальметерола при ХОБЛ. Однако ни в одном из представленных исследований при оценке эффективности терапии не учитывались климатические факторы, которые оказывают значительное влияние на бронхоле-

гочный аппарат и течение ХОБЛ, а возможно, и на эффективность терапии. Так, длительное воздействие холодного воздуха изменяет структуру респираторного эпителия, увеличивая число бокаловидных клеток и слизистых желез, способствует гипертрофии гладкой мускулатуры бронхов, артерий и артериол, ведет к холодовой гиперреактивности бронхов [16]. С этими данными хорошо согласуются результаты других исследований [17], в которых показано, что изокапническая гипервентиляция холодным воздухом у больных ХОБЛ достоверно снижает объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁). Исследование по изучению влияния низких температур воздуха на больных ХОБЛ, проведенное в Лондоне, показало, что разница ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) между самыми высокими и низкими температурами воздуха в течение периода изучения составила в среднем 45 и 74 мл соответственно [18].

В связи со сказанным целью исследования явилось изучение эффективности 6-месячной терапии сальметеролом больных ХОБЛ в осенне-зимний период резко-континентального климата Восточной Сибири.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 20 амбулаторных больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения в соответствии со следующими критериями: возраст не менее 40 лет, анамнез курения не менее 10 пачко-лет, ОФВ₁ в пределах 30–60 % от должных величин (Д), обратимость бронхиальной обструкции по ОФВ₁ в бронходилатационном тесте не более 12 % (200 мл). В исследование не включались больные с бронхиальной астмой и пациенты, получавшие бронхолитики пролонгированного действия и/или кортикостероиды менее чем за 1 мес. до включения в исследование, имевшие обострение ХОБЛ менее чем за 1 мес. до начала исследования, с застойной сердечной недостаточностью, не способные правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД). Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Больные, отобранные в соответствии с указанными критериями, наблюдались в течение 2 нед. без изменения характера лечения (вводный период), после чего начиналась 6-месячная монотерапия сальметеролом (Серевент, "GlaxoSmithKline") по 50 мкг 2 раза в день с помощью дозирующего аэрозольного ингалятора (лечебный период). Терапия сальметеролом проводилась в осенне-зимний период с сентября по март. Во время лечебного периода не использовались другие бронходилататоры (за исключением β_2 -агонистов короткого действия — по потребности), а также кортикостероиды. Результаты лечения оценивались через 3 и 6 мес.

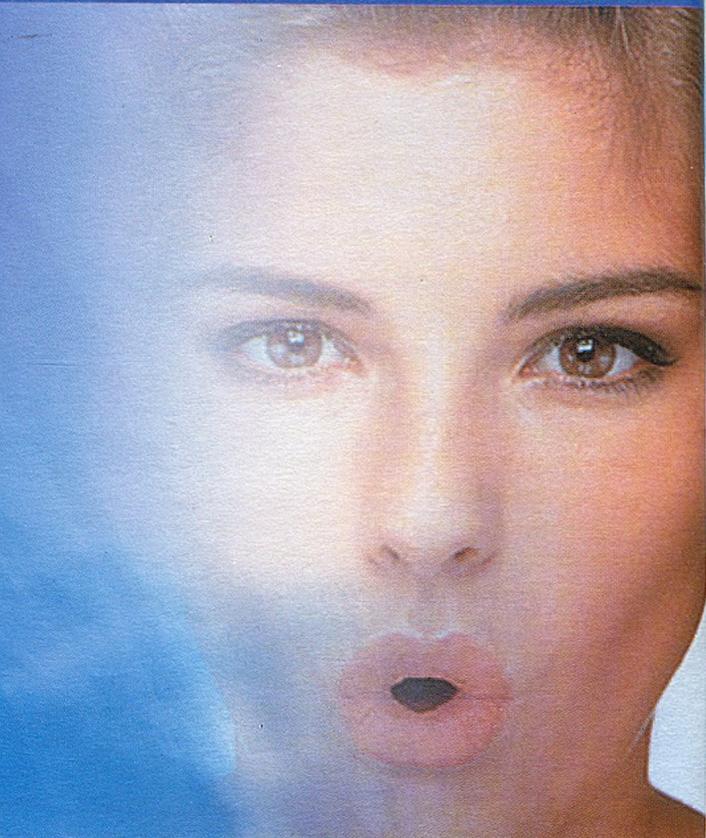
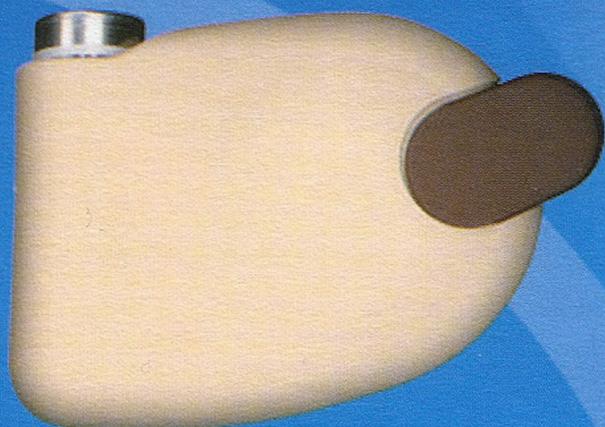
Анализ клинических симптомов в динамике лечения проводился с использованием шкалы Piggario

БЕКЛОДЖЕТ



200 доз беклометазона по 250 мкг

+ JET[®] система
новый компактный спейсер
с вихревым движением частиц
не содержит фреона



Оптимальное проникновение
в бронхи и лёгкие

Снижен риск
местных побочных эффектов

Снижен риск
системных побочных эффектов

Удобно пользоваться

Удобно носить с собой

Экономично



**PharmaRégie
Distribution**

"ФармаРежи Дистрибьюшон С.А."

Представительство в России, странах СНГ и Балтии
101509, г. Москва, ул. Лесная, д. 43, офис 701
Тел.: (095) 783 26 80, факс: (095)783 26 81

 **chiesi**



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 № 013312/01-2001
Состав: одна ингаляционная доза содержит действующего вещества:
ипратропиума бромид – 20 мкг, фенотерола гидробромид – 50 мкг.

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

119049, Москва, ул. Донская 29/9, стр. 1
тел: +7 095 411 78 01
факс: +7 095 411 78 02
E-mail: info@mos.boehringer-ingenlheim.com

 **Boehringer
Ingelheim**

Таблица 1

Исходная характеристика больных

Признак	Среднее значение	Стандартное отклонение
Возраст (лет)	55,6	7,0
Длительность заболевания	15,3	7,6
Курение (пачка/лет)	32,1	18,6
Одышка (баллы)	1,48	0,98
Кашель (баллы)	2,03	0,62
Мокрота (баллы)	1,25	0,62
ЖЕЛ (% Д)	86,1	13,6
ОЕЛ (% Д)	114,1	13,4
ОО (% Д)	174,1	38,8
ОФВ ₁ (% Д)	51,1	10,63
ΔОФВ ₁ (БМТ, %)	10,2	6,9
Raw (% Д)	222,9	86,9
Тест с 6-минутной ходьбой (м)	336,5	49,1
Одышка в 6-минутном тесте (баллы)	5,73	2,3

(1998). Одышка оценивалась по 5-балльной шкале: 0 — отсутствие одышки (за исключением интенсивной нагрузки); 1 — легкая одышка, возникающая при быстрой ходьбе; 2 — средняя одышка, обусловленная медленной ходьбой или заставляющая останавливаться при ходьбе в обычном темпе по ровной местности; 3 — тяжелая одышка, заставляющая делать остановки при ходьбе около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной местности; 4 — очень тяжелая одышка, делающая невозможным выход за пределы квартиры или возникающая при одевании/раздевании. Кашель и продукция мокроты характеризовались 4-балльной шкалой: 0 — отсутствие симптомов; 1 — легкий кашель, малая продукция мокроты; 2 — умеренный кашель, умеренная продукция мокроты; 3 — выраженный кашель, большая продукция мокроты.

Параметры ФВД (ЖЕЛ, ОФВ₁, общая емкость легких — ОЕЛ, остаточный объем — ОО, сопротивление дыхательных путей — Raw) определяли с помощью спиро- и бодиплетизмографии. Толерантность к физической нагрузке оценивалась в 6-минутном шаговом тесте: измерялось пройденное расстояние в метрах, одышка по 10-балльной шкале *Borg* и сатурация с помощью пульсоксиметрии.

Исследование качества жизни проводилось с использованием русскоязычной версии "Респираторного вопросника госпиталя Св. Георгия" (*St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ*) исходно и через 6 мес. лечения.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы "Biostat". Определялись средние значения, стандартные отклонения. Достоверность различий сравниваемых показателей определяли по *t*-критерию Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Полученные результаты показали достоверное уменьшение симптомов — одышки, кашля и продукции мокроты — уже к концу 3-го мес. лечения, сохраняющееся на всем протяжении лечебного периода (табл. 2). Кроме того, терапия сальметеролом сопровождалась лучшей переносимостью холодного воздуха. Так, если до лечения большинство больных отмечали в зимнее время одышку и кашель при выходе на улицу, что требовало дополнительных ингаляций короткодействующих бронходилататоров, то терапия сальметеролом уменьшила их использование при воздействии холода почти в 2 раза.

Менее демонстративными были изменения показателей ФВД. Большинство из них существенно не изменилось на протяжении всего лечебного периода (табл. 3). Исключением явился только ОФВ₁, отчетливая тенденция к повышению которого отмечена через 3 мес. и достигает достоверного увеличения, по сравнению с исходными показателями, через 6 мес. терапии.

Положительной субъективной оценке симптомов и увеличению показателя ОФВ₁ соответствует возрастание толерантности к физической нагрузке. В 6-минутном шаговом тесте пройденное расстояние,

Таблица 2

Динамика симптомов в процессе 6-месячного лечения ($M \pm m$)

Симптомы	Исходно	3 мес.	6 мес.	P_{0-3}	P_{0-6}	P_{3-6}
Одышка	1,48 ± 0,22	0,93 ± 0,17	0,80 ± 0,17	< 0,01	< 0,050	< 0,1
Кашель	2,03 ± 0,14	1,23 ± 0,17	1,05 ± 0,15	< 0,02	< 0,001	< 0,5
Мокрота	1,25 ± 0,14	0,85 ± 0,11	0,78 ± 0,08	< 0,05	< 0,010	< 0,5

Показатели ФВД и толерантности к физической нагрузке в динамике 6-месячного лечения ($M \pm m$)

Симптомы	Исходно	3 мес.	6 мес.	P_{0-3}	P_{0-6}	P_{3-6}
ОЕЛ (% Д)	114,1 ± 3,0	118,4 ± 3,5	114,3 ± 2,9	> 0,50	> 0,50	> 0,50
ЖЕЛ (% Д)	86,1 ± 3,1	87,1 ± 2,8	86,5 ± 3,2	> 0,50	> 0,50	> 0,50
ОО (% Д)	174,1 ± 8,7	181,8 ± 10,1	173,3 ± 7,9	> 0,50	> 0,50	> 0,50
ОФВ ₁ (% Д)	51,1 ± 2,4	57,2 ± 3,1	62,2 ± 3,3	> 0,05	< 0,05	> 0,50
Raw (% Д)	222,9 ± 19,4	226,7 ± 22,9	215,9 ± 24,5	> 0,50	> 0,50	> 0,50
6-м ходьба (м)	336,5 ± 11,0	358,5 ± 13,7	376,5 ± 13,7	> 0,05	< 0,05	> 0,050
Одышка в шаговом тесте (баллы)	5,73 ± 0,51	4,43 ± 0,38	3,90 ± 0,32	> 0,05	< 0,05	> 0,05

по сравнению с исходным значением, возросло к концу лечения в среднем на 40,1 м ($p < 0,05$), при достоверном снижении одышки по шкале Borg с 5,7 до 3,9 баллов ($p < 0,05$).

Результаты анкетирования больных с помощью вопросника *SGRQ* до и через 6 мес. лечения сальметеролом представлены в табл. 4. Качество жизни при использовании данного вопросника оценивается по 4 шкалам. Шкала "симптомы" характеризует влияние симптомов ХОБЛ на состояние больного, "активность" отражает ограничение физической активности, "влияние" определяет воздействие болезни на психологический статус пациента и, наконец, "суммарная оценка" показывает интегральное влияние заболевания на качество жизни больных ХОБЛ в целом. Интерпретация количественных параметров качества жизни проводится на основании того, что чем больше выражен тот или иной признак, тем выше число баллов и, наоборот, уменьшение количества баллов свидетельствует о меньшем влиянии болезни. Другими словами, чем ниже значения параметров анализируемых шкал, тем выше качество жизни. Достоверным улучшением показателей качества жизни считается снижение каждой шкалы как минимум на 4 балла.

Таблица 4

Показатели качества жизни (опросник *SGRQ*) в процессе 6-месячного лечения

Показатели	Исходно	6 мес.	P_{0-6}
Симптомы	78,1 ± 2,7	57,0 ± 4,1	< 0,001
Активность	52,1 ± 3,7	39,4 ± 4,5	< 0,050
Влияние	45,7 ± 2,7	35,6 ± 3,6	< 0,050
Суммарная оценка	53,0 ± 2,4	40,3 ± 3,5	< 0,010

Результаты анкетирования больных в нашем исследовании еще раз продемонстрировали, что показатели качества жизни при ХОБЛ на фоне длительной терапии сальметеролом существенно возрастают. Это касается не только непосредственно симптомов заболевания, но и снижения отрицательного влияния болезни на физическую активность, психологическое состояние и в целом качество жизни больного, оцениваемое суммарно.

Таким образом, результаты проведенного исследования и данные литературы позволяют сделать вывод о значительной эффективности длительной терапии ХОБЛ сальметеролом, независимо от климато-географических особенностей. В частности, у больных, живущих в Восточной Сибири, где зимой температура воздуха часто опускается ниже -30°C , данный препарат при 6-месячном применении уменьшает выраженность симптомов ХОБЛ и бронхиальной обструкции, повышает толерантность к физическим нагрузкам, значительно улучшает качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. Белая книга. М.: Пульмонология; 2003.
2. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: NHLBI/WHO Workshop Report. – 2003.
3. Дворецкий, Л.И. Хронические обструктивные заболевания легких: место медикаментозной терапии. В мире лекарств 2000; 1: 22–28.
4. Jarvis B., Markham A. Inhaled salmeterol: a review of its efficacy in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs Aging* 2001; 6: 441–472.
5. Jones P.W., Bosh T.K. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 4: 1283–1289.
6. Manning H.L. Bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Med.* 2000; 2: 99–103.
7. Van Noord J.A., de Munck D.R., Bantje T.A. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 878–885.

8. *Van Schayck C.P.* Do long-acting (β_2 -adrenergic agonists deserve a different place in guidelines for the treatment of asthma and COPD. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 631–634.
9. *Kaushik M.L., Kashyap S., Bansal S.K. et al.* Effectiveness of salmeterol in stable COPD. *Indian J. Chest Dis. Allied Sci.* 1999; 4: 207–212.
10. *Appleton S., Smith B., Veale A.* Long-acting β_2 -agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD 001104.
11. *Cazzola M., Donner C.F.* Long-acting β_2 -agonists in the management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2000; 2: 307–320.
12. *Adelroth E., Barnes N.C., Chung K.F. et al.* Drug trials. *Eur. Respir. J.* 1998; 11 (suppl. 26): 36–38.
13. *Beeh K.M., Wiewrodt R., Salem A.E.* Efficacy and safety of salmeterol in long-term therapy in patients with chronic obstructive airway diseases. *Pneumologie* 2000; 6: 225–231.
14. *Machler D.A., Donohue J.F., Barbee R.A. et al.* Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957–965.
15. *Шмелев, Е.И., Шмелева Н.М., Дидковский Н.А. и др.* Изменение качества жизни у больных хроническим обструктивным бронхитом под влиянием салметерола. *Пульмонология* 2000; 4: 78–82.
16. *Giesbrecht G.G.* The respiratory system in a cold environment. *Aviat. Space Environ. Med.* 1995; 9: 890–902.
17. *Приходько А.Г., Перельман Ю.М.* Холодовая реактивность дыхательных путей у больных хроническим бронхитом. *Пульмонология* 2003; 3: 24–28.
18. *Donaldson G.C., Seemungal T., Jeffries D.J.* Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1999; 4: 844–849.

Поступила 02.02.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ,

УДК 616.248-085.234

С.И.Овчаренко, Э.Н.Ищенко, М.Н.Акулова

**ПРИМЕНЕНИЕ БЕКЛАЗОНА ЭКО ЛЕГКОЕ ДЫХАНИЕ
В СРАВНЕНИИ С АНАЛОГИЧНЫМ ФРЕОНСОДЕРЖАЩИМ ПРЕПАРАТОМ
И ФЛИКСОТИДОМ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО И ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ**

Кафедра и клиника факультетской терапии № 1 лечебного факультета
ММА им. И.М.Сеченова, Москва

BECLASON ECO EASY BREATH COMPARED WITH A SIMILAR FREON-CONTAINING DRUG
AND FLIXOTIDE IN MODERATE TO SEVERE BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

S.I.Ovcharenko, E.N.Ishchenko, M.N.Akulova

Summary

We tried to evaluate activity of Beclason ECO Easy Breath compared with freon-containing Beclason Easy Breath in patients with moderate to severe bronchial asthma (BA). A dose of Beclason ECO Easy Breath was chosen considering experimental results and initial clinical trials. Moreover, efficacy of Beclason ECO Easy breath was compared with than of Flixotide in equal doses. The study was two-staged. The 1-st stage was preliminary, the patients were given 1 500 mcg of Beclason Easy Breath or 1 000 mcg of Flixotide daily to stabilize their status. If the BA became well-controlled after that the patient was transferred to the 2-nd stage which was the study stage. The patients were transferred to the Beclason ECO Easy Breath 1000 mcg daily for 3 months. The drug was well tolerated and there were no adverse effects. The BA course was stable. A need in the β_2 -agonists reduced in some cases, lung function parameters became higher. Comparing therapeutic doses of Beclason ECO Easy Breath and Flixotide we noted that most the patients demonstrated a growth of spirometric parameters when changing Flixotide 1 000 mcg daily to Beclason ECO Easy Breath in the same dose which was apparently provided by regular and long (6 months) use of the basic anti-inflammatory drugs in adequate doses and the breath-activated aerosol delivery device. Some patients needed higher doses of the drug and the ratio of Beclason ECO Easy Breath to Flixotide was 1.5 : 1.

Резюме

Предпринята попытка оценить активность препарата Беклазон ЭКО Легкое Дыхание (БЭЛД-БДП-ГФУ) в сравнении с фреонсодержащим Беклазоном Легкое Дыхание (БЛД-БДЛ-ХФУ) при снижении дозы БЭЛД в 1,5 раза для лечения больных среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой (БА). Выбор дозы БЭЛД определялся с учетом оценки результатов экспериментальных данных, первых клинических

наблюдений. Кроме того, проводилось сравнение эффективности Беклазона ЭКО Легкое Дыхание и Фликсотиды при использовании в равных дозировках.

Исследование проводилось в 2 этапа. На 1-м — предварительном — для стабилизации течения заболевания пациенту, включенному в исследование, назначалось 1 500 мкг / сут. Беклазона Легкое Дыхание (БЛД) или 1 000 мкг / сут. Фликсотиды. Если через 3 мес. состояние больного соответствовало критериям хорошо контролируемой астмы, начинался 2-й — основной — этап исследования. При этом пациенты переводились на Беклазон Легкое Дыхание-Эко (БЛД-Эко) в дозе 1 000 мкг/сут. Продолжительность лечения составляла 3 мес. Переносимость препарата была хорошей, побочных эффектов не зафиксировано, сохранялось стабильное течение БА. Потребность в короткодействующих β_2 -агонистах в ряде случаев уменьшилась. Отмечалось улучшение спирометрических показателей. При сопоставлении терапевтических дозировок БЛД-Эко и Фликсотиды отмечено, что при переходе с Фликсотиды в суточной дозе 1 000 мкг на БЛД-Эко в той же дозе у большинства пациентов отмечен прирост спирометрических показателей, который, вероятнее всего, связан с регулярным и длительным (6 мес.) использованием базисной противовоспалительной терапии в достаточных дозировках и и способа доставки препарата с помощью ДАИ "Легкое Дыхание". В ряде случаев потребовалось использование более высоких дозировок препарата, и соотношение БЛД-Эко и Фликсотиды составило 1,5 : 1.

Терапия ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) является ведущим звеном в лечении больных бронхиальной астмой (БА). ИГКС уменьшают клинические проявления БА, способствуют поддержанию контроля над симптомами заболевания, предотвращению обострений БА, их частоты и тяжести, повышению качества жизни больных, улучшению функции внешнего дыхания, минимизации потребности в приеме короткодействующих бронхолитиков [1, 2, 3]. Эффективность и надежность ИГКС не вызывает сомнений и отражена в национальных и международных рекомендациях по лечению БА (GINA, 2002) [2]. Родоначалником класса ИГКС является беклометазон дипропионат (БДП), он служит эталонным препаратом для базисной противовоспалительной терапии больных БА, что закреплено во всех действующих руководствах по диагностике и лечению этого заболевания [4, 5]. Кроме того, в международном руководстве GINA (2002) приводятся расчетные эквивалентные дозы (мкг) других ИГКС, которые соотносятся с дозами БДП [2] (табл. 1).

В сравнительных исследованиях флютиказона пропионата и беклометазона дипропионата показано, что оба препарата улучшают легочную функцию, уменьшают количество приступов и, соответственно, потребность в бронхолитиках. Считается, что эквивалентные терапевтические дозы флютиказона в 2 раза меньше, чем у беклометазона дипропионата в аэрозольном ингаляторе.

Большинство больных БА используют в лечении дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ) — устройства, позволяющие производить выброс стандартной дозы препарата со скоростью более 30 м/с. При этом генерируются частицы аэрозоля с начальным размером 30 мкм. Лишь определенная их часть — размером менее 5 мкм (т. н. респираторная фракция) — проникает в нижние дыхательные пути [6]. Использование данных ингаляторов имеет ряд положительных аспектов: их портативность, быстрая техника ингаляции, заправка лекарственного средства в резер-

вуар в процессе использования не требуется. Однако имеется и целый ряд отрицательных моментов: необходимость четкой координации медленного вдоха и активации ингалятора, раздражающее действие холодной и мощной струи аэрозоля (*Cold freon effect*), приводящее к рефлекторной задержке вдоха и снижению респираторной фракции (лишь 10–15 % дозы препарата достигает легких), депозиция части ингалируемого препарата на слизистой оболочке ротоглотки, что может приводить к развитию кандидоза слизистой полости рта, афонии и увеличению дозы препарата, всасывающегося из желудочно-кишечного тракта. Помимо этого, возникают сложности при проведении высокодозной бронхолитической терапии у больных БА тяжелого течения [7].

Вышеизложенные недостатки были учтены при создании ДАИ, активируемых вдохом — *Easy-Breathe* — "Легкое Дыхание". Преимуществом данного ингалятора является наличие специального механизма, который взводится открытием колпачка, и в ответ на вдох пациента происходит высвобождение дозы препарата. В этом случае не требуется специальной техники выполнения маневра вдоха, что позволяет расширить использование данного ингалятора пациентами, у которых использование ДАИ вызывало затруднение (дети,

Таблица 1
Эквивалентные дозы ингаляционных ГКС (в мкг)

Название	Низкие	Средние	Высокие
Беклометазон	100–500	600–1 000	1 000–2 000
Будесонид	100–500	500–800	800–1 600
Флунизолид	250–1 000	1 000–2 000	2 000 и более
Флютиказон	50–250	250–500	500–1 000 и более

пожилые люди, лица не способные произвести правильный маневр вдоха при использовании традиционных ДАИ) [7]. Для активации ингалятора "Легкое Дыхание" и высвобождения дозы лекарственного средства достаточна скорость инспираторного потока 10–50 л/мин, в то время как для оптимальной доставки препарата через обычный ДАИ скорость инспираторного потока должна находиться в диапазоне 30–60 л/мин.

Кроме того, респираторная фракция лекарственного средства, применяемого в ДАИ "Легкое дыхание", вдвое превышает таковую при использовании обычных ДАИ (18–21 % от ингалируемой дозы) и является стабильной [8].

Серьезным недостатком классических дозированных ингаляторов является содержание в них фреона — пропелента хлорфторуглерода (ХФУ), из которого в стратосфере под воздействием солнечных лучей высвобождается хлор. В результате его взаимодействия с озоном происходит разрушение озонового слоя атмосферы, что ведет к глобальному потеплению климата [6]. В связи с этим в 1987 г. было создано мультидисциплинарное соглашение, направленное на ограничение производства и использования фреонов, — Монреальский протокол [9]. Приемлемой альтернативой ХФУ в медицинской практике являются гидрофторуглероды (ГФУ), которые не содержат атома хлора. Новый пропелент полностью лишен токсических свойств, имеет очень низкую растворимость в воде и липидах [10]. Такие его свойства позволили изменить технологию классических дозированных аэрозольных ингаляторов.

В бесфреоновых ДАИ беклометазон дипропионат представляя в форме раствора, что дает определенные преимущества при доставке действующего начала в дистальные отделы воздухоносных путей за счет создания низкоскоростного "облака" аэрозоля. Отпадает необходимость встряхивания ингалятора перед использованием. Кроме того, для бесфреоновых препаратов было показано, что размер частиц аэрозоля значительно меньше, что приводит к увеличению респираторной фракции ингалируемых ЛС. Так, размер частиц БДП-ХФУ составляет 3,5 мкм, в то время как в БДП-ГФУ — 1,1 мкм [11, 12].

Полученные данные об увеличении респираторной фракции и легочной депозиции БДП-ГФУ, по сравнению с БДП-ХФУ, предполагают применение бесфреоновых ДАИ в меньших дозах при сохранении хорошо контролируемой БА. Есть сообщение [13], в котором по результатам рандомизированного исследования в параллельных группах пациентов показана возможность адекватного контроля над симптомами БА при использовании БДП-ГФУ в дозах 100, 400 или 800 мкг/сут. для лечения легкой БА. Это позволило авторам говорить о возможном переходе с френсодержащих ДАИ на бесфреоновые в соотношении 2 : 1. Мы же разделяем иную точку зрения, высказанную ранее *А.И.Синопальниковым* и *И.Л.Клячкиной*, о том что переход с фреонового препарата на

бесфреоновый в соотношении доз 2 : 1 не всегда целесообразен, и прежде всего потому, что подобная радикальная редукция дозы может быть неправильно понята больными. Более целесообразен постепенный переход на меньшую дозу без ущерба для контроля над симптомами БА [7].

В связи с вышеизложенным нами была предпринята попытка оценить активность препарата Беклазон ЭКО Легкое Дыхание (БЭЛД-БДП-ГФУ) в сравнении с фреонсодержащим Беклазоном Легкое Дыхание (БЛД-БДЛ-ХФУ) при снижении дозы БЭЛД в 1,5 раза для лечения больных среднетяжелой и тяжелой БА. Выбор дозы БЭЛД определялся нами с учетом оценки результатов экспериментальных данных, первых клинических наблюдений. Кроме того, проводилось сравнение эффективности Беклазона ЭКО Легкое Дыхание и Фликсотиды при использовании в равных дозировках.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет, наблюдающиеся в поликлиниках ЦАО Москвы и факультетской терапевтической клинике им. В.Н.Виноградова ММА им. И.М.Сеченова, с установленным диагнозом БА среднетяжелого или тяжелого течения, длительностью заболевания не менее 12 мес.

Из исследования исключались больные:

- получающие системные ГКС в течение последних 3 мес.;
- госпитализированные в связи обострение БА в течение последних 3 мес.;
- перенесшие ОРВИ в течение 3 нед. перед включением в исследование;
- находящиеся на специфической иммунотерапии в течение последнего года и во время исследования;
- беременные женщины;
- кормящие матери;
- с гиперчувствительностью к любому из компонентов, входящих в состав изучаемых препаратов;
- с сопутствующими декомпенсированными сердечно-сосудистыми, легочными, неврологическими, психическими, эндокринными заболеваниями, заболеваниями почек и печени, которые, по мнению исследователя, могли помешать соблюдению протокола исследования и затруднить интерпретацию получаемых результатов;
- принимающие в течение 30 дней, предшествующих включению в исследование, Серетид, Симбикорт, Серевент, Форадил, Оксис, Сингуляр, Аколлат; и в течение 3 дней — пролонгированные теофиллины — Теопек, Теотард, Теостат, Эуфилонг;
- с тяжелым обострением БА (требующим назначения системных ГКС или другой необходимой, по мнению исследования, терапии), возникшим после включения в исследование.

Исследование осуществлялось в 2 этапа. На 1-м — предварительном — для стабилизации течения забо-

Таблица 2

Динамика средних значений показателей ФВД у пациентов, получающих Беклазон Легкое Дыхание на предварительном этапе исследования

Показатели ФВД	Месяцы терапии			
	0	1	2	3
FVC	70,9 ± 12,2	68,2 ± 14,1	75,7 ± 18,6	92,0 ± 18,7
FEV ₁	59,5 ± 14,2	58,9 ± 14,9	64,2 ± 17,0	78,1 ± 19,3
FEF _{25%}	46,3 ± 19,4	47,1 ± 17,9	49,7 ± 18,0	58,1 ± 21,8
FEF _{50%}	39,1 ± 16,8	40,1 ± 15,9	41,9 ± 15,2	49,8 ± 16,7
FEF _{75%}	40,4 ± 16,0	39,2 ± 19,6	41,4 ± 18,8	52,3 ± 20,2

лечения пациенту, включенному в исследование, назначался Беклазон Легкое Дыхание (БЛД) 1 500 мкг/сут. или Фликсотид 1 000 мкг/сут. Этап продолжался 3 мес. Если через 3 мес. состояние больного соответствовало критериям хорошо контролируемой астмы (отсутствие обострений, стабильность показателей ПСВ, уменьшение потребности в применении β₂-агонистов короткого действия до 4 раз в сут.), начинался 2-й — основной — этап исследования. При этом пациенты переводились на Беклазон Легкое Дыхание-Эко (БЛД-Эко) в дозе 1 000 мкг/сут. Предполагалась возможность увеличения дозы препарата в случае клинической необходимости. Продолжительность лечения составляла 3 мес. Кратность посещений врача на обоих этапах исследования — 1 раз в мес. Пациентам предлагалось ежедневно вести дневник самоконтроля, в котором 2 раза в день фиксировались значения пиковой скорости выдоха, потребность в короткодействующих β₂-агонистах, количество приступов удушья днем и ночью, субъективная оценка самочувствия в баллах (где 0 баллов означало отсутствие симптомов астмы днем и ночью; 1 балл — симптомы астмы возникали, но легко переносились и не требовали дополнительного применения

бронхолитиков; 2 балла — симптомы астмы потребовали применения β₂-агонистов, но не нарушали повседневной активности; 3 балла — симптомы астмы потребовали применения β₂-агонистов и снижали повседневную активность). При каждом визите проводилось исследование функции внешнего дыхания (ФВД) на аппарате *Vitalograf*.

Контроль эффективности лечения БЛД-Эко осуществлялся на основании мониторинга клинических симптомов, показателей ФВД (FVC, FEV₁, FEF_{25%}, FEF_{50%}, FEF_{75%}). Для оценки помесечной динамики FVC, FEV₁, FEF_{25%}, FEF_{50%}, FEF_{75%} использовался парный тест Вилкоксона. Все данные представлены как *mean ± SD*.

В исследование были включены 40 больных (17 мужчин, 23 женщины, средний возраст 47,1 ± 13,7 года). Длительность заболевания варьировалась от 1 до 33 лет (средняя продолжительность — 11,4 ± 8,11 лет). У 28 больных БА расценивалась как тяжелая, у 12 — как среднетяжелая. Необходимо подчеркнуть, что большинство пациентов на момент включения в исследование получали значительные дозы базисной ингаляционной противовоспалительной терапии, что обусловило необходимость

Таблица 3

Динамика средних значений показателей ФВД у пациентов получающих Фликсотид на предварительном этапе исследования

Показатели ФВД	Месяцы терапии			
	0	1	2	3
FVC	68,9 ± 11,2	69,2 ± 14,1	73,7 ± 18,6	89,9 ± 20,6
FEV ₁	52,5 ± 12,2	56,9 ± 12,9	61,2 ± 17,0	75,4 ± 22,6
FEF _{25%}	39,3 ± 18,5	42,1 ± 15,9	43,7 ± 18,0	57,9 ± 28,3
FEF _{50%}	32,1 ± 14,8	39,1 ± 15,9	41,5 ± 15,2	48,1 ± 16,0
FEF _{75%}	36,4 ± 13,0	38,2 ± 19,6	40,5 ± 14,6	51,0 ± 16,8

Таблица 4

Сравнение показателей ФВД больных, получающих Беклазон Легкое Дыхание до лечения и на момент окончания предварительного этапа исследования

Показатели ФВД	До лечения БЛД	На момент окончания лечения БЛД	p
FEV ₁	59,5 ± 14,2	78,1 ± 19,3	0,0000001
FEF _{25%}	46,3 ± 19,4	58,1 ± 21,8	0,0000006
FEF _{50%}	39,1 ± 16,8	49,8 ± 16,7	0,0000010
FEF _{75%}	40,4 ± 16,0	52,3 ± 20,2	0,0000003

проведения 1-го этапа — стабилизации течения заболевания и достижения критериев хорошо контролируемой астмы.

Результаты

Все 40 пациентов на фоне терапии с использованием 1 500 мкг/сут. БЛД и 1 000 мкг/сут. Фликсотид (1-й этап исследования) отметили значительное улучшение самочувствия, отсутствие обострений заболевания за 3 мес., снижение потребности в дополнительном применении бронхолитиков.

Стабилизация течения заболевания сопровождалась приростом всех регистрируемых показателей ФВД (табл. 2, 3) начиная с конца 1-го мес. терапии в обеих группах пациентов.

Отмечено статистически достоверное увеличение всех показателей ФВД на момент окончания 1-го — предварительного этапа исследования (табл. 4, 5).

2-й этап исследования завершили все 40 пациентов. У всех больных, получавших БЛД-ЭКО, переносимость препарата оставалась хорошей, побочных эффектов не было.

Таблица 5

Сравнение показателей ФВД больных получающих Фликсотид до лечения и на момент окончания предварительного этапа исследования

Показатели ФВД	До лечения Фликсотидом	На момент окончания лечения Фликсотидом	p
FEV ₁	52,5 ± 12,2	75,4 ± 22,6	0,00001
FEF _{25%}	39,3 ± 18,5	57,9 ± 28,3	0,00006
FEF _{50%}	32,1 ± 14,8	48,1 ± 16,0	0,00001
FEF _{75%}	36,4 ± 13,0	51,0 ± 16,8	0,00003

Таблица 6

Сравнение показателей ФВД на момент окончания лечения Фликсотид и БЛД-Эко

Показатели ФВД	На момент окончания лечения		p
	Фликсотид	БЛД-Эко	
FVC	89,9 ± 20,6	94,4 ± 19,6	0,12
FEV ₁	75,4 ± 22,6	80,4 ± 18,8	0,10
FEF _{25%}	57,9 ± 28,3	62,7 ± 26,2	0,06
FEF _{50%}	48,1 ± 16,0	54,6 ± 12,4	0,08
FEF _{75%}	51,0 ± 16,8	55,7 ± 12,5	0,07

В группе больных, получавших на предварительном этапе исследования БЛД у всех пациентов отмечена высокая приверженность к препарату, сохранялось стабильное состояние на протяжении последних 3 мес. Потребность в короткодействующих β₂-агонистах не увеличилась, а в ряде случаев — уменьшилась.

В группе больных, получавших на предварительном этапе исследования Фликсотид, при переходе на БЛД-ЭКО в дозе 1 000 мкг/сут. были достигнуты следующие результаты: 16 больных отмечали стабильное течение БА, отсутствие обострений за последние 3 мес., стабильные показатели ПСВ, по данным ежедневного мониторингования. Эффективность дозы БЛД-ЭКО в 1 000 мкг/сут. у пациентов с хорошо контролируемой БА подчеркивается и значением показателей ФВД на окончание исследования в обеих группах пациентов (табл. 6, 7). У 4 пациентов при 5-м визите (через месяц после смены препарата) отмечалось ухудшение самочувствия в виде усиления одышки, увеличения потребности в короткодействующих симпатомиметиках, снижении показателей бронхиальной проходимости, что потребовало

Таблица 7

Сравнение показателей ФВД на момент окончания лечения БЛД и БЛД-Эко

Показатели ФВД	На момент окончания лечения		p
	БЛД	БЛД-Эко	
FVC	92,0 ± 18,7	98,1 ± 20,4	0,60
FEV ₁	78,1 ± 19,3	79,7 ± 23,7	0,88
FEF _{25%}	58,1 ± 21,8	56,8 ± 24,0	0,82
FEF _{50%}	49,8 ± 16,7	50,6 ± 30,4	0,88
FEF _{75%}	52,3 ± 20,2	53,3 ± 31,5	0,88

увеличения дозы БЛД-Эко до 1 500 мкг/сут., которая оказалась достаточной для поддержания состояния хорошо контролируемой астмы.

Обсуждение

Применение БЛД-ЭКО в дозе 1 000 мкг/сут. сопоставимо с дозой 1 500 мкг/сут. аналогичного фреонсодержащего препарата по клиническим параметрам и показателям ФВД у больных со среднетяжелой и тяжелой БА, что позволяет считать указанную дозу сопоставимой по эффективности. При сравнении терапевтических дозировок БЛД-ЭКО и Фликсотид ДАИ отмечено, что в группе пациентов, получавших на I-м этапе исследования Фликсотид в суточной дозе 1 000 мкг, при переходе на БЛД-ЭКО отмечен прирост (статистически недостоверный) спирометрических показателей, который, вероятнее всего, связан с регулярным и длительным (6 мес.) использованием базисной противовоспалительной терапии в достаточных дозировках и способа доставки препарата с помощью ДАИ "Легкое Дыхание". Этим же можно объяснить существенный прирост всех спирометрических показателей у 6 пожилых больных (старше 60 лет), получавших ранее Фликсотид которые с трудом выполняли правильный маневр вдоха через ДАИ. Эти пациенты после окончания исследования предпочли применение БЛД-ЭКО в качестве базисной терапии вместо Фликсотид, аргументируя это более удобной формой доставки препарата. Остальные больные (14 пациентов) остались на терапии Фликсотидом. В 4 случаях для поддержания состояния хорошо контролируемой астмы потребовалось увеличение дозы БЛД-ЭКО до 1 500 мкг/сут., таким образом, у этих пациентов соотношение БЛД-ЭКО и Фликсотид составило 1,5 : 1. В целом же по группе больных, получавших на I-м этапе Фликсотид в суточной дозе 1 000 мкг, благодаря применению способа доставки "Легкое Дыхание" и бесфреоновому наполнителю,

нам удалось сравнить дозы Фликсотид и БЛД-ЭКО до 1 000 мкг / сут. для поддержания состояния хорошо контролируемой астмы.

В период 3-месячного лечения БЛД-ЭКО не зафиксировано побочных эффектов.

Отмечена хорошая переносимость препарата, по субъективной оценке всех пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". М.: Артинфо Пабблишинг; 1997. 93.
2. Global initiative for asthma. — NHLB/WHO Workshop Report. — National Heart Lung Blood Institute, 2002. 176.
3. Долгушина Л.П., Захаржевская Т.В., Зенохов С.А. и др. Беклазон Легкое Дыхание в лечении бронхиальной астмы у детей. Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. 2003; 3 (10): 32–33.
4. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. М.: Пульмонология; 1996.
5. British guideline on the management of asthma. Thorax 2003; suppl. 58: 1–98.
6. Шмелев Е.И. Переход на бесфреоновые ингаляционные ГКС в лечении бронхиальной астмы: Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. 2003; 1 (8):14–18.
7. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Пути оптимизации ингаляционной глюкокортикостероидной терапии: субстанция, система доставки, пропеллент. Consilium Medicum 2003; 5 (4): 192–197.
8. Newman S.P., Weisz A.W.B., Talace N. et al. Improvement of drug delivery with a breath actuated pressurised aerosol for patients with poor inhaler technique. Thorax 1991; 46: 712-716.
9. Secretariat of the Montreal Protocol. Montreal protocol on substances that deplete ozone layer — 1987 [online]. Available from URT. www.montreal prot.org
10. Leach C.L. Safety assessment of the HFA propellant and the new inhaler. Eur. Respir. Rev. 1997; 7 (41): 35–36.
11. Lipworth B.J. Targets for inhaler treatment. Respir. Med. 2000; 94 (suppl.D): S13–S16.
12. Авдеев С.Н. Беклоджет: новые технологии доставки ингаляционных глюкокортикостероидов. Пульмонология 2003; 3: 115–119.
13. Busse W.W., Brazinsky S., Jacobson K. et al. Inhaled beclometason of the HFA propellant versus the new ingaler. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 104 (6): 1215–1222.

Поступила 05.05.04

Н.Н.Мещерякова, А.С.Белевский

**ИЗМЕНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И КООПЕРАТИВНОСТИ БОЛЬНЫХ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ИСПОЛЬЗУЮЩИХ РАЗЛИЧНЫЕ
ОПТИМИЗИРОВАННЫЕ СПОСОБЫ ДОСТАВКИ
БЕКЛОМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТА**

НИИ пульмонологии Минздрава РФ

CHANGE IN QUALITY OF LIFE (QOL) AND COOPERATION (CP) OF ASTHMA PATIENTS TREATED
WITH BECLOMETASONE DIPROPIONATE IN DIFFERENT OPTIMIZED DELIVERY SYSTEMS

N.N.Meshcheriakova, A.S.Belevskiy

Summary

QoL and CP were evaluated in bronchial asthma (BA) patients treated with different aerosol delivery systems. The QoL was evaluated using the MOS SF-36 questionnaire, the CP was evaluated using the IcBa-50 questionnaire which is an original Russian questionnaire. Twenty-six atopic BA patients (18 to 74 yrs, 15 men and 11 women) receiving Beclazone EB 250 mcg in one puff, 750 mcg daily, were transferred to Beclojet at the same doses. Reliable increase in QoL and CP parameters was shown after changing the aerosol. So, the optimized delivery systems can improve the QoL and the CP. Besides that, Beclojet was shown to improve them better than Beclason EB.

Резюме

Было проведено исследование параметров качества жизни (КЖ) и кооперативности (КП) больных бронхиальной астмой (БА), получающих различные формы оптимизированных дозированных аэрозолей. Критерии изменения КЖ и КП оценивались по вопросам MOS SF-36 и ИкБа-50. SF-36 является общим адаптированным вопросом КЖ, состоящим из 36 вопросов, объединенных в 11 пунктов, оцениваемых по 7 критериям. ИкБа-50 является оригинальным вопросом КП, состоящим из 50 пунктов (102 вопроса), оцениваемых по 8 основным критериям. КЖ и КП изучались в динамике при сравнении двух оптимизированных дозированных аэрозолей на примере беклометазона дипропионата (Беклазон ЛД и Беклоджет). В исследовании приняли участие 26 больных, страдающих atopической БА средней степени тяжести (средний возраст — 61,7 ± 16,7 лет), из них 15 мужчин, 11 женщин. Показано, что применение более удобных форм доставки препарата и контролируемое ведение пациентов повышают КЖ и КП пациентов. Полученные результаты КЖ и КП позволяют более точно оценивать эффективность противоастматических лечебных мероприятий с учетом их влияния на медико-социальный статус больных и оптимизировать врачебную тактику.

Основные исследования в области изучения эффективности ведения больных бронхиальной астмой (БА) заключаются в проведении контролируемого изучения лекарственных интервенций. Последнее популяционное исследование изучения контроля БА в странах Европы и США показали, что даже в экономически благополучных странах, с высоким уровнем медицинского обслуживания и доступностью лекарственных средств, более чем в трети случаев астма остается вне контроля [1]. Это указывает на то, что проблема ведения больных БА гораздо шире, чем режим выбора лекарственного препарата. В связи с этим особое значение приобретают инструменты, которые способны предоставить совокупную оценку проводимых мероприятий. Одним из таких показателей, который в последнее время получил

широкое распространение, является оценка качества жизни (КЖ). КЖ — интегральный показатель, отражающий степень адаптации человека к болезни и возможность выполнения им привычных функций, соответствующих его социально-экономическому положению [2].

Оценка КЖ осуществляется с помощью стандартизированных вопросников, каждый из которых имеет свои критерии. Для различных групп, регионов, стран можно определить условную норму и проводить сравнения с этими показателями.

Одним из основных общих вопросников КЖ, применяемых в настоящее время в пульмонологии, является MOS SF-36 (*The Medical Outcomes Study 36 — Ithem Shot — Form Health Survey*) [3–7]. Первой публикацией русифицированной версии вопрос-

ника SF-36 по пульмонологии стала статья "Оценка влияния образовательных программ в пульмонологии на КЖ больных БА" (Пульмонология 1997; 3: 18–22), работа была выполнена в НИИ пульмонологии Минздрава РФ. С этого времени вопросник SF-36 применяется в пульмонологической практике.

В 1999 г. в НИИ пульмонологии было разработано новое понятие, отражающее все составляющие успешного лечения пациента, называемое кооперативностью пациентов (КП). Кооперативность — это желание и возможность пациентов следовать врачебным рекомендациям в полном объеме. Оценка кооперативности проходит по разработанному в институте оригинальному вопроснику "Индекс кооперации больных при бронхиальной астме" — ИкБа-50. Работа с вопросником позволяет более объемно оценить состояние пациента и обеспечить индивидуальный подход. Использование при исследовании таких инструментов, как показатели КЖ и КП, помогает всесторонне оценить врачебные инициативы и проблемы пациента.

Одной из важных проблем в лечении больных является выбор способа доставки препарата для ингаляционного введения. Помимо лечебного эффекта необходимо оценивать удобство препарата, возможность его использования, эстетический эффект и т. д. Одним из способов интегральной оценки может стать изучение КЖ и КП больных, использующих различные формы доставки.

Цель исследования — изучение изменения КЖ и КП больных БА при сравнении двух оптимизированных дозированных аэрозолей на примере беклометазона дипропионата.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 26 больных, страдающих атопической БА средней степени тяжести, из них 15 мужчин и 11 женщин, средний возраст — $61,7 \pm 16,7$ лет, средняя длительность заболевания — $20,0 \pm 7,75$ лет. Показатели функции внешнего дыхания: FEV₁ — $70,2 \pm 24,2$ %, PEF — $62,4 \pm 20,6$ %. Больные находились на амбулаторном введении. Все пациенты в момент включения в протокол в течение года получали беклометазона дипропионат в форме оптимизированного дозированного аэрозоля — Беклазон Легкое Дыхание (Беклазон ЛД). В одной дозе ингалятора содержалось 250 мкг препарата. Схема приема: 2 ингаляционные дозы по 250 мкг утром и 1 ингаляционная доза по 250 мкг вечером (суточная доза составила 750 мкг).

Указанные больные были переведены на JET-систему доставки — Беклоджет. В одной дозе лекарства также содержалось 250 мкг беклометазона дипропионата, схема приема препарата та же, что и при Беклазоне ЛД. Таким образом, суточная доза беклометазона составила 750 мкг.

Беклоджет представляет собой дозированный аэрозоль со встроеной JET-системой — миниатюрным

оригинальным спейсером, составляющим единую конструкцию с ингалятором ("Chiesi", Италия). Беклазон ЛД — дозированный аэрозольный ингалятор, высвобождение препарата из которого происходит при маневре вдоха — за счет открытия клапана в ответ на создание во рту пациента отрицательного давления на вдохе ("Norton Healthcare Ltd", Великобритания).

Исследование КЖ и КП происходило в два этапа, первое определение параметров осуществлялось на фоне приема Беклазона ЛД, второе — в группе больных через 4 нед. после терапии Беклоджетом. Оценка КЖ и КП больных была проведена по вопроснику MOS SF-36, состоящего из 36 вопросов объединенных в 11 пунктов. Критерии вопросника MOS SF-36: ФА — физическая активность, РФ — роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, Б — боль, ОЗ — общее здоровье, ЖС — жизнеспособность, СА — социальная активность, РЭ — роль эмоциональных проблем в ограничении жизни, ПЗ — психическое здоровье, СС — сравнение самочувствия. Шкала оценки критериев — от 0 до 100 %.

Исследования КП проводилось по вопроснику ИкБа-50. Вопросник содержит 50 пунктов (102 вопроса), оценивающих по 8 основным критериям. Критерии опросника: ИхК — исходная кооперативность, ОО — осознание опасности, ПБ — потребность в безопасности, ИнФ — информированность, ДС — доступность средств реализации, ТК — текущая кооперативность, УК — удовлетворение от кооперации, ОИК — общий индекс кооперации, ИС — искренность (дополнительный критерий). Расчет производился методом суммирования рейтингов по шкале от 0 до 100 %.

Статистическая обработка проводилась при помощи программы *Statistika for Windows 5.0*.

Результаты

У больных на фоне ингаляций Беклоджета (табл. 1) достоверно улучшилась физическая активность (ФА на фоне применения Беклазона ЛД — $65,0 \pm 19,2$ %, на фоне Беклоджета — $67,8 \pm 18,3$ %, $p < 0,05$). Достоверно уменьшилась степень ограничения повседневной деятельности физическими проблемами (РФ на фоне Беклазона ЛД — $63,7 \pm 12,5$ %, а на фоне Беклоджета — $95,5 \pm 15,1$ %; $p < 0,04$). Улучшились показатели общего здоровья пациентов (ОЗ на фоне Беклазона ЛД — $53,4 \pm 20,2$ %, на фоне Беклоджета — $58,6 \pm 19,5$ %; $p < 0,03$), несколько улучшилось самочувствие пациентов (СС на фоне Беклазона ЛД — $50,09 \pm 19,2$ %, на фоне Беклоджета — $56,9 \pm 16,4$ %; $p < 0,05$). Такие показатели, как болевой синдром (несмотря на то, что показатель неспецифичен для БА, однако он входит в общий вопросник SF-36), оценка состояния ЖС, РЭ в ограничении жизнедеятельности, ПЗ, улучшились, однако при статистической обработке данные не являются достоверными (рисунок).

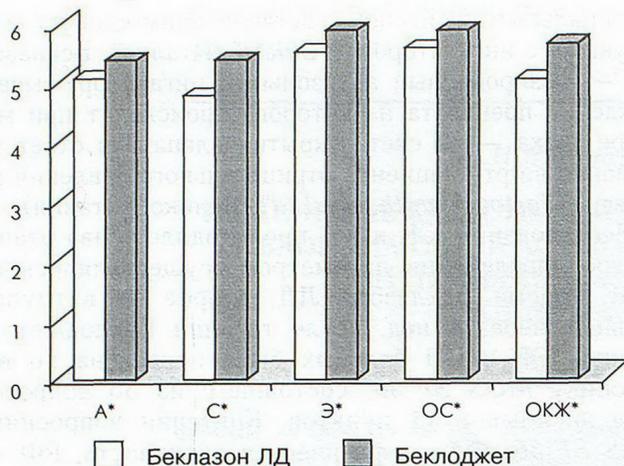


Рис. Изменение КЖ по опроснику AQLQ при переходе от Беклазона ЛД к Беклоджету

Результаты исследования КП больных БА при переходе с Беклазона ЛД на Беклоджет представлены в табл. 2.

Анализ полученных данных показывает достоверное улучшение показателей исходной кооперативности пациентов на фоне ингаляций Беклоджета (ИхК на фоне Беклазона ЛД — $66,9 \pm 13,2$ %, на фоне Беклоджета — $71,9 \pm 11,2$ %; $p < 0,01$). Несколько улучшились показатели осознания опасности пациентом (ОО на фоне Беклазона ЛД $36,9 \pm 12,6$ %, на фоне Беклоджета — $40 \pm 14,1$ %; $p < 0,05$), информированность пациентов (ИнФ на фоне Беклазона ЛД — $44,5 \pm 19,7$ %, на фоне Беклоджета — $48,3 \pm 19,5$ %; $p < 0,05$), доступность средств реализации (с $95,5$ % до $98,5$ %, $p < 0,03$), значительно улучшился общий индекс кооперативности (ОИК на

Таблица 2
Изменения кооперативности при переходе с Беклазона ЛД на Беклоджет

Критерии вопросника ИкБа-50	Больные, получающие Беклазон ЛД, разовая доза 250 мкг, %	Больные, получающие Беклоджет, разовая доза 250 мкг, %	p
ИхК	$66,9 \pm 13,2$	$71,9 \pm 11,2$	$< 0,01$
ОО	$36,9 \pm 12,6$	$40,0 \pm 14,1$	$< 0,05$
ПБ	$65,0 \pm 12,1$	$64,7 \pm 1,2$	$< 0,80$
ИнФ	$44,5 \pm 12,1$	$48,3 \pm 9,2$	$< 0,05$
ДС	$95,5 \pm 4,8$	$98,5 \pm 3,5$	$< 0,03$
ТК	$83,7 \pm 8,7$	$84,6 \pm 8,1$	$< 0,10$
УК	$92,5 \pm 5,8$	$93,3 \pm 5,3$	$< 0,30$
ИС	$58,3 \pm 12,3$	$59,1 \pm 16,2$	$< 0,10$
ОИК	$68,5 \pm 11,6$	$72,4 \pm 10,0$	$< 0,005$

фоне Беклазона ЛД — $68,5 \pm 11,6$ %, на фоне Беклоджета — $72,4 \pm 10,0$ %; $p < 0,005$). Такие показатели, как ПБ, ТК, УК, также несколько улучшились, однако полученные данные не являются статистически достоверными.

Изменения со стороны функциональных показателей: FEV₁ с $70,2$ % возрос до $80,5$ % ($p < 0,02$), PEF — с $62,4$ % до $75,3$ % ($p < 0,05$) (табл. 3).

Обсуждение

Таким образом, данная работа продемонстрировала изменения параметров КЖ, КП и ФВД при переходе с одной формы оптимизированной доставки лекарства на другую. По результатам изменения КЖ были достоверно повышены такие показатели, как ФА уменьшилась РФ в повседневной деятельности, улучшилось ОЗ пациентов.

Механизмы этих изменений, несмотря на их очевидность, не так просты в объяснении. С одной стороны, можно было бы предположить, что встроенный в Беклоджет спейсер приводит к более полному поступлению препарата в бронхиальное дерево, оказывая тем самым более выраженный терапевтический

Таблица 1
Изменение КЖ больных БА при переходе с Беклазона ЛД на Беклоджет

Критерии вопросника MOS SF-36	Больные, получающие Беклазон ЛД, разовая доза 250 мкг, % (n = 15)	Больные, получающие Беклоджет, разовая доза 250 мкг, % (n = 15)	p
ФА	$65,0 \pm 19,2$	$67,8 \pm 18,3$	$< 0,05$
РФ	$63,7 \pm 12,5$	$95,5 \pm 15,1$	$< 0,04$
Б	$79,9 \pm 20,5$	$87,3 \pm 18,0$	$< 0,10$
ОЗ	$53,4 \pm 20,2$	$68,6 \pm 19,5$	$< 0,03$
ЖС	$49,6 \pm 12,2$	$55,0 \pm 8,5$	$< 0,07$
СА	$81,9 \pm 16,3$	$88,9 \pm 15,1$	$< 0,05$
РЭ	$66,7 \pm 14,7$	$78,8 \pm 11,2$	$< 0,10$
ПЗ	$62,5 \pm 6,3$	$67,2 \pm 8,61$	$< 0,30$
СС	$50,0 \pm 19,2$	$56,9 \pm 16,4$	$< 0,05$

Таблица 3
Изменения показателей ФВД при переходе с Беклазона ЛД на Беклоджет

Показатели ФВД	Беклазон ЛД, %	Беклоджет, %	p
FEV ₁	$70,2 \pm 24,2$	$80,5 \pm 22,4$	$< 0,002$
PEF	$62,4 \pm 20,6$	$75,3 \pm 19,5$	$< 0,005$

эффект, что может отражаться в повышении некоторых параметров КЖ. Имеются и некоторые субъективные особенности. К примеру, ощущение попадания лекарства воспринималось пациентами как положительное свойство аэрозоля, говорящее о наличии лечебного эффекта. Отсутствие необходимости нажатия на дно баллончика Беклазона ЛД рассматривалось как негативное свойство устройства. Эти обстоятельства могли влиять на уровень КП пациентов.

Кроме этого, несомненно, что контролируемое ведение пациентов, элементы обучения, ощущение пациентами заботы также оказывают влияние на показатели КЖ и КП.

В процессе терапии состояние больных оставалось стабильным согласно критериям контролируемости БА, поэтому изменение КП в данном исследовании улучшилось незначительно. Вряд ли следует ожидать, что за такой короткий период наблюдений при незначительном вмешательстве в режим лечения значительно улучшится КП. Кроме того, изначально КП пациента была на достаточно хорошем уровне.

Критерии данных вопросников могут предоставить важную информацию об отдельных составляющих КЖ и КП пациентов. Бесспорным остается тот факт,

что контролируемое ведение больных БА улучшает их показатели КЖ и КП, однако оптимизация путей доставки дозированных аэрозолей также является важным фактором улучшения жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И. и др.* "Global asthma control": возможно ли достижение целей терапии?... Аллергология 2001; 1: 12-18.
2. *Karnofsky D.F., Burchenal J.H.* The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Macleod C.M. (ed.) Evaluation of chemotherapeutic agents. Columbia University Press; 1947. 107-134.
3. *Stewart A.L., Hays R., Ware J.E.* The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population. Med. Care 1988; 26: 724-732.
4. *McHorney C.A. et al.* The validity and relative precision of MOS, short-and long-form health status scales and Dartmouth Coop Charts. Med. Care 1992; 30: 253-265.
5. *Hyland M.E., Kenyon C.A.P., Alle R., Howarth P.* Diary keeping in asthma: comparison of the written and electronic methods. Br. Med. J. 1993; 306: 487-489.
6. *Guyatt G.H., Bermanl. B., Townsend M. et al.* A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. Thorax 1987; 42: 773-778.
7. *Crotach L.J.* Coefficient and the internal structure of tests. Psychometrika 1951; 16: 297-334.

Поступила 07.04.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.248-085.234

Н.В.Кузьмина, В.Г.Макиева, В.Ю.Мишин

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИССЕМНИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В ПЕРИОД НАПРЯЖЕННОЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ

Московский государственный медико-стоматологический университет

CLINICAL FEATURES OF DISSEMINATED LUNG TUBERCULOSIS IN A SEVERE EPIDEMIOLOGIC SITUATION

N.V.Kuzmina, V.G.Makieva, V.Yu.Mishin

Summary

The article displays clinical and radiological follow-up analysis of 98 patients with disseminated lung tuberculosis in a severe epidemiological situation. Currently the disseminated tuberculosis is diagnosed more often in patients younger than 40 yrs. Clinical features were intensive, intoxication syndrome presented in 93.9%, local signs in 92.9 % of the patients and only 2 % of them did not demonstrate clinical symptoms. Extrapulmonary lesions were quite rare (18.4 %), 85.1 % of the patients were MBT positive, destructive cavities were detected in 76 % of them. Of the patients with destructive lung injuries, 85.1 % had multiple cavities that greatly worsening the prognosis.

Резюме

В работе проведен клинко-рентгенологический анализ наблюдения над 98 больными диссеминированным туберкулезом легких (ДТЛ) в период напряженной эпидемиологической ситуации. Показано, что в настоящее время ДТЛ болеют чаще в возрасте до 40 лет. Клиническая картина

отличается выраженными проявлениями, при этом интоксикационный синдром выявлен у 93,9 % больных, локальные симптомы имели 92,9 % больных, только у 2 % больных заболевание протекало без клинической симптоматики. Относительно редко встречается внелегочная локализация — у 18,4 %. Бактериовыделение выявлено у 85,1 % больных, полости распада — у 76 %. Среди больных с наличием деструкции легочной ткани 85,1 % имеют множественные полости, что значительно ухудшает прогноз заболевания.

Диссеминированный туберкулез отличается выраженным полиморфизмом, т. к. объединяет формы, отличающиеся по патогенезу, рентгенологическим проявлениям, клиническому течению [1–3]. В условиях напряженной эпидемиологической ситуации многие авторы при изучении структуры клинико-анатомических форм отмечают тенденцию к росту диссеминированного туберкулеза легких (ДТЛ) [4–6]. Выявление тяжелых распространенных форм ДТЛ с множественными деструкциями приводит к выраженному снижению показателей эффективности его лечения [7], а острая вспышка ДТЛ может привести к быстрому прогрессирующему течению [8]. В связи с этим изучение течения ДТЛ является в настоящее время актуальным.

В данной работе проанализированы результаты клинического наблюдения за 98 больными ДТЛ. Всем им был проведен комплекс клинических, лабораторных и рентгенологических исследований.

Соотношение мужчин и женщин составило 3 : 1 (76,5 % и 23,5 % соответственно). Основная часть больных была до 40 лет — 69 %, возраст до 30 лет имели 31 % больных. Среди обследованных больных отмечался низкий процент неработающих — 31 %, работающих было 50 %, студентов — 2 %, пенсионеров — 7 %, инвалидов — 10 %. Высшее образование имели 21 человек (21,43 %).

Впервые были выявлены 67 больных (68,4 %), у 10 человек (10,2 %) было обострение процесса, у 21 (21,4 %) — рецидив. При этом только у 3 (9,7 %) из 31 больного с обострениями и рецидивами до обострения процесса ставился диагноз ДТЛ. У 7 человек (22,6 %) исходной клинической формой был очаговый туберкулез, у 17 (54,8 %) — инфильтративный, у 4 (12,9 %) — с плевритом. Возможно, что и у впервые выявленных больных ДТЛ туберкулез чаще начинается с более ограниченных форм, которые при позднем выявлении и отсутствии лечения приобретают характер распространенного процесса. В этом случае ДТЛ является только этапом в течение ранее не выявленного или плохо пролеченного туберкулеза.

Давность рентгенологического обследования колебалась в очень широких пределах. Самый короткий срок до момента выявления ДТЛ был 3 нед., когда при компьютерной томографии, выполненной по поводу плеврита и сопутствующего неспецифического заболевания легких (пульмонэктомия по поводу деструктивной пневмонии в противотуберкулезном стационаре за 9 мес. до выявления туберкулеза) очаговые тени не выявлялись. При контрольном рентгенологическом обследовании, проведенном через

3 нед., выявлены очаги по всем отделам единственного легкого мелких и средних размеров. Кроме этого, 2 больным в течение года до выявления заболевания проводились регулярные рентгенологические исследования, включая компьютерную томографию для установления этиологии изменений в легочной ткани. За год до выявления диссеминированного туберкулеза 2 пациента перенесли плеврит, который расценили как неспецифический, и противотуберкулезная терапия не проводилась. 2 больным в течение года ставили диагноз пневмония без контрольного обследования. Однако основная часть больных не могла назвать дату предыдущего исследования в связи с большой давностью.

Сроки развития обострений и рецидивов колебались в широких пределах, однако чаще всего их развитие отмечено в первые 3 года — 55 %, до 5 лет возникло 65 % обострений и рецидивов.

Туберкулезный контакт отмечают в анамнезе 29 человек (29,6 %). При этом среди впервые выявленных больных контакт был у 23,9 %, среди больных с рецидивами — у 20 %, а среди больных с обострениями — у 52,4 %. Наследственность была отягощенной у 12 человек (12,1 % от общего числа больных).

Туберкулез других органов и систем был выявлен у 18 (18,4 %) пациентов. Чаще всего — у 9 (9,2 %) больных — ДТЛ сопровождался экссудативным плевритом. Туберкулез периферических лимфоузлов был выявлен у 3 человек (3 %). Столько же больных обнаружено пациентов с туберкулезом гортани. У 2 человек (2 %) выявлен туберкулез почек. Туберкулез бронхов обнаружен только у 1 больного (1 %). Перикардит и туберкулез кишечника имели по 1 пациенту. Генерализацию туберкулеза с поражением кроме легких еще нескольких органов или систем — 3 человека (3,1 %).

Сопутствующие заболевания и их сочетание отмечены у 60 больных (61,2 %). Чаще выявлялась патология органов дыхания — у 21 пациента (21,4 %). Патология органов пищеварения обнаружена у 19 больных (19,4 %), патология сердечно-сосудистой системы — у 15 (15,3 %), почек — у 12 (12,2 %). Прочие заболевания выявлены у 14 человек (14,3 %). У женщин чаще всего выявлялись гинекологические заболевания — у 7 пациенток (30,4 %). Алкоголизм и наркомания не учитывались при подсчете сопутствующих заболеваний, т. к. все больные отрицали прием наркотических средств и злоупотребление алкоголем, однако в дальнейшем 9 пациентов (9,2 %) были выписаны за употребление спиртных напитков в стационаре.

По клиническому течению острый ДТЛ был установлен у 37 человек (37,7 %), подострое течение — у 56 (57,1 %) и хроническое — у 5 (5,1 %).

При клиническом обследовании больных было выявлено, что у основной массы больных — у 92 человек (93,9 %) — отмечались симптомы интоксикации (рис. 1). Повышение температуры наблюдалось у 80 пациентов (81,6 %), при этом более чем у половины отмечалась фебрильная температура — у 55 человек (56,1 %). Слабость отмечали 79 (80,6 %) больных ДТЛ. Повышенная потливость наблюдалась у 55 пациентов (56,1 %). Несмотря на то, что не все больные могли сказать об изменении веса, его снижение выявлено у 41 человека (41,8 %). Снижение веса более 5 кг отмечено у 23 больных (23,5 %).

Из локальных легочных симптомов (рис. 2) чаще всего беспокоил кашель — 91 больного (92,9 %). Кашель с мокротой выявлен у 69 человек (70,4 %). 2-м по частоте легочным симптомом была одышка — у 71 пациента (72,4 %). Часто отмечалось кровохарканье — у 29 (29,6 %). Реже всего из симптомов поражения бронхолегочной системы выявлялась боль в грудной клетке — у 21 человека (27,6 %), у 7 (7,1 %) отмечалась осиплость голоса.

Обращает на себя внимание, что даже при наличии выраженных симптомов интоксикации и локальных симптомов в течение месяца после появления симптомов заболевания в лечебную сеть обратились только 25 человек (25,5 %). Таким образом, и при обширном поражении легочной ткани специфическим процессом остается признак, характерный для туберкулеза, — относительная длительность развития и хорошая переносимость заболевания. Даже при остром прогрессировании при тщательном и настойчивом опросе больного обычно выявляется постепенность появления и развития симптоматики ДТЛ.

При объективном обследовании тяжелое состояние выявлено у 6 больных (6,1 %), состояние средней тяжести — у 24 (24,5 %), несмотря на то, что у 55 человек температура была фебрильной. Изменения дыхания при аускультации выявлено почти у половины — у 46 пациентов (46,9 %). У значитель-

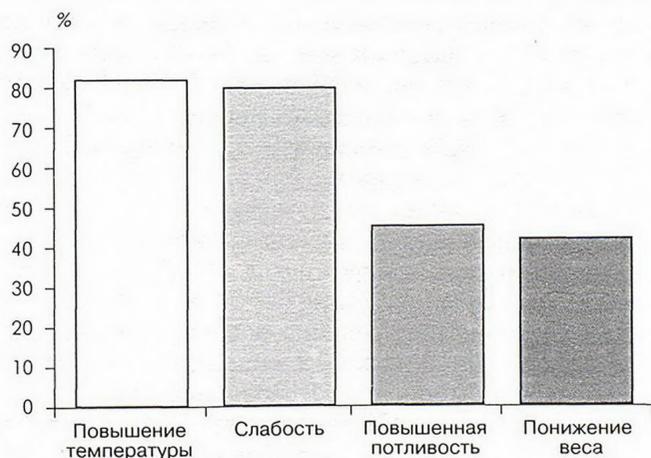


Рис. 1. Частота симптомов интоксикации

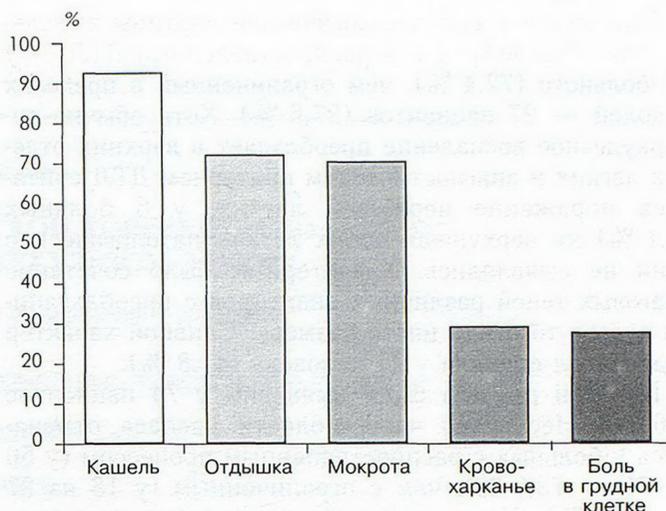


Рис. 2. Частота локальных легочных симптомов

ной части — 69 больных (70 %) — выслушивались хрипы. У 13 (13,3 %) было выявлено увеличение периферических лимфатических узлов — шейных, подмышечных, локтевых. Более чем у трети обследованных обнаружено увеличение печени — 36 пациентов (36,7 %). У 2 (2 %) симптомы заболевания полностью отсутствовали.

В комплексе диагностических мероприятий у больных ДТЛ решающими являются микробиологические и рентгенологические методы исследования. Микобактерии в мокроте были выявлены бактериоскопически и бактериологически у 86 человек (87,8 %).

Большое значение также имеет массивность бактериовыделения. Результаты исследования этого показателя представлены на рис. 3. Как видно на рисунке, по данным микроскопии мокроты, пятая часть больных ДТЛ выделяют возбудителей туберкулеза в значительном количестве; по данным бактериологического метода, почти 3/4 больных ДТЛ выделяют микобактерии туберкулеза в значительном количестве.

Кроме этого, микобактерии у больных ДТЛ характеризуются быстрой скоростью роста ($27,7 \pm 10,12$ дней), что говорит о значительной вирулентности микобактерий, выделяемых больными ДТЛ.



Рис. 3. Массивность бактериовыделения у больных диссеминированным туберкулезом

При анализе рентгенологической картины выявлено, что чаще встречался распространенный ДТЛ — у 71 больного (72,4 %), чем ограниченный в пределах 2 долей — 27 пациентов (27,6 %). Хотя обычно туберкулезное воспаление преобладает в верхних отделах легких и диагностическим критерием ДТЛ считается поражение верхушек легких, у 5 больных (5,1 %) на верхушках обоих легких патологические тени не выявлялись. Характерным было сочетание очаговых теней различных диаметров с преобладанием очагов того или иного размера. Сливной характер очагов был отмечен у 41 человека (41,8 %).

Полости распада были выявлены у 74 пациентов (76 %). Несколько чаще полости распада отмечались у больных с распространенным процессом (у 56 из 71 — 78,9 %), чем с ограниченным (у 18 из 27 — 66,7 %). Чаще всего обнаруживались множественные полости распада (больше 3) — у 63 человек (85,1 %). Такие деструкции, как правило, образовывали системы полостей распада, количество которых не всегда было возможно подсчитать. У 9 пациентов полости были одиночные (12,2 %), по 1 больному (1,4 %) имели 2 и 3 полости.

Заключение

Диссеминированный туберкулез легких в период подъема эпидемиологической волны поражает самый трудоспособный и репродуктивный возраст. У подавляющего большинства наблюдавшихся больных диссеминированный туберкулез протекал с выраженными клиническими проявлениями, бессимптомное течение заболевания выявлено только у 2 %. При всем многообразии клинической симптоматики обращает на себя внимание удовлетворительное общее состояние больных. Характерно отсутствие регуляр-

ного флюорографического обследования, что приводит к формированию распространенных форм туберкулеза. Несмотря на распространенность легочных поражений, внелегочная локализация при ДТЛ в настоящий период встречается редко — в 18,4 % случаев, при этом чаще диссеминированный туберкулез сопровождался экссудативным плевритом — в 9,2 %. Диссеминированный туберкулез характеризуется значительной бациллярностью (87,8 %), что является плохим показателем не только в клиническом, но и в эпидемическом аспекте. Деструктивные формы туберкулеза отмечаются у $\frac{3}{4}$ больных, при этом более характерно формирование множественных распадов (85,1 %), что значительно осложняет лечение и ухудшает прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мишин В.Ю., Демикова О.В., Кузьмина Н.В. Диагностика и дифференциальная диагностика гематогенно-диссеминированного туберкулеза легких. *Consilium Medicum* 2002; 9: 497–506.
2. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях. М.; 1976.
3. Хоменко А.Г. Туберкулез: Руководство. М.; 1996.
4. Козырева Е.П., Фомина Т.А. Структура выявляемого туберкулеза по данным государственной системы мониторинга. В кн.: Конференция молодых ученых, посвящ. международному дню борьбы с туберкулезом. М.; 2002. 27–31.
5. Хоменко А.Г., Мишин В.Ю. Современные подходы к диагностике и лечению остро прогрессирующих форм туберкулеза легких. *Кубан. науч. мед. вестн.* 1997; 6–7: 35–37.
6. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2001 году. СПб.; 2002.
7. Ржавсков Ю.В., Лищинский А.Б., Зносенко В.А. Лечение и исходы диссеминированного туберкулеза легких. *Пробл. туб.* 1998; 1: 40–41.
8. Бабаева И.Ю. Диссеминированный туберкулез легких в современных эпидемиологических условиях: Дис. ... канд. мед. наук. М.: 2001.

Поступила 13.02.03

Е.В. Сухова

ПРОГРАММА ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Самарский государственный медицинский университет

PSYCHOLOGICAL CORRECTION OF CHRONIC LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS

E.V. Sukhova

Summary

To develop a programme for aimed correction of patients with chronic lung tuberculosis we examined 253 residents of Samara region: 152 males aged 45.7 ± 3.8 yrs in average and 101 females aged 44.0 ± 3.9 yrs in average. General clinical, functional, laboratory, radiological, endoscopic methods and a set of psychological tests were included into the examination. The analyzed results permitted to create a psychological correcting programme. Its efficacy was proved statistically based on dynamics of a type of attitude towards a disease and certain clinical signs. This programme reduced psychogenic disorders, increased motivation and adaptive abilities of the patients, decreased a risk of secondary (disease-induced) mental disorders and improved effects of medication.

Резюме

Для разработки программы целенаправленной психологической коррекции больных хроническим туберкулезом легких была обследована группа больных из 253 человек, жителей Самарской области: 152 мужчины (средний возраст $45,7 \pm 3,8$ года) и 101 женщина (средний возраст $44,0 \pm 3,9$ года). Обследование больных было комплексным, с включением общеклинических, функциональных, лабораторных, рентгенологических, эндоскопических методов и блока психологических тестов — СМЛ, Люшера, ТОБ. Анализ результатов проведенного исследования позволил разработать программу психологической коррекции, которая была апробирована на группе больных. Эффективность программы была статистически доказана динамикой ТОБ и ряда клинических показателей. Разработанная программа уменьшает нарушения, обусловленные психогенным влиянием заболевания, способствует повышению мотивационных и адаптационных возможностей пациентов, снижает риск развития вторичных, по отношению к болезни, психических расстройств и улучшает результаты медикаментозного лечения.

О влиянии психологических факторов на возникновение и течение хронических заболеваний говорил еще великий русский клиницист С.П.Боткин, который особое внимание обращал на состояние нервной системы и психики, подчеркивал значимость функциональных связей органов и систем в целостном организме [1, 2]. В дальнейшем рядом русских ученых (*М.Я.Мудровым, Г.А.Захарьиним, И.М.Сеченовым, И.П.Павловым, Н.Е.Веденским, К.М.Быковым*) была разработана идея целостного подхода к пациенту, при котором учитывается состояние морфофизиологических систем организма и специфика личности больного [3, 4]. Из литературных источников известно, что у больного туберкулезом возможно развитие реактивного субдепрессивного состояния. [5–8]. Неадекватное отношение к болезни, негативное отношение к лечению возрастают по мере увеличения продолжительности лечения [9]. Следовательно, для повышения эффективности лечения больных хроническим туберкулезом легких (ХТЛ) необходимо из-

менить их отношение к заболеванию и проводимому лечению, что достижимо при целенаправленной психологической коррекции.

Цель работы — разработка целенаправленной программы психологической коррекции больных ХТЛ.

Была обследована группа жителей Самарской обл. (253 человека), больных хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. Среди них — 152 мужчины (средний возраст $45,7 \pm 3,8$ года) и 101 женщина (средний возраст $44,0 \pm 3,9$ года). Средняя длительность заболевания составила $7,5 \pm 1,8$ года.

Обследование больных было комплексным — с использованием общеклинических, функциональных методов, психологического тестирования. Общеклинические методы включали в себя: исследование крови, мочи, мазка мокроты; рентгенографию грудной клетки; ЭКГ; исследование некоторых биохимических показателей воспалительного синдрома. 146 больным была проведена фиброbronхоскопия с браш-биопсией

и последующим гистологическим исследованием биоптата. При исследовании функции внешнего дыхания изучались: объем форсированного выдоха в 1-ю с (ОФВ₁), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), пиковая объемная скорость (ПОС). Психологическое тестирование включало в себя следующие тесты: стандартизованное многофакторное исследование личности (СМИЛ), тест Люшера, (*Nickstorm*, "Оскорн", Москва, 1989, *vers.* 1.1), исследование типа отношения к болезни (ТОБ) разработанный в ПНИ им. В.М.Бехтерева. Контролем тестов СМИЛ и Люшера послужили данные 108 практически здоровых лиц примерно такого же возраста.

Диагноз хронический фиброзно-кавернозный туберкулез легких был подтвержден данными анамнеза (длительность заболевания в среднем $7,5 \pm 1,8$ года), клиническими данными (общая слабость, одышка при незначительной физической нагрузке, постоянный кашель с небольшим количеством слизисто-гноной мокроты, потливость по ночам), лабораторными (СОЭ $23,7 \pm 1,7$ мм в ч, лейкоцитов $9,7 \pm 1,1$ тыс. в 1 мкл крови, фибриноген г/л $5,4 \pm 0,8$), рентгенологическими (изменения на обзорных рентгенограммах грудной клетки соответствовали хроническому фиброзно-кавернозному туберкулезу легких, признаки эмфиземы были у всех больных), функциональными (ЭКГ-признаки перегрузки правых отделов сердца были отмечены у всех больных этой группы, бронхиальная обструкция и снижение объемных показателей соответствовали 2-й степени нарушения вентиляции по смешанному типу), эндоскопическими данными (у 91 % пациентов наблюдалось фибринозное воспаление с макрофагальной реакцией различной степени выраженности, лимфотистиоцитарная реакция от слабой до умеренно выраженной). Все больные являлись бацилловыделителями.

Анализ социальной ситуации больных туберкулезом легких показал, что 62,3 % мужчин отбывали срок в исправительно-трудовых учреждениях. Только у 24 % обследованных имелось желание добиться изменения в своем положении. Заболели туберкулезом во время пребывания в ИТУ 21 %. Не скрывали желания "отомстить" обществу за свое заболевание 5 % анкетированных мужчин, считая, что это не инфекционное заболевание, а социальное страдание. 60 % обследованных больных не получали ни материальной, ни психологической поддержки со стороны родственников. Доходы на уровне среднего прожиточного минимума имели 22,1 % обследованных больных. У 68,4 % мужчин и 44,2 % женщин не было семьи. 57,8 % мужчин злоупотребляли алкоголем и 98,7 % курили, стаж курения превышал 10 лет. Среди женщин курили 62,4 %, причем у 38,7 % стаж курения превышал 10 лет.

Код усредненного профиля по Уэлшу для мужчин с ХТЛ был 2548'79-360/1 : F'K/L.; для женщин — 25'6438179-0/F'KL-. У всех больных отмечался повышенный индекс симпатического отдела вегетативной нервной системы. У 61 % мужчин был выявлен сме-

шанный тип отношения к болезни, у 13 % — меланхолический, у 13 % — ипохондрический, у 4 % — тревожный, у 8 % — диффузный. У 27 % женщин с хроническим туберкулезом легких был выявлен сенситивный тип отношения к болезни, у 22 % — ипохондрический, у 22 % — тревожный, у 15 % — смешанный и у 15 % — диффузный.

Результаты анализа комплексного психологического исследования свидетельствуют о том, что у мужчин с хроническим туберкулезом легких имеется экзистенциальный страх и ипохондрическая фиксация на физиологическом неблагополучии. Интеллектуальная активность и продуктивность снижена. Отмечен переход от социально одобряемого удовлетворения к физиологическому гедонизму. Выявлена неспособность к эмоциональному самовыражению. Эмоциональный контроль поведения нарушен, повышена импульсивность, снижено самообладание. Самооценка понижена. Выявлены конформизм и зависимость с одновременным отчуждением от социума. Имеет место некий эксгибиционизм и тенденция к аморальности, что можно интерпретировать как своеобразный копинг-механизм совладения с фрустрирующей ситуацией путем девиантного поведения. Отмечены эгоцентризм, снижение эмпатийного потенциала, слабый интерес к нуждами других людей, склонность фиксироваться на субдепрессивном аффекте и периодически срываться, делая импульсивные поведенческие или словесные выпады, формировать нарциссический паттерн поведения. Выявлена поведенческая агрессия, направленная на заражение окружающих.

У женщин выявлены эмоциональная лабильность, разнонаправленность интересов, пассивная личностная позиция. Эмоциональный контроль поведения нарушен, повышена импульсивность, снижено самообладание. Самооценка понижена. Выявлены внутренняя конфликтность, погруженность в себя, угрюмость, способность к агрессии, к кумуляции аффекта, эмоциональная декомпенсация, нестабильность, преобладание депрессивного аффекта, манипулирование симптомами болезни для вызывания чувства вины и тревоги у окружающих, оппозиционный настрой окружающих рационально не отслеживается.

Результаты проведенного психологического обследования позволили выявить точки приложения целенаправленной психологической коррекции.

Межличностные отношения, в т. ч. с медицинским персоналом, нарушены, коммуникация снижена. Больные хроническим туберкулезом нуждаются в коррекции межличностного взаимодействия. И у мужчин, и у женщин выявлены повышенная конфликтность, неконформизм, поэтому необходим тренинг бесконфликтного поведения. У больных отмечены внутреннее напряжение, неадекватное эмоциональное самовыражение, поэтому необходимы тренинги эмоциональной саморегуляции и адекватного эмоционального самовыражения. Самооценка понижена, необходим тренинг асертивности. Для

позитивного изменения отношения окружающих важен акцент на качество выполнения больным правил личной гигиены. И у мужчин, и у женщин с хроническим туберкулезом легких выявлена поведенческая агрессия, она требует специальной коррекции и обучения социально приемлемым способам снятия агрессии и выражения гнева. Гневные и агрессивные реакции пациентов должны быть конструктивно трансформированы.

У всех больных отмечена пассивная личностная позиция, т. е. имеется тенденция к передаче ответственности за лечение и течение заболевания врачу. Целесообразно установить систему контрактных взаимоотношений, предполагающих взаимную ответственность за лечение. Представления пациента о собственном заболевании зависят от внутренней концепции болезни. Недостаток информации или искаженные представления о заболевании приводят к созданию неадекватной внутренней концепции болезни. Достоверная информация — необходимое условие позитивного настроя на лечение. Каждому пациенту

следует создать "лечебную перспективу". Эмоциональная поддержка врача не означает сверхидентификации с пациентом. Важно ситуативное одобрение. Психологический эффект возрастает в условиях групповой работы с пациентами, имеющими аналогичное заболевание, когда начинает действовать психологический закон разделения опасности "я не один". Поэтому занятия целесообразно проводить с группами больных из 8–10 человек.

Программа психологической коррекции состоит из подготовительного, основного и заключительного этапов. Подготовительный этап включает проведение комплексного, клинического и психологического обследования больного.

Основной этап заключается в проведении целенаправленной психологической коррекции. Пациент должен осознать противоречивость своего отношения к болезни, которая является источником психогенной декомпенсации, провести реконструкцию отношения к болезни и лечению. Вся причинно-следственная цепь развития болезни будет постигнута больным в

Таблица 1

Динамика клинических показателей у мужчин

Клинические показатели	Больные до начала лечения (n = 62)	Больные после лечения с применением программы (n = 18)	Больные после лечения без применения программы (n = 24)
Одышка при обычной физической нагрузке	37	4 ($\chi^2 = 7,8$) ($\chi^2 = 3,3$)*	12 ($\chi^2 = 0,5$)
Одышка при умеренной физической нагрузке	4	14 ($\chi^2 = 14,1$)	9 ($\chi^2 = 12,1$)
Одышка в покое	21	1 ($\chi^2 = 5,6$)	3 ($\chi^2 = 4,0$)
Кашель с мокротой	48	6 ($\chi^2 = 12,3$) ($\chi^2 = 5,8$)*	17 ($\chi^2 = 0,4$)
Кашель без мокроты	14	1 ($\chi^2 = 2,7$)	7 ($\chi^2 = 10,1$)
Выраженные клинические проявления туберкулезной интоксикации	34	1 ($\chi^2 = 10,9$)	4 ($\chi^2 = 10,1$)
Умеренные клинические проявления туберкулезной интоксикации	28	2 ($\chi^2 = 6,9$)	2 ($\chi^2 = 10,3$)
Отсутствие клинических проявлений туберкулезной интоксикации	—	15 ($\chi^2 = 63,5$)	18 ($\chi^2 = 58,5$)
Бактериовыделение	62	1 ($\chi^2 = 12,0$)	8 ($\chi^2 = 10,7$)
Бактериовыделение с высокой жизнеспособностью бактерий	48	— ($\chi^2 = 37,5$) ($\chi^2 = 2,4$)*	3 ($\chi^2 = 30,2$)
Отсутствие бактериовыделения	—	17 ($\chi^2 = 74,3$) ($\chi^2 = 2,4$)*	13 ($\chi^2 = 39,5$)
Наличие 1 полости распада	14	7 ($\chi^2 = 1,9$)	10 ($\chi^2 = 3,1$)
Наличие 2 и более полостей	48	2 ($\chi^2 = 26,0$)	6 ($\chi^2 = 20,3$)
Отсутствие полостей распада	—	9 ($\chi^2 = 34,9$)	8 ($\chi^2 = 22,8$)

Примечание: χ^2 — к уровню до лечения; χ^2 * — сравнение двух групп после лечения. Жизнеспособность микробактерий туберкулеза оценивалась по следующим критериям: низкая жизнеспособность — число колоний менее 20, высокая жизнеспособность — число колоний более 20.

Динамика клинических показателей у женщин

Клинические показатели	Больные до начала лечения (n = 44)	Больные после лечения с применением программы (n = 17)	Больные после лечения без применения программы (n = 18)
Одышка при обычной физической нагрузке	22	3 ($\chi^2 = 5,3$)	6 ($\chi^2 = 1,4$)
Одышка при умеренной физической нагрузке	3	6 ($\chi^2 = 7,8$)	10 ($\chi^2 = 18,1$)
Одышка в покое	17	1 ($\chi^2 = 6,8$)	2 ($\chi^2 = 4,5$)
Кашель с мокротой	32	6 ($\chi^2 = 7,3$)	11 ($\chi^2 = 0,8$)
Кашель без мокроты	12	3 ($\chi^2 = 0,6$)	5 ($\chi^2 = 0,1$)
Выраженные клинические проявления туберкулезной интоксикации	29	1 ($\chi^2 = 23,5$)	2 ($\chi^2 = 15,3$)
Умеренные клинические проявления туберкулезной интоксикации	15	5 ($\chi^2 = 0,1$) ($\chi^2 = 10,3$)*	15 ($\chi^2 = 12,4$)
Отсутствие клинических проявлений туберкулезной интоксикации	—	12 ($\chi^2 = 38,7$) ($\chi^2 = 12,0$)*	1 ($\chi^2 = 2,5$)
Бактериовыделение	44	2 ($\chi^2 = 51,5$)	5 ($\chi^2 = 40,2$)
Бактериовыделение с высокой жизнеспособностью бактерий	29	— ($\chi^2 = 21,3$)	2 ($\chi^2 = 15,3$)
Отсутствие бактериовыделения	—	15 ($\chi^2 = 51,5$)	11 ($\chi^2 = 32,7$)
Наличие 1 полости распада	18	6 ($\chi^2 = 0,2$)	8 ($\chi^2 = 0,1$)
Наличие 2 и более полостей	26	2 ($\chi^2 = 11,1$)	4 ($\chi^2 = 6,9$)
Отсутствие полостей распада	—	9 ($\chi^2 = 27,3$)	6 ($\chi^2 = 16,0$)

Примечание: χ^2 — к уровню до лечения; χ^2 * — сравнение двух групп после лечения.

когнитивном, эмоциональном и мотивационно-поведенческом планах, т. е. будет иметь эмоциональную и мотивационно-поведенческую основу.

Изменение отношения к болезни меняет поведение. При ликвидации переживаний, связанных с экзистенциально значимым событием в жизни — заболеванием, возможно восстановление саморегуляции. В качестве способа психологической коррекции выступает позитивно преподносимая информация о заболевании. Информационный блок был разработан после анализа полученных результатов. Кроме того, с больными проводились тренинги эмоционального саморегулирования и адекватного эмоционального самовыражения, асертивности, бесконфликтного поведения, коррекция межличностного взаимодействия, обучение социально приемлемым способам снятия агрессии и выражения гнева.

Заключительный этап включает в себя оценку эффективности проводимых занятий, вторичную психологическую профилактику, мотивацию на продолжение дисциплинированного выполнения врачебных назначений.

Разработанная по результатам проведенного исследования программа психологической коррекции была

апробирована на группе больных. В качестве объективно регистрируемого параметра, характеризующего положительную динамику психологического состояния, был использован опросник ТОБ. Определение типа отношения к болезни проводилось в 2 группах. 1-я состояла из 20 мужчин с ХТЛ, получающих стандартную терапию, 2-я — из 23 мужчин, с которыми помимо стандартной терапии проводилась работа по программе психологической коррекции. В этой группе повысилось число больных с изменением типа отношения к болезни на диффузный ($\chi^2 = 8,7$), что свидетельствует о более гармоничном отношении к заболеванию. В группе, состоящей из 21 женщины, на фоне химиотерапии тип отношения к болезни достоверно не изменился. В группе из 18 женщин, с которыми наряду с химиотерапией работали по программе психологической коррекции, достоверно уменьшилось число женщин с ипохондрическим типом отношения к болезни ($\chi^2 = 2,1$) и увеличилось число пациенток с диффузным ($\chi^2 = 4,4$) и смешанными типами отношения к болезни ($\chi^2 = 4,4$). Это свидетельствует о гармонизации типа отношения к болезни. В табл. 1 представлена динамика некоторых клинических показателей у мужчин.

Таким образом, эффективность лечения с применением программы была достоверно выше, чем без нее.

В табл. 2 приводятся результаты лечения женщин с ХТЛ. Эффективность лечения с применением программы была достоверно выше, чем без нее.

Таким образом, разработанная программа психологической коррекции больных ХТЛ уменьшает нарушения, обусловленные психогенным влиянием заболевания, способствует повышению мотивационных и адаптационных возможностей пациентов, снижает риск развития вторичных, по отношению к болезни, психических расстройств и улучшает результаты медикаментозного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боткин С.П. Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции / 1867/. М.: Медгиз; 1950; т. 2: 12–14.

2. Лушников А.Г., Шурыгин Д.Я. Боткин Сергей Петрович. В кн.: БМЭ. 3-е изд. М.: Сов. энциклопедия; 1976; т. 3: 1029–1035.
3. Жариков Н.М. Психосоматика. В кн.: БМЭ, 3-е изд. М.: Сов. Энциклопедия; 1976; т. 21: 1040–1044.
4. Скворцов К.А. Очерки по психотерапии соматического больного / Под ред. Д.Д.Федотова. М.: Медицина; 1958.
5. Виноградов М.В., Черкашина И.И., Перельман М.И. Психическое состояние больных с ограниченными формами туберкулеза легких. Пробл. туб. 1991; 10: 41–13.
6. Худзик Л.Б., Шульгина З.Л. и др. Психическое состояние впервые выявленных больных туберкулезом легких и его влияние на течение заболевания. В кн.: Резюме 6-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Новосибирск; 1996. 502.
7. Панкратова Л.Э. Нарушение психической деятельности впервые выявленных больных туберкулезом легких и факторы, способствующие их возникновению. В кн.: Резюме: III /XII/ Съезда научно-медицинской ассоциации фтизиатров. Екатеринбург; 1997. 233.
8. Маслаускене Т.П., Филиппова Т.П. Причины недостаточной эффективности социального лечения больных туберкулезом легких из различных социальных групп. Пробл. туб. 1990; 6: 61–65.

Поступила 15.12.02

Лекции

© МАЛЯВИН А.Г., ЩЕГОЛЬКОВ А.М., 2004

УДК 616.24-002-08

А.Г.Малявин, А.М.Щегольков

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ

Проблема борьбы с пневмонией — одна из основных как для практического здравоохранения, так и для медицинской науки. Значение проблемы определяется большой распространенностью заболевания, его тяжестью, возможной летальностью, большими трудопотерями. Включаясь в клиническую картину других нозологических форм и травм как вторичная патология, пневмония становится чрезвычайно отягчающим фактором. Несмотря на успехи антибактериальной — этиотропной терапии, проблема патогенетической терапии пневмонии, в т. ч. медицинской реабилитации больных пневмонией, остается нерешенной по многим позициям [1, 2, 3].

Период биологического выздоровления больных пневмонией не ограничивается завершением острой фазы. Морфологическое восстановление легочной ткани, функциональное восстановление респираторной системы, биологическая реституция организма больного растягиваются до 6–12 мес. В течение этого периода должно быть достигнуто клиническое и биологическое выздоровление больного, предотвращены,

а при условии возникновения и преодолены нежелательные последствия и осложнения. Преодоление последствий болезни, общее оздоровление организма больного являются задачей реабилитации, которая направлена на восстановление социальной дееспособности и трудоспособности человека [4, 5, 6].

По определению ВОЗ, реабилитация представляет собой комплекс мероприятий лечебного, физического, психологического, социального и педагогического характера, направленных на восстановление физического, психологического здоровья данного индивидуума и его социального (включая трудоспособность) статуса, утраченных в результате заболевания или травмы [2]. Часть реабилитационной программы, проводимая врачами, обозначается как медицинская реабилитация (МР).

Лечение и реабилитация тесно связаны между собой, взаимно дополняют друг друга и не должны противопоставляться. Ошибочно воспринимать реабилитацию как долечивание больного, т. к. методы реабилитации применяются начиная с самых ранних

стадий заболевания или травмы. Восстановительное лечение — неотъемлемая часть МР. Другой частью МР является комплекс мероприятий вторичной профилактики.

В последние годы МР успешно входит в практику лечения легочных заболеваний. В полной мере это относится и к лечению пневмонии.

Восстановительное лечение как основа МР является методом патогенетической терапии. Поэтому первоосновой стандартизации должны быть звенья патогенетической цепи развития болезни, распознавание ее этиопатогенетически обусловленного клинического варианта.

Эволюция патологического процесса связана с динамической сменой механизмов патогенеза, что обуславливает фазность клинического течения пневмонии. Учет фаз течения болезни составляет 2-ю основу стандартизации. Поскольку клиническое зеркало патогенеза — это синдром, то есть констелляция симптомов, объединенных общностью патогенеза, а синдромальный анализ клинической картины болезни — основание для ее патогенетической интерпретации, то главным для выбора тактики патогенетической МР является синдромно-патогенетический принцип. Он служит основой клинической индивидуализации лечебного стандарта, дополняемого фазой течения, оценкой тяжести течения болезни и состояния больного, характером осложнений, наличием фоновых и сопутствующих заболеваний [7, 8].

МР предназначена не столько для восстановления морфологической структуры пораженных органов, сколько для их функциональной реституции, как и организма в целом. Поэтому основой выбора тактики реабилитации должен быть клинико-функциональный принцип — определение функционального состояния бронхолегочной системы и реактивности организма больного, активности его регуляторных систем (нейроэндокринных, иммунологических, биохимических и психологических систем адаптации) [2, 9].

Для понимания периодизации течения пневмонии и рационального выбора лечебно-реабилитационной тактики наиболее удобна патогенетическая классификация *К.Г.Никулина* [10], согласно которой выделяются следующие этапы (фазы) течения болезни: 1-й — бактериальной агрессии, 2-й — клинической стабилизации, 3-й — морфологического восстановления и 4-й — функционального восстановления.

Решение задачи патогенетического лечения и реабилитации пневмонии по фазам течения болезни сопряжено с необходимостью прохождения больным ряда преемственных этапов реабилитационной системы, каждый из которых, опираясь на свои специфические возможности, решает частные задачи для достижения общей реабилитационной цели. В число этапов реабилитации входят: госпитальный (больничный, стационарный), амбулаторно-поликлинический (правильнее — диспансерно-поликлинический), санаторный (климатические и местные санатории, пригородные реабилитационные центры, пансионаты с лечением и др.).

Последовательность прохождения этапов, объем и продолжительность пребывания на каждом из них определяются особенностями течения пневмонии, эффективностью лечения, местными возможностями. Этапы стационара и санатория могут выпадать из общей схемы. Основным этапом остается поликлиника, возможно с организацией дневного стационара.

При легком и неосложненном среднетяжелом течении пневмонии у преморбидно здоровых и относительно молодых субъектов лечение может проводиться на дому с обеспечением врачебного наблюдения и квалифицированного лечения. Госпитализация обязательна для больных пневмонией тяжелого течения с осложнениями, для ослабленных больных, для лиц пожилого и старческого возраста [5–7].

Особенностями МР как интегративной части лечебного процесса являются патогенетическая и функциональная направленность воздействия на бронхолегочную систему и организм в целом. В ходе реабилитации больного, наряду с применением медикаментов, должны широко использоваться нелекарственные средства и методы лечения, в т. ч. респираторная и аппаратная физиотерапия, бальнеотерапия, лечебная физкультура, массаж, физические тренировки и психотерапия [11–13].

В состав реабилитационных комплексов входят следующие мероприятия [4, 6, 7, 13]:

1. Решительное прекращение курения.
2. Лечебный режим — от строгого постельного до общего и тренирующего, при постепенном и контролируемом наращивании его интенсивности.
3. Рациональное питание — сбалансированное по питательному составу, богато витаминизированное, при необходимости облегченное.
4. Адекватная этиотропная и симптоматическая медикаментозная терапия.
5. Применение преформированных физических факторов, способных потенцировать действие лекарственных средств (антибиотиков, противовоспалительных препаратов, симптоматических средств), но также и самостоятельно действующих.
6. Применение природных (естественных) лечебных факторов курортотерапии, которые можно использовать и во внекурортной обстановке (климатолечебные процедуры, минеральные воды, лечебные грязи).
7. Кинезотерапия (ЛФК, массаж, физические тренировки).
8. Психотерапия.

Остановимся более подробно на интерпретации некоторых составляющих МР, для начала очертив основные саногенетические механизмы, а затем обозначив возможности их реализации.

Основные саногенетические механизмы:

1. Улучшение проходимости дыхательных путей:
 - а) улучшение проходимости верхних дыхательных путей;
 - б) снижение сопротивления дыхательной смеси за счет изменения ее состава и ликвидации турбулентности;

- в) улучшение мукоцилиарного клиренса за счет уменьшения вязкости и количества мокроты и стимуляции мерцательного эпителия бронхов;
 - г) ликвидация спазма гладкой мускулатуры бронхов;
 - д) снижение чувствительности и реактивности бронхиальных рецепторов.
2. Улучшение газообмена:
 - а) утончение альвеоло-капиллярной мембраны за счет ликвидации отека;
 - б) увеличение альвеолокапиллярного градиента газов;
 - в) ликвидация дистелектазов за счет стимуляции образования сурфактанта в альвеолах;
 - г) нормализация вентиляционно-перфузионных соотношений за счет улучшения крово- и лимфооттока, ликвидации стазов и микротромбозов.
 3. Стимуляция иммунной защиты:
 - а) нормализация нейроэндокринноиммунных взаимоотношений;
 - б) мобилизация клеток-эффекторов в очаг поражения;
 - в) нормализация обмена цитокинов;
 - г) стимуляция секреции IgA.
 4. Снижение интоксикации:
 - а) уничтожение или задержка развития инфекционного агента;
 - б) нейтрализация, разрушение или стимуляция выведения продуктов воспаления;
 - в) мобилизация клеток-эффекторов в очаг поражения.
 5. Ограничение поступления аллергенов и поллютантов.
 6. Восстановление адекватного эндокринного и вегетативного обеспечения.
 7. Восстановление адекватной биомеханики дыхания за счет нормализации нейрореспираторного драйва, рационализации работы дыхательной мускулатуры и снижения болевой чувствительности.
 8. Стимуляция репаративной регенерации.
 9. Психоэмоциональная реституция.
 10. Ограничение негативного влияния сопутствующей патологии.

Возвращаясь к составляющим частям реабилитационного комплекса, прежде всего следует отметить, что физические факторы способны оказывать существенное самостоятельное влияние практически на все механизмы саногенеза при пневмонии. Их принято подразделять на природные и преформированные. Среди природных физических факторов выделяют климатолечение, бальнеолечение и талассотерапию, а среди преформированных — физиотерапию и бальнеотерапию. В последние годы, в рамках физиотерапии, в пульмонологии выделилась особая группа методик, оказывающих непосредственное действие на дыхательную систему, которую обозначают как респираторную физиотерапию. Другие физиотерапевтические методики, также применяемые при легочных заболеваниях, относят к аппаратной физиотерапии [13, 14].

Помимо самостоятельного действия физические факторы могут оказывать существенное потенцирующее действие в отношении медикаментов, которое реализуется путем изменения фармакодинамики и фармакокинетики, увеличения проницаемости клеточных мембран, улучшения доступа лекарств в очаг поражения и иных механизмов. В связи с этим целесообразно рассматривать физические факторы как альтернативу медикаментозной терапии, а следует использовать то и другое как неотъемлемые составные части единого реабилитационного комплекса.

Респираторная физиотерапия

В качестве методик респираторной физиотерапии при пневмонии методики баротерапии (гипобаротерапия, гипербаротерапия, гипербарическая оксигенация) не получили широкого распространения ввиду клинически и экономически неоправданной технической сложности процедур.

В качестве методик вспомогательной вентиляции легких методики, обеспечивающие положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) при пневмонии, применяют в основном при сопутствующем бронхообструктивном синдроме, поскольку они способствуют профилактике раннего экспираторного закрытия дыхательных путей (ЭЗДП), стимулируют мукоцилиарный клиренс (МЦК), улучшают коллатеральную вентиляцию и частично нормализуют вентиляционно-перфузионные соотношения (ВПС). Режим ПДКВ можно применять практически во всех фазах пневмонии и на разных этапах МР. Обычно используют ежедневно 10–12 процедур, создавая избыточное давление на выдохе 5–8 см вод. ст. за счет использования дыхательных тренажеров, специальных насадок на компрессионные ингаляторы, плавного нефорсированного выдоха через неплотно сомкнутые губы, выдоха через тонкую трубку под воду или надувания мягких эластичных изделий.

При появлении клинически выраженных симптомов дыхательной недостаточности более целесообразно применение вентиляции с непрерывным положительным давлением (CPAP-терапия) при помощи откликающихся респираторов, которая представляет собой сочетание режима ПДКВ с инспираторной поддержкой давлением (15–20 см вод. ст.), облегчающей работу дыхательных мышц. Часто CPAP-терапия сочетается с малопоточной оксигенацией.

Осцилляторная модуляция дыхания, достигаемая при помощи изолированных или встраиваемых в дыхательные аппараты или компрессионные ингаляторы устройств, и использование тренажеров-флаттеров приводит к улучшению газообмена за счет стимуляции смешивания газовой смеси в "мертвом" пространстве, т. е. его функционального сокращения, облегчению работы дыхательных мышц и к стимуляции МЦК за счет внутрилегочной перкуссии и снижения вязкости мокроты. Больным пневмонией с обильным выделением мокроты или с трудностями

экспекторации рекомендуется 5–6 процедур через день длительностью 15–20 мин.

Среди методик респираторной физиотерапии, связанных с лечебным применением газов различного парциального давления, при пневмонии заслуживают внимания несколько методик. Нормобарическая гипокситерапия или интервальная гипоксическая тренировка вызывает повышение легочной и альвеолярной вентиляции, возбуждение дыхательного центра, что приводит к усилению МЦК, улучшению массопереноса через альвеолокапиллярную мембрану и, соответственно, к нормализации ВПС. При этом увеличивается скорость утилизации кислорода и происходит активизация антиоксидантной системы и фагоцитоза, что обеспечивает противовоспалительный эффект. Немалое значение имеет бронхолитическое действие процедур.

Нормобарическая гипокситерапия в основном показана больным пневмонией на этапе разрешения с сопутствующим бронхообструктивным синдромом. При этом используют попеременное дыхание гипоксической смесью с пониженным содержанием (до 10–12 %) кислорода при температуре 18–23 °С при скорости подачи 0,72 м³/ч в течение 5 мин и атмосферным воздухом в течение 3 мин. В течение процедуры используют 5–10 циклов, курс — 15–25 процедур.

Оксигенотерапия проводится либо через дыхательную систему, когда больной в течение 30 мин дышит увлажненным кислородом, а затем — атмосферным воздухом под контролем РаО₂ (продолжительность процедуры 60–120 мин, курс — 15–20 процедур), либо путем помещения пациента в кислородную палатку, куда подается увлажненный кислород (процедуры по 30–45 мин, курс — 10–15 процедур). Длительная малопоточная оксигенация проводится посредством подачи дыхательной смеси через носовые канюли в течение 14 ± 3 ч со скоростью подачи кислорода 1–5 л/мин. Обе методики применяются у лиц с быстрым развитием дыхательной недостаточности или при сопутствующей ХОБЛ с развитием легочного сердца.

При оксигенотерапии, которая пока не получила должного распространения в России, плотность газовой смеси снижается примерно в 3 раза, что приводит к понижению аэродинамического сопротивления дыханию, увеличению конвективного переноса газов в бронхах, увеличению коллатеральной вентиляции и снижению усилия дыхательной мускулатуры. Кроме того, уникальная текучесть гелия и высокая диффузионная способность улучшают проникновение газовой смеси в плохо вентилируемые альвеолы, препятствуя дистелектазам и способствуя расправлению альвеол. При проведении процедур используют подачу через маску подогретой до 26 °С газовой смеси с содержанием кислорода 30–40 % и гелия 60–70 % в течение 30 мин, затем следует дыхание атмосферным воздухом в течение 2–3 мин. Используют 6–8 ежедневных процедур длительностью около часа.

Особое место среди методик респираторной физиотерапии занимают методики, связанные с искус-

венно измененной аэродисперсной внешней средой. Поскольку отрицательная аэроионизация способствует усилению мукоцилиарного клиренса, стимуляции метаболических и репаративных процессов в эпителии бронхов, усилению капиллярного кровотока, а также мобилизации и активации клеток-эффекторов, что в совокупности обеспечивает противовоспалительный и бронходрирующий эффект, то желательно максимально длительное нахождение больных пневмонией в среде с избыточным содержанием легких отрицательных аэроионов. Это достигается применением аппаратов-аэроионизаторов в палатах. Буквально в последние годы появился прибор "Аэровион", позволяющий проводить процедуры дозированной аэроионотерапии, что значительно расширило возможности этой методики. При пневмонии рекомендуется проведение 10–15 ежедневных процедур при дозировке 500–1 000 ед. на процедуру.

Менее изученным остается пока применение аэрофитотерапии, хотя использование на этапе реконвалесценции эфирных масел, обладающих бронхолитическим, бактерицидным, противовоспалительным и адаптогенным действием, следует признать целесообразным, особенно с учетом положительных психологических реакций пациентов.

Галотерапия (лечение в камерах с солевым покрытием и дозированным распылением высокодисперсного сухого аэрозоля хлорида натрия) или галоингаляционная терапия (ингаляции высокодисперсного сухого аэрозоля хлорида натрия) за счет комплексного бактериостатического, противовоспалительного, иммуномодулирующего и десенсибилизирующего действия, стимуляции МЦК и репаративной регенерации в последние годы стали, по сути, практически неотъемлемыми элементами реабилитационного процесса у больных пневмонией, причем не только на санаторном, но и на стационарном, и амбулаторно-поликлиническом этапах. При галотерапии проводят 10–12 ежедневных процедур длительностью 45–60 мин. При галоингаляционной терапии — 10–15 ежедневных процедур длительностью 10–15 мин при 2-м режиме аппарата "Галонейб".

Искусственная сильвинитовая спелеотерапия (лечение в камерах с солевым сильвинитовым покрытием) по механизмам действия в значительной мере сходна с галотерапией, однако имеются определенные отличия, связанные с более сложным химическим составом сильвинита, в котором преобладает хлорид калия и имеется изотоп К40, создающий дополнительную аэроионизацию среды. С другой стороны, технические параметры сильвинитовых спелеокамер не позволяют поддерживать режим управляемой по количеству и дисперсности аэрозоля среды. Систематические исследования, касающиеся эффективности этой методики у больных пневмонией, не проводились, однако отдельные наблюдения свидетельствуют о ее перспективности, особенно при сопутствующем бронхите с бронхообструктивным синдромом.

Многие методики ингаляционной терапии, традиционно применявшиеся при пневмонии, в настоящее время нуждаются в существенном пересмотре. Прежде всего следует отметить, что на седиментацию аэрозольных частиц оказывает влияние не только дисперсность аэрозоля, но и процессы коагуляции, гидратирования, термофореза и термопреципитации частиц. Поэтому трудно рассчитывать на достижение в полости альвеол фармакологически значимых концентраций лекарственных препаратов. В силу этого кажущиеся очевидными и давно применяемые методики ингаляционного введения антибактериальных препаратов, даже в сочетании с трансторакальной гальванизацией грудной клетки, не выдерживают сравнения по клинической и экономической эффективности с их пероральным и парентеральным приемом.

В то же время, безусловно, сохранили свое клиническое значение щелочные и солевые паровые и тепловлажные ингаляции как обладающие бактериостатическим, муколитическим и отхаркивающим эффектом. Применяются также паровые ингаляции противовоспалительных настоев шалфея, ромашки и эвкалипта.

Важным элементом реабилитации больных пневмонией, несомненно, являются ингаляции высокодисперсных аэрозолей муколитических, мукорегулирующих и стимулирующих реснитчатый эпителий препаратов при затрудненной экспекторации, а также бронхолитических препаратов и ингаляционных стероидов при сопутствующем бронхообструктивном синдроме [13–15].

Аппаратная физиотерапия

Применение постоянного электрического тока по методике поперечной гальванизации грудной клетки при пневмонии имеет вспомогательное значение, поскольку способствует увеличению проницаемости клеточных мембран и, соответственно, улучшению проникновения лекарственных препаратов, а также рассасывающему действию, препятствующему склерозированию ткани легких. Используют 10–15 ежедневных процедур длительностью по 15–20 мин при силе тока 10–20 мА.

Целесообразность использования лекарственного электрофореза представляется незначительной вследствие невозможности создания фармакологически значимых концентраций препаратов в очаге поражения.

Импульсные токи (диадинамические, интерференционные и синусоидальные модулированные) имеют значительную проникающую способность, поэтому оказывают не только миостимулирующее действие, но и усиливают крово- и лимфообращение в пневмоническом очаге, мобилизуют макрофаги и стимулируют МЦК. В силу этого их целесообразно применять по трансторакальной методике по прошествии острого лихорадочного периода. Методику электростимуляции диафрагмы, существенно влияющую на

паттерн дыхания и активность диафрагмы, следует применять при плевропневмониях и для ускорения рассасывания процесса и профилактики спайкообразования.

Высокая проникающая способность электромагнитных волн (прежде всего — ЭП УВЧ и ДМВ), а также особенности их поглощения тканями, связанные с тем, что максимальное поглощение наблюдается в тканях с относительно более высокой гидратацией и, соответственно, с более высокой электропроводностью, т. е. в случае пневмонии — непосредственно в пневмоническом очаге, определяют их использование в фазу экссудативно-пролиферативного воспаления. Они усиливают крово- и лимфообращение, мобилизуют клетки-эффекторы, стимулируют метаболизм, факторы местной иммунной защиты и МЦК, обладают бактериостатическим действием. Все это в совокупности обеспечивает противовоспалительное действие, которое подкрепляется стимуляцией репаративной регенерации и нормализацией ВПС. Используют умеренно тепловые дозировки (выходная мощность аппарата 35–60 Вт при зазоре 2,5–3 см), проводят 6–8 ежедневных процедур длительностью 10–15 мин.

У ослабленных больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, а также при затяжной плевропневмонии целесообразно использовать переменное магнитное поле, располагая индукторы над очагом поражения или соленоид в области грудной клетки. Используют магнитную индукцию 30–50 мТл, продолжительность процедур 10–20 мин, курс — 5–10 ежедневных процедур.

При пневмонии достаточно активно применяют методики светолечения. Инфракрасное излучение благодаря тепловому действию и стимуляции микроциркуляции обладает достаточно выраженным противовоспалительным действием. Длинноволновое ультрафиолетовое облучение грудной клетки по полям по 2–3 биодозы за счет способности стимулировать высвобождение биологически активных веществ и иммуномодулирующего действия приводит к умеренной стимуляции воспалительного процесса и потому показано при затяжной вялотекущей пневмонии.

Чрезкожная лазеротерапия, применяемая в основном на область проекции пневмонического очага или по биологически активным точкам, получила в последние годы не совсем оправданную, с точки зрения научного подтверждения, популярность, с учетом весьма низкой проникающей способности лазерного излучения. В то же время нельзя отрицать определенное противовоспалительное, противосклеротическое и иммуномодулирующее действие, а также эффект стимуляции репаративной регенерации. По-видимому, следует признать целесообразным применение этой методики на этапе разрешения пневмонии.

Более выраженным противовоспалительным, иммуномодулирующим, а также бактерицидным действием обладает внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК). Кроме того, эта методика изменяет кислородную емкость крови, что может иметь опре-

деленное значение при развитии дыхательной недостаточности.

Наконец, при выраженной интоксикации и аллергии показано применение аутотрансфузий ультрафиолетом облученной крови (АУФОК-терапия), поскольку эта методика повышает кислородную емкость гемоглобина, приводит к образованию свободных радикалов, нейтрализующих токсины и аллергены, обладает бактерицидным и иммуномодулирующим эффектом (прежде всего за счет нейтрализации циркулирующих иммунных комплексов). Суть методики заключается в 2–3-кратном облучении в кювете 25–30 мл венозной крови коротковолновым ультрафиолетом и в последующем введении облученной крови внутривенно.

При применении ультразвуковых воздействий и лекарственного фонофореза следует учитывать особенности распространения механических колебаний и поглощения их энергии в легочной ткани, связанные с тем, что максимум поглощения приходится на более плотные участки, т. е. участки инфильтрации, плеврального выпота или спаек. В большей степени это относится к низкочастотным ультразвуковым воздействиям.

Ультразвуковые воздействия усиливают крово- и лимфообращение, мобилизуют клетки-эффекторы, за счет снижения вязкости экссудата улучшают его эвакуацию, способствуют нормализации ВПС, оказывают противовосклеротическое и бронхоспазмолитическое действие. При лекарственном фонофорезе (чаще всего в качестве контактной среды применяют гели кортикостероидов) имеет значение повышение проницаемости клеточных мембран и создание подкожного депо лекарственных препаратов, обеспечивающего длительность их действия. Назначение этих методик показано на область проекции воспалительного очага по мобильной методике и в экссудативно-пролиферативную фазу, а также в фазу разрешения пневмонии, особенно при формировании спаек или грубого склерозирования легочной ткани.

При продуктивном кашле с затруднением expectорации показано назначение аппаратной вибротерапии, в значительной мере улучшающей отхождение мокроты. Рационально последовательное назначение тепловых процедур (ЭП УВЧ, ДМВ, ИК-облучения, парафиновых, озокеритовых или грязевых аппликаций), вибротерапии и дренажной гимнастики или постурального дренажа.

Бальнеотерапия

Среди методик бальнеотерапии при пневмонии значение лечебных душей относительно невелико. Более высокое значение имеют методики термотерапии, связанные с аппликациями на грудную клетку различных теплоносителей, оказывающих противовоспалительный и противовосклеротический эффекты, стимулирующих циркуляцию и способствующих репаративной регенерации. В качестве теплоносителей используют парафин, озокерит, а также глинистые,

сопочные, торфяные и иловые грязи. В последнем случае указанные эффекты проявляются в большей степени за счет химического компонента действия, и к ним добавляется десенсибилизирующий эффект. Эти процедуры назначают на этапе разрешения пневмонии, особенно при формировании спаек и очагового пневмосклероза.

Несколько парадоксально выглядит то, что применение криовоздействий на область грудной клетки в виде криомассажа с использованием криопакетов с температурой $-18... -22\text{ }^{\circ}\text{C}$ или аппаратной криоджет-терапии с использованием газовой струи с температурой $-30... -60\text{ }^{\circ}\text{C}$ по механизму действия относительно мало отличается от тепловых воздействий. Это происходит вследствие фазовых сосудистых реакций (спазм-расширение). Однако криовоздействия оказывают более интенсивное раздражающее действие, на первом этапе стимулирующее воспалительные реакции, поэтому их назначение показано на этапе реконвалесценции или при вялотекущем воспалительном процессе.

Лечебные ванны оказывают вазоактивный и спазмолитический эффекты, изменяют паттерн дыхания. Контрастные ванны обладают дополнительным адаптационным эффектом, хлоридные натриевые ванны с минерализацией 20–40 г/л оказывают дополнительный бронхолитический эффект. Суховоздушные углекислые ванны обладают более выраженным бронхолитическим эффектом, влияя на газообмен и способствуют нормализации ВПС. За счет отсутствия гидростатического компонента действия и гипотензивного эффекта они могут применяться у больных пневмонией в сочетании с ИБС и гипертонической болезнью. Лечебные ванны назначают на этапе разрешения пневмонии ежедневно по 10–15 мин, курс — 6–10 ванн.

На этапе реконвалесценции возможно назначение сауны, русской или турецкой бани, с учетом их вазоактивного, термоадаптивного и иммуномодулирующего эффектов в сочетании со стимуляцией МЦК. Однако следует учитывать сниженную способность к адаптации у больных, перенесших пневмонию, что предопределяет назначение минимальных параметров, как по температуре ($70\text{--}90\text{ }^{\circ}\text{C}$), так и по продолжительности воздействия (2–5 мин, 2–3 захода в парилку). Рационально медленное повышение параметров при хорошей переносимости в течение курса лечения, состоящего из 5–6 процедур ежедневно или через день [13, 14].

Массаж

При пневмонии применяют различные виды массажа грудной клетки: классический, интенсивный, точечный, вакуумный, вибромассаж, криомассаж. Последние 2 вида уже упоминались в разделе аппаратной физиотерапии, также указывалось, что при выделении мокроты массаж должен предварять дренажную гимнастику. Общим для всех видов массажа является вазоактивное, противовосклеротическое

и миорелаксирующее действие, способность стимулировать местные иммунные реакции и репаративную регенерацию, изменять паттерн дыхания.

Точечный массаж оказывает наименее интенсивное действие и потому показан ослабленным пациентам с пневмонией, отягощенной сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Классический массаж показан на этапе реконвалесценции практически всем неотягощенным больным пневмонией. Обычно назначают 6–10 ежедневных процедур продолжительностью 10–15 мин. Количество и продолжительность процедур интенсивного массажа, связанного с применением более интенсивных, вплоть до болевых ощущений, методик разминания и поколачивания, сокращается в 2–3 раза, процедуры проводят через день. Назначение интенсивного массажа показано при вялотекущем процессе и спайкообразовании.

Вакуумный массаж проводят при помощи медицинских банок или вакуумных аппаратов. В зависимости от тяжести состояния пациента достигают либо кожной гиперемии, либо образования гематом. В последнем случае формируется альтернативный очаг воспаления, стимулирующий защитные воспалительные реакции организма и ускоряющий рассасывание пневмонического очага. Вакуумный массаж назначают после ликвидации фебрилитета, процедуры проводят через день, курс — 3–5 процедур.

Лечебная физкультура

Лечебная физкультура при пневмонии состоит из общеукрепляющей гимнастики, респираторной гимнастики, включающей дренажную гимнастику, использование дыхательных тренажеров и применение специальных приемов для дыхательной мускулатуры, а также из физических тренировок.

К задачам респираторной гимнастики относят:

- обеспечение носового дыхания для адекватного увлажнения и согревания вдыхаемого воздуха;
- формирование устойчивого правильного дыхательного стереотипа: диафрагмальный тип дыхания, равномерное заполнение всех отделов легких, плавный нефорсированный выдох;
- минимизацию работы вспомогательной дыхательной мускулатуры;
- облегчение экспирации;
- борьбу с дыхательной паникой.

Различные приемы респираторной гимнастики целесообразно применять с первых дней заболевания и до полного выздоровления.

Общеукрепляющую гимнастику и физические тренировки назначают на этапе реконвалесценции, поскольку они в значительной мере обеспечивают эффект вторичной профилактики. По возможности физические тренировки дозируют, исходя из субмаксимальных (70–75 %) нагрузок на основе нагрузочных тестов под контролем ЭКГ, спирографии и пульсоксиметрии. К наиболее рациональным методикам физических тренировок относят ходьбу, занятие на

гребных тренажерах и плавание в бассейне стилем брасс с выдохом под воду [13].

Климатотерапия

Климатотерапевтические процедуры как один из компонентов реабилитационного комплекса на этапе реконвалесценции проводят с учетом сниженной у больных, перенесших пневмонию, способности к адаптации (акклиматизации) и реадaptации [2, 16]. В связи с этим рекомендуется реабилитация в неконтактной климатической зоне или направление на срок не менее 21 дня на курорты с сухим субтропическим климатом средиземноморского типа, на низкогорные и среднегорные курорты или курорты лесостепной полосы [16].

Для перенесших пневмонию пациентов важно нахождение в гипоаллергенной среде и дозирование климатолечебных процедур с минимизацией солнечного загара как фактора, снижающего показатели клеточного иммунитета. Из методов климатолечения применяют аэротерапию — дневное и круглосуточное пребывание на веранде, дневной и ночной сон на воздухе (в теплое время года), воздушные ванны; гелиотерапию с умеренной нагрузкой, солнечным облучением рассеянного типа. Рекомендуются талассотерапевтические процедуры, включающие псаммотерапию (лечение горячим песком), морские купания и нахождение на побережье, где наблюдается повышенная аэроионизация.

Психотерапия

Рациональная психотерапия подавляет психосоматические влияния, создает у больного правильное понимание сущности заболевания и его лечения, что способствует активному участию пациента в лечебном процессе, выработке мотивации к проведению реабилитационных мероприятий, формированию правильного дыхательного стереотипа.

Медицинская реабилитация на госпитальном этапе

Фаза бактериальной агрессии имеет в своей патогенетической основе ответ на внедрение возбудителя, который в силу недостаточности противомикробной защиты ведет к поражению ткани легкого. Синдром формирования воспалительного инфильтрата составляет клиническую картину дебюта пневмонии и проявляется кашлем, мокротой, болями в груди, лихорадкой, интоксикацией, появлением и нарастанием физикальных (катаральных) явлений, а также острофазовыми реакциями (ускорение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, наличие С-реактивного белка и других биохимических маркеров воспаления). Клинико-рентгенологическое обследование и бактериоскопическое исследование мокроты обеспечивают распознавание распространенности и локализации воспалительного процесса, его этиологическую идентификацию [1, 4, 8].

Базисной терапией на госпитальном этапе является медикаментозное лечение, прежде всего антибактериальное, а в случаях возникновения критических осложнений (острая дыхательная недостаточность, септический шок, острый респираторный дистресс-синдром) — интенсивное.

Медицинская реабилитация больного пневмонией должна начинаться одновременно с лечением острой фазы. Режим в этой фазе постельный, при тяжелом течении — строгий постельный. Необходимо проветривание палаты, желателен применение воздухоочистителей с дополнительной аэроионизацией, тщательный уход за кожей и полостью рта. Пища должна быть витаминизированной, полноценной по составу, механически и химически щадящей, приниматься малыми порциями с сокращенными интервалами. Пациентам следует потреблять достаточное количество жидкости (фруктовые соки, столовые минеральные воды). Прием алкоголя запрещается.

Сохраняют свое значение традиционные отвлекающие процедуры — банки, горчичники, горячее щелочное питье, согревающие компрессы на грудную клетку.

Физиотерапевтическое лечение должно начинаться еще в течение лихорадочного периода. В фазе бактериальной агрессии оно способствует решению задач этиотропной терапии, потенцируя ее бактерицидное или бактериостатическое действие [2, 5, 11, 12].

Наряду с парентеральным и пероральным введением медикаментов применяют ингаляционное введение их в форме аэрозолей, причем используют ингаляторы различных типов, как стационарные, так и портативные, а также генераторы электроаэрозолей и ультразвуковые ингаляторы. Различные приборы обеспечивают распыление (небулизацию) растворов лекарственных веществ с высокой степенью дисперсности их частиц. В остром периоде заболевания ингаляции препаратов могут значительно повысить их уровень в очаге воспаления, особенно, если он хорошо вентилируется и дренируется. Выбор ингалируемого препарата (бронхолитики, муколитики, ингаляционные кортикостероиды, регидранты) определяется конкретной симптоматической картиной.

В этой фазе также показано проведение некоторых приемов респираторной гимнастики и постурального дренажа. Больному рекомендуют лежать на здоровом боку 3–4 ч в день с валиком под грудной клеткой, с периодическими поворотами на живот. Рекомендуют также лежать на спине с разгрузкой пораженной стороны (рука пораженной стороны поднята вверх и повернута наружу). Рациональные позы способствуют равномерной вентиляции легких и препятствуют образованию спаек. Наряду с этим постепенно подключают статические упражнения для усиления вдоха и выдоха. При обильном скоплении бронхиального отделяемого и затрудненной экспекторации выбирают положения дренажного типа, в т. ч. с опущенной головой с поворотом на здоровую сторону и т. д., в зависимости от локализации очага воспаления. Дренажную гимнастику следует соче-

тать с форсированным откашливанием и поколачиванием по грудной клетке или с процедурами вибромассажа в области очага поражения.

Уменьшение интоксикации, снижение температуры тела до субфебрильных цифр при сохранении выраженного воспалительного уплотнения паренхимы легкого (опеченение) знаменует переход болезни во вторую фазу — клинической стабилизации, которая характеризуется формированием инфильтрата при сохранении интоксикации. Действие микробного фактора к этому времени подавляется проводимой антибактериальной терапией. Процесс на какое-то время стабилизируется: инфильтрат уже сформировался, рассасывание еще только начинается.

Во 2-й фазе болезни на госпитальном этапе начинается активная противовоспалительная терапия — лекарственная (нестероидными, а при показаниях и стероидными средствами), а также аппаратная физиотерапевтическая. Можно проводить термотерапевтические процедуры и массаж. Расширяется объем лечебной физкультуры. По мере улучшения состояния больного в комплекс ЛФК включают динамические упражнения для рук и ног с постепенным углублением дыхания, а также дыхательные упражнения с преодолением сопротивления на вдохе и выдохе, в т. ч. звуковую гимнастику, дыхание через суженные отверстия рта и носа, надувание резиновых игрушек и т. д.

Перед выпиской включают общеукрепляющие упражнения, связанные с ходьбой и со снарядами.

Большим с затыжым и осложненным течением пневмонии, с остатками нерассосавшихся инфильтратов, с образованием плевральных спаек и локального пневмофиброза назначают также аппликации на грудную клетку иловой грязи, торфа, круговые озокеритовые обертывания грудной клетки. ДМВ-терапию можно назначать и на область надпочечников для стимуляции их глюкокортикоидной функции, обеспечивающей противовоспалительный эффект.

Наряду с синдромом воспалительного уплотнения легочной ткани для данной фазы течения пневмонии характерно развитие бронхиальной обструкции, которая постепенно выдвигается на первый план среди последствий пневмонии. У большинства больных, перенесших пневмонию, наблюдаются нарушения проходимости бронхов в виде явного или скрытого бронхоспазма. С бронхиальной обструкцией коррелируют нарушения гемодинамики (тахикардия, снижение ударного индекса, минутного объема кровообращения, повышение периферического сопротивления, давления в легочной артерии), а также свертываемости крови, развитие гипоксемии, компенсированных дыхательного и метаболического ацидозов, нарушения иммунной реактивности и микрогемодинамики.

Нормальная проходимость бронхов восстанавливается через 6–12 мес. после клинического выздоровления. Синдром бронхиальной обструкции причинно связан с воспалением бронхов, нередко он сочетается с сохранением нерассосавшихся остатков инфильтрата или с его фиброзным превращением. У взрослых

больных пневмонией часто наслаивается на фоновый хронический бронхит, и это еще больше усиливает роль бронхиальной обструкции в задержке биологической реституции после пневмонии. В связи с этим особое значение приобретают реабилитационные методики, обладающие бронхолитическим эффектом.

Критериями эффективности госпитального этапа реабилитации пневмонии являются:

- ликвидация клинических признаков заболевания (кашель, одышка, лихорадка, мокрота, боли, хрипы в легких);
- рассасывание воспалительных изменений в легких и купирование воспалительной активности;
- восстановление функции внешнего дыхания и бронхиальной проходимости, нормализация показателей гемодинамики;
- нормализация состояния психоэмоциональной сферы и вегетативной нервной системы.

В выписных документах должна быть изложена с достаточной полнотой программа реабилитационных мероприятий на санаторном и амбулаторно-поликлинических этапах.

Медицинская реабилитация на санаторном этапе

Санаторный этап как продолжение госпитального лечения в реабилитационной системе больных, перенесших пневмонию, не предусмотрен в системе обязательного медицинского страхования, хотя имеющийся опыт указывает на целесообразность санаторной реабилитации больных непосредственно после стационара.

В соответствии с действующими показаниями больным, перенесшим пневмонию затяжного течения, длительностью более 8 нед., с явлениями астенизации и метапневмонического бронхита, с наличием клинических и рентгенологических остаточных явлений, показано санаторно-курортное лечение, как в местных санаториях, так и на климатических курортах, в число которых входят курорты Черноморского побережья Кавказа (Геленджик, Сочи), Ленинградская курортная зона, Владивостокская курортная группа, горные курорты (Кисловодск), курорты лесостепной зоны — средней полосы России [2, 5, 6, 11, 16].

Традиционное представление о противопоказанности направления легочных больных, особенно для реконвалесцентов после пневмонии, на сочинский курорт, вероятно, требует пересмотра.

На санаторном этапе появляется возможность в полной мере реализовать реабилитационные программы, включающие методики респираторной и аппаратной физиотерапии, бальнеотерапии, массажа, лечебной физкультуры, психотерапии и климатолечения.

Формирование реабилитационной программы для конкретного пациента осуществляется с учетом синдромно-патогенетического принципа, функционального состояния больного и влияния сопутствующих заболеваний. Важно избегать полипрагмазии и учитывать расстановку процедур по рациональной по-

следовательности и необходимым интервалам между ними, имея в виду сниженную способность больных, перенесших пневмонию, к адаптации. Последнее также предопределяет постепенное наращивание интенсивности лечебных нагрузок.

Санаторно-курортное лечение больных, перенесших пневмонию, необходимо проводить дифференцированно, в соответствии с клиническими вариантами периода реконвалесценции. При полном выздоровлении можно ограничиться организованным отдыхом (дом отдыха, турбаза), при наличии тех или иных остаточных явлений показано лечение в местном или центральном климатотерапевтическом санатории.

В санаторной реабилитации нуждаются не менее 15–20 % пациентов в течение года после выписки из стационара. Полноценная реабилитация больного пневмонией (особенно с затяжным течением) может быть осуществлена в местном санатории, т. е. в условиях привычного климата. Через 2–3 мес. после пневмонии больной может быть направлен на специализированный климатотерапевтический курорт. Больным, перенесшим затяжную пневмонию с остаточными воспалительными изменениями в легких и бронхах, показано направление на курорты с мягким щадящим климатом. Больным, у которых развились астеническое состояние, вегето-сосудистая дистония, рекомендуют горноклиматические курорты, районы Прибалтики, Дальнего Востока, лесные курорты.

Лечение начинают со щадящего климатоциклического режима. В зависимости от общего состояния, хода климатоадаптации больных переводят на тонизирующий режим, а в наиболее благоприятных случаях, при хорошей адаптированности и быстрой положительной динамике, — и на тренирующий режим.

При оценке эффективности санаторно-курортной реабилитации реконвалесцентов следует учитывать общеклинические показатели (кашель, выделение мокроты, одышку), динамику физикальных показателей (хрипы), показатели активности воспаления (СОЭ, лейкоцитоз, острофазовые пробы), рентгенологические данные, характеристику психоэмоциональной сферы и вегетативной нервной системы, динамику показателей функции внешнего дыхания, толерантности к физической нагрузке. Целесообразно учитывать отдаленные результаты: количество и частоту рецидивов и обострений, количество трудопотерь, случаи госпитализации в течение года после санаторно-курортного лечения.

Медицинская реабилитация на амбулаторно-поликлиническом этапе

Главная цель реабилитации реконвалесцентов после пневмонии на данном этапе состоит в предупреждении ее хронизации, обеспечении максимально полной морфологической и функциональной реституции органов дыхания, полноты биологического выздоровления [2, 3, 6, 7].

Мероприятия на амбулаторно-поликлиническом этапе реабилитации реконвалесцентов:

- при полном клиническом выздоровлении для обеспечения биологического выздоровления — закаливание, прекращение курения;
- при остаточных воспалительных изменениях — респираторная и аппаратная противовоспалительная физиотерапия;
- при сохраняющейся обструкции — корригирующая ЛФК, ингаляции бронхо- и муколитиков, галотерапия, аэроионизация;
- при астеновегетативных нарушениях — бальнеотерапия, общая и сегментарная гальванизация, электросон, ЛФК, галотерапия, аэроионизация, психотерапия.

Планирование конкретных мероприятий восстановительной терапии определяется особенностями клиники и патогенеза перенесенной пневмонии и периода реконвалесценции после нее. Во-первых, необходимо учитывать наличие и характер фоновых заболеваний (очаги хронической инфекции, хронические бронхолегочные заболевания — бронхит, эмфизема, бронхиальная астма, бронхоэктазы). Во-вторых, имеют значение особенности течения перенесенной пневмонии (ее тяжесть, затяжной характер, абсцедирование, наличие и характер осложнений). В-третьих, следует определить полноту клинического и функционально-рентгенологического восстановления, учесть наличие и характер остаточных изменений (нерассосавшиеся очаги воспаления, спайки, нарушение функции внешнего дыхания, возможные астеновегетативные нарушения).

Известно, что полное биологическое восстановление после перенесенной пневмонии растягивается на 6–12 мес., в связи с чем именно такой срок определен для диспансеризации реконвалесцентов. При наличии осложнений он может быть даже пролонгирован.

Должны быть исключены простудные факторы, особенно в течение первых 2 мес., устранены профессиональные вредности (загрязнение воздуха), обеспечено контролируемое закаливание организма, прекращено курение, необходимо проводить оперативное и рациональное лечение респираторных вирусных инфекций и хронических заболеваний ЛОР-органов.

Осложнение периода реконвалесценции комплексом астеновегетативных нарушений выдвигает дополнительные требования. Астенический синдром проявляется общей слабостью, повышенной утомляемостью, ослаблением способности к длительному физическому и умственному напряжению. Возможен длительный, устойчивый субфебрилитет к нестероидным противовоспалительным препаратам. Вследствие нарушения терморегуляции, страдает психоэмоциональная сфера, появляется ряд вегето-сосудистых проявлений симпатико- или ваготонического характера, преходящие нарушения сосудистого тонуса, тахикардия, лабильность пульса и другие известные проявления нейроциркуляторной дистонии гипер-, гипотонического или кардиального типа. Возможны функциональные нарушения других систем, а также диэнцефальные кризы [1, 5, 6].

Лица этой группы нуждаются в наблюдении с участием невролога. Нужно учесть, что субфебрилитет, несмотря на нормальные показатели крови и отрицательную амидопириновую пробу, нередко дает ложный повод для длительного применения антибиотиков, что у этих больных недопустимо. Необходимо продолжать применение адаптогенов (элеутерококк), биостимуляторов (алоэ, ФиБС), витаминов, транквилизаторов. Положительный эффект оказывают физиопроцедуры (гальванический воротник по Щербаку с кальцием, электросон, бальнеоводолечение), общетренирующая ЛФК. Необходима рациональная психотерапия, а также аутотренинг.

Рековалесценты после перенесенной пневмонии должны находиться под диспансерным динамическим наблюдением терапевта поликлиники в течение 6 мес., а при осложненном течении — около года более. Они нуждаются в закаливании, прекращении курения. Осмотры терапевта с рентгенологическим исследованием грудной клетки и анализом крови — 2 раза в год.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Замотаев И.П.* Острые пневмонии. В кн.: *Болезни органов дыхания*. М.: Медицина; 1989; т. 2: 17–99.
2. *Клячкин Л.М., Щегольков А.М.* Медицинская реабилитация больных с заболеваниями внутренних органов: (Руководство для врачей). М.: Медицина; 2000.
3. *Яковлев В.Н., Алексеев В.Г.* Лечение пневмоний в амбулаторно-поликлинических условиях. *Моск. мед. журн.* 1997; 1: 17–20.
4. *Агеева Т.С., Штейнгардт Ю.Н., Заринова Т.И.* Двухэтапное лечение острых пневмоний. Томск; 1991.
5. *Клячкин Л.М., Щегольков А.М.* Реабилитация больных пневмонией. В кн.: *Пневмонии*. М.: Экономика и информатика; 2002. 387–405.
6. *Щегольков А.М.* Оптимизация этапной медицинской реабилитации больных пневмонией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2000.
7. *Клячкин Л.М.* Принципы реабилитации больных бронхолегочными заболеваниями. *Клин. мед.* 1992; 2: 105–109.
8. *Яковлев В.Н., Клячкин Л.М., Щегольков А.М. и др.* Комплексная медицинская реабилитация больных острой пневмонией и место физиотерапии в ней. *Пульмонология* 1994; 1: 19–24.
9. *Щегольков А.М.* Этапная реабилитация больных пневмонией на основе синдромно-патогенетического и клинико-функционального подхода. В кн.: *10-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания*. СПб.; 2000.
10. *Никулин К.Г.* Лечение острых пневмоний на различных этапах болезни. *Тер. арх.* 1977; 3: 70–75.
11. *Физические методы лечения в пульмонологии / Клячкин Л.М., Малявин А.Г., Пономаренко Г.Н. и др.* СПб.: ООО СЛП; 1997.
12. *Клячкин Л.М.* Физиотерапия в пульмонологии. *Рос. мед. журн.* 1996; 3: 49–53.
13. *Малявин А.Г.* Реабилитация больных с поражением бронхолегочной системы. В кн.: *В.М.Боголюбов (ред.) Медицинская реабилитация (Руководство для врачей)*. М.; Пермь: ИПК "Звезда"; 1998; т. 3: 217–279.
14. *Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н.* Общая физиотерапия. М.; СПб.; 1998.
15. *Пономаренко Г.Н., Червинская А.В., Коновалов С.И.* Ингаляционная терапия. СПб.; 1998.
16. *Малявин А.Г., Федонюк Л.С.* Современное состояние курортного лечения больных неспецифическими заболеваниями органов дыхания. М.: Союзмединформ; 1991.

П.М.Котляров, С.Г.Георгиади

КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

Кафедра рентгенологии и ультразвуковой диагностики
Института повышения квалификации Минздрава РФ, Москва

Лучевая диагностика и дифференциальная диагностика диффузных заболеваний легких (ДЗЛ) одна из сложных проблем рентгенологии. Диагностические ошибки в группе ДЗЛ составляют 50–75 %, больные поздно подвергаются лечению — через 1,5–2 года после появления первых признаков заболевания. Ведущими в ранней диагностике ДЗЛ являются рентгенологические методы — рентгенография и рентгеновская компьютерная томография с высоким разрешением (КТВР). Имеются существенные трудности дифференциальной рентгенодиагностики различных нозологических групп ДЗЛ. Изменения вызывают идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП), бронхиолиты, гранулематозы (наиболее часто саркоидоз), диффузные поражения легочной ткани, обусловленные приемом лекарств, системными заболеваниями — ревматоидным артритом, красной волчанкой, склеродермией, рядом других заболеваний. Морфологические исследования выявляют различной степени воспалительную инфильтрацию интерстициальной ткани, альвеол, бронхиол. Изменения могут носить экссудативный характер или, наоборот, развиваются необратимые фиброзные изменения, редукция микроциркуляторного русла, разрушение альвеолярной ткани, констрикция бронхиол и, как следствие, нарушение газообмена, микроциркуляции [1–21].

КТВР увеличивает пространственную разрешающую способность в визуализации паренхимы легкого. Использование тонких срезов 1–2 мм и высокопространственный алгоритм реконструкции позволяет увеличить пространственную разрешающую способность. Практически все авторы единодушны, что РКТ является методом выбора в изучении тонкой макроструктуры легочной ткани, особенно изменений на уровне дольки, бронхиолы.

Задача настоящей работы — уточнение возможностей КТВР в визуализации дистальных отделов респираторного тракта и описание общей рентгеносемiotики изменения макроструктуры легких при диффузных заболеваниях.

Макроструктура дистальных отделов респираторного тракта в норме

Дистальные отделы респираторного тракта состоят из терминальных и респираторных бронхиол, аци-

нусов, долек легких. Мембранозные бронхиолы диаметром 1–3 мм не имеют хрящевой ткани, толщина стенки — 0,3 мм, переходят в терминальные — около 0,7 мм в диаметре, от которых отходят респираторные бронхиолы (0,6 мм в диаметре). Респираторные бронхиолы через поры связаны с альвеолами. Терминальные бронхиолы являются воздухопроводящими, респираторные — принимают участие в проведении воздуха и газообмене. Общая площадь сечения терминального отдела респираторного тракта во много раз превышает площадь сечения трахеи и крупных бронхов (53–186 см², против 7–14 см²), однако на долю бронхиол приходится только 20 % сопротивления воздушному потоку. В связи с малым сопротивлением терминальных отделов респираторного тракта на ранних этапах поражение бронхиол может протекать бессимптомно, не сопровождаться изменениями функциональных тестов и являться случайной находкой при КТВР легких. Дистальнее терминальной бронхиолы располагается ацинус — самая многочисленная структура легкого — в которой происходит газообмен, имеющий одну или несколько респираторных бронхиол. Размер ацинуса взрослого — в диаметре 7–8 мм (рис. 1). При отсутствии патологических изменений КТВР не дифференцирует ацинус, хотя ацинарные артерии в ряде случаев могут визуализироваться.

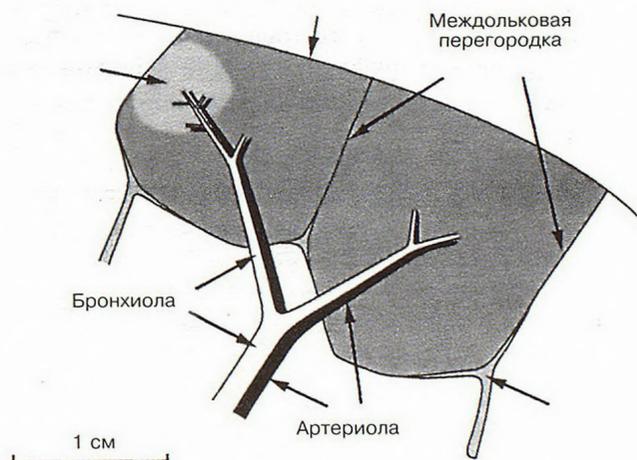


Рис. 1. Продольное сечение легочной дольки

Легочная долька (вторичная легочная долька) — наименьшая единица легкого, ограниченная перегородками соединительной ткани. Вторичные легочные дольки состоят из 3–24 ацинусов. Центральная часть содержит легочную бронхиолу и артерию, которые при отсутствии патологических изменений, как правило, редко визуализируются при КТВР. Для их обозначения принят термин "центрилобулярная структура" (дольковое ядро). Центрилобулярные артерии имеют диаметр 1 мм, ее ответвления — 0,5–0,7 мм. Толщина стенки центрилобулярной терминальной бронхиолы — около 0,15 мм. Вторичные легочные дольки разделены междольковыми перегородками, содержащими вены и лимфатические сосуды, артериальные и бронхиоларные ответвления в дольковом ядре. Вторичная легочная долька обычно полигональной формы с длиной каждой из составляющих сторон 1–2,5 см (рис. 2).

Соединительнотканый каркас дольки состоит из междольковых перегородок, внутридолькового, центрилобулярного, перибронховаскулярного, субплеврального интерстиция. Патологические изменения интерстициальной ткани дают разнообразную КТ-картину усиления легочного рисунка. Субплевральный интерстиций — волокна соединительной ткани, связанные с висцеральной плеврой, покрывает поверхность легкого, распространяется по междольковым щелям. Наряду с междольковыми перегородками, субплевральный интерстиций представляет часть периферической системы соединительнотканного остова органа.

Междольковые перегородки являются продолжением периферического интерстиция, распространяющегося по поверхности легкого ниже висцеральной плевры, содержат легочные вены и лимфатические протоки. Толщина неизменной перегородки, которая в ряде случаев может визуализироваться при КТВР — около 0,1 мм. Внутридольковый интерстиций является частью периферического, сообщается с плевральной поверхностью.

Перибронховаскулярный интерстиций (бронховаскулярный пучок) представляет собой оболочку из соединительной ткани, охватывающую бронхи и сосуды от корней к периферии легкого. Центрилобу-



Рис. 2. Поперечное сечение легочной дольки

лярный интерстиций является перибронхиоларным соединительнотканым футляром. КТВР выявляет его при патологическом утолщении — в виде тонкой сети соединительной ткани в пределах альвеолярной ткани, вторичной дольки.

Симптом "матового стекла"

Одним из общих признаков для ДЗЛ является наличие симптома "матового стекла", отображающего различные патологические изменения на уровне альвеол. Для доказательства наличия этого симптома необходимо выполнить КТВР. На сканах при обычной КТ (толщина среза 4 мм и более) из-за наложенный данный симптом могут симулировать процессы в интерстиции, перибронховаскулярной зоне. В большинстве случаев симптом "матового стекла" указывает на активную, острую стадию развития ДЗЛ. Он соответствует альвеолиту, наличию в просвете альвеол клеточных инфильтратов (макрофагов, клеток крови, лимфоцитов и т. д.). Симптом проявляется снижением воздушности (прозрачности) альвеолярной ткани в виде низкой интенсивности "молочной пелены". В отличие от инфильтрации и фиброза легочной ткани, на фоне "матового стекла" отчетливо прослеживаются бронховаскулярные структуры легкого, зоны поражения четко отграничены от непораженной ткани. Изменения по распространенности могут быть диффузными, очаговыми, смешанного характера. "Матовое стекло" отражает не только проявление альвеолита и воспалительной инфильтрации, аналогичный симптом возникает при застойных явлениях в микроциркуляторном русле или увеличении объема протекающей через капилляры крови (обозначается термином "мозаичная перфузия").

"Мозаичная перфузия" ("мозаичная гиповолемия") отличается от альвеолита природой возникновения "матового стекла". Пусковым механизмом является сосудистая обструкция дольковой артерии, гиповентиляция дольки или их сочетание. Возникает гиповолемия сосудистого русла дольки (обструктивного или спастического, при гиповентиляции, генеза), перераспределение крови, гиперволемия в неизменной части легкого. При КТВР зоны "матового стекла" отображают ткань легкого с сохранной гемодинамикой (повышенная плотность на КТВР). Зоны пониженной плотности легочной ткани отображают нарушение микроциркуляции, гиповолемию. Для уточнения природы "матового стекла" проводится сравнительный анализ КТВР, сделанных на одном и том же уровне на вдохе и выдохе. При изменениях, связанных с нарушением гемодинамики, "матовое стекло" исчезает или уменьшает свою плотность, по отношению к окружающим тканям, на сканах, выполненных на выдохе; в то время как симптом, обусловленный альвеолитом, имеет одну и ту же плотность, независимо от фаз дыхания. Изменение макроструктуры легкого, в виде сочетания "матового стекла" с уплотнением междольковых перегородок, определяется как симптом "булыжной мостовой".

Симптом отражает изменения как в альвеолах, так и уплотнение междольковых перегородок, внутридолькового интерстиция, отдельных очагов фиброза. Характерно четкое разграничение зон поражений от неизменной ткани легкого. Наиболее характерен симптом "булыжной мостовой" для альвеолярного протеиноза, реже встречается при других ДЗЛ. Как и при "матовом стекле", на фоне изменений отчетливо прослеживаются бронхо-сосудистые структуры.

КТ-семиотика патологических изменений интерстициальной ткани легкого при ДЗЛ

Уплотнение внутридолькового интерстиция приводит к появлению тонкого сетчатого или крупнопетлистого рисунка паренхимы легкого. Это ранний признак фиброза при многих диффузных заболеваниях легкого. Уплотнение перибронховаскулярного интерстиция, который окружает крупные бронхи и сосуды, проявляется уплотнением бронхиальной стенки, увеличением размеров или неравномерности просвета, четковидности легочных артерий. Визуализация при КТВР терминальных, респираторных бронхиол, в виде центрилобулярных очажков или "ветвистых структур", рядом с дилатированной артерией указывает на уплотнение внутридолькового интерстиция. Бронхиоло-артериолярные структуры могут иметь вид равномерного, четковидного или очагового уплотнения, расположенного в центре дольки, что обозначается термином "уплотнение центрилобулярного интерстиция". Как правило, уплотнение обусловлено фиброзом соединительной ткани, окружающей бронхиолы и сосуды, реже — лимфогенным распространением саркоидоза. Патологические изменения интерстиция можно классифицировать по морфологическому типу (фиброз, отек); варианту уплотнения (линейное, узловое, сетчато-узловое, их сочетание); локализации патологии относительно структур вторичной дольки. Для патологических изменений интерстиция характерно сетчатой формы усиление легочного рисунка за счет уплотнения междольковых, внутридольковых перегородок, внутридолькового интерстиция. Патологическое уплотнение междольковых перегородок — обычно результат фиброза, отека или инфильтрации. Изменения подразделяются на: 1) линейное уплотнение (затемнение) — любая удлиненная, тонкая мягкотканная линия в легочном поле; 2) паренхиматозное

уплотнение, в виде протяженной структуры (термин используется для описания уплотнений толщиной несколько миллиметров, длиной 2–5 см и более, которые выявляются при легочном фиброзе, инфильтрации, отеке межочной ткани); 3) прерывистое линейное уплотнение (1–3 мм толщиной) может быть внутридольковым или распространяться через несколько прилегающих легочных долек.

У пациентов с лимфогенным распространением патологии (саркоидозе) наблюдается уплотнение междолькового и внутридолькового интерстиция. Уплотнения могут быть однородными, узловыми или смешанными (рис. 3).

Патологическое изменение субплеврального интерстиция проявляется тонким, дугообразным уплотнением, параллельным основному листку плевры, толщиной до нескольких миллиметров, расположенным на расстоянии не более 1 см от плевральной поверхности. Субплевральные уплотнения обусловлены фиброзом, как правило, образуют единую сеть с уплотненными междольковыми перегородками.

Мелкоочаговые образования

При ДЗЛ изменения затрагивают все структуры вторичной дольки, междольковый интерстиций. С помощью КТВР в ряде случаев можно точно говорить о принадлежности изменений к альвеолярным или интерстициальным структурам. Различают преимущественно хаотичную, перилимфатическую, центрилобулярную локализацию очажков, что в ряде случаев дает возможность предположить вероятную нозологию изменений.

Округлые, мелкоочаговые образования размером до 1 см хорошо выявляются при КТВР. Очажки подразделяются: по размерам — на маленькие (до 1 см), большие (более 1 см), очажки 3–7 мм трактуются как микроузелки; по плотности — высокой и низкой денсивности; по местоположению — центрилобулярное, интерстициальное, перилимфатическое, субплевральное, хаотичное. Однако при анализе КТВР достоверно судить о локализации очажка в том или ином отделе паренхимы легкого не всегда возможно, и нередко дается предположительное заключение. В большинстве случаев при КТ выявляется хаотичное распределение очажков вокруг вторичной дольки и структур легкого. Характерна диффузно-очаговая локализация в легочной ткани — вдоль сосудов, плевральных поверхностей, междольковых перегородок, с большими колебаниями на единицу площади. Хаотический характер распределения очажков наблюдается при гистиоцитозе, силикозе, милиарном туберкулезе, метастазах. Центрилобулярные очажки, узелки, соответствующие центру дольки, как правило, представляют фокус переbronхиолярного воспаления или инфильтрации легочной ткани (рис. 4).

Сочетание центрилобулярных очажков с уплотненными тонколинейными (1–2,5 мм) структурами указывает на их принадлежность к терминальным отделам

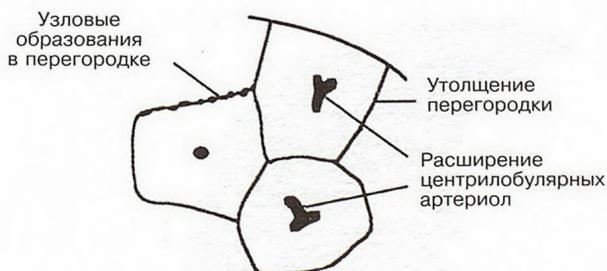


Рис. 3. Варианты уплотнения интерстиция

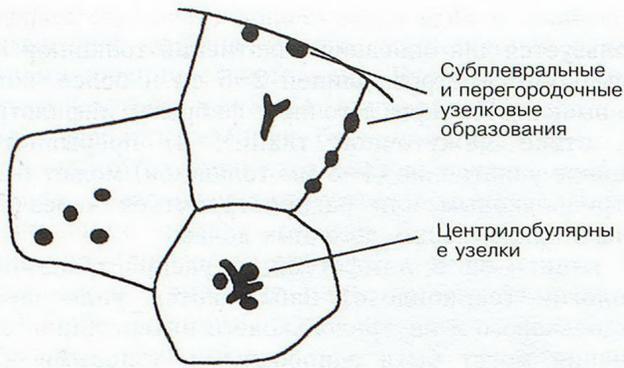


Рис. 4. Варианты очаговых изменений легких при ДЗЛ

респираторного тракта (симптом "ветки с почками"). Субплеврально расположенные узелки визуализируются как цепочка по ходу основной или междолевой плевры. Они характерны при саркоидозе и силикозе, носят наименование "псевдобляшек" (по аналогии с очаговым уплотнением париетальной плевры при асбестозе). Очажки, хаотично расположенные в легочной дольке, могут отображать поражение дыхательных путей, внутридолькового интерстиция, разветвлений центрилобулярных артерий.

Инфильтративные изменения (затемнения) легочной ткани при ДЗЛ отличаются от "матового стекла" тем, что на их фоне невозможно различить сосудистые структуры. Снижение прозрачности легочной ткани происходит за счет заполнения воздушных пространств жидкостью, мягкоткаными массами или является отражением фиброза. В англоязычной литературе инфильтративные изменения подразделяют на инфильтрацию паренхимы легкого и отличающуюся инфильтрацию с признаками обструкции сосудистых структур, обозначаемую термином "консолидация". При локализации инфильтратов в области ворот, центральной части легких, вдоль бронхо-сосудистых пучков они нередко обозначаются как конгломератные массы. Обычно изменения отражают фиброз или сливные очаги, наблюдаются при саркоидозе, пневмокониозах.

Изменения мелких бронхов и бронхиол при ДЗЛ

Патологию бронхиального дерева можно разделить по локализации патологического процесса на изменения бронхов, бронхиол, структур дистальнее терминальных бронхиол. Наиболее частым следствием фиброза легких при ДЗЛ являются бронхоэктазы. Бронхоэктазы по виду делятся на цилиндрические, варикозные, кистозные. Первичная причина — дилатация стенок бронха в результате ее растягивания окружающей фиброзированной тканью (рис. 5).

КТВР выявляет утолщение, неравномерность стенки, неровность просвета бронхов, жидкое содержимое (схема). Учитывая происхождение изменений в результате фиброза ткани, изменения называются тракционными бронхо-, бронхоэктазами (в зависимости от уровня поражения). Одним из диагности-

ческих признаков бронхоэктазов является симптом "кольца с печаткой". При перпендикулярном положении по отношению к скану бронхососудистой структуры выявляется кольцевидная тень расширенного с утолщенной стенкой бронха, с прилежащим поперечным срезом легочной артерии (округлая мягкотканная структура). При дилатации, заполнении слизью, гноем, жидкостью, фиброзе просвета терминальной или респираторной бронхиолы по периферии легкого КТВР визуализирует линейно-ветвистые структуры с очажками (1–5 мм) — симптом "ветки с почками". Симптом отображает патологию дистальных отделов респираторного тракта при бронхоэктазах различного генеза, лимфоидной интерстициальной пневмонии, хронических инфекциях дыхательных путей. При проекции структур в плоскости КТ скана визуализируется ветвистая структура, напоминающая ветку весенней вербы с почками, перпендикулярно — изменения проявляются центрилобулярными очажками.

Одно из проявлений патологии терминальных бронхиол — регистрация при КТ т. н. "воздушных ловушек" (центрилобулярная эмфизема) — патологической задержки воздуха в пределах дольки, группы долек. Изменения развиваются в результате сужения просвета бронхиол, развития клапанного механизма нарушения воздухопотока. "Воздушные ловушки" выглядят зонами повышенного воздухонаполнения, для их достоверной визуализации необходимо сканирование одной и той же зоны пациента на вдохе и выдохе. Зоны с нарушенной вентиляцией не меняют своей плотности и даже лучше выявляются на выдохе, на фоне повышения плотности неизменной ткани. Постоянная или "скрытая" центрилобулярная эмфизема характерна для бронхоэктазов, саркоидоза, ряда других ДЗЛ.

Кистозные изменения легочной ткани

Кисты легочной ткани — один из важных признаков ДЗЛ. Могут быть единственными, множественными, локализоваться в нижних, средних, верхних отделах легкого равномерно по всей паренхиме, субплеврально или в центральных зонах. Представляют полости с тонкой стенкой (менее 3 мм), четко отграничены от окружающей ткани, диаметром 1 см и



Рис. 5. Варианты бронхоэктазов

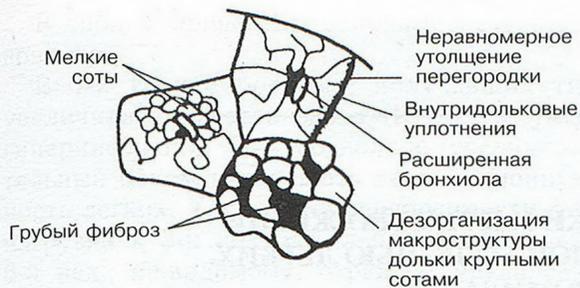


Рис. 6. Кистозные изменения при ДЗЛ

более, содержат, как правило, воздух, реже имеют жидкое содержимое (рис. 6).

Кисты имеют эпителиальную или соединительно-тканную выстилку. Кисты при КТ выявляются при идиопатических интерстициальных пневмониях, саркоидозе, гистиоцитозе Х, ряде других ДЗЛ. Тракционные бронхоэктазы, которые нередки при фиброзе легких, могут приниматься за кисты, однако кисты являются производными, расширенной альвеолярной ткани, окруженной стенкой различной толщины. Образование кист при ДЗЛ связано с легочным фиброзом, деструкцией легочной ткани, гибелью альвеол, потерей гроздьевидной структуры. Кистозные воздушные пространства группируются и разделяются фиброзной тканью, замещающей интерстиций. Конечной стадией фиброза легкого является замещение кист "сотным легким" (кисты по типу "пчелиных сот"). Легочная ткань замещается кистозными воздушными пространствами диаметром от 3–10 мм до нескольких сантиметров (рис. 6). "Сотовое легкое" (синоним "легкое терминальной стадии") характерно для цирроза, при котором сочетаются кистозные полости, тракционные бронхоэктазы, поля фиброза с дезорганизацией макроструктуры легкого, редукцией микроциркуляторного русла, уменьшением диаметра магистральных сосудов по периферии легкого и расширением в области корней (легочная гипертензия).

Таким образом, КТВР выявляет целый ряд общих симптомов, указывающих на ДЗЛ, стадию развития патологического процесса. Наиболее частые из них — симптом "матового стекла", усиление легочного рисунка за счет уплотнения интерстициальной ткани, появление мелкоочаговых изменений в интерстиции, терминальных бронхиолах, нередко сопровождающихся нарушением вентиляции в альвеолярной ткани — возникновением воздушных ловушек. Другие симптомы — развитие кистозных изменений, тракционных бронхоэктазов — возникают по мере прогрессирования заболевания, формирования необратимых фиброзных изменений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кутаев В.В.* Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике заболеваний легких. Мед. визуализация 1997; 4: 21–26.
2. *Котляров П.М., Георгиади С.Г.* Рентгенодиагностика различных видов идиопатических интерстициальных пневмоний. Мед. визуализация 2002; 3: 4–11.
3. *Котляров П.М., Юдин А.Л., Георгиади С.Г.* Лучевая диагностика синдрома Хаммена — Рича и идиопатических интерстициальных пневмоний. Радиология-практика 2002; 4: 22–29.
4. *Котляров П.М., Георгиади С.Г.* Бронхиолиты возможности и задачи рентгенологической диагностики. Радиология-практика 2003; 1: 15–19.
5. *Юдин А.Л., Афанасьева Н.И., Абович Ю.А., Романова Е.А.* Лучевая диагностика диффузных инфильтративных заболеваний легких (обзор). Радиология-практика 2000; октябрь: 10–17.
6. *Bagheri M.H., Hosseini S.K., Mostafavi S.H., Alavi S.A.* High-resolution CT in chronic pulmonary changes after mustard gas exposure. Acta Radiol. 2003. 44 (3): 241–245
7. *du Bois R. M.* Diffuse lung disease: a view for the future. Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis. 1997; 14 (1): 23–30.
8. *Brauner M. W., Grenier P., Valeyre D.* The contribution x-ray computed tomography in chronic diffuse infiltrative lung disease. Rev. Mal. Respir. 1998; 15 (1): 43–47.
9. *Copley S.J., Padley S.P.* High-resolution CT of paediatric lung disease. Eur. Radiol. 2001; 11 (12): 2564–2575.
10. *Cordier J.F.* Diffuse infiltrative lung diseases introduction. Rev. Prat. 2000; 50 (17): 1872–1873; *Cottin V., Cordier J.F.* Idiopathic diffuse interstitial lung disease. Rev. Prat. 2000; 50 (17): 1901–1905.
11. *Erasmus J.J., McAdams H.P., Rossi S.E.* High-resolution CT of drug-induced lung disease. Radiol. Clin. N. Am. 2002; 40 (1): 61–72.
12. *Grenier P., Brauner M., Valeyre D.* Computered tomography in assessment of diffuse lung disease. Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis. 1999; 16 (1): 47–56.
13. *Grenier P., Beigelman-Aubry C., Fetita C. et al.* New frontiers in CT imaging of airway disease. Eur. Radiol. 2002; 12: 1022–1044.
14. *Hansell D.M.* High-resolution CT of diffuse lung disease: value and limitations. Radiol. Clin. N. Am. 2001; 39 (6): 1091–1113.
15. *Hartman T. E., Swensen S.J., Hansell D.M. et al.* Nonspecific interstitial pneumonia: variable appearance at high-resolution chest CT. Radiology 2000; 217 (3): 701–705.
16. *Hayashi R., Yamashita N., Sugiyama E.* A case of primary Sjogren's syndrome with interstitial pneumonia showing bronchiolitis obliterans organizing pneumonia pattern and lymphofollicular formation. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2000; 38 (11): 880–884.
17. *Kuhn J.P., Brody A.S.* High-resolution CT of pediatric lung disease. Radiol. Clin. N. Am. 2002; 40 (1): 89–110.
18. *Nishioka Y., Ogushi F., Sone S.* Idiopathic interstitial pneumonia, idiopathic pulmonary fibrosis. Ryoikibetsu Shokogun Shirizu 2000; 31: 239–244.
19. *Nobauer-Huhmann I., Eibenberger K., Schaefer-Prokop C. et al.* Changes in lung parenchyma after acute respiratory distress syndrome (ARDS): assessment with high-resolution computed tomography. Eur. Radiol. 2001; 12: 2436–2443.
20. *Hansell D.M.* Computered tomography of diffuse lung disease: functional correlates. Eur. Radiol. 2001; 11 (9): 1666–1680
21. *Hansell D.M.* High-resolution CT of diffuse lung disease: value and limitations. Radiol. Clin. N. Am. 2001; 39 (6): 1091–1113.

Поступила 04.06.03

А.С.Белевский

ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ. ВЛИЯНИЕ ТИОТРОПИЯ БРОМИДА

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), согласно основополагающим международным документам, посвященным этой патологии [1], характеризуется рядом патологических процессов, которые в конечном итоге приводят к снижению скорости воздушного потока. Клинически ограничение скорости воздушного потока проявляется в одышке, постепенно прогрессирующей и приводящей пациента к инвалидности.

Основными мероприятиями при лечении ХОБЛ являются бронхолитическая терапия и применение препаратов, способных воздействовать на воспалительный процесс. Считается, что такой подход способен улучшить функцию легких, а в долгосрочном плане затормозить падение скорости воздушного потока [1]. Тем не менее само по себе воздействие на функциональное состояние респираторной системы не может рассматриваться изолированно, без учета изменений состояния здоровья пациента, которые наступают в результате терапии. Основным симптомом, заставляющим больного ХОБЛ обратиться за медицинской помощью, является одышка, ограничивающая его функциональные возможности, причем как физические, так и социальные. Таким образом, основной целью лечения пациентов, страдающих ХОБЛ, на всех ступенях заболевания должно быть не только (и, вероятно, не столько) улучшение функции легких само по себе, а улучшение переносимости физической нагрузки и состояния здоровья пациента.

Подходы к воздействию на 2 последних фактора являются комплексными, состоящими как из медикаментозных, так и немедикаментозных мероприятий. В последнее время все большую популярность приобретает оценка лечебных воздействий с точки зрения интегрального результата, к которому приводит улучшение ряда функциональных параметров.

Не стало исключением и изучение нового антихолинергического препарата тиотропия бромид. В широкомасштабных исследованиях показано, что тиотропий улучшает функцию легких и другие параметры, связанные с состоянием здоровья [2, 3, 4]. Тем не менее анализ влияния препарата на переносимость физической нагрузки и механизмы этого влияния остаются предметом активного интереса со стороны исследователей. В 2003 г. были выполнены работы,

посвященные исследованию переносимости физической нагрузки и динамики одышки при применении тиотропия [5, 6, 7].

Были исследованы 187 больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, которых после 2-недельного вводного периода разделили на 2 группы [5, 6]. 96 больных (1-я группа) получали тиотропий в дозе 18 мкг 1 раз в день, 91 пациент (2-я группа) получал в том же режиме плацебо. Обе группы были сопоставимы по основным демографическим характеристикам, функциональным параметрам и показателям течения заболевания. Во время вводного периода дважды проводилась велоэргометрия с нагрузкой 75 % от максимальной, рассчитанной по ее переносимости во время скринингового теста на 1-м визите, который проводился в режиме пошагового увеличения нагрузки (с шагом в 10 Вт) до появления симптомов, заставлявших прекратить исследование. В период приема тиотропия/плацебо трижды проводилось велоэргометрическое тестирование в том же режиме в начале исследования, а также на 21-й и 42-й дни. Тестирование проводилось через 2 ч 15 мин после приема препарата/плацебо.

Таблица 1

Результаты сравнения групп больных, лечившихся тиотропия бромидом и плацебо

Параметр	ТИО-ПЛА	<i>p</i>	ТИО-ПЛА	<i>p</i>
ЕТ (сек)	+66,8 (32,2)	0,0394	+105,2 (40,3)	0,0098
IC (мл)	+216,5 (51,8)	<0,0001	+154,8 (50,8)	0,0027
VT (мл)	+110,0 (31,0)	0,0005	+102,0 (27,7)	0,0003
R (мин ⁻¹)	+0,33 (0,50)	0,5168	+0,59 (0,54)	0,2795
VE (л / мин)	+3,98 (1,06)	0,0002	+4,11 (0,72)	<0,0001

Примечание: ТИО — тиотропия бромид; ПЛА — плацебо; ЕТ — длительность переносимости физической нагрузки (*endurance time*); IC — емкость вдоха; VT — дыхательный объем; R — частота дыхания; VE — минутная вентиляция.

В табл. 1 приведены основные результаты исследования.

В 1-й группе больных, получавших тиотропий, увеличилась емкость вдоха (IC), т. е. уменьшалась гиперинфляция. Это позволяло увеличивать дыхательный объем и улучшать вентиляционную способность легких. Улучшение переносимости физической нагрузки к 3-й нед. и дальнейшее ее повышение к 6-й нед., по-видимому, отражает увеличение общей повседневной физической активности больных.

Однако целью лечения является не только увеличение переносимости физической нагрузки, но и уменьшение ощущения одышки. Исследование одышки как субъективного ощущения пациента проводится с помощью шкалы Борга, визуальной аналоговой шкалы или с применением вопросников.

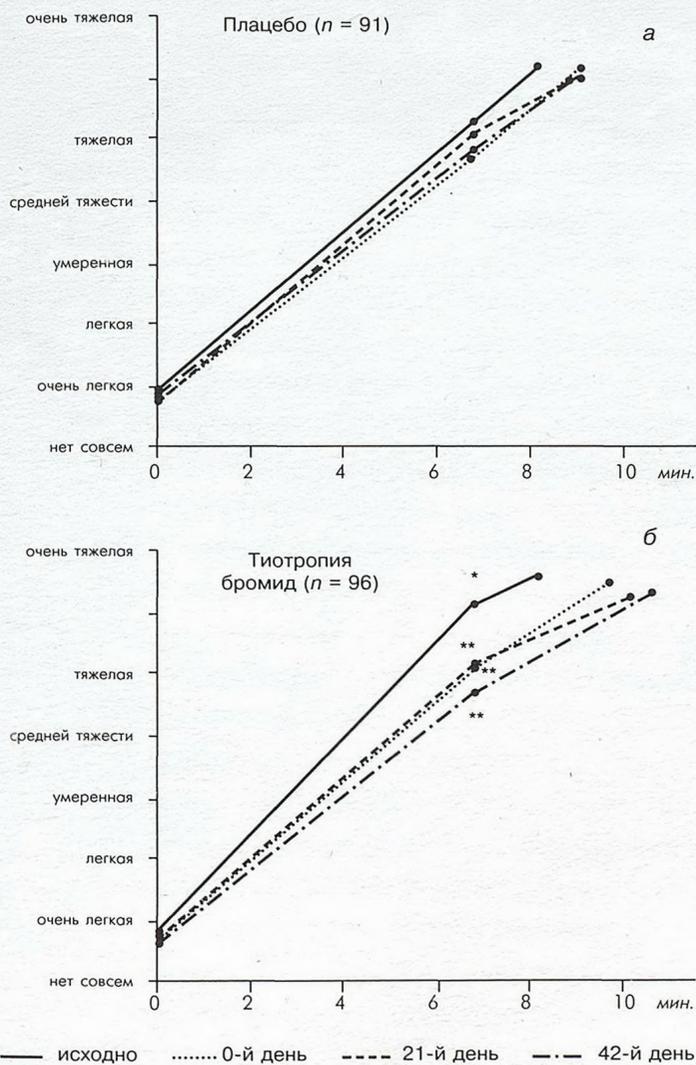


Рис. 1. Интенсивность одышки в покое и в конце физической нагрузки в точке времени на изолинии (значения соотнесены с исследовательскими центрами и исходными значениями на 5-й день в покое (SE от 0,08 до 0,23)

* — $p < 0,05$, по сравнению с плацебо; ** — $p < 0,05$, для изменений по шкале Борга от исходных значений на изолинии времени, по сравнению с плацебо (0-й, 21-й и 42-й дни)

На этой же группе больных было проведено исследование влияния тиотропия на уровень одышки при проведении стандартизованной физической нагрузки и в повседневной жизни [6]. Для этого использовались шкала Борга, а также Индекс исходной одышки (ИИО) и Индекс транзитной одышки (ТИО), определяемые с помощью опроса пациентов.

На рис. 1 видно, что в группе больных, получавших тиотропий, наблюдалось значительное уменьшение одышки, наступавшей при проведении теста с физической нагрузкой, что оценивалось по шкале Борга, по сравнению с группой, принимавшей плацебо. Важно, что этот эффект нарастал в течение периода наблюдения. Нельзя не отметить и тот факт, что время до появления симптомов, заставлявших больных прекратить выполнение нагрузки, существенно возрастало у больных, получавших тиотропий (10,7 мин против 8,9 мин, разница — 1,8 мин; $p < 0,01$). Показательным является изменение причин, которые заставляли пациентов прекратить физическую нагрузку. И в группе пациентов, получавших тиотропий, и в группе плацебо основной причиной являлась одышка, однако до 20 % больных не могли переносить дальнейшую физическую нагрузку из-за болей в ногах. В 1-й группе с течением времени количество больных, останавливающихся из-за одышки, уменьшалось, зато возрастало количество пациентов, прекращавших тест из-за болей в ногах. Во 2-й группе заметной динамики причин ограничения физической нагрузки не отмечалось.

При изучении одышки в повседневной жизни выяснилось, что если ИИО у обеих групп был одинаковым, то ТИО в группе больных, принимавших тиотропий, существенно уменьшался.

В рамках этой же работы была предпринята попытка установления причин, приводящих к улучшению переносимости физической нагрузки и снижению ощущения одышки у больных, получавших плацебо. Рис. 2, 3 хорошо демонстрируют эти причины. При лечении больных тиотропием улучшались показатели функции легких в покое, и при физической нагрузке отмечалось уменьшение ряда объемных показателей.

В цитируемой работе изучение качества жизни больных ХОБЛ не проводилось. Однако именно одышка и переносимость физической нагрузки —

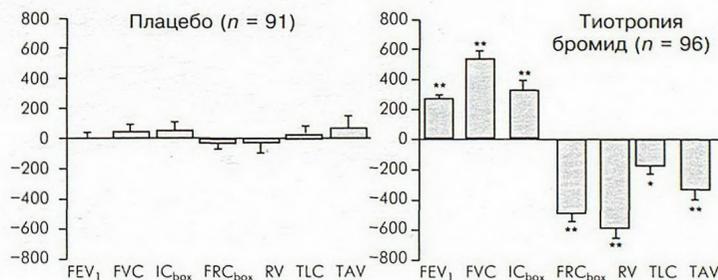


Рис. 2. Функция легких в покое: изменения от исходного уровня на 42-й день

* — $p < 0,05$, по сравнению с плацебо; ** — $p < 0,001$, по сравнению с плацебо

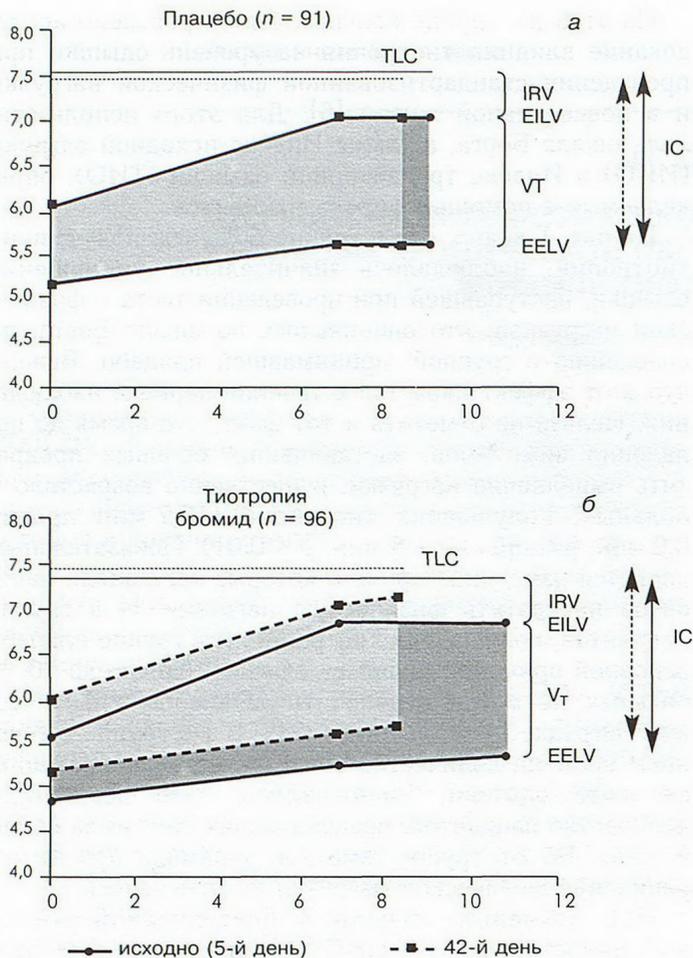


Рис. 3. Операционные легочные объемы во время физической нагрузки исходно и на 42-й день

По оси ординат — объем легких (л), по оси абсцисс — время физической нагрузки (мин).

краеугольные камни проблемы качества жизни у больных ХОБЛ.

Качество жизни, связанное со здоровьем, также называемое состоянием здоровья, изучалось в длительных исследованиях тиотропия [2, 3, 4] с применением Респираторного опросника госпиталя Св. Георга. В некоторых из них [2, 3] качество жизни оценивали также, используя универсальную анкету SF-36.

В 1-годичных исследованиях при анализе изменений среднего балла по шкале Воздействие по РОСГ тиотропий значительно превосходил плацебо во всех временных точках и ипратропий начиная с 92-го дня (рис. 4). Важно отметить, что улучшения, наблюдавшиеся при приеме тиотропия, сохранялись на всем протяжении исследования, т. е. в течение года. Так, через год средний балл по шкале Воздействие в группе больных, принимавших тиотропий, превысил порог клинической значимости (> 4 единиц), по сравнению и с плацебо (средняя разница 4,04), и с ипратропием (средняя разница 4,28). Среднее улучшение от исходного уровня по данной шкале через 6 мес. в комбинированных сальметерол-контролируе-

мых исследованиях составило: для тиотропия бромида — 4,00 ($p = 0,006$, по сравнению с плацебо; $p = 0,019$, по сравнению с сальметеролом), для сальметерола — 1,62 ($p = 0,634$, по сравнению с плацебо) и для плацебо — 1,13.

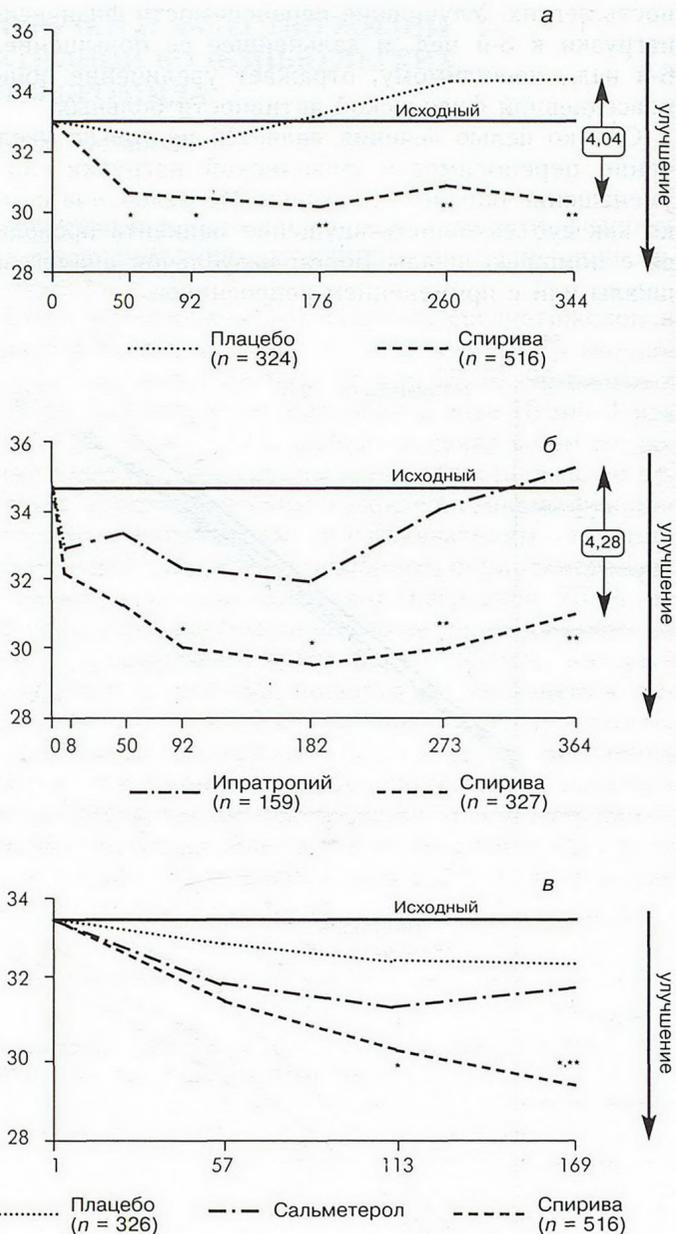


Рис. 4. Изменение оценки Воздействия заболевания по РОСГ — улучшение качества жизни, обусловленное состоянием здоровья, при приеме СПИРИВЫ®:

а) Баллы воздействия заболевания по РОСГ в течение 1 года по сравнению с плацебо (* — $p < 0,05$, по сравнению с плацебо; ** — $p < 0,001$, по сравнению с плацебо);

б) Баллы воздействия заболевания по РОСГ в течение 1 года по сравнению с ипратропием (* — $p < 0,05$, по сравнению с ипратропием; ** — $p < 0,01$, по сравнению с ипратропием);

в) Баллы воздействия заболевания по РОСГ в течение 6 мес. по сравнению с сальметеролом или плацебо (комбинированные исследования) (* — $p < 0,05$, по сравнению с плацебо).

По оси ординат — средний балл воздействия, по оси абсцисс — дни.

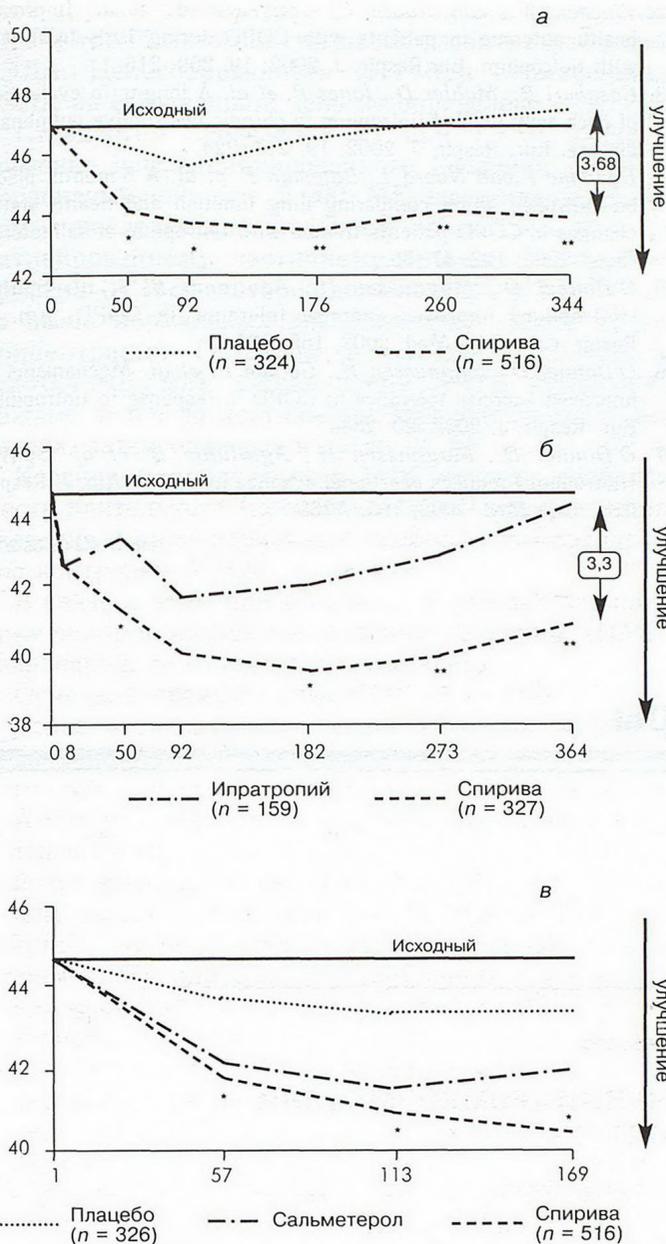


Рис. 5. Общий балл по РОСГ — улучшение качества жизни при приеме СПИРИВЫ®:

а) Общий балл по РОСГ в течение 1 года по сравнению с плацебо (* — $p < 0,05$, по сравнению с плацебо; ** — $p < 0,001$, по сравнению с плацебо);

б) Общий балл по РОСГ в течение 1 года по сравнению с ипратропием (* — $p < 0,05$, по сравнению с ипратропием; ** — $p < 0,01$, по сравнению с ипратропием);

в) Общий балл по РОСГ в течение 6 мес. по сравнению с сальметеролом или плацебо (комбинированные исследования) (* — $p < 0,05$, по сравнению с сальметеролом).

По оси ординат — средний Общий балл воздействия, по оси абсцисс — дни.

Такие же результаты наблюдались по общему баллу РОСГ в 1-годичных исследованиях. Тиотропий значительно превосходил плацебо и ипратропий практически во всех временных точках (рис. 5). Через год лечения улучшение общего балла было достоверно выше в группе, принимавшей тиотропий,

по сравнению с плацебо и ипратропием. В комбинированных исследованиях, при сравнении тиотропия и сальметерола, общий балл улучшался на 4,23, 2,80, 1,46 в течение 6 мес. для тиотропия, сальметерола и плацебо соответственно. Разница, по сравнению с плацебо, была значимой для тиотропия ($p < 0,05$), но не для сальметерола.

Анкета SF-36 применяется для оценки течения различных хронических заболеваний. Тиотропий был значительно эффективнее плацебо в отношении всех показателей шкалы физического здоровья и эффективнее ипратропия по улучшению итогового балла физического здоровья. Результаты плацебо- и ипратропий-контролируемых исследований по среднему баллу данной анкеты показаны в табл. 2. Таким образом, лечение тиотропием приводит к значительному статистически и клинически значимому улучшению качества жизни больных ХОБЛ, которое поддерживается в течение всего периода терапии.

Работы, посвященные улучшению переносимости физической нагрузке при лекарственной терапии больных ХОБЛ, только появляются. В последнее время заметно возрос интерес к интегральной оценке лекарственной терапии у пациентов с различной патологией, в т. ч. ХОБЛ. Приведенные выше исследования

Таблица 2

Средние различия к концу исследования по шкале SF-36 и суммарные баллы в плацебо-контролируемых и Ипратропий-контролируемых исследованиях

	Средние различия СПИРИВЫ®	
	с плацебо	с ипратропием
<i>Физическое здоровье</i>		
Физическая активность	4,6**	2,1
Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	9,0**	7,2*
Боль	2,5	2,9
Общее физическое здоровье	4,0**	2,9
Суммарный балл физического здоровья	2,4**	1,7*
<i>Психическое здоровье</i>		
Жизнеспособность	3,2**	2,8
Социальная активность	3,9*	1,4
Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	4,0	6,4
Общее психическое здоровье	0,8	0,7
Суммарный балл психического здоровья	0,6	0,9

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$, со сравниваемым

демонстрируют именно такой подход, убедительно показывая, что за счет изменений в функциональных показателях легких при применении тиотропия улучшается переносимость физической нагрузки и снижается одышка — важнейшие факторы, влияющие на качество жизни пациентов, страдающих ХОБЛ. Само по себе определение качества жизни при ХОБЛ также основано на изучении ущерба, который несет ограничение физических возможностей и ощущение одышки. Результаты исследований показывают, что на фоне терапии тиотропием происходит изменение качества жизни больных ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report, updated 2003.

2. Vincken W., van Noord J., Greefhorst A., et al. Improved health outcome in patients with COPD during 1yr's treatment with tiotropium. Eur.Respir. J. 2002; 19: 209–216.
3. Casaburi R., Mahler D., Jones P. et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2002; 19: 217–224.
4. Donohue J., van Noord J., Bateman E. et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. Chest 2002; 122: 47–55.
5. O'Donnel D., Magnussen H., Aguilaniu B. et al. Spiriva (tiotropium) improves exercise tolerance in COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165: 227.
6. O'Donnel D., Magnussen H., Gerken F. et al. Mechanisms of improved exercise tolerance in COPD in response to tiotropium. Eur. Respir. J. 2002; 20: 288s.
7. O'Donnel D., Magnussen H., Aguilaniu B. et al. Spiriva (tiotropium) reduces exertional dyspnea in COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165: A265.

Поступила 05.05.2004

Обзоры

© КОТЕЛЬНИКОВ М.В., 2004

УДК 616.131-005.6.7-08

М.В.Котельников

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ В ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Клинический госпиталь ГУВД, Москва

Несмотря на то, что тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является широко распространенным заболеванием и занимает 3-е место среди причин смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и инсульта, подходы к лечению этого состояния еще в значительной степени не разработаны и представляют сложную задачу для практикующих врачей. К вопросам, еще далеким от разрешения, относятся:

- оценка вероятности развития немассивных ТЭЛА;
- показания к началу антикоагулянтной терапии при немассивных ТЭЛА;
- оптимальная длительность гепаринотерапии (ГТ) и терапии оральными антикоагулянтами (ОАК);
- места тромболитической терапии (ТЛТ) в лечении ТЭЛА;
- значение хирургических методов в лечении ТЭЛА.

Наиболее рациональные пути решения этих проблем отражены в настоящем обзоре.

Современный алгоритм лечения ТЭЛА представлен в табл. 1 [1–3]. Он подразумевает необходимость проведения ГТ (нефракционированным или низкомолекулярным Гепарином) и терапии ОАК у всех пациентов при условии отсутствия противопоказаний к

Таблица 1

Алгоритм лечения ТЭЛА

Тяжесть ТЭЛА	Терапия
Немассивная	1. ГТ (НФГ/НМГ) + ОАК
Субмассивная	1. Тромболизис? 2. ГТ (НФГ/НМГ) + ОАК
Массивная	1. Тромболизис / тромбэктомия 2. ГТ (НФГ/НМГ) + ОАК

этой группе препаратов. Показанием к проведению ТЛТ и тромбэктомии считается развитие массивной ТЭЛА. Целесообразность ТЛТ при субмассивных ТЭЛА на сегодняшний день не определена.

Стандартом проведения ГТ при ТЭЛА является введение нефракционированного Гепарина (НФГ) в первоначальной дозе 5 000 МЕ внутривенно болюсом с последующим подбором адекватной дозы по активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ), которое должно быть в 1,5–2,5 раза выше нормальных значений (что соответствует концентрации Гепарина в плазме в диапазоне 0,2–0,4 МЕ/мл). Определение АЧТВ проводится каждые 4–6 ч до достижения терапевтического диапазона, затем один раз в сутки [2, 3].

К основным недостаткам НФГ относят необходимость длительного (несколько суток) внутривенного введения и индивидуального подбора дозы препарата под контролем АЧТВ.

В связи с этим при венозных тромбозах все шире применяются низкомолекулярные гепарины (НМГ): надропарин, далтепарин, эноксапарин.

Основные преимущества НМГ перед НФГ:

- более предсказуемый терапевтический эффект и возможность расчета дозы с учетом массы больного, что исключает необходимость контроля над АЧТВ или мониторинга других показателей свертываемости;
 - более высокая биодоступность НМГ при подкожном введении (примерно 90 % против 30 % для НФГ), что обеспечивает возможность подкожного введения и длительного применения (до нескольких месяцев) и большую "равномерность" терапевтического эффекта.
- Лечебные дозы НМГ назначаются из расчета:
- надропарин — 86 МЕ/кг болюс, затем 86 МЕ/кг через 12 ч подкожно;
 - далтепарин — 100 МЕ/кг через 12 ч подкожно или 200 МЕ/кг подкожно один раз в сутки;
 - эноксапарин — 1 мг/кг (100 МЕ/кг) через 12 ч подкожно.

Сложным является вопрос о показаниях к началу ГТ при подозрении на немассивную ТЭЛА. Суть проблемы заключается в том, что назначение антикоагулянтной терапии (ГТ + ОАК) до окончательного подтверждения диагноза может принести больше вреда, чем пользы, в связи с возможностью возникновения серьезных кровотечений, которая составляет около 1,5–2,0 % в год. Для сведения к минимуму неоправданного риска кровотечений от антикоагулянтной терапии у этой категории больных рекомендуется [4] стратификация пациентов на три категории: с высокой, средней и низкой клинической вероятностью немассивной ТЭЛА (табл. 2).

Наличие у пациентов от 2,0 до 6,0 баллов (средняя вероятность) или более 6,0 баллов (высокая вероятность) по представленной стратификации является показанием к немедленному началу антикоагулянтной терапии до окончательной верификации

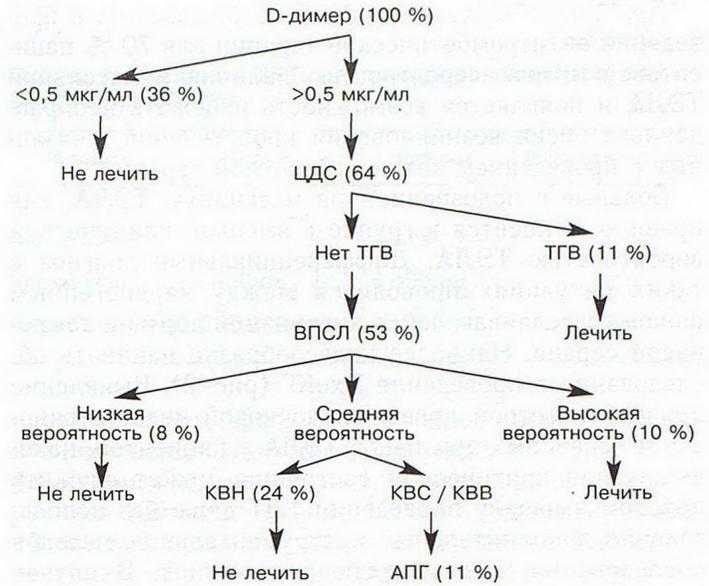


Рис. 1. Алгоритм принятия решения о начале ГТ у больных с низкой клинической вероятностью немассивной ТЭЛА

ВПСЛ — вентилационно-перфузионная сцинтиграфия легких
 КВН — клиническая вероятность низкая
 КВС — клиническая вероятность средняя
 КВВ — клиническая вероятность высокая
 ЦДС — цветное доплеровское сканирование
 АПГ — ангиопульмонография
 ТЭЛА+ — диагноз ТЭЛА верифицирован
 ЭЛА- — диагноз ТЭЛА исключен

диагноза. Низкой вероятностью развития ТЭЛА считается наличие менее 2,0 баллов. Начало антикоагулянтной терапии до подтверждения диагноза в этой группе больных является нецелесообразным, т. к. риск больших кровотечений более значим, чем польза от антикоагулянтной терапии. В этом случае рекомендуется сначала подтверждение диагноза объективными инструментально-лабораторными методами (рис. 1), и только по результатам обследования решается вопрос о начале ГТ [1–3].

Таблица 2

Стратификация клинической вероятности немассивной ТЭЛА

Наличие клинических симптомов ТГВ (как минимум, отечность нижних конечностей и боли при пальпации по ходу глубоких вен)	3 балла
При проведении дифференциальной диагностики, ТЭЛА является наиболее вероятным диагнозом	3 балла
Тахикардия	1,5 балла
ТГВ и / или ТЭЛА в анамнезе	1,5 балла
Кровохарканье	1,0 балла
Онкопроцесс (в настоящее время или давностью до 6 мес.)	1 балл

При таком подходе отпадает необходимость в проведении антитромботической терапии для 70 % пациентов с низкой вероятностью наличия немассивной ТЭЛА и появляется возможность избежать неоправданного риска возникновения кровотечений, связанных с проведением антикоагулянтной терапии.

Больные с подозрением на массивную ТЭЛА, как правило, относятся к группе с высокой клинической вероятностью ТЭЛА. Дифференциальный диагноз в таких ситуациях проводится между кардиогенным шоком, расслаивающейся аневризмой аорты и тампонадой сердца. Наиболее целесообразно начинать обследование с проведения ЭхоКГ (рис. 2). Выявление признаков острой правожелудочковой недостаточности и косвенных признаков ТЭЛА у пациентов, находящихся в критическом состоянии, может служить поводом к началу проведения ТЛТ даже без использования дополнительных инструментальных методов обследования, подтверждающих диагноз. В случае стабилизации состояния необходима вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия легких или сКТ с контрастированием. При нестабильной гемодинамике должна быть сделана ангиопульмонография.

Нерешенным вопросом является продолжительность ГТ при ТЭЛА.

Проведенные исследования показали, что 5-дневный курс ГТ является столько же эффективным, как и 10-дневный [5, 6]. Кроме того, более короткие курсы ГТ подразумевают меньшие экономические затраты, уменьшение риска возникновения гепарининдуцированной тромбоцитопении. Поэтому ГТ рассматривается как "мостик" от начала антикоагулянтной терапии до того момента, когда будет достигнута терапевтическая доза ОАК, которые обычно назначаются одновременно с Гепарином. Рекомендуется прекращать ГТ при достижении тера-

певтической концентрации ОАК (МНО > 2 на протяжении 2 последовательных дней).

Практически отсутствуют исследования по длительности ГТ при массивных ТЭЛА и массивных илюфеморальных тромбозах. Не исключено, что в этих случаях могут рассматриваться более длительные периоды начальной ГТ.

Следующая проблема, возникающая у клиницистов, — проблема длительности терапии ОАК. То, что длительная терапия ОАК принадлежит к высокоэффективным методам лечения и профилактики венозных тромбозов, позволяющей значительно снизить количество рецидивов венозных тромбозов (ВТЭ), ни у кого не вызывает сомнений.

Однако существуют диаметрально противоположные данные о зависимости между продолжительностью антикоагулянтной терапии и количеством рецидивов ВТЭ. В исследовании [7] было показано, что более длительная терапия ОАК (6 мес. против 6 нед.) приводит к значительному уменьшению количества рецидивов ВТЭ в течение 2 лет после прекращения приема ОАК. При этом различий в летальности и больших кровотечениях между группами не обнаружено.

Диаметрально противоположные результаты получены [8] при сравнении 2 групп пациентов с идиопатическим проксимальным тромбозом глубоких вен (ТГВ), получавших ОАК в течение 3 и 12 мес., какой-либо разницы в количестве ТЭЛА через 2 года наблюдения выявлено не было.

С учетом имеющихся противоречивых данных, эксперты ЕОК [2] рекомендуют следующую продолжительность терапии ОАК при ВТЭ в зависимости от клинической ситуации:

- ВТЭ при наличии устранимых факторов риска (иммобилизации, хирургические вмешательства, травмы, использование эстрогена) — не менее 3 мес.;
- первый эпизод идиопатической ВТЭ — 6 мес.;
- первый эпизод ВТЭ при сохранении факторов риска (иммобилизации, хирургические вмешательства, травмы, использование эстрогена) — неопределенно долго (до устранения факторов риска);
- при повторном эпизоде идиопатической ВТЭ или постановке диагноза тромбофилии — продолжительность точно не установлена, но должна быть не менее 12 мес.

Наиболее активно в последнее время изучается вопрос о месте ТЛТ в лечении больных с ТЭЛА. Большинство проведенных рандомизированных исследований, посвященных влиянию ТЛТ на отдаленные исходы заболевания, изучали состояние пациентов преимущественно с субмассивными ТЭЛА [9–12]. В этих исследованиях смертность в группах больных, получавших ТЛТ, колебалась от 0 до 18 % и не отличалась от смертности в группах, получавших ГТ. Только в одном рандомизированном исследовании с участием всего 8 пациентов (!) с массивными ТЭЛА и кардиогенным шоком были получены результаты, достоверно подтверждающие возможность улучше-



Рис. 2. Алгоритм принятия решения о начале терапии у больных с подозрением на массивную ТЭЛА

ОПН — острая правожелудочковая недостаточность
 ВПСЛ — вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия легких
 АПГ — ангиопульмонография
 сКТ — спиральная компьютерная томография

ния прогноза жизни у этой категории больных при назначении ТЛТ [13].

Вследствие того, что получены данные о выраженном клиническом эффекте и улучшении показателей центральной гемодинамики (уменьшение давления в легочной артерии, увеличение сердечного индекса, сокращение конечного диастолического давления в правом желудочке) при проведении ТЛТ в остром периоде массивных ТЭЛА [12, 14], ЕОК рекомендован следующий подход к проведению ТЛТ [3]:

- ТЛТ показана при развитии массивных ТЭЛА с явлениями артериальной гипотонии (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или снижение АД на 40 мм рт. ст. более 15 мин, не вызванное вновь возникшими нарушениями ритма сердца, гиповолемией или сепсисом) или шока. ТЛТ при массивных ТЭЛА не проводится при наличии абсолютных противопоказаний. При наличии относительных противопоказаний вопрос решается в индивидуальном порядке;
- вопрос о проведении ТЛТ при субмассивных ТЭЛА (наличие клинических и ЭхоКГ-признаков острой правожелудочковой недостаточности) и отсутствии противопоказаний к ТЛТ решается в индивидуальном порядке в каждом конкретном случае. Тромболитическая терапия не проводится при наличии относительных к ней противопоказаний;
- пациентам без признаков перегрузки правых отделов сердца ТЛТ не показана.

Абсолютными противопоказаниями к тромболитической терапии являются геморрагический инсульт независимо от времени возникновения, ишемический инсульт в течение последних 6 мес., повреждения центральной нервной системы, серьезная травма (хирургическое вмешательство), травма головы в предшествующие 3 нед., желудочно-кишечное кровотечение в предшествующий месяц, геморрагический диатез в анамнезе, расслаивающая аневризма аорты.

Относительные противопоказания: преходящие нарушения мозгового кровообращения в предшествующие 6 мес., прием внутрь антикоагулянтов, беременность, длительные реанимационные мероприятия, неконтролируемая артериальная гипертония (> 180/110 мм рт. ст.), инфекционный эндокардит, тяжелые заболевания печени, обострение язвенной болезни, коагулопатии (количество тромбоцитов < 100 000 куб. мм, протромбиновый индекс < 50 %).

Не решен вопрос о сроках и схеме проведения ТЛТ.

Общепринятой схемы проведения ТЛТ не существует. Отсутствуют данные об оптимальных сроках начала ТЛТ и критериев к ее прекращению. Отсутствуют большие рандомизированные исследования, подтверждающие преимущества болюсных схем введения тромболитиков перед длительными инфузиями продолжительностью до 24–72 ч [14].

Food and Drug Administration рекомендует следующие схемы проведения ТЛТ (табл. 3).

В последнее время тромболитис все чаще проводят тканевым активатором плазминогена (альтеплазой), что связано с удобством ее введения (длитель-

Таблица 3

Схемы проведения ТЛТ, рекомендованные *Food and Drug Administration*

Препарат	Болюс	Инфузия	Продолжительность
Альтеплаза		50 мг / ч	2 ч
Урокиназа	4 400 ед / кг	4 400 ед / ч	12 ч
Стрептокиназа	250 000 ед	100 000 ед / ч	24 ч

ность инфузии всего 2 ч) и более низким риском возникновения системных побочных реакций (озноба, лихорадки, гипотензии). Альтеплаза вводится из расчета 100 мг в течение 120 мин. Начальную дозу 10 мг, как правило, вводят внутривенно болюсно в течение 1–2 мин, затем остальные 90 мг — внутривенно капельно в течение 120 мин.

ТЛТ более эффективна в ранние сроки возникновения ТЭЛА — первые 3–7 суток заболевания.

Существенные сложности у практикующих врачей возникают при определении необходимости применения хирургических методов лечения ТЭЛА: постановки кава-фильтра и эмболектомии.

Возможности применения кава-фильтров значительно ограничены по двум причинам:

1. Имеются данные об увеличении частоты рецидивов венозных тромбозов после имплантации кава-фильтров (как ниже места их расположения, так и непосредственно в месте расположения кава-фильтра). По данным литературы, риск тромбоза в месте постановки кава-фильтра составляет 23–36 % [15], что обусловлено тромбогенностью поверхности применяемых кава-фильтров и нарушениями гемодинамики кровотока в месте их постановки.

2. Отсутствием данных рандомизированных исследований о возможности улучшения прогноза жизни при постановке кава-фильтра [16].

Однако, учитывая результаты рандомизированных исследований, показавших возможность сокращения частоты ТЭЛА в остром периоде заболевания [16, 17], *ESC* рекомендует постановку кава-фильтров в следующих клинических ситуациях [3]:

- эпизод венозной тромбоэмболии при наличии абсолютных противопоказаний к терапии антитромботическими препаратами (недавнее хирургическое вмешательство, геморрагический инсульт, продолжающееся или недавно состоявшееся кровотечение);
- рецидив тромбоэмболии на фоне адекватной антикоагулянтной терапии.

Показаниями к постановке кава-фильтра, значение которых до конца не определено, являются такие [17]:

- проведенная легочная эмболектомия;
- массивная легочная эмболия с сохраняющимся риском рецидива тромбоэмболии и высокой вероятностью летального исхода.

Еще более противоречивы данные о показаниях к постановки кава-фильтра пациентам с высоким риском тромбоэмболии (легочное сердце, рецидивирующие тромбоэмболии в анамнезе, онкологические заболевания, травма тазобедренного сустава).

В клинической практике часто ошибочно рассматривается как показание к постановке кава-фильтров визуализация флотирующего тромба в венах нижних конечностей. *G. Pacouret et al.* не обнаружили какой-либо разницы в исходах заболевания при наличии флотирующего тромба между пациентами, получавшими адекватную антикоагулянтную терапию, и пациентами с имплантированным кава-фильтром [18].

В еще меньшей степени определено место эмболектмии при ТЭЛА. В настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования, подтверждающие эффективность этой стратегии. Основной целью операции является предотвращение летального исхода от развития острого легочного сердца и обструкции кровотока через легкие. Операция связана с высоким риском летального исхода — 20–50%. Основной клинической ситуацией, при которой может рассматриваться вопрос о проведении эмболектмии, является субтотальная обструкция ствола легочной артерии или ее главных ветвей при наличии противопоказаний к ТЛТ или неэффективность уже проведенной ТЛТ [17, 19, 20].

Перед проведением легочной эмболектмии необходимо диагностическое обследование, достоверно подтверждающее диагноз и локализацию тромбов в стволе легочной артерии или в ее главных ветвях. Это требование связано с высоким риском операции и необходимостью исключить диагностическую ошибку.

Таким образом, применение хирургических методов в лечении ТЭЛА на сегодняшний день ограничено и является скорее исключением из правил. Некоторые надежды связаны с внедрением в клиническую практику временных кава-фильтров. Однако опыт применения таких фильтров еще недостаточен, чтобы делать выводы о влиянии этого метода лечения на прогноз выздоровления [21–23].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Котельников М.В.* ТЭЛА: Современные подходы к лечению: Метод. рекомендации / Под ред. Л.Б. Лазебника. М.: Издатель Е.Разумова; 2003.
2. Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2000; 21: 1301–1336.
3. The Sixth (2000) ACCP guidelines on antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis. Chest 2001; 119 (suppl. 1): 1–370.
4. *Rodger M., Wells P.S.* Diagnosis of pulmonary embolism. Thromb. Res. 2001; 103: 225–238.
5. *Gallus A., Jackaman J., Tillet J. et al.* Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. Lancet 1986; 2: 1293–1296. [Medline] Цит.по: Guide to anticoagulant therapy: Heparin. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 2001; 103: 2994.
6. *Hull R.D., Raskob G.E., Rosenbloom D. et al.* Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. N. Engl. J. Med. 1990; 322: 1260–1264.
7. *Shulman S., Rhedin A.S., Lindmarker P. et al.* A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. N. Engl. J. Med. 1995; 332: 1661–1665.
8. *Agnelli G., Prandoni P., Santamaria M.G. et al.* Three month versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep vein thrombosis. N.Engl. J. Med. 2001; 345 (3): 165–169.
9. *Agnelli G., Becattini C., Kirschtein T.* Thrombolysis versus heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome based meta-analysis. Arch. Intern. Med. 2002; 162: 2537–2541.
10. *Boumannameaux H., Vermynen J., Collen D.* Thrombolytic treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator in patient with pulmonary embolism. Ann. Intern. Med. 1985; 103: 64–66.
11. *Goldhaber S.Z., Haire W.D., Feldstein M.L. et al.* Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right ventricular function and pulmonary perfusion. Lancet 1993; 341: 507–511.
12. *Konstantinides S., Geibel A., Heusel G. et al.* Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. N. Engl. J. Med. 2002; 347: 1143–1150.
13. *Jerjes-Sanchez C., Ramirez-Rivera A., Garcia M. de L. et al.* Streptokinase and heparine versus heparine alone in massive pulmonary embolism. A randomized clinical trial. J. Thromb. Thrombolys. 1995; 2: 227–229.
14. *Thomas M.D., Chauhan A., More R.S.* Pulmonary embolism — an update on thrombolytic therapy. Quart. J. Med. 2000; 93: 261–267.
15. *Streiff M.B.* Vena caval filters: a comprehensive review. Blood 2000; 95: 3669–3677.
16. *Hervy Decousus et al.* A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. N. Engl. J. Med. 1998; 338: 409–416.
17. *Verhaeghe R., Agnelli G., Becattini C. et al.* Therapeutic aspects of pulmonary embolism. In: Demedts M. et al., eds. Pulmonary vascular pathology: a clinical update. European Respiratory Society; 2004; vol. 9, monograph. 27.
18. *Pacouret G. Alison D., Pottier J.M. et al.* Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep vein thrombosis: a prospective study. Arch. Intern. Med. 1997; 157: 305–308.
19. *Meyer G., Tamisier D., Sors H. et al.* Pulmonary embolectomy: a 20 years experience at one center. Ann. Thorac. Surg. 1991; 51: 232–236.
20. *Robinson R.J., Fehrenbacher J., Brown J.W. et al.* Emergent pulmonary embolectomy: the treatment for massive pulmonary embolus. Ann. Thorac. Surg. 1986; 42: 52–55.
21. *Carcone B., Pernes J.M., Carcopino J.M. et al.* Worsening of proximal thrombosis after insertion of a temporary caval filter (3 cases). Rev. Med. Interne 1995; 16 (5): 351–353.
22. *Lorch H., Welger D., Wagner V. et al.* Current practice of temporary vena cava filter insertion: a multicenter registry. J. Vasc. Interv. Radiol. 2000; 11 (1): 83–88. Comment in: J. Vasc. Interv. Radiol. 2000; 11 (10): 1363–1364.
23. *Vos L.D., Tielbeek A.V., Bom E.P. et al.* The Gunther temporary inferior vena cava filter for short-term protection against pulmonary embolism. Cardiovasc. Intervent. Radiol. 1997; 20 (2): 91–97.

Поступила 07.04.04

В.Е.Поляков, А.Я.Лысенко, Т.Н.Константинова, Т.И.Авдюхина

ЛАРВАЛЬНЫЙ ПАРАГОНИМОЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Медицинский центр Управления делами Президента РФ,
Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва

Парагонимоз — гельминтоз, поражающий преимущественно органы дыхания и характеризующийся рецидивирующим течением. Это зоонозный природно-очаговый биогельминтоз из группы трематодозов с ксенотрофным путем передачи возбудителя (заражение при употреблении в пищу тканей, органов инвазированных животных).

Медицинская география

Парагонимозы распространены главным образом в Восточной, Юго-Восточной и Южной Азии (Вьетнам, Индия, Индонезия, Китай, Лаос, Малайзия, Непал, Новая Гвинея, Северная Корея, Таиланд, Филиппины, Шри-Ланка, Южная Корея, Япония), имеются отдельные очаги в Африке (Бенин, Габон, Заир, Либерия, Камерун, Нигерия) и в Америке (Бразилия, Венесуэла, Гватемала, Гондурас, Колумбия, Коста-Рика, Мексика, Панама, Перу, Эквадор).

Природная очаговость на Дальнем Востоке в нашей стране впервые установлена в 1926 г. гельминтологической экспедицией, возглавляемой академиком К.И.Скрябиным. Вид *Paragonimus westermani* представляет наибольшую эпидемиологическую опасность.

Цикл развития

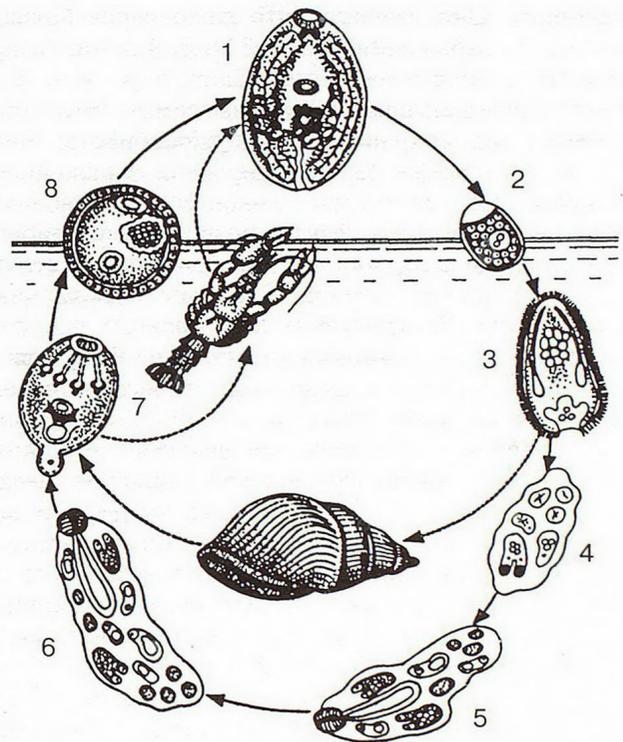
В стадии половой зрелости парагонимы паразитируют у человека и животных (свинья, кабан, собака, волк, кошка, барсук, куница, енот, выдра, ондатра, крыса водяная и др.) — окончательных хозяев гельминта. С мокротой и фекалиями яйца парагонимов выделяются во внешнюю среду. При попадании в воду через 17–28 дней внутри яйца формируется зародыш мирацидий, который внедряется в тело промежуточного хозяина — моллюска. В нем в течение примерно 5 мес. происходит сложный цикл развития личиночных стадий, затем в воду выходят церкарии, проникающие в пресноводных раков (из родов *Cambaroide*, *Cambarus*, *Acatys* и др.) и крабов (из родов *Potamon*, *Eriocheir* и др.). В теле раков, крабов формируются инвазионные личинки (метацеркарии), которыми заражаются человек и животные.

Жизненный цикл возбудителя парагонимоза — *Paragonimus westermani*, — цикл развития в воде трематоды *Paragonimus westermani* и строение трематоды *Paragonimus westermani* представлены на рисунках (рис. 1, 2).

Со второй половины XX в. как отечественные, так и зарубежные ученые (Г.И.Суханова, С.Б.Абакумо-

ва, Н.Н.Озерецковская, Ю.В.Курочкин, S.Nayashi, H.Yamamoto, A.Kabayashi, H.L.Chung и др.) начали накапливать клинические наблюдения парагонимоза у людей (в том числе у детей и подростков), своеобразия течения которого состояло в отсутствии кровохарканья, образования легочных паразитарных кист. Яйца паразита обнаруживались в мокроте и фекалиях. У больных на фоне высокой эозинофилии периферической крови развивались плевриты, перикардиты, пневмонические инфильтраты. Совместная длительная научно-исследовательская работа медиков и паразитологов-экспериментаторов позволила открыть новую форму заболевания, получившую название "ларваальный парагонимоз" (от латинского слова *larva* — личинка, маска) [1–19].

Появились публикации японских ученых, которые пытались получить типичный парагонимоз введением различным животным метацеркариев *Paragonimus*

Рис. 1. Развитие *Paragonimus westermani*

1 — парагоним; 2 — яйцо; 3 — мирацидий; 4 — спороциста; 5 — материнская редия; 6 — дочерняя редия в моллюске; 7 — церкарий; 8 — метацеркарий в теле рака.

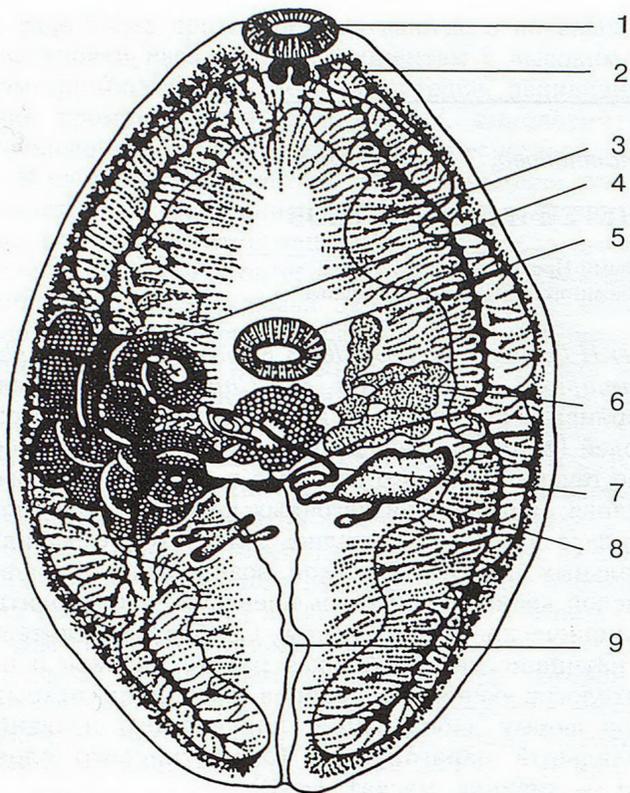


Рис. 2. Строение половозрелого *Paragonimus westermani*

1 — ротовая присоска; 2 — глотка; 3 — кишечник; 4 — матка; 5 — брюшная присоска; 6 — яичник; 7 — семявыносящий канал; 8 — семенник; 9 — выделительный канал.

westermani. Они выявили, что даже через большие сроки после заражения (более 11 мес.) личинки приостанавливали свое развитие, практически всегда локализовались в мышцах (так называемые "мышечные личинки"), но сохраняли жизнеспособность. Японские биологи также зарегистрировали зараженность личинками паразита мяса дикой свиньи (кабана).

Все перечисленные факты позволили установить существование 2-го, дополнительного промежуточного (резервуарного) хозяина в биологическом цикле трематод рода *Paragonimus*. Был раскрыт ранее неизвестный путь заражения окончательных (дефинитивных) хозяев при поедании ими сырого (или полусырого) мяса различных видов млекопитающих. Стало понятным, как могут заразиться паразитом животные (кабан, собака, волк, виверра, лесной кот, барсук, куница, тигр, леопард, пантера и др.). Они поедают сырое или полусырое мясо резервуарных хозяев паразитоза — водяных крыс, выдр, ондатр. Для хищников, не питающихся в природе ракообразными, такой путь заражения является основным. В тех странах, где существуют этнические обычаи употреблять в пищу мясо диких свиней (кабанов), а также собак, волков, тигров, леопардов и других хищников в сыром виде (с кровью) или в виде блюд, приготовленных с нарушением современных требований кулинарии, опасностью заражения паразитозом таким путем подвергаются и люди (в частности, дети и подростки).

В настоящее время вместо ранее известной единственной формы паразитоза выделяют 4 нозологически самостоятельные формы (Г.И. Суханова, Ю.В. Каминский, 1998) [9–15].

1. *Типичный паразитоз*. Человек является дефинитивным (окончательным) хозяином возбудителя. Паразиты проникают в легкие. В формирующихся кистах гельминты достигают половой зрелости. Яйца паразитов выделяются с мокротой и испражнениями, а также обнаруживаются в содержимом желудка и кишечника.

2. *Ларвальный паразитоз (ЛП)*. Человек является резервуарным хозяином. Паразиты паразитируют в личиночной стадии, не достигают половой зрелости, локализуются в мышцах, серозных полостях, легких и других органах. Следует отметить, что ларвальная форма паразитоза является самостоятельной, а не продолжением течения легочного паразитоза. Ларвальная форма никогда не переходит в легочную, при этом личинки гельминта в организме человека не растут и не развиваются, человек является паразитическим, а не окончательным хозяином гельминта (как при легочном паразитозе). В клиническом течении преобладает острая стадия паразитоза с высокой эозинофилией крови, токсико-аллергическими явлениями, рецидивирующими поражениями бронхов и легких.

3. *Атипичный паразитоз*. Человек является дефинитивным (окончательным) хозяином (но не облигатно-дефинитивным). Паразиты могут достигать половой зрелости или оставаться на стадии личинки. Главное в клинике — атипичные локализации гельминтов и вызываемых ими поражений. Для одних видов паразитов характерны "мигрирующие подкожные опухоли", для других — "церебральные очаги поражения".

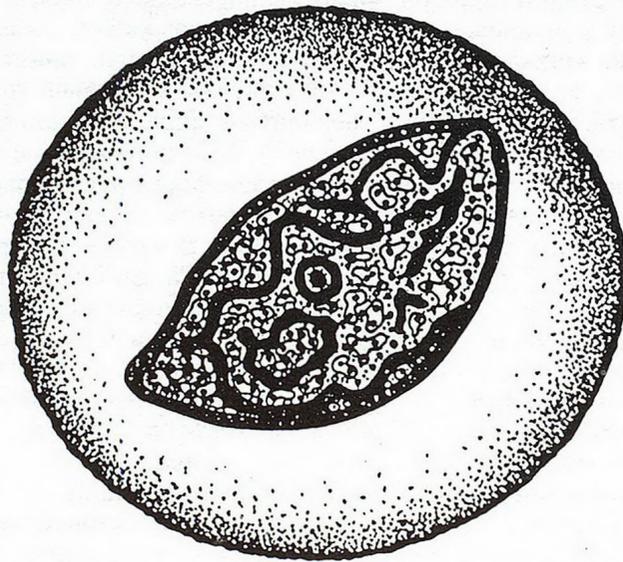


Рис. 3. Личинка *Paragonimus westermani* из легкого больного ларвальным паразитозом

Длина личинки 1,2 мм, половые органы не сформированы. Строение личинки соответствует экцистированному метациркуарию.

4. *Комбинированный парагонимоз.* Парагонимоз, развивающийся у людей при одновременном заражении разными видами парагонимов. Клинические проявления инвазии в этом случае представляют собой сочетание типичного, атипичного и ларвального парагонимоза.

Природная очаговость ЛП в Уссурийском крае Дальнего Востока России устанавливалась экспедициями 1975–1978 гг., 1989 г. [3, 4, 8–15, 18]. Очаги ЛП были выявлены в 5 районах и 4 городах Приморского края, расположенных в бассейнах рек Усури, Раздольная с притоком Комаровка, а также на реках, впадающих в озеро Ханка. Стопроцентная зараженность промежуточных хозяев (пресноводных ракообразных) регистрировалась повсеместно в реках и других пресноводных водоемах западной части Приморья, имеющих общий водный бассейн с Китаем (рис. 4). В одном ракообразном удавалось выявить от 17 до 350 метацеркариев. Общая зараженность людей зависела от употребления в пищу недостаточно термически обработанных или сырых пресноводных ракообразных. Среди взрослого населения она составляла около 3 %, а вот у школьников увеличивалась более чем в 2–3 раза и составляла уже 6–10 % [6, 8, 15].

Заражение ЛП происходит в основном при употреблении в пищу сырых речных крабов и раков, иногда, видимо, при употреблении сырого мяса ди-

ких кабанов, а также при питье сырой некипяченой воды из открытых водоисточников, зараженных метацеркариями [20].

Патогенез и клиническое течение. ЛП протекает со следующими основными синдромами: абдоминальным, токсико-аллергическим, легочным и неврологическим.

В период от нескольких часов до 1–3 суток от момента заражения развивается абдоминальный синдром в виде симптомов гастрита, энтерита и колита. Длительность его составляет от 1 до 6 дней (иногда затягивается до 14 дней). Этот синдром развивается в результате миграции личинок паразита через стенку кишки, брюшину, органы брюшной полости.

После достаточно длительного бессимптомного периода (иногда до 7 дней) в результате проникновения метацеркариев парагонимов через диафрагму в плевральные полости и легкие развивается легочный синдром.

Почти одновременно с легочным синдромом развиваются токсико-аллергический (в результате реакции организма на антигены паразита и поврежденные в процессе миграции паразита ткани) и неврологический синдромы (обусловлен либо токсико-аллергическим воздействием возбудителя, либо специфическим поражением центральной нервной системы).

Различают легкое, среднее и тяжелое течение заболевания, а также 3 периода заболевания: острый, подострый (затихающее обострение), хронический [1–3, 5–15, 18, 20–22].

Среди заболевших ЛП детей и подростков почти $3/4$ составляли дети 8–16 лет. 90 % из них употребляли в пищу сырое или плохо проваренное мясо пресноводных раков, а 10 % — недостаточно термически обработанное мясо дикой или домашней свиньи. Длительность заболевания фиксировалась от 1 до 6 лет.

Заболевание обычно начиналось через 7–14 дней после заражения. У 95 % детей развивался токсико-аллергический синдром, проявлявшийся слабостью, вялостью, снижением аппетита, головной болью. Часть детей страдала тошнотой, рвотой, болями в животе, другая часть — аллергической сыпью, артралгиями. У 50 % детей развивались генерализованная лимфаденопатия, сплено- и гепатомегалия. Диагнозы при поступлении в стационары были самыми разнообразными: острая пневмония; туберкулез; экссудативный плеврит; эозинофильная лейкомоидная реакция; ревматизм, острая атака; миокардит, миокардиодистрофия.

Клинической особенностью детей и подростков при ЛП является нерезко выраженный у них абдоминальный синдром в виде тошноты, рвоты, расстройства стула (чаще понос до 5–6 раз в день), болей преимущественно в верхних отделах живота, в подреберьях, связанные с актом дыхания. Как правило, отсутствуют симптомы раздражения брюшины, спазм сигмовидной кишки. Хотя все перечисленное регистрируется у 24–89 % детей, однако, как правило, это



Рис. 4. Карта-схема эпидемиологического обследования Приморского края в 1975–1977 гг.

+ — места, где раки заражены; — — места, где раки не заражены.

выявляется из анамнеза и не является причиной госпитализации.

У подавляющего большинства детей и подростков в остром периоде заболевания преобладает токсико-аллергический синдром, который нарастает в первые 2–3 недели заболевания, имеет длительность от 1,5–3 до 6–8 месяцев, а менее выраженные проявления могут сохраняться до 1 года. Повышение температуры, потливость, слабость регистрируются у 57–68 % больных, боли в суставах и уртикарная сыпь — у 7–9 %.

У 22 % детей и подростков выявляются признаки перикардита и миокардита. Выраженный токсикоз может проявляться дистрофическими изменениями внутренних органов, в частности миокардиодистрофией.

Легочный синдром наблюдался у 93 % больных ЛП и проявлялся непостоянными болями в грудной клетке мигрирующего характера (89 %). Боли часто были связаны с актом дыхания и наиболее часто ощущались детьми в подреберьях и за грудиной. Почти у 81 % больных отмечался кратковременный и нерезко выраженный кашель. Мокрота со слизью отделялась у 25 % больных. У 42 % больных отмечалась одышка, выраженность которой соответствовала тяжести заболевания. При сочетании ЛП у детей и подростков с бронхиальной астмой, как правило, отмечалось обострение последней.

В острой фазе заболевания бронхолегочные проявления протекали как банальная пневмония и плеврит невыясненной этиологии.

При рентгенологическом исследовании у 24 % больных выявляли очаговые и инфильтративные тени в легких, у 89 % — поражение интерстициальной ткани легких, неспецифические реактивные изменения корней легких и структур бронхов. Почти у всех детей отмечали поражение плевры в виде уплотнения отдельных ее участков, ограничения подвижности легких за счет спаек, деформации куполов диафрагмы, запаянности реберно-диафрагмальных синусов (рис. 5).

Неврологический синдром для ЛП детей и подростков в целом мало характерен. Повреждения головного и спинного мозга при ЛП могут быть обусловлены лишь мелкими мигрирующими личинками. В связи с этим неврологический синдром бывает представлен быстропроходящей симптоматикой без клиники псевдоопухолевых поражений. У 19 % больных детей и подростков отмечалась головная боль, у 15 % — легкие церебральные расстройства. У ряда больных головная боль сопровождалась нарушениями сна, памяти, ощущением шума в голове. Единичные наблюдения касаются менингеального синдрома и нарушений зрения.

Переход ЛП в подострую и хроническую форму наблюдали у $\frac{1}{3}$ детей и подростков. Примерно у половины из них сохранялась бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, выслушивался функциональный систолический шум в области сердца, отмечалась болезненность в эпигастральной области или в подреберьях. Рентгенологически выявляли усиление

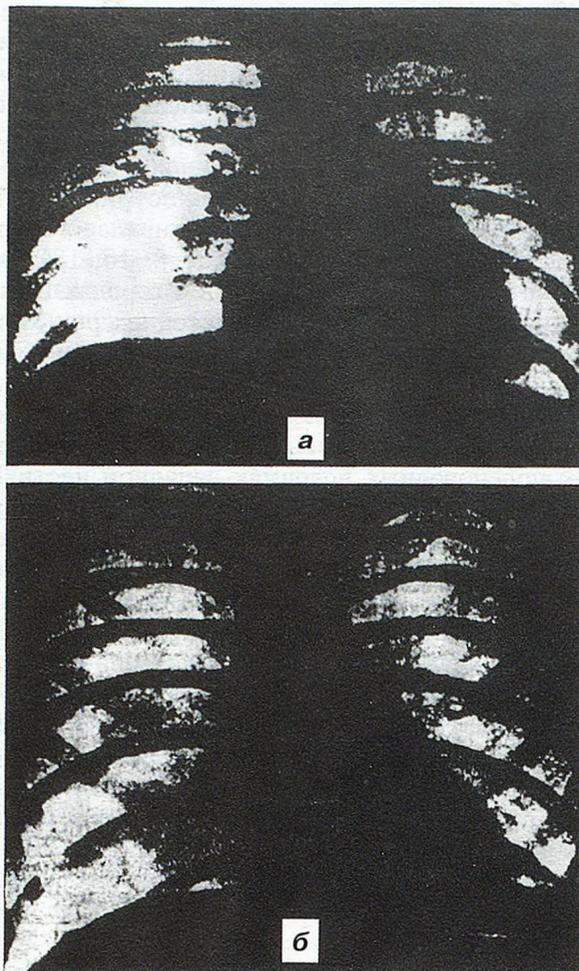


Рис. 5. Рентгенограммы грудной клетки больного ЛП: а — при поступлении, б — через 3 дня.

Мягкие очаговые тени с обеих сторон. Левосторонний пневмоторакс на более поздней рентгенограмме.

и деформацию легочного рисунка по крупноочаевистому типу (у 90 %), уплотнение плевры и запаянность синусов (у 76 %), очаговый пневмосклероз (у 4 %). Спирография выявляла нарушение показателей функции внешнего дыхания по рестриктивному типу (у 40 %) [6, 7, 15].

Приводим наблюдение случая ЛП у ребенка 8 лет (кафедра тропических и паразитарных болезней РМАПО, доцент *Т.Н.Константинова*).

Мальчик 8 лет, проживающий в Комсомольске-на-Амуре, заболел остро.

У него повысилась температура до 39 °С, отмечалась гиперемия зева. Проводили лечение по поводу острой вирусной инфекции. Получал Ампициллин без эффекта. На фоне температуры появилось увеличение лимфатических узлов подчелюстной области, печени, что послужило поводом для исследования крови. Выявлен лейкоцитоз до 50×10^9 /л, эозинофилия до 80 %, СОЭ 35 мм/ч. Через 2 нед. от начала заболевания ребенок поступил в гематологическое отделение Хабаровской краевой клинической больницы, где находился на обследовании и лечении с диагнозом "Лейкемоидная реакция эозинофильного типа, аномалия развития желчного пузыря, дискинезия желчевыводящих путей по гипертоническому типу". В анализе крови лейкоцитоз до 30×10^9 /л, эозинофилия 70 %, СОЭ 37 мм/ч. Многократные исследования кала на яйца гельминтов от-

рицательные. Рентгенограмма органов грудной клетки — без патологии. Миелограмма — данных о наличии злокачественного заболевания крови нет. Проведено лечение: Пипольфен, Супрастин, Но-шпа, Декарис 50 мг. В последующих анализах крови уровень лейкоцитов колебался от 8,5 до 13 x 10⁹/л, эозинофилия составляла 5–13 %, СОЭ не превышала 10 мм/ч. Ребенок был выписан из стационара.

Через 5 мес. у мальчика вновь повысилась температура до 38 °С, появились болезненность в горле при глотании, сухой кашель. Получал Бисептол. Лечение — без эффекта. В анализах крови лейкоцитоз до 28,5 x 10⁹/л, эозинофилия 61 %, увеличенная СОЭ до 38 мм/ч. Был госпитализирован вновь в гематологическое отделение с диагнозом "Лейкемоидная реакция эозинофильного типа, бронхит, лямблиоз, нейродермит, аномалия развития желчного пузыря, холангит, поверхностный гастродуоденит, период обострения". При осмотре — умеренная бледность, кожа сухая, со следами расчесов в области локтевых суставов, в легких сухие хрипы, умеренная гепатомегалия, спленомегалия. На миндалинах — желтоватые налеты. Общий анализ крови: лейкоцитоз 38,5 x 10⁹/л, эозинофилия 70 %, СОЭ 43 мм/ч. При бактериологическом исследовании кала выявлено уменьшение титра нормальной кишечной палочки. Лечение: полоскания горла отварами трав, Ревит, Фуразолидон в течение 7 дней. В связи с тем, что диагноз оставался неясным, ребенок был направлен на консультацию в гематологическое отделение Республиканской детской клинической больницы в Москву. При обследовании гематологами заболевание крови исключено, высказано предположение о гельминтозе.

Ребенок проконсультирован паразитологом, было высказано предположение о паразитарной этиологии заболевания. Проведено исследование сыворотки крови в ИФА с токсокарозным, описторхозным, трихинеллезным, фасциолезным антигенами, результаты отрицательные. В анализах фекалий яйца гельминтов, личинки и цисты простейших не обнаружены. На основании эпиданамнестических данных (проживание в эндемичной по парагонимозу зоне), клинических данных (повторные бронхиты и ОРВИ), лабораторных показателей (лейкемоидная реакция эозинофильного типа) был заподозрен ЛП. Рекомендовано обратиться на кафедру терапии (зав. проф. Суханова Г.А.) Владивостокского медицинского института для исследования сыворотки крови с парагонимозным антигеном, где и был установлен диагноз ЛП. Больному было проведено лечение Бильтрицидом с положительным эффектом. Заражение произошло, по видимому, при питье загрязненной воды.

Для диагностики ЛП у детей и подростков используют анамнестические сведения (употребление мяса сырых ракообразных, свинины, мяса диких кабанов), эпидемиологические данные, анализируют клинические проявления заболевания и закономерность течения процесса, а также применяют специальные лабораторные методы исследования.

В анализе периферической крови у детей и подростков при ларвальном парагонимозе в острой, подострой и хронической фазах заболевания выявляют умеренный лейкоцитоз до 10–15 x 10⁹/л, эозинофилию (5–15 %), увеличенную СОЭ. В острой фазе отмечается параллелизм между перечисленными показателями и тяжестью процесса.

При рентгенологическом исследовании органов грудной полости выявляются следующие признаки: очаговые и инфильтративные изменения в легких (у 53 %), мелкие кистовидные просветления на месте инфильтратов (у 13 %), наличие жидкости, воздуха и адгезивных процессов в плевральных полостях, в том числе плевральных наложений (у 76 %).

При биохимическом исследовании сыворотки крови в острой фазе ЛП у детей и подростков выявляют увеличение содержания общего белка, диспротеинемию за счет гипергаммаглобулинемии.

Окончательное подтверждение диагноза ЛП базируется на иммунологических методах диагностики. Это связано с тем, что при ларвальном парагонимозе в выделениях больных (экскременты, моча, слюна, мокрота, дуоденальное содержимое) отсутствуют яйца паразита.

С целью окончательной диагностики используют иммунологические реакции, в основном ИФА [6, 7, 15–19].

Лечение

В настоящее время для специфической терапии ларвального парагонимоза применяют празиквантель и его аналоги [6, 12, 15, 23–28].

При лечении ЛП препараты, дающие высокий процент излечения типичного легочного парагонимоза, оказались не столь эффективными. Празиквантель (другие торговые названия — Азинокс, Бильтрицид, Дистоцид, Пикитон, Цезол) полного излечения не дает, хотя интенсивность инвазии снижается.

Однако имеются сообщения и о высокой эффективности применения празиквантеля при ЛП у детей и подростков, достигающей 89–99 % [6, 12, 15].

Специфическое лечение возможно, если до него проведена ЭКГ, изучено функциональное состояние почек и полученные показатели соответствуют норме.

Лечение празиквантелом проводится за одни сутки. Суточная доза для взрослого составляет 75–100 мг/кг, для детей и подростков — 60 мг/кг. Суточную дозу разделяют на 3 приема. Разовую дозу дают через 30 мин после приема пищи. Время между отдельными приемами препарата не должно быть менее 4 ч и более 6 ч. При вынужденном назначении препарата детям младше 3 лет назначают Преднизолон 1,5–3 мг/кг массы, не позднее, чем за 3–5 дней до проведения антигельминтной терапии.

Поскольку при ЛП сравнительно часто присоединяется вторичная бактериальная инфекция, проявляющаяся высокой температурой, интоксикацией, инфильтративными изменениями в легких, антигельминтное лечение рекомендуется проводить в стационаре и сопровождать его антибактериальной и симптоматической терапией.

Перенесенный ЛП зачастую оставляет последствия в виде интерстициальных изменений в легких, пневмосклероза, плевральных спаек. В этом случае большое значение для последующей жизни пациента имеет добровольный отказ от курения, правильный режим труда и отдыха, полноценное питание, дыхательная гимнастика, массаж грудной клетки, комплекс физиотерапевтических процедур, грязелечение, курортно-климатическое лечение.

При современных методах диагностики и лечения ЛП детей и подростков прогноз, как правило, благоприятный. Однако в медицинской литературе приве-

дено наблюдение в г. Караганде (Казахстан) ЛП у ребенка 3 лет, развившегося после употребления блюда национальной кухни, содержащего мясо сырых раков, которых привезли из Приморья. Заболевание осложнилось специфическим менингитом, который закончился летальным исходом [15].

Диспансерное наблюдение за переболевшими ЛП проводится так же, как за больными, перенесшими острую пневмонию. Один раз в 6 мес. рекомендуется проводить рентгенографию легких, делать общий анализ крови, проводить иммунологическое обследование для выявления динамики титров специфических антител. При отсутствии рецидивов ЛП через 3, 6 и 12 мес. проводят контрольные иммунологические реакции. Это связано с отсутствием яиц паразита в выделениях больного — кале, моче, мокроте, дуоденальном содержимом. Отрицательный результат трехкратного иммунологического обследования является одним из критериев для снятия с диспансерного учета.

Учитывая высокую степень сенсбилизации организма при ЛП, после проведения лечения ребенок подлежит медицинскому отводу от прививок на 1 год [15, 20].

Эпидемиология

При установлении диагноза ларвального парагонимоза в эпидемическом очаге осуществляют следующие мероприятия. Информация о заболевшем направляется в центр Госсанэпиднадзора. Эпидемиологическое обследование проводится с целью установления границ очага и выяснения особенностей питания населения, в том числе традиционных правил кулинарной обработки раков, крабов, креветок, чтобы впоследствии целенаправленно проводить санитарно-просветительскую работу.

Госпитализация больного проводится по клиническим показаниям, но больной подлежит обязательной дегельминтизации. Фекалии на неблагополучной территории подлежат обезвреживанию компостированием [15, 20].

Профилактика ЛП в личном плане сводится к отказу от употребления блюд, приготовленных из сырого или недостаточно термически обработанного мяса пресноводных раков, крабов, креветок, а также домашней и дикой свиньи (кабана) и других хищных животных, отказу от питья сырой воды из открытых водных источников.

Большое социальное значение имеют целенаправленные водоохранные мероприятия. В сфере общественного питания и дома необходимо тщательное соблюдение чистоты рук, одежды и кухонных инструментов во время приготовления блюд из ракообразных [15, 20].

ЛИТЕРАТУРА

1. Каминский Ю.В., Мельник С.Г. Морфологические изменения в плевре при ларвальном парагонимозе (клинико-экспериментальное исследование). В кн.: Паразитарные поражения легких: Тезисы докладов Всесоюзной науч.-практ. конф. Владивосток; 1990: 24–26.

2. Каминский Ю.В., Суханова Г.И., Мельник С.Г. Клинико-морфологические параллели ларвального парагонимоза. В кн.: Тезисы 1-го Съезда Международного союза ассоциаций патологоанатомов. М.; 1995: 77–78.
3. Курочкин Ю.В., Суханова Г.И. Ларвальный парагонимоз человека и животных. В кн.: Труды Азиатского конгресса паразитологов. Бомбей; 1978: 278–284.
4. Курочкин Ю.В., Суханова Г.И. Новое в проблеме парагонимоза животных и человека. Паразитология 1980; 4: 295–298.
5. Мельник С.Г. Динамика морфологических изменений легких на разных этапах развития ларвального парагонимоза. В кн.: Сборник резюме VI Национального конгресса по болезням органов дыхания. Новосибирск; 1996; 1395.
6. Перельштейн Н.Н. Клиника острой фазы ларвального парагонимоза у детей. В кн.: Паразитарные поражения легких: Тезисы докладов Всесоюзной науч.-практ. конф. Владивосток; 1990: 31–33.
7. Перельштейн Н.Н., Сипухин Я.М., Сюзева Н.А., Апухтина Т.П. Клинико-рентгенологические проявления ларвального парагонимоза у детей. Вестн. рентгенол. 1991; 3: 39–45.
8. Полежаева Г.Ц. Очаги ларвального парагонимоза в Приморском крае. В кн.: Паразитарные поражения легких: Тезисы докладов Всесоюзной науч.-практ. конф. Владивосток; 1990: 33–34.
9. Суханова Г.И., Курочкин Ю.В. Об атипичных формах парагонимоза в Приморском крае. Мед. паразитол. 1978; 5: 36–39.
10. Суханова Г.И. Рентгенодиагностика ларвального парагонимоза в Приморском крае. Вестн. рентгенол. 1984; 1: 17–22.
11. Суханова Г.И., Каминский Ю.В., Мельник С.Г., Наумова И.В. Методы бронхоскопии и морфологии, используемые для диагностики ларвального парагонимоза. В кн.: Гельминтозы человека: Республиканский сборник науч. Трудов. Л.; 1989: 1–6.
12. Суханова Г.И. Клиника и лечение ларвального парагонимоза. В кн.: Гельминтозы человека: Республиканский сборник науч. трудов. Л.; 1989: 136–141.
13. Суханова Г.И., Шитер С.В. Клинические особенности хронического течения ларвального парагонимоза. В кн.: Паразитарные поражения легких: Тезисы докладов Всесоюзной науч.-практ. конф. Владивосток; 1990: 28–30.
14. Суханова Г.И., Каминский Ю.В., Шитер С.В. Диагностика и адаптационные сдвиги у больных ларвальным парагонимозом. В кн.: III Международный симпозиум Фонда медицинского обмена Японии и России. Токио, 1995: 7–12.
15. Суханова Г.И., Каминский Ю.В. Парагонимоз. Типичная и ларвальная формы, клиника, патологическая анатомия, диагностика, лечение / Под ред. О.Г.Полушина. Владивосток; 1998.
16. Miyazaki I., Habe S. A newly recognized mode of human infection with the lung fluke, *paragonimus westermani*. J. Parasitol. 1976; 62 (4): 646–648.
17. Miyazaki I., Hirose H. Immature lung flukes first found in the muscle of the wild boar in Japan. J. Parasitol. 1976; 62 (5): 836–837.
18. Miyazaki I. Helminthic zoonoses. 1991.
19. Orido Y., Takamura A., Akamatsu T., Takashima Y. Localization on peroxidase activity in tegumental, muscle and parenchymal cells of the lung fluke *paragonimus Miyazakii*. J. Parasitol. 1994; 80 (4): 505–511.
20. Черкасский Б.Л. Инфекционные и паразитарные болезни человека. М.; 1994.
21. Корнянский Г.П., Васин Н.Я., Эпштейн П.В. Паразитарные заболевания центральной нервной системы. М.; 1968.
22. Брегадзе И.Л., Ванцяна Э.Н. (ред.) Хирургия паразитарных заболеваний. М.; 1976.
23. Лекарственные препараты зарубежных фирм в России. Справочник. М.: Астрафарм сервис; 1993.
24. Машковский М.Д. Лекарственные средства (Пособие для врачей). 12-е изд. М.; 1993; ч. 1–2.
25. Основные лекарственные средства. М.: ПМЦ; 1994.
26. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М.; 1999.
27. ФармаСервис. Медикаменты, средства профилактики, санитарии и гигиены: Каталог-справочник. М.; 1994.
28. Энциклопедия лекарств. 6-е изд. М.; 1999.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК [616.13-031.63-002.28]-06:616.24

В.Г.Подопригорова, Н.В.Прудникова, Г.И.Иванова, Т.Н.Маринич

ГРАНУЛЕМАТОЗ ВАГЕНЕРА В ПРАКТИКЕ ПУЛЬМОНОЛОГА

Смоленская государственная медицинская академия; областная клиническая больница, г. Смоленск

В 1939 г. Вегенер впервые описал 3 случая системного гранулематозного васкулита и выделил классическую триаду, включающую в себя некротическое гранулематозное воспаление верхних и нижних дыхательных путей, системный васкулит мелких артерий и вен, очаговый некротический гломерулонефрит. В самостоятельную нозологическую единицу заболевание было выделено в 40-х гг. XX в., и до недавнего времени диагноз распознавали лишь постмортно. В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости гранулематозом Вегенера, в связи с чем прижизненный диагноз болезни перестал быть редкостью. В настоящее время в литературе имеется описание более 150 случаев гранулематоза Вегенера с различной локализацией процесса, степенью выраженности клинических симптомов и длительностью течения [1].

В 1990 г. Американской ревматологической коллегией приняты критерии гранулематоза Вегенера. Они включают в себя воспаление носа или рта с гнойными кровотокающими выделениями из носа; язвы в полости рта; рентгенологические изменения в легких — наличие узлов, инфильтратов или полостей; наличие патологии в моче — микрогематурия или цилиндрурия; по данным биопсии — наличие гранулематозных инфильтратов в стенках артерий или периваскулярно [2].

Этиология заболевания неизвестна. Системный характер васкулита, обширные гранулематозные реакции по типу некротических гранулем, преимущественно в дыхательных путях, позволяют думать о ведущих аутоиммунных механизмах болезни. Возможно, гранулематоз Вегенера является проявлением aberrантной реакции гиперчувствительности к неизвестному антигену, проникающему через верхние дыхательные пути. Провоцируют болезнь острые респираторные заболевания, охлаждение, инсоляция, травмы, лекарственная непереносимость и др. В настоящее время получены доказательства иммунных нарушений при гранулематозе Вегенера. При исследовании биоптатов почек найдены депозиты иммунных комплексов с IgG и комплементом суб-

эпителиально и в базальной мембране клубочков. Изменения некоторых иммунологических показателей в сыворотке больных гранулематозом Вегенера (IgA, C3, IgE), а также обнаруженные антитела к гладкой мускулатуре позволяют высказать в пользу аутоиммунной природы заболевания [3].

Гигантоклеточный гранулематозно-некротический васкулит — гранулематоз Вегенера — наблюдается чаще у мужчин, средний возраст больных при установлении диагноза — 40 лет. Частота поражения органов распределяется следующим образом: наиболее часто поражаются ЛОР-органы — 92 % случаев. Ранние признаки гранулематоза Вегенера в 93,9 % наблюдаются в полости носа, околоносовых пазухах. У 33,3 % больных развиваются острые и хронические секреторные, гнойные отиты среднего уха, нередко с осложненным течением [4]. Частота поражения почек при генерализованной форме гранулематоза Вегенера приближается к 100 %. Артериальная гипертензия при данном заболевании редка, что объясняется, по мнению *Н.Е.Ярыгина* и *К.А.Горной*, распространенными деструктивными изменениями сосудов клубочков без развития диффузных склеротических изменений. Однако в последние годы в связи с удлинением сроков жизни больных и изменением течения болезни артериальная гипертензия при гранулематозе Вегенера стала встречаться чаще. Поражение бронхов и легких приближается к 100 %, патология суставов выявляется в 72 %, кожа и мышцы поражаются в 40–50 % случаев, поражение глаз встречается, по данным разных авторов, у 41–43 % больных, неврологические симптомы выявляются у 40 %, поражение сердца — у 28 %, желудочно-кишечный тракт поражается редко. Для гранулематоза Вегенера характерны лихорадка неправильного типа и лабораторные признаки: увеличение СОЭ (100 %), лейкоцитоз более 10 000 (68 %), анемия (36 %) [3].

Заболевание начинается с поражения верхних отделов дыхательных путей и проявляется стойким насморком с серозно-сукровичным гнойным отделяемым, носовыми кровотечениями, особенно патогномо-

нично возникновение гнойно-некротического и язвенно-некротического ринита, синусита, назофарингита и ларингита. В дальнейшем развивается полисиндромная клиническая картина болезни (стадия генерализации), сопровождающаяся лихорадкой, мигрирующим полиартритом или только артралгиями и миалгиями, поражением кожи (в т. ч. тяжелыми некротически-язвенными поражениями кожи лица), легких (одышкой, упорным кашлем с кровянисто-гнойной мокротой, болью в грудной клетке). При исследовании легких наблюдается клинико-рентгенологическая симптоматика очаговой или сливной пневмонии с абсцедированием и образованием полостей. На этой стадии в патологический процесс могут вовлекаться почки с развитием диффузного гломерулонефрита и быстрым прогрессированием почечной недостаточности. Лабораторные данные нехарактерны. Обычно наблюдаются яркие признаки воспалительной активности — лейкоцитоз, повышение СОЭ и др. Больные умирают от легочного кровотечения или чаще от хронической почечной недостаточности, сепсиса и массивного кровотечения в связи с перфорацией одной из язв бифуркации трахеи в аорту [5].

Между тем, во врачебной практике ранняя диагностика и, соответственно, правильное лечение гранулематоза Вегенера встречаются редко. Гранулематоз Вегенера не входит в перечень патологий, при которых проводится дифференциальная диагностика врачами не только поликлиник, но и стационаров. Чаще всего при развернутой клинической картине гранулематоза Вегенера врачи продолжают ставить диагноз пневмония, исключают опухоль, туберкулез; да и гистологическое исследование не всегда позволяет сразу поставить правильный диагноз, что и обуславливает несвоевременную диагностику заболевания. Ниже приводится клиническое наблюдение, поучительное для врачей многих специальностей, но особенно для врачей-пульмонологов.

Больной З. 1943 г. р. впервые обратился в Смоленскую областную клиническую больницу 11 июля 2000 г. с жалобами на заложенность носа, боль в носу, головную боль, кашель с небольшим отделением слизистой мокроты, инспираторную одышку, дискомфорт в грудной клетке при кашле и дыхании, субфебрильную температуру. Из анамнеза выяснено, что заболел остро 20 июня 2000 г. после охлаждения, когда появился насморк, головные боли, повышение температуры до 39,5 °С, с последующим присоединением в течение недели болей в грудной клетке при дыхании и кашле и изъязвления в области носа. В течение 3 нед. в условиях Центральной районной больницы проводилось лечение Пенициллином, Гентамицином, витаминами по поводу пневмонии. Несмотря на проведенное лечение, сохранялись изъязвления в области носа, повышенная температура по вечерам, появилась слизистая мокрота, усилились кашель, насморк, головные боли. И в связи с этим больной был направлен в областную консультативную поликлинику к оториноларингологу и пульмонологу. При осмотре ЛОР-врачом было выявлено сужение общих носовых ходов, скудное отделяемое, изъязвления в правой половине носа, что послужило поводом для предположения диагноза рак, из очага была взята биопсия. Гистологическое исследование этого материала выявило всего лишь хроническое продуктивное воспаление с очагами некроза. В связи с инспираторной одышкой и кашлем больной был

осмотрен пульмонологом, который оценил состояние больного как двухстороннюю пневмонию. При рентгенологическом обследовании с обеих сторон в нижних долях легких были выявлены фокусы сливной инфильтрации в паренхиме с нечеткими контурами очагов, малоструктурность корней легких. Заключение: двухсторонняя деструктивная очагово-сливная пневмония в нижних долях легких. В связи с имевшимися головными болями и головокружением больной был осмотрен невропатологом и нейрохирургом. Была выявлена шаткость в позе Ромберга, зрачки $D > S$.

С диагнозом двухсторонняя очагово-сливная деструктивная пневмония и опухоль носа больной был госпитализирован в пульмонологическое отделение 11 июля 2000 г. Из анамнеза жизни выяснено, что страдал хроническим пиелонефритом, были редкие простудные заболевания, аллергологический анамнез без особенностей, наследственность неотягощена. При физическом исследовании отмечались: бледность кожных покровов, гипергидроз, затрудненность дыхания через нос, изъязвления в области правой ноздри, частота дыхания — 24 в мин, укорочение перкуторного звука над проекцией легких в подлопаточных и подмышечных отделах, ослабленное везикулярное дыхание с обеих сторон, влажные мелкопузырчатые хрипы, границы относительной тупости сердца не расширены, тоны сердца ритмичны, АД — 160/80 мм рт. ст., пульс — 78 в мин, живот мягкий, печень и селезенка не увеличены, симптом Пастернацкого не определялся с обеих сторон. Дополнительные методы исследования выявили следующее: в анализе крови — высокий лейкоцитоз (18,3 тыс./ 10^9) со сдвигом влево (палочкоядерные — 5, сегментоядерные — 75,5 %, эозинофилы — 1 %, моноциты — 9,5 %), высокая СОЭ до 65 мм/ч. В анализе мочи — лейкоцитурия в большом количестве, эритроцитурия — 10–15 в поле зрения, протеинурия — 0,132 г/л. В биохимическом анализе — увеличение мочевины до 8,4 ммоль/л, фибриногена — до 8,5 г/л, α_2 -глобулина — 17 г/л; нарушение альбумино-глобулинового коэффициента — 0,6.

Были назначены антибиотики, Ципрофлоксацин — по 500 мг 2 раза в день, Бромгексин, поливитамины. Между тем, самочувствие больного не улучшалось: сохранялись лихорадка, одышка; усугубились заложенность носа, кашель. Через неделю безуспешного лечения, 19 июля 2000 г., была произведена повторная рентгенография органов грудной клетки, которая зарегистрировала в обеих нижних долях инфильтрацию паренхимы. В связи с этим по рекомендации клинического фармаколога было продолжено лечение антибиотиками, на фоне которого с 20 по 24 июля 2000 г. самочувствие больного стало хуже: температура поднималась до 39,4 °С, особенно в ночное время, появились бледность кожных покровов, одутловатость лица, нарушился сон. Клиническим фармакологом была проведена замена антибиотиков на Оксациклин. Тем не менее состояние больного прогрессивно ухудшалось. При исследовании мокроты (от 17, 24, 25 июля 2000 г.) атипические клетки не найдены. Посев крови был стерил. В общем анализе крови (от 19.07.2000) выявлена анемия, лейкоцитоз со сдвигом влево, ускорение СОЭ: эритроциты — 3,3 тыс./ 10^{12} , гемоглобин — 110 г/л, цветной показатель — 1, лейкоциты — 12,3 тыс./ 10^9 (палочкоядерные — 6 %, сегментоядерные — 75 %, лимфоциты — 12 %, моноциты — 6 %), СОЭ — 65 мм/ч, в моче сохранялась протеинурия до 0,132 г/л. В анализе крови на иммунологический статус: Е-РОК — 66 %, Фи — 60 %, Фи — 5,5 %, IgA — 1,17 г/л, IgM — 0,74 г/л, IgL — 15,03 г/л, ЦИК — 7,5 г/л.

Больной был повторно осмотрен ЛОР-врачом, которым выявлены опухолевидные образования правой и левой половинок носа серо-красного, тусклого цвета мягковатой консистенции, легко кровоточащие. Назначена рентгенография придаточных пазух носа, на которой обнаружены затемнения нижней половины правой Гайморовой пазухи, а слева — утолщение слизистой, взята повторная биопсия изъязвлений. 24 июля проведена бронхофиброскопия,

которая выявила в области правого главного бронха язву диаметром 1 см с воспалительным валом и переходом с устья верхнедолевого бронха на промежуточный бронх, что послужило основанием для постановки диагноза рак главного бронха. Взята биопсия слизистой оболочки правого главного бронха, при исследовании которой диагноз рак был исключен, были выявлены участки многослойного плоского эпителия, строма инфильтрирована нейтрофильными лейкоцитами и лимфоцитами. Слой темных клеток с нарушением дифференцировки. Заключение: хронический бронхит, плоскоклеточная метаплазия, дисплазия покровного эпителия.

Одновременно был получен результат биопсии из носа: гистологическая картина была во всех срезах идентична, представлена сливающимися некротизирующимися полиморфноклеточными, иногда с примесью гигантских многоядерных клеток, гранулемами в сочетании с деструктивно-продуктивными панваскулитами, некротическим распадом ткани, развитием грануляций. Диагноз: гранулематоз Вегенера (рис. 1).

Получение гистологического заключения явилось основанием для постановки диагноза: системный васкулит, гранулематозно-некротический — синдром Вегенера, генерализованная форма (поражение верхних дыхательных путей, бронхиального дерева, легких, почек, сердца).

С 1 августа 2000 г. больному было назначено лечение Циклофосфаном 200 мл внутримышечно через день. После 1,5 мес. лечения самочувствие нормализовалось, исчезли жалобы, 8 сентября 2000 г. при цифровой контрольной рентгенографии органов грудной клетки выявлено: выраженная положительная динамика в виде уменьшения инфильтрации в паренхиме легких с обеих сторон, структурирования корней. Заключение: двухсторонняя пневмония в стадии обратного развития. В анализе крови (от 07.09.2000) отмечено нивелирование анемии, нормализация количества лейкоцитов, форменных элементов крови и СОЭ: эритро-

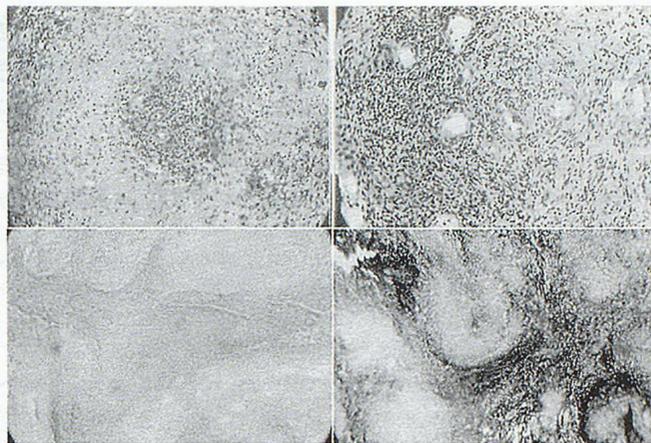


Рис. 2.

циты — $3,8 \times 10^{12}$, лейкоциты — $4,2 \times 10^9$ (палочки — 1, сегментоядерные — 69 %, лимфоциты — 26 %, моноциты — 4 %), СОЭ — 9 мм/ч, анизоцитоз слабо выражен.

В анализе мочи (от 22.08.2000): белок — 0,066 г/л, эпителиальные клетки — единичны в поле зрения, лейкоциты — 12–14 в поле зрения.

В последующее время, с 15 сентября по октябрь 2002 г. больной наблюдался у ревматолога, получал поддерживающую дозу Преднизолона — 10 мг; Метотрексат — 2,5 мг в неделю.

Подобные ситуации чрезвычайно редко встречаются в клинической практике. Иногда врач в течение всего периода своей профессиональной деятельности может не встретиться с данной патологией, а встретившись, не поставить правильный диагноз, как было в нашей ситуации (больной был осмотрен 12 специалистами, прежде чем ему был поставлен правильный диагноз). Основа диагноза — гистологическое исследование, а наличие некроза в области носдрей, двухстороннего воспалительного процесса в легких, нефротического синдрома, повышение СОЭ — визуальная картина данной патологии (рис. 2). Поэтому наличие подобной симптоматики у лихорадящих больных — повод для специалистов всех специальностей (ЛОР-врачей, пульмонологов, дерматологов и терапевтов) подумать о гранулематозе Вегенера. Правильная и своевременная постановка диагноза не только спасет больному жизнь, но и сделает качество жизни достаточным на долгие годы в связи с эффективной и современной иммуносупрессивной терапией данного заболевания.

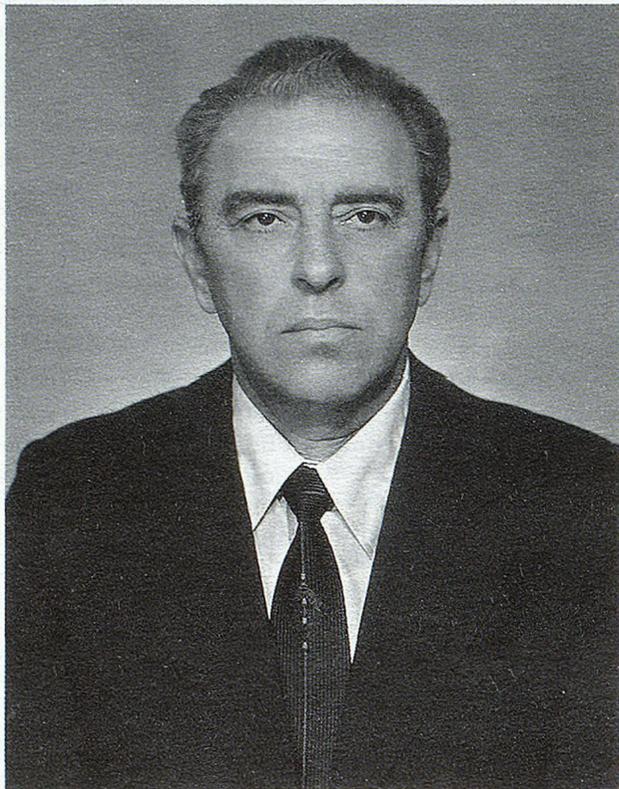
ЛИТЕРАТУРА

1. Аксаумак И.К., Клишевич Б.А. Гранулематоз Вегенера. Клини. мед. 1981; 12: 83–85.
2. Комаров В.Т., Хичина Н.С., Никишина О.В. и др. Клинические варианты гранулематоза Вегенера. Клини. мед. 2001; 2: 66–68.
3. Плужников М.С., Усанов А.А., Тахтаева Н.Ю. и др. Наблюдение гранулематоза Вегенера. Вестн. оторинолар. 1997; 3: 55–57.
4. Семенкова Е. Н. Гранулематоз Вегенера: особенности клиники и современное лечение. Тер. арх. 1980; 4: 91–95.
5. Воробьева А.И. (ред.). Справочник практического врача. М.: Мир и образование; 2002.



Рис. 1.

ПАМЯТИ МИХАИЛА ЛЬВОВИЧА ШУЛУТКО



28 марта 2004 г. на 79-м году жизни скончался доктор медицинских наук профессор Михаил Львович Шулуток.

М.Л.Шулуток родился 28 января 1925 г. в Одессе, в 1946 г. закончил Казанский медицинский институт и в течение 3 лет работал хирургом в Ханты-Мансийске. Вся дальнейшая профессиональная и творческая жизнь М.Л.Шулуток была связана со Свердловском (Екатеринбургом), где он начал работать в 1952 г.

Начало 1950-х гг. было периодом становления отечественной фтизиохирургии, и можно без преувеличения сказать, что М.Л.Шулуток стоял у ее истоков. В первые годы работы основным направлением его практической и научной деятельности являлась хирургия туберкулеза легких у детей, чему посвящены публикации тех лет, кандидатская и докторская диссертации. Однако необходимо было развивать и

такое направление, как хирургия легочного туберкулеза у взрослых, что и было поручено М.Л.Шулутоку. Тогда же начинала формироваться команда единомышленников, сплотившихся вокруг нового энергичного лидера. В 1964 г. М.Л.Шулуток впервые в Свердловске выполнил резекцию легкого при раке. В те же годы он стал заниматься проблемами хирургического лечения гнойно-деструктивных заболеваний легких. Таким образом, фтизиохирургическое отделение преобразовывалось в многопрофильную клинику легочной хирургии. Далее на ее базе был создан пульмонологический центр, который стал вести диагностическую, лечебную, консультативную и научную работу по трем направлениям: фтизиохирургия, новообразования легких, средостения и плевры, широкий круг неспецифических заболеваний легких. Основателем и бессменным руководителем пульмонологического центра до конца своих дней являлся М.Л.Шулуток. Важной особенностью пульмонологического центра стало объединение в нем специалистов различного профиля: хирургов, анестезиологов, терапевтов, рентгенологов, эндоскопистов, организаторов здравоохранения, что позволяло осуществлять комплексный подход к решению самых сложных задач. В этом была, несомненно, заслуга М.Л.Шулутоку. Основные научно-практические направления деятельности клиники: развитие диагностических методов (бронхоскопия, бронхография, трансторакальная игловая биопсия, медиастиноскопия), реконструктивно-пластические операции на бронхах, оптимизация лечения тяжелых гнойно-деструктивных заболеваний легких, хирургия рака легкого у пожилых, видеоэндоскопические операции, организация пульмонологической службы. Чтобы очертить круг научных проблем и оценить вклад, внесенный М.Л.Шулутоку в развитие хирургической пульмонологии, достаточно назвать монографии, в написании которых он принимал самое активное, ведущее участие: "Шаровидные образования легких", "Камни бронхов", "Медиастиноскопия", "Бронхология" (впоследствии книга была издана в США), "Хронический бронхит", "Бронхопульмонология". Под его руководством защищено 10 докторских и более 40 кандидатских диссертаций, издано более 20 методических рекомендаций и пособий, опублико-

вано бесчисленное множество статей в журналах и сборниках. Одновременно с 1974 по 1989 гг. М.Л.Шулутко заведовал кафедрой туберкулеза Свердловского государственного медицинского института. С 1985 по 1996 гг. он являлся главным внештатным пульмонологом Свердловской области. Был членом редакционного совета журнала "Пульмонология".

Михаил Львович Шулутко являлся почетным гражданином города Екатеринбурга.

С большой энергией и страстью М.Л.Шулутко занимался историей хирургии, популяризацией своей любимой специальности. На этом поприще им также оставлено значительное литературное наследие: "Дарующая жизнь", "Поверженный, но не побежденный", "Записки старого хирурга", "Выдающиеся хирурги среднего Урала", "Хирург М.И.Сахаров". Книги, написанные в этом жанре, интересны как медикам, так широкому кругу читателей.

Кроме всего, это был человек, обладающий большим чувством юмора, неистощимый рассказчик, истинный библиофил, выдающийся оратор, непревзойденный тамада на дружеских застольях. Ему были чужды менторство и деспотизм. В его кабинет (как рабочий, так и домашний) можно было прийти в любое время, и всегда пришедшего ждал совет и участие.

Светлая память об этом незаурядном человеке навсегда сохранится в сердцах тех, кому выпало счастье работать и общаться с ним.

Редколлегия журнала "Пульмонология", сотрудники Уральской государственной медицинской академии, Уральского НИИ фтизиопульмонологии, областного и городского противотуберкулезных диспансеров Екатеринбурга выражают искреннее соболезнование семье, близким и коллегам профессора М.Л.Шулутко.



Дистанционное образование

Образовательная деятельность является одним из важнейших направлений работы Европейского респираторного общества (ERS). Наряду с традиционными формами обучения, включающими организацию образовательных курсов и школ для участников ежегодных конгрессов, ERS активно внедряет новые методы дистанционного обучения с использованием современных информационных технологий. В 2003 г. на официальном сайте ERS в сети Internet начала функционировать интерактивная система ERSNetLR, позволяющая пройти курс дистанционного обучения по наиболее актуальным темам респираторной медицины. Система реализует концепцию т. н. "электронного обучения" (*e-learning*) и обеспечивает слушателям доступ к учебным материалам в любое время без отрыва от основной деятельности.

Материалами системы дистанционного обучения могут воспользоваться только зарегистрированные члены ERS, вне зависимости от вида членства. Для доступа в систему необходимо зайти на официальный сайт ERS по адресу: www.ersnet.org, зарегистрироваться, указав свою фамилию и присвоенный ERS членский номер в качестве имени пользователя (*Username*) и пароля (*Password*), и перейти по ссылке "e-learning".

Лекционный материал

Лекционный материал учебных курсов в основном представлен в виде презентаций, состоящих из слайдов, сопровождающихся необходимыми комментариями лектора. Выбрав интересующий учебный курс, слушатель может просмотреть презентацию и одновременно ознакомиться с соответствующими пояснительными текстами. Система обеспечивает удобную навигацию по слайдам. При необходимости слушатель может повторно просмотреть заинтересовавший его слайд, а также перейти в начало или конец презентации. Кроме того, пользователи системы могут осуществлять поиск материалов по авторам или заголовкам лекций, названиям заболеваний, а также по ключевым словам. В последнем случае поисковая система отобразит все слайды, где содержится интересующий термин.

В настоящее время в системе размещено более 130 лекций ведущих европейских профессоров, и список доступных учебных материалов постоянно пополняется. Лекции охватывают практически все разделы респираторной медицины, достаточно перечислить лишь некоторые разделы учебных курсов:

- постановка диагноза в пульмонологии;
- наиболее актуальные легочные заболевания;
- роль респираторного синцитиального вируса в респираторной патологии;
- медицинская визуализация в пульмонологии;
- тяжелый острый респираторный синдром (SARS);
- генетика и ХОБЛ;
- роль эпителия дыхательных путей в легочной патологии.

Среди авторов лекций немало известных европейских профессоров (П.Барнс, С.Спиро, Ж.Массард), являющихся общепризнанными лидерами в соответствующих областях, познакомиться с материалами которых особенно интересно.

В качестве примера рассмотрим более подробно содержание некоторых из перечисленных разделов. В раздел "Постановка диагноза в пульмонологии" включены лекции, посвященные фибробронхоскопии и возможностям этого метода в пульмонологии. Одна из лекций представляет собой достаточно полный курс по бронхологии, продолжающийся около часа и насчитывающий более 100 слайдов. Также в разделе рассматриваются технологии удаления инородных тел из бронхов, что особенно важно в педиатрической пульмонологии. В разделе "Наиболее актуальные легочные заболевания" размещена лекция, посвященная раку легкого. В ней дана исчерпывающая информация по вопросам клиники, диагностики и различных вариантов лечения этого грозного заболевания. Читает лекцию известный профессор из Великобритании С.Спиро, который является признанным лидером в Европе в данной области. Раздел, посвященный визуализации в пульмонологии, содержит лекцию известного

австрийского профессора А.Банкиер, касающуюся компьютерной томографии средостения. Лекция длится около 50 мин, автор рассматривает анатомическое строение грудной клетки, важное для интерпретации данных компьютерной томографии, рассказывает о ряде заболеваний, которые могут быть диагностированы с помощью новых методов визуализации.

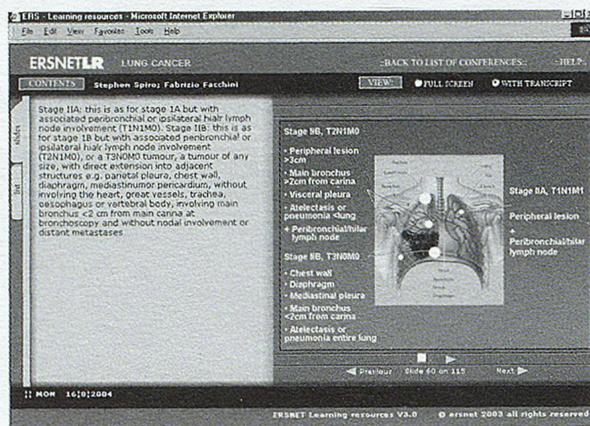
Недавняя эпидемия тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) делает особенно актуальным раздел, посвященный этому заболеванию. Для исследователей, занимающихся фундаментальной наукой, будет интересен раздел, посвященный генетике. Здесь представлены лекции, касающиеся вопросов генетических маркеров ХОБЛ, генетики дефицита α_1 -антитрипсина.

Специалисты, которые не смогли принять участие в прошедших конгрессах ERS, по достоинству оценят возможность ознакомиться с материалами наиболее интересных лекций, прочитанных в Стокгольме (2002 г.) и Вене (2003 г.).

Клинические случаи

Кроме лекционного материала, система дистанционного обучения знакомит слушателей с разбором наиболее интересных клинических случаев и позволяет проверить свои знания по той или иной тематике. Каждый клинический случай содержит информацию о пациенте, анамнез заболевания или жизни. После ознакомления с историей болезни слушателю предлагается ответить на ряд вопросов для контроля усвоения представленного материала. В настоящее время в разделе размещено 16 клинических разборов.

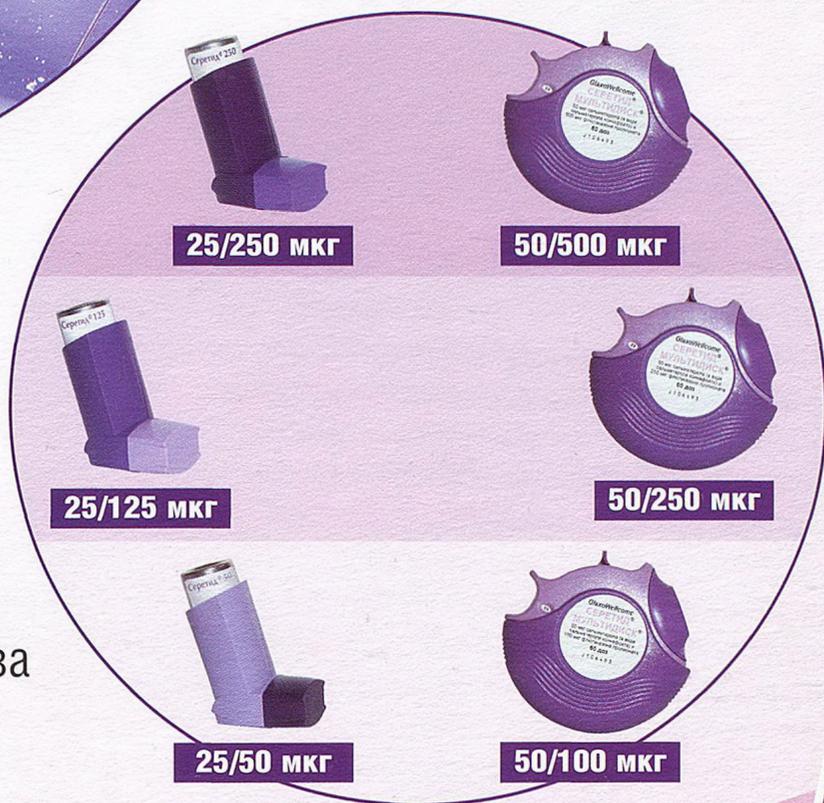
В целом созданная экспертами ERS система дистанционного обучения оперативно обеспечивает слушателей достоверной информацией и позволяет врачам и исследователям совершенствовать клинические знания в области пульмонологии, придерживаясь принципа непрерывного образования.





сальметерол/флутиказона пропионат

Теперь и в бесфреоновом дозированном аэрозоле для ингаляций!



2
ИНГАЛЯЦИИ
2
в день **2** раза

1
ИНГАЛЯЦИЯ
2
в день **2** раза

Две системы доставки и широкий выбор доз помогут Вам найти решение в любой ситуации

120 доз!



РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР П №015235/01



GlaxoSmithKline

Для получения дополнительной информации обращайтесь в представительство GlaxoSmithKline по адресу: Россия, 117418 Москва, ул. Новочеремушкинская, 61; тел. (095) 777 8900, факс (095) 777 8901

Новый мир возможностей лечения
хронической обструктивной болезни легких

Открой дыхание!



Подписной индекс – 73322
Для организаций – 80642

СПИРИВА® (тиотропия бромид)

- ▲ Превосходный и стойкий контроль симптомов ХОБЛ любой степени тяжести 24 часа в сутки.¹
- ▲ Значительное улучшение функции легких.²⁻⁴
- ▲ Значительное снижение частоты обострений и улучшение качества жизни больных ХОБЛ.^{2,3}
- ▲ Хорошая переносимость и высокая безопасность.¹⁻³

ЛИТЕРАТУРА: 1. Data on file. Ingelheim, Germany: Boehringer Ingelheim, 2001. 2. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2002 Feb; 19(2): 217-24. 3. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. Eur Respir J. 2002 Feb; 19(2): 209-16. 4. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. Chest. 2002 Jul; 122(1): 47-55.

Одна ингаляция в день
SPIRIVA[®]
(tiotropium)
ОТКРОЙ ДЫХАНИЕ

СПИРИВА® (тиотропия бромид) – первый антихолинергический препарат (селективный блокатор М₃-рецепторов) продолжительного действия для поддерживающей терапии ХОБЛ любой степени тяжести с помощью 1 ингаляции (18 мкг) в сутки. Капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг по 30 штук в комплекте с современным карманным ингалятором ХандиХалер® (HandyHaler®) или без ингалятора. Регистрационный номер П №014410/01–2002 от 04.10.2002.

СПИРИВА® – зарегистрированная торговая марка компании Берингер Ингельхайм. Совместное продвижение Спиривы® осуществляют компании Берингер Ингельхайм и Пфайзер. За дополнительной информацией о препарате обращайтесь в представительства компаний.



Московское представительство
Пфайзер Интернэшнл Инк.
109004 Москва, Таганская ул., 21
Телефон (095) 258-5535



Московское представительство
Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ
119049 Москва, Донская ул., 29/9, стр.1
Телефон (095) 411-7801