

ISSN 0869-0189

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

1'2001



Беротек® Н

дозированный аэрозоль



Беротек® :

- один из наиболее часто применяемых бронхолитиков в России
- быстрое и мощное бронхолитическое действие
- выраженный бронхолитический эффект

Новая форма – Беротек® Н:

- бесфреоновый дозированный ингалятор
- не разрушает озоновый слой Земли
- безопасен для окружающей среды

Беротек® Н:

полностью идентичен Беротеку по



и селективных бета-2 адреномиметиков.

и хронического обструктивного бронхита. Режим дозирования:
Форма выпуска: дозированный аэрозоль, баллон 10 мл (200 доз),
активная кардиомиопатия, тахикардия, тахикардия. Гиперчувствительность
дозированного аэрозоля. Побочные эффекты: наиболее часто -
тошнота, головная боль и сердцебиение.

Регистрации: 10.08.1999.

Х"



Boehringer
Ingelheim

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПУЛЬМОНОЛОГОВ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

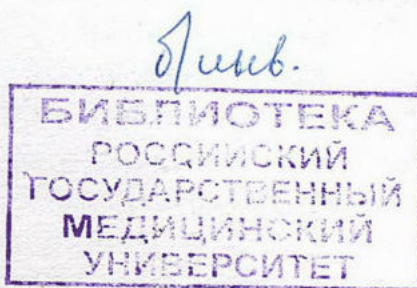


1'2001

Научно-практический журнал

Выходит 4 раза 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, Р.А.Григорьянц, И.С.Гущин,
И.Г.Даниляк, М.Н.Зубков, В.В.Игнатов, М.М. Илькович, С.Ю.Каганов,
Л.М.Клячкин, А.Н.Кокосов, П.М.Котляров, Б.Л.Медников, 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), МАРАЧЕВ 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. (Екатеринбург),
ЯННУС Л.Э. (Таллин), VOISIN C. (Франция), DIECKERSMAN R. (Германия)

Журнал выпускается при поддержке фармацевтических компаний:

“BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH” (Австрия)

“AVENTIS PHARMA” (Франция, Германия, США)

“NOVARTIS PHARMA” (Швейцария)

“GLAXOSMITHKLINE” (Великобритания)

Адрес редакции:

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

НИИ пульмонологии МЗ РФ, редакция журнала "Пульмонология"

телефон/факс 465-48-77

E-mail: pulmo@dol.ru

WWW: <http://wildcat.iki.rssi.ru/pulmo>

Наш адрес на медицинском сервере [MEDI.RU](http://medi.ru/pulmo)

<http://medi.ru/pulmo>

Зав. редакцией Т.Н.ВАСИЛЕЙСКАЯ

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная колонка

Передовая статья

Чучалин А.Г. Актуальные вопросы диагноза в пульмонологии

Оригинальные исследования

Старостенко Е.В., Селицкая Р.П., Салпагаров А.М., Иванова А.С., Пономарева Ю.Ю., Береснева Р.Е., Суменкова О.Н., Косарева О.А. Обоснование дифференцированного использования неспецифических патогенетических средств в комплексном лечении больных туберкулезом легких

Гнездилова Е.В. Ориентирование больного туберкулезом на излечение с помощью образовательной программы «Фтиза-школа»

Аксенова В.А. Задачи фтизиатров и пульмонологов в выявлении туберкулеза у детей России

Шмелев Е.И., Куклина Г.М. Совершенствование лечения бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких

Калинина Е.Е., Жук Н.А., Приймак А.А. Реабилитация больных ХНЗЛ в амбулаторных условиях на базе противотуберкулезного диспансера

Воинова Г.В., Бурова С.А. Опыт лечения пневмомикозов Медофлюконом

Репик В.И. Ультразвуковое исследование в комплексной диагностике заболеваний плевры и легких

Чикина С.Ю., Копылев И.Д., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Пашкова Т.Л., Чижигов В.В., Зборовская И.Б., Татосян А.Г., Чернеховская Н.Е., Глаголев Н.А., Котляров П.М., Чучалин А.Г. Маркеры ранних стадий рака легкого у ликвидаторов Чернобыльской аварии

Бахлаев И.Е., Олейник Е.К., Агеев А.И., Олейник В.М. Оценка маркеров опухолевого роста у больных раком легкого

Овчаренко С.И., Малова Е.В., Передельская О.А. Оценка клинической эффективности Халикса в комплексном лечении больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой

Nowak D., Prozynski M., Pietras T., Stolarek R., Mazerant P., Leder M. Действие местного иммунокорректора со свойствами вакцины ИРС 19 на концентрацию перекиси водорода и активность миелопероксидазы в смывах из полости носа у больных с хроническим бронхитом

Калманова Е.Н., Айсанов З.Р. Форадил и его место в терапии бронхиальной астмы

Геппе Н.А., Гребенева И.В., Эрдес С.И., Дигилова Н.Д., Комарова В.П. Фармакоэкономические аспекты применения недокромил натрия у детей и взрослых — больных бронхиальной астмой

Обзоры

Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Применение шкал оценки тяжести в интенсивной терапии и пульмонологии

Жаворонкова Е.Ю. Заболевания легких в период Великой Отечественной войны (на материале «Опыта советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.»)

Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.И., Кобыакова О.С. Сложная астма

Соколов А.С. Фенспирид (Эреспал) в лечении обструктивных заболеваний легких

CONTENTS

Editorial column

Editorial

6 Chuchalin A.G. Actual diagnostic problems in pulmonology

Original studies

Starostenko E.V., Selitskaya R.P., Salpagarov A.M., Ivanova A.S., Ponomaryova Yu.Yu., Beresneva R.E., Sumenkova O.N., Kosareva O.A. A ground for differentiated application of non-specific pathogenic medications in a complex therapy of lung tuberculosis patients

12 Gnezdilova E.V. Orientation of tuberculosis patients to recovery using educational programme of «Phtysa-school»

16 Aksenova V.A. Phthisiatric and pulmonologic tasks for tuberculosis detection in Russian children

19 Shmelev E.I., Kuklina G.M. An improvement of bronchial obstruction therapy in lung tuberculosis patients

23 Kalinina E.E., Zhuk N.A., Priymak A.A. Outpatient rehabilitation of chronic nonspecific pulmonary diseases patients in a anti-tuberculosis center

28 Voyinova G.V., Burova S.A. An experience of treatment of pneumomycosis with Medoflucon

35 Repik V.I. Ultrasonic examination in complex diagnostics of lung and pleura diseases

37 Chikina S.Yu., Kopylev I.D., Samsonova M.V., Chemyaev A.L., Pashkova T.L., Chizhikov V.V., Zborovskaya I.B., Tatosyan A.G., Chernekhouskaya N.E., Glagolev N.A., Kotlyarov P.M., Chuchalin A.G. Early-stage lung cancer markers in liquidators of the Chernobyl accident

47 Bakhlaev I.E., Oleinik E.K., A.I. Ageenko, Oleinik V.M. Evaluation of tumor growth markers in lung cancer patients

52 Ovcharenko S.I., Malova E.V., Peredelskaya O.A. An assessment of clinical efficacy of Halixol in a complex therapy of chronic obstructive and bronchial asthma patients

56 Nowak D., Prozynski M., Pietras T., Stolarek R., Mazerant P., Leder M. An influence of the local immune corrector IRS 19 with vaccine properties on hydrogen peroxide concentration and myeloperoxidase activity in nasal washes from chronic bronchitis patients

60 Kalmanova E.N., Aisanov Z.R. Foradil and its place in bronchial asthma therapy

65 Geppe N.A., Grebeneva I.V., Erdes S.I., Digilova N.D., Komarova V.P. Pharmacoeconomic aspects of sodium nedocromil application in adults and children with bronchial asthma

Reviews

Avdeev S.N., Chuchalin A.G. An application of severity assessment scores in intensive therapy and pulmonology

77 Zhavoronkova E.Yu. Lung diseases in the Great Patriotic War (using Soviet medicine data from the period of the Great Patriotic War, 1941–1945)

92 Ogorodova L.M., Petrovsky F.I., Petrovskaya Yu.I., Kobyakova O.S. Difficult asthma

94 Sokolov A.S. Fenspirid (Erespal) in a treatment of pulmonary obstructive diseases

101

Лекции		Лections	
Дворецкий Л.И. Пожилой больной хронической обструктивной болезнью легких	105	Dvoretsky L.I. An elderly patient with chronic obstructive lung diseases	
Рецензии		Book review	
Клячкин Л.М. Рецензия на книгу «Pulmonary rehabilitation»	118	Klyachkin L.M. A book review «Pulmonary Rehabilitation»	
Заметки из практики		Practical notes	
Трубников Г.В., Кравченко Н.Д., Шарапов В.В. Пневмония и плеврит как клинические маски тромбоэмболии легочной артерии при болезни Мондора	122	Trubnikov G.V., Kravchenko N.D., Sharapov V.V. Pneumonia and pleurisy as clinical masks of pulmonary artery thromboembolism in the Mondor's disease	
Рефераты		Essays	
Стельмах Л.В., Сесь Т.П., Орлов С.В. Определение уровней онкомаркеров для оценки эффективности проводимого лечения при раке легкого	125	Stelmakh L.V., Ses T.P., Orlov S.V. Oncomarkers' level detection in assessment of lung cancer treatment efficacy	
Авторский указатель статей, опубликованных в журнале "Пульмонология" в 2000 году		Автор index of articles, published in the "Pulmonology" Journal in 2000	

НА ОБЛОЖКЕ

ИКОНА БОЖИЕЙ МАТЕРИ «УМЯГЧЕНИЕ ЗЛЫХ СЕРДЕЦ»

(празднование — в воскресенье на неделе Всех святых — в первое воскресение после Троицы)

Эта икона Пресвятой Богородицы с давних времен всем известна и всеми почитается чудотворною. Но сведений о ней, к сожалению, никогда никаких не было, неизвестно даже, где и когда Она явилась. На иконе Матерь Божия изображается одна, пронзенная семью мечами: три с правой стороны, три — с левой, а один меч посередине. Число "семь" в Священном Писании означает полноту, и на иконе семь мечей отразили всю полноту того горя, печали и боли сердечной, которые выпали на долю Пресвятой Богородицы. Эту икону еще называют "Симеоново проречение", поскольку она символизирует исполнение пророчества праведного старца Симеона: "Тебе Самой оружие пройдет душу".

Все прибегающие к ней с молитвою веры чувствуют, что при умягчении сердца умягчаются и облегчаются страдания душевные и телесные, и сознают, что, когда молятся пред нею за врагов своих, тогда смягчаются их враждебные отношения, уступая более великодушному чувству милосердия.

Эта икона является одной из святынь Серпуховского Высоцкого мужского монастыря, который обоснован в 1374 году.

До наших дней дошли прекрасные высказывания отцов Церкви, подвижников благочестия, посвященные этой Иконе "Злополучен и жалок, кто далек от любви, — говорит преп. Ефрем Сирин. — Он проводит дни свои в сонном бреде. И кто не станет плакать о том человеке, который далек от Бога, лишен света и живет во тьме?" В повседневной действительности гнев, раздражительность, вражда стали нашими постоянными спутниками. Трудно примирить враждующих, утишить потоки безудержного гнева. "Блажен человек, в котором есть любовь Божия — говорит преподобный Ефрем Сирин, — потому что он носит в себе Бога".

Слезная молитва Пресвятой Богородице чрез чудотворную Её икону "Умягчения злых сердец" способна совершить чудо. Где бессильны наши слова, сила Божией благодати, призванная чрез обращение к Божией Матери, верно умягчит "сердца злых человек" и дарует чувство мира и любви.

Тропарь, глас 5-й

Умягчи наша злая сердца, Богородице, и напасти ненавидящих нас угаси, и всякую тесноту души наша разреши, на Твой бо святой образ взирающе, Твоим страданием и милосердием о нас умиляемся и раны Твоя лобызаем, стрел же наших, Тя терзающих, ужасаемся. Не даждь нам, Мати Благосердая, в жестокосердии нашем и от жестокосердия ближних погибнуть, Ты бо еси воистину злых сердец Умягчение.

Н.В.Панов, ст. науч. сотрудник Научно-исследовательского центра «Медицинский музей» РАМН

Редакционная колонка

Уважаемые коллеги!

В новом столетии выходит первый номер журнала "Пульмонология", который совсем недавно отпраздновал свой юбилей — десятилетие. Его презентация состоялась на прошедшем конгрессе пульмонологов в Санкт-Петербурге. Я хотел бы выделить те важные стороны, которые характеризовали журнал за истекшее десятилетие. Журнал стал очень популярным. Он входит в рейтинг наиболее цитируемых журналов России, врачи его выделяют, с нетерпением ждут. Отдельные статьи и выпуски оказались особенно необходимыми врачам, работающим как в медицинской науке, так и в практическом здравоохранении России. Наша деятельность в журнале "Пульмонология" нацелена на сохранение того высокого уровня, который был достигнут за эти десять лет. Сейчас, как никогда, остро стоят вопросы организации пульмонологической службы России. Нам необходимо сконцентрировать внимание на более раннем выявлении таких болезней, как пневмония, бронхиальная астма, рак легкого, интерстициальные легочные заболевания, а также на более ранней диагностике туберкулеза легких. Я считаю, что это является стратегией российской пульмонологии на сегодняшний день. Мое утверждение в данном случае исходит из того факта, что пока мы в России делаем достаточно много ошибок при наиболее распространенных заболеваниях. Некоторые цифры я позволю себе привести. Первое, из полутора миллионов человек, которые в России переносят пневмонию, диагнозы официально ставятся только у 500 тысяч, то есть диагноз не ставится у одного миллиона человек, ежегодно переносящих пневмонию. Мы считаем, что бронхиальная астма распространена более чем у 5 миллионов человек, но диагноз ставится менее чем у одного миллиона человек, иначе говоря, поэтому 4 миллиона человек, диагноз которых не поставлен, не получают адекватного лечения. Считается, что ежегодно в России от туберкулеза умирают более 20 тысяч человек, впервые диагноз на аутопсийной биопсии поставлен более чем у 5 тысяч, то есть уровень диагностических ошибок достигает критического показателя 20–25 процентов. Ситуация с более редкими, как раньше считалось, интерстициальными заболеваниями органов дыхания также мало утешительная.

Сейчас мы приступаем к формированию политики редакционного совета журнала "Пульмонология". В первую очередь мы хотели бы изменить ситуацию к лучшему, то есть повысить качество диагностики и эффективность лечения больных, страдающих легочными заболеваниями. Здесь, конечно, очень многое нужно сделать. Сначала разработать национальные программы по диагностике и лечению наиболее распространенных болезней органов дыхания, разработать формулярную систему, клинические рекомендации, клинические пособия, руководства. Мы считаем, что журнал является в данном случае идеальной формой для того, чтобы осуществить эти издания и их внедрение в практическое здравоохранение России. Эта задача является на сегодняшний день первоочередной. Надо сказать, что при всех сложных процессах сегодняшнего общества сохраняется достаточно высокий научный потенциал, который касается различных областей пульмонологии: как фундаментальных исследований, так и исследований, которые имеют прикладной характер. Российские ученые работают в области молекулярной биологии, генетики, в области биофизики, математики легочных процессов и это является, конечно, специальной задачей журнала "Пульмонология" — максимально поддерживать те оригинальные исследования, которые проводятся в области фундаментальной медицины.

Наконец, я хотел бы подчеркнуть, что пульмонология является той областью медицины, где сходятся интересы очень многих направлений в медицине, такие как фтизиатрия, онкология, оториноларингология, профессиональные легочные заболевания и заболевания других систем. Скажем, такие темы: сердечно-сосудистая система, болезни почек и поражение легких, болезни желудочно-кишечного тракта и легких. И каждый год появляются новые данные, которые позволяют считать их чрезвычайно актуальной темой.

Итак, вступая в следующий этап развития, журнал "Пульмонология" видит перед собой очень ответственные задачи. Мы надеемся, что ученые и врачи практического здравоохранения будут способствовать в своей деятельности дальнейшему успешному развитию пульмонологии и журнал "Пульмонология" займет достойное место в этом процессе.

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

© ЧУЧАЛИН А.Г., 2001

УДК 616.24-07

А.Г.Чучалин

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОЗА В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, г. Москва

Пульмонология является областью медицины, которая динамично развивалась в последние десятилетия. Много факторов оказывают влияние на прогресс в изучении природы патологических процессов органов дыхания, в данном контексте научного обзора выделены эпидемиология болезней дыхательных путей и достижения в области генетики и молекулярной биологии, предопределяющие совершенствование диагностических методов в пульмонологии.

Большое влияние на развитие стратегии здравоохранения оказывает современное учение об эпидемиологии. В конце ушедшего столетия сформировалось новое научное направление — клиническая эпидемиология. Это название произошло от слияния двух терминов: клиническая медицина и эпидемиология. Целью клинической эпидемиологии является разработка методов, построенных на научных принципах (*clinical evidence*), которые позволяют определить индивидуальный прогноз у каждого конкретного больного, максимально избегая систематических и случайных ошибок. Слияние клинической медицины и эпидемиологии позволяет глубже понять проблемы респираторной медицины и разрабатывать новые диагностические тесты, обладающие высокой специфичностью и чувствительностью, что особенно важно при выявлении заболеваний легких на ранних этапах болезни. Так, достаточно привести примеры с ранней диагностикой рака легких, идиопатического легочного фиброза, туберкулеза легких и других форм легочной патологии. Научные достижения в области исследования генома человека и успехи в молекулярной биологии позволяют ставить задачи по разработке новых диагностических методов.

Инфекционные заболевания верхних и нижних дыхательных путей относятся к группе заболеваний, с которыми больные чаще всего обращаются к врачам. Европейское респираторное общество провело целую серию эпидемиологических исследований, в которых было показано, что более 25% больных ежедневно обращаются к врачам с жалобами на заболевания дыхательных путей. Среди этой значительной группы

больных с патологией дыхательных путей около 1% переносят пневмонию, т.е. на одну тысячу жителей она ежегодно встречается у 8–10 человек. Если обратиться к официальной статистике МЗ РФ, то ежегодно пневмония регистрируется чуть меньше чем у 500 тысяч жителей России. Эти данные свидетельствуют о том, что в официальной статистике не досчитываются более одного миллиона больных. Подобная тактика приводит к значительному росту числа дееспособных гнойных легочных заболеваний, что особенно характерно для Сибирского региона, и высокой летальности от пневмонии (по официальным данным превышает 10%, также не выделены в особую рубрику нозокомиальные пневмонии). Одной из актуальнейших задач, стоящих перед практическим здравоохранением России, является улучшение качества диагностики пневмонии.

В последние 25 лет были открыты новые возбудители пневмоний. В широкой клинической практике хорошо известны такие формы респираторной инфекции, как микоплазмоз, легионеллез, хламидиоз. В общей структуре этиологических факторов пневмоний доля возбудителей указанных инфекционных заболеваний дыхательных путей превышает 10–15%. Разработаны методы иммунологической диагностики атипичных пневмоний. Однако более чем в 30% этиологическая природа возбудителей остается неустановленной. Открыты новые возбудители хронических инфекционных заболеваний дыхательных путей: *Rhodococcus egue*, *Arcanobacterium haemolyticum*. Роль и место указанных возбудителей еще предстоит установить. В середине 90-х годов обсуждалась новая клиническая проблема — легочный синдром, вызванный *Hantavirus*. Болезнь протекает по типу геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Высокая летальность обусловливается развитием некардиогенного отека легких. *Hantavirus* относится к числу вирусов, которые обозначены как *Sin Nombre Virus (SNV)*; природным резервуаром их являются грызуны. Диагностика основана на данных эпидемиологии, характерной клинической картины (геморра-

гическая лихорадка, некардиогенный отек легких и нефротический синдром) и положительных титрах IgM антител к *Hantavirus*.

Геморрагические лихорадки отмечаются в последнее время практически повсеместно: Япония, Израиль, Бразилия, США, Россия и другие страны. Ареал геморрагических лихорадок в России достаточно большой: Урал и Предуралье, Сибирский регион, Жигулевские горы, Карелия. В последние годы эпидемиологической вспышка наблюдалась в Ростовской и Астраханской областях. Геном вирусов геморрагических лихорадок особенно подвержен мутациям, что дает основание прогнозировать новые клинические формы легочной патологии. Успех ранней диагностики и эффективного лечения будет зависеть от разработки чувствительных и высокоспецифичных лабораторных тестов, основанных на современных достижениях молекулярной биологии и генетики.

Длительная историческая дискуссия о роли вирусов в этиологии пневмоний приводит к накоплению научных фактов, свидетельствующих о значительной роли таких вирусов, как герпетическая группа, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы гриппа, геморрагических лихорадок и аденовируса, в развитии пневмонического процесса.

Другой актуальной диагностической проблемой, которая в последнее время дала о себе знать, явился феномен резистентности определенных патогенов к химиотерапевтическим препаратам. Если резистентность штаммов *Streptococcus pneumoniae* не сказывается на исходе пневмонии, особенно на показателях летальности, то в случаях респираторной инфекции, вызванной *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, имеет большое прогностическое значение. В случаях пневмоний, вызванных метициллинрезистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, течение болезни часто осложняется абсцессом легких и персистирующей легочной инфекцией. Большой эпидемиологической проблемой является первичная и приобретенная резистентность к химиотерапевтическим препаратам, так как это сказывается на сроках выздоровления больных туберкулезом. Ранняя диагностика возбудителей, резистентных к химиотерапевтическим препаратам, относится к области активных научных исследований.

Другой особенностью инфекционных заболеваний дыхательных путей является возрастающая роль грибковой инвазии и поздняя диагностика их этиологической роли. Совершенствуются как диагностические, так и лечебные методы в микологии, однако следует подчеркнуть порой стремительное развитие резистентности к новым классам противогрибковых препаратов. Современная клиническая практика диктует необходимость разрабатывать более эффективные методы микологической диагностики и более раннее выявление резистентных форм грибковой колонизации к химиотерапевтическим препаратам.

Таким образом, острые инфекционные заболевания дыхательных путей остаются актуальной пробле-

мой медицины: сохраняется высокий уровень их распространенности, приобретая порой эпидемиологический характер; современные научные методы позволили открыть новые возбудители легочных заболеваний, и научный прогноз свидетельствует о возможном выделении следующего класса патогенов, вызывающих воспалительные реакции в дыхательных путях. Особого внимания заслуживает исследование природы резистентности микроорганизмов, грибов, вирусов к химиотерапевтическим препаратам, поэтому разработка методов ранней диагностики этого феномена приобретает особую актуальность; для практического здравоохранения России важным направлением деятельности является повышение качества диагностики пневмоний и других острых инфекционных заболеваний верхнего и нижнего отделов дыхательных путей. Близкими проблемами являются гнойные деструктивные легочные заболевания: абсцесс, гангрена легких, эмпиема плевры. Прогресс в диагностике заболеваний плевры был достигнут с внедрением иммунологических и онкогенетических методов. В клиническую практику широко стали внедряться дифференциально-диагностические признаки, описанные американским пульмонологом R.W.Light. Плевральный выпот подразделяют на три вида: неосложненный, осложненный и эмпиема плевры. Плеврит, который классифицируется как неосложненный, имеет следующие характеристики — pH более 7,30, концентрация глюкозы в плевральном выпоте превышает 40 мг/дл и активность лактатдегидрогеназы менее 1000 ед.; осложненные формы плеврита — pH 7,10–7,29, концентрация глюкозы менее 40 мг/дл и повышается активность лактатдегидрогеназы, которая начинает превышать уровень 1000 ед. Наконец, эмпиема плевры, как одно из наиболее грозных осложнений гнойных заболеваний легких, характеризуется дальнейшим снижением pH (ниже 7,10), концентрации глюкозы и продолжающимся ростом активности лактатдегидрогеназы. Эти дифференциально-диагностические признаки позволяют принять решение по тактике проводимого лечения: при неосложненных формах плеврита показана антибактериальная терапия, в то время как при осложненных формах рекомендуется к антибактериальной терапии добавить введение в плевральную полость фибринолитических препаратов; диагностика эмпиемы плевры — прямое показание к хирургическому способу лечения.

Плеврит туберкулезной этиологии как диагностическая проблема сохраняет свою актуальность по настоящее время. Трудности диагностики обусловлены низким уровнем выявления в плевральном экссудате микобактерий туберкулеза. Возможный прогресс в повышении уровня диагностики туберкулезного плеврита связан с внедрением теста на определение активности аденозиндеаминазы (*adenosine deaminase*). Чувствительность и специфичность данного теста превышает 90%, поэтому показатели активности

фермента в плевральной жидкости, превышающие 40–60 ед., диагноз туберкулеза делают более чем вероятным. В связи с проблемой приобретенного иммунодефицита и туберкулеза возникли новые вопросы диагностики последнего, так как регистрируются различные формы микобактериоза.

Плевральный экссудат стал предметом активных научных исследований, особенно это касается поиска онкогенов и установления их роли как диагностических критериев, так и биологических маркеров, оценивающих прогрессию злокачественного роста опухоли и эффективность проводимой терапии. Новые данные раскрывают роль висцерального и париетального листков плевры как активного иммунологического органа, и можно предполагать, что в скором времени появятся новые тесты в диагностике воспалительных, аллергических и онкологических заболеваний дыхательных путей.

Аллергические заболевания дыхательных путей — аллергический ринит, атопический дерматит, бронхиальная астма, анафилактический шок, аллергический конъюнктивит — относятся к числу наиболее распространенных. В последние десятилетия сохраняется общая тенденция роста числа больных, страдающих аллергическими заболеваниями. Многочисленные эпидемиологические исследования по бронхиальной астме, проведенные в 80–90-е годы, свидетельствуют о том, что бронхиальная астма вместе с сахарным диабетом, артериальной гипертонией стали самыми распространенными хроническими заболеваниями. В общей популяции бронхиальная астма превышает 5–7%; среди детского населения — более 10%. В официальной статистике МЗ РФ приводятся предельно низкие цифры — 1–2 промилле, что свидетельствует о плохой выявляемости больных, страдающих бронхиальной астмой. Если исходить из данных международных эпидемиологических исследований, то в России должно наблюдаться более пяти миллионов человек, болеющих бронхиальной астмой. Однако в официальной статистике сообщается лишь только об одном миллионе, т.е. из каждых пяти больных официально учитывается только один. В конце 90-х годов, в рамках программы Европейского респираторного общества, в Новосибирске и Москве были проведены эпидемиологические исследования по распространенности бронхиальной астмы среди подростков. Этими исследованиями было установлено, что данная форма аллергического заболевания дыхательных путей у детей встречается более чем в 9%. Данное исследование имеет принципиальный характер для практического здравоохранения России, так как воссоздает объективную картину по уровню распространенности бронхиальной астмы среди детей в стране. Таким образом, первый шаг состоит в улучшении качества диагностики больных бронхиальной астмой. Современная концепция болезни основана на ее трактовке как хронического, вне зависимости от степени тяжести, воспалительного процесса слизистой дыхательных путей.

Воспалительный процесс протекает при участии тучных клеток, эозинофилов, лимфоцитов, базофилов; его исходом является ремодулирование морфологических структур бронхов, что обуславливает развитие хронической дыхательной недостаточности. Бронхиальная астма характеризуется обструкцией дыхательных путей, которая обратима под действием бронхорасширяющих средств или же проходит самостоятельно; большое значение придается генетической предрасположенности к аллергическим реакциям и механизмам экспрессии генов под влиянием факторов окружающей среды. Стратегия ранней диагностики бронхиальной астмы приобретает первостепенное значение в достижении задач первичной профилактики заболевания и оптимизирует лечебные программы вторичной и третичной профилактики.

Научные усилия сегодня сконцентрированы на решении задач первичной профилактики бронхиальной астмы; достижения решения этой задачи лежат в области поиска биологических маркеров, отражающих ранние стадии воспалительного аллергического процесса. Первые успехи связаны с исследованием роли оксида азота, эозинофильного катионного протеина и некоторых цитокинов (интерлейкины 4, 5), отражающих процесс поляризации Th2-клеток. Уровень оксида азота (NO) в верхних отделах дыхательных путей регулируется конституционной NO-синтетазой и индуцибельной NO-синтетазой — в нижних отделах. При бронхиальной астме повышается уровень NO за счет экспрессии индуцибельной синтетазы, в то время как при аллергическом рините ведущую роль играет экспрессия конституционной синтетазы. Повышенная концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе оказалась чувствительным тестом в диагностике и мониторинге доз противовоспалительных препаратов, а также специфическим тестом в постановке диагноза бронхиальной астмы. Накопленные данные позволяют рассматривать оксид азота как биологический маркер аллергического воспалительного процесса, протекающего с участием эозинофилов и их миграции в слой эпителиальных клеток. Воспалительная активность эозинофилов и гибель эпителиальных клеток слизистой дыхательных путей сопровождаются экспрессией гена индуцибельной NO-синтетазы, что в конечном счете приводит к повышению концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе.

Процесс дегрануляции эозинофилов сопровождается выходом целого ряда пептидов, среди которых наиболее изученным является эозинофильный катионный протеин. В скрининговых исследованиях по диагностическому значению катионного протеина было показано, что его концентрация повышена в крови пупочной вены детей, рожденных от матерей-атопиков. Результаты отдаленных наблюдений за детьми с повышенным уровнем эозинофильного катионного протеина в пупочной вене позволили установить, что этот пептид является биологическим маркером аллергического заболевания ребенка.

Дальнейшие перспективы первичной профилактики бронхиальной астмы связаны с разработкой методов, выявляющих процесс поляризации Th2-клеток. Возможные успехи в профилактике будут достигнуты, если удастся эффективно влиять на процесс биологического взаимоотношения Th1/Th2-клеток. Первые сообщения, в которых приводятся результаты подобного воздействия, связаны с применением пептида, полученного из *Mycobacterium vaccae* (сапрофит, не поражающий человека; Holgate S., 2000). Другой перспективой в решении задачи первичной профилактики является область генетических исследований. Бронхиальная астма является мультигенетическим заболеванием, поэтому те решения, которые были применены при моногенных, не могут быть перенесены для аллергических заболеваний. Однако генетические исследования бронхиальной астмы считаются одними из наиболее перспективных в поиске новых диагностических тестов, обладающих высокой степенью чувствительности и специфичности. В настоящее время используют данные генома человека для прогнозирования аллергических заболеваний. Область генетических исследований, которая стала бурно развиваться, связана с установлением роли полиморфизма генов в формировании резистентности к глюкокортикостероидам, ингибиторам лейкотриеновых рецепторов и агонистов адренергических рецепторов. Установлено, что резистентность к глюкокортикостероидам достигает 20%, ингибиторам лейкотриеновых рецепторов — около 40%. Природа резистентности может быть первичной или же носить приобретенный характер.

Основной патофизиологической характеристикой бронхиальной астмы является обструкция дыхательных путей, которая может носить острый характер и возникать из-за спазма гладких мышц; подострая обструкция формируется вследствие отека слизистой и, наконец, хроническая форма обструкции развивается вследствие спазма гладких мышц, отека слизистой и гиперсекреции слизи бронхиальными железами. Функциональный диагноз бронхиальной астмы ставят при динамическом наблюдении за вентиляционными расстройствами. В повседневной практике используют показатель пиковой скорости выдоха, который мониторируют утром и вечером, определяя выраженность гиперреактивности дыхательных путей. Оптимизация антиастматической терапии достигается длительным наблюдением за параметрами респираторной функции, характеризующими обструкцию дыхательных путей. Однако следует признать, что область клинической физиологии легких развита недостаточно и является предметом активных научных исследований.

Большие возможности ожидаются при развитии неинвазивных методов. Оксид азота, речь о котором шла выше, монооксид углерода, перекись водорода, активные формы кислорода, метаболиты арахидоновой кислоты, нитраты и нитриты активно исследуются в настоящее время с целью дифференциальной

диагностики между бронхиальной астмой и хроническими обструктивными легочными заболеваниями.

Продолжается поиск нового класса аллергенов, к которым развивается сенсибилизация. В 90-е годы обсуждалась проблема сенсибилизации к латексу; хирурги, врачи-анестезиологи, медицинские сестры имеют высокий фактор риска сенсибилизироваться к латексу из-за частого использования медицинских перчаток. Быстрыми темпами нарастают аллергические реакции к пищевым продуктам, что требует развития новых диагностических тестов и разработки новых методов специфической иммунотерапии.

Таким образом, стратегия первичной, вторичной и третичной профилактики поставила новые задачи в диагностике бронхиальной астмы и можно предполагать, что успехи в молекулярной биологии, генетике, клинической физиологии приблизят к решению вопросов ранней диагностики болезни, ее профилактики и эффективному лечению.

Хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) включают такие распространенные болезни, как хронический обструктивный бронхит, эмфизему и тяжелые формы бронхиальной астмы. Некоторые авторы относят к группе ХОБЛ также бронхоэктатическую болезнь, муковисцидоз и облитерирующий бронхолит. Эпидемиологические исследования свидетельствуют об их большой распространенности. Так, по данным Национального института здоровья США, более 10 миллионов американцев страдают различными формами ХОБЛ. В России эпидемиологические исследования только разворачиваются. На протяжении значительного периода в отечественной медицинской школе доминировала концепция хронической пневмонии, в понятие которой включались различные по патогенезу и клинической картине заболевания. Современный этап характеризуется глобализацией медицины и созданием международных классификаций.

Таким образом, хронические обструктивные болезни легких представляют гетерогенную группу болезней, среди которых лидирующую роль занимает хронический обструктивный бронхит. Существует второе понятие ХОБЛ, когда речь заходит о синдромокомплексе хронической дыхательной недостаточности в стадиях терминальной недостаточности. Критериями этой стадии дыхательной недостаточности является показатель форсированной жизненной емкости легких за одну секунду (FEV_1) меньше 30% от должной величины или в абсолютных цифрах — 1,5 литра. Основной патофизиологической чертой ХОБЛ является необратимый характер обструкции или, более точно, частично обратимая обструкция; в данном случае речь идет об улучшении функциональных показателей, наступающем после купирования обострения заболевания. Однако наблюдение за больными в течение года или же более продолжительного периода демонстрирует неуклонное снижение функции внешнего дыхания, что и нашло отражение в

определение ХОБЛ — необратимый характер обструкции и т.д. Выше уже обсуждалась проблема исследования функции внешнего дыхания и ее значение в постановке диагноза при заболеваниях органов дыхания. Клиническая медицина нуждается в разработке новых методов, которые отвечали бы критериям биологических маркеров той или иной формы легочной патологии. Применительно к различным нозологическим формам ХОБЛ важным этапом в диагностике является выделение патологического процесса с поражением бронхов мелкого калибра (болезнь мелких бронхов); при этих стадиях ХОБЛ дыхательная недостаточность быстро нарастает, появляются признаки легочного сердца, застойной сердечной недостаточности. Следует признать, что одной из наиболее острых диагностических задач в этой проблеме является разработка методов раннего выявления ХОБЛ.

Научные исследования посвящены поиску неинвазивных методов, которые можно было бы использовать для целей диагностики ХОБЛ, особенно ранних стадий становления различных клинических форм этой гетерогенной группы заболеваний. Поиск ведется в оценке систем протеолиз — антипротеолиз, оксиданты — антиоксиданты. В отличие от больных бронхиальной астмой, у которых в выдыхаемом воздухе повышается концентрация оксида азота, у больных ХОБЛ этого не происходит, что служит дифференциально-диагностическим признаком. В конденсате влаги выдыхаемого воздуха, полученного от больных ХОБЛ, регистрируется повышенная концентрация нитратов, нитритов и продуктов их метаболизма, повышена концентрация перекиси водорода и метаболита арахидоновой кислоты — 8-изопростана. Неинвазивные методы диагностики, которые направлены на поиск патогенетических факторов в конденсате влаги выдыхаемого воздуха, являются одними из наиболее перспективных в дифференциальной диагностике близких заболеваний, объединенных в группу ХОБЛ. Эти методы диагностики апробируются так же, как и методы, контролирующие эффективность проводимой терапии.

Особое внимание привлекает к себе диагностика эмфиземы легких. Этот интерес в значительной степени продиктован разработкой современных методов лечения одышки у больных, страдающих эмфиземой легких. Хирургическая редукция части легочной ткани, подвергшейся эмфизематозной дегенерации, приводит к частичному восстановлению вентиляции и перфузии, что и способствует снижению степени одышки. Традиционно в диагностике эмфиземы применяют функциональные методы для установления остаточного объема; рентгенологические методы позволяют установить выраженность морфологических изменений. Большой прогресс достигнут с внедрением в клиническую практику компьютерной томографии, особенно высоких разрешений. Появилась возможность получать принципиально нового уровня

информацию о состоянии легочной ткани, распространенности эмфизематозного процесса, что позволило выработать показания к хирургическому методу лечения. В последнее время активно разрабатывают биохимические методы диагностики эмфиземы. Современная теория эмфиземы предполагает участие протеогликанов, которые синтезируются фибробластами. Продукты метаболитов протеогликанов пытаются исследовать с целью оценки эмфизематозного процесса. В повседневной практике ориентируются на клинические проявления эмфиземы, изменения вентиляционной функции легких и результаты рентгенологических и томографических методов исследования органов грудной клетки.

Криптогенный фиброзирующий альвеолит составляет группу заболеваний, качество диагностики которых значительно улучшилось в последнее время. Прогресс был достигнут, когда удалось объединить усилия клиницистов, морфологов и специалистов по компьютерной томографии, особенно при внедрении спиральной и высоких разрешений компьютерной томографии. Так, в конце 1999 г. был опубликован консенсус по клинической, морфологической и рентгенологической частям диагноза криптогенного фиброзирующего альвеолита. Необходимо подчеркнуть, что в противовес идиопатическим (криптогенным) формам интерстициальной пневмонии выделяют пневмонии, вызванные приемом определенных лекарственных средств, органическими и неорганическими субстанциями. Дифференциальная диагностика интерстициальных пневмоний остается затруднительной и требует тщательно собранного анамнеза, чтобы исключить значительную группу заболеваний, вызванных или приемом лекарственных средств, или же воздействием факторов окружающей среды. Современные требования при диагностике криптогенного фиброзирующего альвеолита предполагают выделение обычной интерстициальной пневмонии, десквамативной интерстициальной пневмонии (по автору *Liebow*), острой интерстициальной пневмонии (синдром *Hamman-Rich*), неспецифической интерстициальной пневмонии. Одышка, которая изначально проявляется лишь только при физической нагрузке, в последующем, при развернутых стадиях заболевания, беспокоит в состоянии покоя; сухой непродуктивный кашель; в заднебазальных отделах легких выслушиваются характерные хрипы, которые напоминают шум трения листов целлофана, и у значительной части больных изменяются концевые фаланги рук и стоп по типу "барабанных палочек" — это основные клинические проявления криптогенного фиброзирующего альвеолита. Однако каждая из форм пневмонии имеет целый ряд особенностей. Так, при острой интерстициальной пневмонии одышка нарастает стремительно, напоминая больных с шоковым легким. При этой форме характерны рентгенологические изменения, которые сравнивают с изменениями при респираторном дистресс-синдроме.

Наиболее благоприятен прогноз при десквамативной пневмонии. В литературе описаны случаи спонтанного выздоровления; подчеркивается хороший ответ на терапию глюкокортикостероидами. Основной морфологической чертой десквамативной пневмонии является миграция макрофагов в альвеолярное пространство. Обычная интерстициальная пневмония характеризуется процессом фиброза легочной паренхимы с исходом в "сотовое легкое". Эта форма идиопатической интерстициальной пневмонии встречается наиболее часто. Характерны для нее данные компьютерной томографии высоких разрешений; в базальных отделах легких, не вовлекая в процесс плевру, формируется диффузный фиброз с характерными признаками сотового перерождения как стадии конечной дегенерации легочной ткани. Подобное выделение форм криптогенного фиброзирующего альвеолита имеет большое прогностическое значение. Так, наиболее благоприятный прогноз при десквамативной пневмонии и менее благоприятный при острой интерстициальной пневмонии. Постоянно ведется поиск неинвазивных методов диагностики фиброзирующего процесса в легких. В этом плане интерес представляет исследование антигена муцина, который отражает активность фибробластов, как известно, они играют патогенетическую роль при легочном фиброзе. Другим перспективным направлением является исследование уровня монооксида углерода в выдыхаемом воздухе. Он оказался предельно низких концентраций в выдыхаемом воздухе у больных с криптогенным фиброзирующим альвеолитом, что позволило рассматривать его концентрацию как дифференциально-диагностический признак, отличающий эту форму легочной патологии от больных ХОБЛ, бронхиальной астмой, пневмонией, раком легких и туберкулезом. Однако остается неясным: являются ли эти изменения результатом патологического процесса или же они возникают вследствие рестриктивной формы дыхательной недостаточности? Основопологающими критериями диагноза при криптогенном фиброзирующем альвеолите (идиопатическая интерстициальная пневмония) является клиническая картина, характер выявляемых изменений при проведении компьютерной томографии высоких разрешений и морфологическая картина легочных биоптатов, т.е. своеобразный треугольник трех специалистов: клиницист, морфолог, рентгенолог. Ранее существовало представление о том, что эта форма легочной патологии является раритетной; улучшение качества диагностики значительно изменило представление не только о распространенности легочного фиброза, но существенно повлияло на наши представления о природе заболеваний.

Легочные васкулиты относятся к области внутренней медицины, когда диагноз поставить сложно. В

существующих классификационных подходах разнообразную группу болезней объединяют термином "легочные капилляриты" или "легочные васкулиты": синдромы *Churg-Strauss*, *Goodpasture*, хроническая эозинофильная пневмония, микроскопический ангиит и многочисленные формы поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани. Синдром *Goodpasture* — тяжело протекающее заболевание с признаками почечной недостаточности и геморрагической пневмонией. Диагностическое значение имеет обнаружение антител против базальной мембраны, что является высокоспецифичным тестом для данной патологии. Синдром *Churg-Strauss* мало обсуждается в русскоязычной литературе: он относится к группе аллергических ангиитов и гранулематозных заболеваний. В клинической картине преобладают симптомы гиперэозинофилии, бронхиальной астмы, в легочной ткани возможно развитие асептических полостей. Микроскопический ангиит относится к разновидностям узелкового периартериита; внимание клиницистов привлекают легочные капилляриты; особенностями иммунологических изменений является появление антител против цитоплазмы нейтрофилов. При системной склеродермии и красной волчанке, ревматоидном полиартрите появляются изменения в легких, характерные для каждой нозологической формы системного заболевания соединительной ткани.

Рак легких является лидирующей причиной смертельных исходов среди всех прочих форм раковых заболеваний у человека. В последние несколько десятилетий отмечается неуклонный рост числа больных раком легкого; предельно остро стоит проблема ранней диагностики. Определенная перспектива связана с более широким внедрением метода компьютерной томографии в практическую медицину, особенно это касается лиц с высоким фактором риска заболеть раком легкого. Активно разрабатываются диагностические методы, в основе которых лежит исследование мокроты; к таким методам относится автоматическая цитометрия мокроты и определение молекулярных маркеров опухоли. Флюоресцентная бронхоскопия имеет определенные перспективы в выявлении среди метаплазированных эпителиальных клеток слизистой дыхательных путей раковых клеток *in situ*. Наконец, разрабатываются методы определения газообразующих соединений в выдыхаемом воздухе больных раком легких.

Таким образом, пульмонология переживает период бурного развития принципиально новых методов в диагностике практически всех форм патологии. С развитием новых диагностических методов связана реализация первичной, вторичной и третичной профилактики основных нозологических форм легочных заболеваний.

Поступила 22.02.01.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.24-002.5-085.2

*Е.В.Старостенко, Р.П.Селицкая, А.М.Салпагаров, А.С.Иванова, Ю.Ю.Пономарева,
Р.Е.Береснева, О.Н.Суменкова, О.А.Косарева*

ОБОСНОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

ММА им. И.М.Сеченова, НИИ фтизиопульмонологии, ГНЦ-институт иммунологии МЗ РФ, Москва

A GROUND FOR DIFFERENTIATED APPLICATION OF NON-SPECIFIC PATHOGENETIC DRUGS
IN THE MANAGEMENT OF LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS

*E.V.Starostenko, R.P.Selitskaya, A.M.Salpagarov, A.S.Ivanova, Yu.Yu.Ponomaryova,
R.E.Beresneva, O.N.Sumenkova, O.A.Kosareva*

Summary

A significance of the status of macroorganism adaptive systems in the evaluation of lung tuberculosis peculiarities was confirmed by the investigation of lipid peroxidation process (LP) in this disease. Results of observation of 46 patients revealed a precise relationship between a therapy efficacy and LP activity. This fact allowed to consider MDA (that is a LP final product) level as a test for prognosis of a tuberculosis course and determination of the persons needing the poor tuberculosis course to be corrected. The results were confirmed by an assessment of gene products expression regarding the region responsible to anti-tuberculosis immunity itself and its intensity. Based on this information the immunological reactivity of tuberculosis patients was studied to estimate a prior correcting therapy. The complex treatment of 56 tuberculosis patients involved antioxidants, new immunocorrector Polyoxidony itself and its combination with lidase. The clinical and laboratory correlation found a clear differentiation of the relationship between those drugs' clinical effectiveness and immune system restoration. This fact substantiated recommendations for the drugs' differentiated application depending on peculiarities of lung tissue reaction and tuberculosis form and severity.

Резюме

Положение о значимости состояния адаптационных систем макроорганизма в оценке особенностей проявления туберкулеза легких подтверждено изучением процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при этом заболевании. Результаты наблюдения за 46 пациентами свидетельствовали о четкой взаимосвязи эффективности лечения с интенсивностью процессов ПОЛ, что позволило рассматривать уровень МДА (конечный продукт процессов ПОЛ) в качестве теста для прогноза характера течения туберкулеза, выявления лиц, нуждающихся в коррекции неблагоприятного типа течения заболевания. Эти результаты подтверждены оценкой экспрессии продуктов генотипа области, ответственной за восприимчивость к туберкулезу и степень иммунной защиты. На основании этой информации изучена иммунологическая реактивность больных туберкулезом для выявления приоритета корректирующей терапии. В клинике использовались в комплексном лечении 56 больных туберкулезом легких антиоксиданты, новый иммунокорректор полиоксидоний и комплекс лидазы с полиоксидонием. Проведенные клинко-лабораторные сопоставления выявили четкую дифференциацию взаимозависимости клинической эффективности изучаемых препаратов и восстановления системы иммунной защиты. Это обосновало рекомендации для их дифференцированного применения в зависимости от особенностей тканевых реакций в легочной ткани и формы туберкулеза легких, а также тяжести течения заболевания (Т-активин).

Эксперты ВОЗ, анализирующие современную обстановку по туберкулезу, характеризуют туберкулезную инфекцию как серьезную медицинскую проблему во всем мире, обусловленную, с нашей точки зрения, не

только увеличением числа впервые выявленных больных деструктивными бациллярными формами, но и тяжестью проявления заболевания (казеозная пневмония, цилиарный диссеминированный процесс, поражение ЦНС). Эти сведения, а также наблюдаемый клиницистами феномен отсутствия терапевтического эффекта в случаях легочного туберкулеза с проявлением "неуправляемого" компонента воспаления в условиях, казалось бы, адекватной своевременно начатой химиотерапии являются подтверждением значимости состояния адаптационных систем микроорганизма.

При этом в первую очередь принимаются во внимание сведения о том, что в случаях различных патологических воздействий реализуется длительная активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), проявляющаяся накоплением гидроперекисей, повреждающих клеточные мембраны. Факты свидетельствуют, что через активацию процессов ПОЛ реализуется роль стресс-синдрома в этиологии ряда заболеваний [1]. При туберкулезе это, по всей вероятности, приводит к трансформации инфицированности в заболевание и интенсификации его проявления. Таким образом, цепь "событий" **стресс $\Rightarrow$ активация процессов ПОЛ $\Rightarrow$ повреждение** составляет общее звено патогенеза заболевания. На основании этого нами было высказано предположение о том, что показатели ПОЛ (его конечный продукт — малоновый диальдегид — МДА) могут быть индикатором, имеющим практическое значение для прогнозирования особенностей течения и исходов диагностированного заболевания. Последнее обстоятельство крайне важно, так как этим обосновывается выбор оптимальной этиопатогенетической терапии.

Для уточнения высказанных положений проведено наблюдение за 46 пациентами, страдающими впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких. Из них женщин и мужчин было соответственно 20 и 26 человек в возрасте от 24 до 56 лет. Больным проводилась комплексная терапия с использованием антиоксидантов (АО) в соответствии с методическими рекомендациями [2].

В результате были выявлены различия в эффективности их лечения. Так, у 22 человек (1-я группа) по сравнению с 24 наблюдениями (2-я группа) отмечена более выраженная положительная динамика как по показателям частоты и сроков прекращения бактериовыделения, так и заживления полостей распада, соответственно бактериовыделение прекращалось у 100 и $90,2 \pm 2,4\%$, $p < 0,05$ в сроки $3,1 \pm 2,11$ и $3,8 \pm 4,3$ мес., $p < 0,05$; полости распада заживали значительно чаще у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й ($81,8 \pm 3,2$ и $52,4 \pm 2,6\%$, $p < 0,01$) и в более короткие сроки ($3,5 \pm 4,2$ и $7,0 \pm 4,8$ мес., $p < 0,01$).

При исследовании у больных этих двух групп показателя интенсивности процессов ПОЛ обнаружено различие уровня МДА в эритроцитах и сыворотке крови. В этих наблюдениях определялся четкий па-

раллелизм между соотношением уровня МДА в эритроцитах и плазме крови (К) и эффективностью терапии. Так, у больных 1-й группы коэффициент МДА в эритроцитах и сыворотке крови составлял $5,94 \pm 0,29$, 2-й группы — $4,66 \pm 0,14$, $p < 0,01$.

Эти данные свидетельствуют об установлении четкой взаимосвязи между эффективностью лечения и показателем интенсивности процессов ПОЛ, что позволяет рассматривать соотношение уровня МДА в эритроцитах и сыворотке крови в качестве теста, с помощью которого возможно прогнозировать характер течения туберкулеза и выявлять пациентов, нуждающихся в терапии, корригирующей неблагоприятный тип заболевания.

Полученные результаты убедительно подтверждают оценку экспрессии продуктов генотипа (область, ответственная за восприимчивость к туберкулезу и степень иммунной защиты). Исследован уровень Ia-экспрессирующих клеточных элементов, который составил при первичном исследовании у больных 1-й и 2-й групп, соответственно $25,8 \pm 10\%$ и $23,6 \pm 8,4\%$ при норме $16,3 \pm 1,0\%$. В результате проведенной терапии у лиц 1-й группы отмечен подъем уровня Ia-клеток до $33,6 \pm 8,0\%$; у пациентов 2-й группы не отмечено увеличение этого показателя — уровень Ia-клеток составил $22,0 \pm 7,2\%$. Полученная информация свидетельствует о четкой взаимосвязи эффективности терапии больных туберкулезом легких не только с интенсивностью процессов ПОЛ, но и с показателем восприимчивости к туберкулезу.

С нашей точки зрения, этот феномен объясняется взаимосвязью нормализации состояния клеточных мембран (снижение интенсивности процессов ПОЛ) с восстановлением продуцирующих свойств DR-локуса HLA-системы, в которой локализуется ген иммунологической реактивности.

Полученная информация обосновала необходимость изучения иммунологической реактивности больных туберкулезом для выяснения иммунокорригирующих свойств АО.

Известно, что используемые лекарственные средства в той или иной степени влияют на функциональную активность клеточных элементов, в том числе и на иммунокомпетентные клетки [4].

Более перспективным направлением в настоящее время считается изыскание лекарственных форм, обладающих АО и иммунокорригирующими свойствами.

Наблюдение проведено за 56 пациентами, страдающими в 41 случаях инфильтративной и в 15 — фиброзно-кавернозной формой туберкулеза легких.

В 26 случаях осуществлялась комплексная терапия двумя противотуберкулезными препаратами. В 21 наблюдении на фоне противотуберкулезных препаратов использовались два известных антиоксиданта [3,6]. В комплексную терапию 20 больным включался полиоксидоний (ПО) и 15 — комплекс лидазы с ПО (ЛПО или лонгидаза). Учитывая опыт приме-

нения лидазы в сочетании с АО [5], последний препарат (ЛПО) использовался в случаях инфильтративного туберкулеза с преимущественно продуктивными тканевыми реакциями.

Оценка эффективности терапии проводилась по показателям сроков ликвидации явлений интоксикации, частоты и сроков прекращения бактериовыделения и заживления полостей распада, а также частоты формирования выраженных изменений в легочной ткани при сопоставлении с динамикой восстановления системы иммунной защиты.

В случаях применения ПО, ЛПО и АО ликвидация явлений интоксикации отмечена в одинаковые сроки, которые составили в среднем $3,0 \pm 0,24$ нед.

По показателям прекращения бактериовыделения в этих группах отмечена равная его частота (100%) при использовании ПО и ЛПО, при том, что в группе с АО он составил 94% ($p > 0,05$). Наименьшие сроки негативации мокроты ($1,5 \pm 0,15$ мес.) отмечены при использовании ПО ($p < 0,05$). В то же время у лиц, получавших ЛПО и АО, негативация мокроты наступала в равные сроки, соответственно через $2,0 \pm 0,2$ мес. и $2,1 \pm 0,9$ мес. ($p > 0,05$) от начала терапии. Несколько иная информация получена при оценке частоты и сроков заживления полостей распада. Так, применение ПО и АО способствовало ликвидации деструкции с равной частотой (100% и 94%) в несколько сокращенные сроки при использовании ПО ($3,0 \pm 0,45$ и $3,4 \pm 0,75$ мес., $p > 0,05$).

При оценке этих показателей в случаях проведения курса лонгидазы отмечена уменьшенная частота ликвидации полостей ($66,6 \pm 3,4\%$) в удлиненные сроки ($4,0 \pm 0,25$ мес.), по сравнению с таковыми при использовании ПО и АО. Это обстоятельство можно объяснить сложностью воздействия на фокусы типа туберкулем, а также выходом микобактерий из них при фрагментации под влиянием лонгидазы. Высказанное положение подтверждается полученными сведениями о том, что применение лонгидазы способствовало значительному рассасыванию элементов продуктивного воспаления, при этом в легочной ткани заживление происходило с минимальными функциональными потерями (не формировались выраженные изменения).

Применение ПО способствовало формированию выраженных изменений в легочной ткани в равной степени с АО, соответственно в $5,7 \pm 2,8$ и $5,6 \pm 2,23\%$ случаев ($p > 0,05$).

Следовательно, на основании анализа клинических данных можно сделать заключение о целесообразности использования в комплексном лечении больных инфильтративным туберкулезом легких патогенетических средств различного механизма действия. При этом должны учитываться преимущества ПО по срокам прекращения бактериовыделения и заживления полостей распада, а целесообразность применения ЛПО — в случаях с преимущественно продуктивными тканевыми реакциями (фокусы типа ту-

беркулем). При этом достигается излечение с минимальными функциональными потерями в основном в сроки до 4 месяцев терапии.

Изучение иммунологического статуса у этих пациентов коррелирует с данными клиники. Так, в эти же сроки использование ПО и лидазы способствует повышению сниженного до лечения уровня Т общ. популяции ($40,1 \pm 1,6\%$) соответственно до $47,0 \pm 2,0$ и $51,2 \pm 2,0\%$ ($p < 0,05$). При этом в группе с АО этот показатель увеличился лишь до $42,3 \pm 1,7\%$, $p > 0,05$.

Такая же тенденция отмечена в изучении уровня субпопуляции Т-хелперов — его повышение с $32,4 \pm 2,3\%$ соответственно до $39,0 \pm 1,5\%$ и $40,0 \pm 2,5\%$; в группе с АО — лишь до $34,1 \pm 1,8\%$. В картине характера изменений Т-супрессорной субпопуляции отмечено повышение его уровня при использовании ПО и лонгидазы с $22,8 \pm 1,2$ соответственно до $23,4 \pm 1,2\%$ и $27,0 \pm 1,8\%$ при статистичности в группе с АО — $21,5 \pm 0,9\%$. Заслуживает внимания нарастание уровня естественных клеток-киллеров (NK) с $16,8 \pm 1,8$ до $17,7 \pm 1,3\%$ при использовании ПО и до $20,2 \pm 1,0\%$ — ЛПО. В то же время в группе с АО отмечено снижение этого показателя до $15,9 \pm 1,9\%$.

При лечении 15 больных фиброзно-кавернозной формой заболевания использовались только ПО и АО, так как по своему механизму действия лонгидаза имеет ограничение для применения в этой группе пациентов.

В разработку были включены лица, длительно страдающие туберкулезом, неэффективно леченные на предшествующих этапах терапии. Во всех случаях изменения в легких трансформировались в поликавернозный двусторонний процесс в фазе бронхогенного обсеменения и казеификации. Пациенты были бактериовыделителями в 1/3 случаев, явления интоксикации были выраженными.

Применение ПО способствовало ликвидации симптомов интоксикации в сроки, идентичные таковым в группе с АО, и составившие соответственно $1,5 \pm 0,75$ и $1,8 \pm 0,45$ мес.

Несмотря на сложность наблюдаемых случаев, нам удалось получить выраженный эффект от проводимого лечения в обеих группах. Это проявилось достижением эффекта прекращения бактериовыделения у больных, леченых с использованием ПО в 25%, в группе с АО — 58,6% в одинаковые сроки — 2 мес.

В легочной ткани отмечалось рассасывание очагов бронхогенного обсеменения, участков лобулярной казеозной пневмонии. Каверны рубцевались без формирования участков цирроза в легочной ткани при использовании ПО в 50%, в группе с АО в 40% наблюдений в сроки соответственно 8,4 и 6,6 мес.

Изучение показателей иммунного статуса свидетельствует о том, что использование ПО и АО способствует повышению уровня Т общ. популяции с $39,5 \pm 2\%$ соответственно до $46,7 \pm 4,5\%$ и $43,7 \pm 4,5$ при норме $58,1 \pm 2,9\%$. Что касается уровня субпопуляции Т-хел-

перов, то он повышается лишь до $36,7 \pm 5,5\%$ и $33,1 \pm 1,5\%$ соответственно, при норме $45,8 \pm 1,8\%$.

При сохраняющемся низком уровне Т-общей популяции и Т-хелперной субпопуляции отмечается значительное повышение активности лимфоидных элементов по определению рецептора к интерлейкину-2 (рИл-2) на их поверхности в случаях при использовании АО от $19,5 \pm 2,4\%$ до $23,7 \pm 2,3\%$ при стабильности этого показателя в случаях применения ПО. Обращает на себя внимание, что использование АО оказывает выраженное стимулирующее влияние на НК-звено, повышая уровень НК-клеток с $19,2 \pm 1,2\%$ до $21,0 \pm 2,5\%$, в то время как ПО угнетает это звено, приводя к снижению уровня НК до $14,5 \pm 1,8\%$.

Результаты исследования позволяют сделать заключение, что в случаях фиброзно-кавернозного туберкулеза применение ПО способствует увеличению числовых характеристик лимфоидных элементов. В то же время АО, незначительно влияя на Т-звено иммунитета, стимулирует их активность и оказывает воздействие на НК-звено. Последние обстоятельства объясняют однозначную эффективность двух сравниваемых методов лечения по показателям заживления каверн и более высокие показатели прекращения бактериовыделения при использовании АО. Следовательно, применение ПО в комплексном лечении больных туберкулезом может рассматриваться как метод выбора.

Для оценки эффектов ПО, ЛПО и АО нами у 15 больных в комплексной терапии использовался истинный иммунокорректор Т-активин.

Учитывая широкий спектр действия Т-активина, в том числе и его возможности снятия симптомов интоксикации и резистентности ко многим химиопрепаратам и уменьшения токсического действия последних, мы апробировали действие этого препарата в лечении тяжелых больных с полидеструктивным туберкулезом легких у лиц с длительно проводимой неэффективной терапией, в случаях плохой переносимости антибактериальных препаратов.

Следует отметить, что у этих пациентов в ответ на проведение терапии с использованием Т-активина были получены однозначные результаты: улучшилась переносимость основных противотуберкулезных средств, представилось возможным их применение в оптимальных дозах, были постепенно в течение 1,5 мес. ликвидированы явления интоксикации. В отдельных случаях (30%) была достигнута негативация мокроты и заживление полостей распада, в остальных наблюдениях наступила стабилизация процесса, что позволило продолжить терапию.

Изучение иммунного статуса свидетельствовало о повышении уровня Т-общей популяции, Т-хелперной и Т-супрессорной субпопуляций при стабильности показателей активности лимфоидных элементов и значительной активации НК-клеточного звена.

Эти данные дают основание говорить, что Т-активин целесообразно использовать в случаях тяжелого

“неуправляемого” течения деструктивного туберкулеза легких.

Полученные данные подтверждают положение необходимости дифференцированного подхода к применению средств неспецифического воздействия [3]. В данном случае убедительно показано, что:

- ПО и АО целесообразно использовать в комплексном лечении больных инфильтративным туберкулезом легких с преимущественно экссудативными тканевыми реакциями;
- ЛПО проявляет свои свойства в наибольшей степени в случаях инфильтративного туберкулеза легких с преимущественно продуктивными тканевыми реакциями;
- при фиброзно-кавернозной форме заболевания выраженный эффект достигается в случаях применения АО, в то время как ПО является методом выбора в комплексном лечении.

Больным, страдающим тяжелым полидеструктивным, неэффективно леченым процессом, отягощенным плохой переносимостью антибактериальных препаратов, показано применение классического иммунокорректора Т-активина.

В заключение следует отметить, что патогенетическая терапия как общепризнанными, широко используемыми антиоксидантами (натрия тиосульфат, альфа-токоферол), так и вновь разработанными средствами (ПО, ЛПО) обладает, помимо основного антиоксидантного свойства, и иммуностропным действием. Мы полагаем, что этот эффект является результатом нормализации мембраны иммунокомпетентных клеток. Ковалентное присоединение фермента гиалуронидазы к полиоксидонiu существенно усиливает иммунокорригирующий эффект, по всей вероятности, за счет повышения проницаемости соединительнотканых мембран для проникновения лекарственных средств в очаг поражения.

Мы считаем, что перспективным направлением является создание лекарственных форм, обладающих антиоксидантными, иммунокорригирующими и ферментативными свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука; 1981.
2. Методика дифференцированного использования антиоксидантов...: Метод указания / Сост.: Е.В.Старостенко, А.М.Салпагаров, Е.Г.Круглова и др. В кн.: О совершенствовании санаторно-курортного лечения больных туберкулезом: Приказ МЗ и МП РФ № 291 от 19 июля 1996 г. М.: 1996. 59–67.
3. Салпагаров А.М. Оптимизация методов антиоксидантной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1992.
4. Селицкая Р.П. Туб. и экол. 1996; 2: 37–39.
5. Старостенко Е.В., Гурьева И.Г. Пробл. туб. 1988; 1: 52–55.
6. Старостенко Е.В., Должанский В.М. Там же 1990; 1: 9–11.
7. Старостенко Е.В. Оптимизация методов патогенетической терапии в комплексном лечении больных туберкулезом легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1993.

Поступила 16.05.2000.

Е.В.Гнездилова

ОРИЕНТИРОВАНИЕ БОЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗОМ НА ИЗЛЕЧЕНИЕ С ПОМОЩЬЮ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ “ФТИЗА-ШКОЛА”

Кафедра фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета

ORIENTATION OF TUBERCULOSIS PATIENTS TO RECOVERY USING EDUCATIONAL PROGRAMME OF “PHTYSA-SCHOOL”

E.V.Gnezdilova

Summary

A conception of tuberculosis control at the end of XXth century and at the beginning of the XXIth one requires the treatment to be re-organized in order to increase its efficacy. Meanwhile protective psychological reactions are being developed in lung tuberculosis patients which de-adapt the personalities and not incline them to a long-term treatment. So, it is necessary to inform the patients about their disease in order to overcome this negative attitude to the treatment. The article sums up the psychological and social trial results and generalizes the experience of the “Phtysa-school” work. The basic aim of the “Phtysa-school” is to incline the patients to a long-term treatment and to reinforce their certainty of favorable outcome of the disease.

Резюме

Концепция организации борьбы с туберкулезом в конце XX и начале XXI века требует создания новых организационных форм по повышению эффективности лечения. Между тем, у больных туберкулезом легких развиваются защитные психологические реакции, дезадаптирующие личность и не настраивающие больного на длительное лечение. Для преодоления негативного отношения к лечению заболевшим необходимо давать информацию об этом заболевании. В статье подведен итог работы “Фтиза-школы”, основная цель которой — настроить больного на длительное лечение и повысить уверенность в благополучном исходе заболевания.

Известно, что уровень распространенности туберкулеза в России в последние годы может быть охарактеризован как угроза начинающейся эпидемии. В то же время сложилось неверное представление о туберкулезе как среди больных, так и среди здоровых. Заболевание отнесли к категории или трудно излечимых, или неизлечимых вовсе. В какой-то мере это поддерживается и средствами массовой информации. СМИ пытаются заострить внимание властных структур на проблеме туберкулеза подачей материала о туберкулезе с элементами страха и безысходности.

Неблагополучная ситуация по туберкулезу обуславливает актуальность разработки и внедрения в практику эффективных методов лечения больных туберкулезом. Необходим комплексный подход к решению проблемы туберкулеза.

В этих условиях Правительство Российской Федерации приняло Постановление от 11 июля 1998 года № 582 “О федеральной целевой Программе: Неотложные меры борьбы с туберкулезом в России на 1998–2004 гг.”. В частности, предусматривается обучение персонала и распространение знаний о ту-

беркулезе среди населения. Говорится о разработке и внедрении новых форм организации лечебно-диагностического процесса.

Мы поставили целью создать образовательную программу для больного туберкулезом для повышения эффективности лечения.

В рамках этой программы решали следующие задачи:

1. Исследование психологического и социального статуса больных туберкулезом легких с помощью стандартизованного многофакторного метода исследования личности (СМИЛ), теста Люшера и специально созданных анкет, раскрывающих качество жизни больного туберкулезом;

2. На основе полученных данных психологического и социального статуса выявить защитные психологические реакции больного туберкулезом, формирующие его представление о туберкулезе, “внутреннюю картину” болезни;

3. На основе “внутренней картины” болезни создать образовательную программу для больного туберкулезом, ориентирующую его на выполнение врачебных предписаний;

4. Создать анкету для определения эффективности занятий во "Фтиза-школе".

Исследование психологического и социального статуса больных туберкулезом легких проведено у 187 человек (98 мужчин, средний возраст $41,6 \pm 2,8$ года; 89 женщин, средний возраст $42,3 \pm 2,9$ года). Это были больные с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, длительность заболевания $12,4 \pm 1,5$ года. 102 больных были бацилловыделителями.

Контролем послужили данные обследования 108 практически здоровых мужчин (средний возраст $38,6 \pm 2,9$ года) и 142 женщин (средний возраст $39,7 \pm 2,1$ года).

Тест СМИЛ включает 566 утверждений, на каждое из которых испытуемый дает утвердительный или отрицательный ответ. Таким образом, после математической обработки получают количественных выражения 90 шкал. Из них группируются основные психологические и социальные характеристики испытуемого. В итоге создаются количественные характеристики здоровья, психики, интеллекта, трудовых качеств, отношения к жизни, к себе, обществу.

Тест Люшера после математической обработки позволяет получить количественное выражение устойчивости нервно-психологических процессов, спонтанности эмоциональных и вегетативных реакций, работоспособности, контролируемой активности, а также индексы симпатической и парасимпатической нервной системы.

В основу расширенной анкеты "Качество жизни больного хроническим заболеванием легких" (Е.В.Гнездилова, рац. предложение № 218) положены теории самоактуализации Роджерса и Маслоу (цит. по Ж.Годфруа, 1992). Качество жизни — это выполнение всех потребностей человека. Потребности могут быть выстроены по иерархической лестнице. Только на основе выполнения низших, физиологических потребностей личность способна выживать и самоутверждаться. Однако способность полностью развиваться может быть осуществлена лишь в контексте социальных ценностей личности. Основная мотивация — добиться самоуважения и положительного отношения к себе общества.

Расширенная анкета "Качество жизни" включает 6 разделов:

- А — удовлетворение физиологических потребностей;
- Б — удовлетворение потребности в безопасности;
- В — удовлетворение потребности не отрываться от группы;
- Г — удовлетворение потребности в уважении со стороны окружающих;
- Д — удовлетворение потребности в уважении эстетических и познавательных потребностей;
- Е — удовлетворение потребности в самоактуализации.

В каждом из разделов имеется несколько вопросов, на каждый из которых испытуемый дает ответ по 5-балльной шкале оценок. Всего имеется 29 вопросов.

В результате математической обработки ответов становится возможным получить количественное выражение всех разделов анкеты "Качество жизни".

Обработка и анализ результатов исследований у больных туберкулезом легких позволили выявить следующие защитные психологические реакции:

1. Реакции отрицания. Отрицается само заболевание как факт, так и необходимость длительного лечения и соблюдения правил личной гигиены;

2. Реакция вытеснения. Страх перед туберкулезом и его последствиями вытесняется из сознания. Напоминание о туберкулезе вызывает у больного агрессивность, внутреннюю напряженность, беспокойный сон, тревожность;

3. Реакция ухода в болезнь. Круг всех интересов больного замыкается на туберкулезе. Наступает эмоциональное обеднение личности;

4. Реакция "игры в жертву болезни". Больной туберкулезом манипулирует своим окружением, но одновременно становится эмоционально зависим от своего окружения;

5. Реакции эмоционального дистанцирования. Наступает выраженная отстраненность от окружения, безразличие к своим близким;

6. Реакции по обвинению окружения в своем заболевании. Обвиняется как государство, так и вполне конкретный начальник.

7. Реакции ухода в свой внутренний мир, реакции отрешенности от жизни. Создается новая шкала ценностей, реальность подменяется ирреальностью;

8. Реакции идентификации конкретному человеку. Обычно это какой-либо больной-хроник со своей оригинальной системой взглядов на лечение;

9. Реакции регрессии личности. Деградиация прогрессирует при помощи алкоголя или наркотиков.

Обычно у каждого из больных можно выявить сочетание этих защитных психологических реакций. Врачу-фтизиатру нет необходимости в проведении столь энергозатратных психосоциологических исследований. Поведение больного туберкулезом определяет его настрой.

Все защитные психологические реакции больного туберкулезом являются дезадаптивными. Они нарушают его отношения с близкими и членами семьи. Эти реакции приводят к социальной изоляции. Все это затрудняет медико-социальную реабилитацию.

Врач-фтизиатр должен противопоставить всем психологическим реакциям одну, а именно ту, которая поможет больному туберкулезом по-новому оценить себя и свое окружение. Должна состояться переоценка ситуации, переоценка шкалы ценностей, переформирование внутренней картины болезни. Он должен поверить в себя и мобилизовать свои внутренние резервы. Для этого нужно получить объективную информацию о туберкулезе и о химиотерапии туберкулеза, иметь представление о распространении этой инфекции и тем самым осознать необходимость соблюдения правил личной гигиены. Наряду

с этим, больной должен понимать перспективу своего трудоустройства, условия получения социальной помощи и права инвалидов по заболеванию.

Все это он должен получить на занятиях “Фтиза-школы”.

Цели “Фтиза-школы” таковы:

- установление нормальных партнерских отношений с больными туберкулезом;
- разъяснение сущности заболевания (свойства возбудителя, пути распространения инфекции, ответные воспалительные реакции организма);
- ознакомление с современными принципами химиотерапии туберкулеза;
- ознакомление с народными (патогенетическими) методами лечения;
- настрой на необходимость длительного лечения и постоянного соблюдения правил личной гигиены.

Получение объективной информации о туберкулезе и настрой на возможность излечения от туберкулеза приводят к переформированию внутренней картины болезни. Возникает рефлексивное отношение к себе и своему заболеванию. Формируется установка на лечение.

Все это определено в следующих темах занятий:

1. Общие сведения о туберкулезе;
2. Химиотерапия туберкулеза. Информация о возможности профессионального переобучения, условия получения социальной помощи;
3. Хронический обструктивный бронхит при хронических формах туберкулеза. Понятие о пикфлоуметрии и бронхолитиках;
4. Средства народной медицины (русской, китайской, тибетской), питание при туберкулезе;
5. Возможности лечебной физической культуры и закаливания при туберкулезе;
6. Личная гигиена больного туберкулезом легких.

Для оценки эффективности занятий во “Фтиза-школе” нами была создана анкета “Скрининг-диагностика эффективности занятий”. Ответы на вопросы учитывались до и после проведенных занятий. Ключевыми вопросами этой анкеты были:

- Верите ли Вы, что туберкулез излечим?
- Насколько правильно Вы выполняете врачебные предписания?

- Насколько у Вас выражена жалость к себе?
- Насколько правильно Вы соблюдаете правила личной гигиены?

Помимо этих, больному туберкулезом предлагается ответить и на другие вопросы:

- Доверяете ли Вы народным методам лечения?
- Верите ли Вы в благополучный исход Вашего заболевания?

Испытуемый свой ответ отмечал в виде знака (крестика или другого значка) на линии, левый край которой был обозначен как “0”, а правый край — как “100”.

Занятия проводились на базе туберкулезного отделения Самарской городской больницы № 4. Оптимальное количество слушателей — 10–12 человек. Длительность занятия 45 минут. С некоторыми больными отдельно проводились индивидуальные беседы. В основном они касались внутрисемейных отношений.

Оценка эффективности занятий во “Фтиза-школе” проведена у 144 мужчин и 85 женщин с впервые выявленным туберкулезом легких. Средний возраст мужчин $42,2 \pm 1,7$ года, женщин — $39,3 \pm 2,1$ года. Им проводили начальный курс химиотерапии в стационаре. У 72% больных методом посева были выявлены МБК в мокроте или промывных водах бронхов. У 68 мужчин и у 22 женщин в анамнезе было пребывание в ИТУ. Более чем у половины не было семьи.

Эффективность занятий представлена в таблице.

Итак, анализ таблицы показывает, что занятия во “Фтиза-школе” повышают уверенность больных туберкулезом легких в благополучном исходе заболевания. Больные более сознательно выполняют как врачебные предписания, так и правила личной гигиены. С уменьшением жалости к себе у них появляется и более осмысленное представление о туберкулезе, методах его лечения. Более адекватно воспринимаются ими и народные методы лечения, нормализуются межличностные отношения, поступки окружающих оцениваются адекватно, вера в благополучный исход дает позитивную оценку будущего. Соблюдение правил личной гигиены меняет отношение окружающих к больному и разрывает социальную изоляцию.

Таблица

Эффективность занятий во “Фтиза-школе” (%)

Вопросы	Мужчины		Женщины	
	до	после	до	после
Верили, что туберкулез излечим	25,7±3,7	41,7±4,5	60,1±2,3	69,7±4,5
Правильно выполняли врачебные предписания	50,1±4,9	68,5±5,6	70,2±4,7	82,4±6,8
Имели жалость к себе	40,1±3,8	22,4±3,7	80,7±2,1	63,6±4,5
Выполняли правила личной гигиены	28,4±3,5	59,4±4,8	64,3±5,7	74,5±6,8
Доверяли народным методам лечения	84,4±6,5	60,3±4,5	67,8±5,7	73,4±6,7
Верили в благополучный исход заболевания	40,5±7,5	75,3±6,7	71,3±6,8	84,5±7,8

Выводы

1. У больных туберкулезом легких развиваются защитные психологические реакции, которые дезадаптируют и не настраивают их на длительное лечение.
2. Защитным психологическим реакциям больного туберкулезом следует противопоставить настрой на длительное лечение и убежденность в благополучном исходе заболевания.

3. Эта задача наиболее правильно может быть реализована в групповых занятиях во "Фтиза-школе".

ЛИТЕРАТУРА

1. Годфруа Ж. Что такое психология: Пер. с фр. М.: Мир; 1992. Т.1: 237–299.
2. Хоменко А.Г. Концепция организации борьбы с туберкулезом в конце XX века и начале XXI века. В кн.: IV/XIV/ Съезд Научно-медицинской ассоциации фтизиатров. – М.; Йошкар-Ола; 1999. 5–6.

Поступила 07.02.2000.

© АКСЕНОВА В.А., 2001

УДК 616.24–085.849.19

В.А.Аксенова

ЗАДАЧИ ФТИЗИАТРОВ И ПУЛЬМОНОЛОГОВ В ВЫЯВЛЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ РОССИИ

Минздрав РФ, НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М.Сеченова, Москва

PHTHISIATRIC AND PULMONOLOGIC TASKS FOR TUBERCULOSIS DETECTION IN RUSSIAN CHILDREN

V.A.Aksenova

Summary

This work sums up the results of multi-profile epidemiological study that took place in Russian Federation in the last decade. The reasons of growing infantile morbidity for tuberculosis and an influence of various factors on epidemiological parameters were estimated. A significance of a differentiated approach to revelation and outpatient observation of high risk children and adolescents was displayed for pediatric tuberculosis and general health care systems. A scientific differentiated scheme was created for examination of children and adolescents who were observed in outpatient tuberculous departments. This scheme took into account a risk of the disease; it was based on the importance of principal clinical and radiological methods, determination of their optimal size and periodicity. The introduction of the differentiated schedule of tuberculin test diagnosis and X-ray examination taking into consideration a risk of tuberculosis enables to reduce the radiological burden for children's high risk group and to observe patients being on the books for tuberculosis more effectively.

Резюме

В данной работе подведен итог многопрофильного эпидемиологического исследования на территории Российской Федерации, проведенного в последнее десятилетие. Установлены причины роста заболеваемости детей туберкулезом, а также влияние различных факторов на эпидемиологические показатели. Показана важность дифференцированного подхода в работе фтизиопедиатрической и общей лечебной служб при выявлении и диспансерном наблюдении детей и подростков из групп риска по туберкулезу. На основе оценки информативности основных методов клинко-рентгенологического обследования, определения их оптимального объема и периодичности разработана и научно обоснована дифференцированная схема обследования детей и подростков, состоящих на учете в противотуберкулезных диспансерах, в зависимости от степени риска заболевания. Внедрение дифференцированной схемы туберкулинодиагностики и рентгенологического обследования в зависимости от степени риска заболевания позволит сократить объем рентгенологических обследований у детей из группы риска и повысить эффективность наблюдения за контингентом диспансерного учета по туберкулезу.

Смена общественно-политического строя в России коренным образом изменила социально-экономическую ситуацию. Туберкулез, являющийся проблемой социально-биологической, не мог не отреагировать на эти перемены негативными последствиями. При этом дети как наиболее незащищенная группа населения первыми ответили увеличением числа больных туберкулезом, начиная с 1990 года. И до настоящего времени (через десять лет) мы отмечаем ежегодный прирост показателя заболеваемости детей туберкулезом не менее чем на 8–10%, что прогностически является подтверждением продолжающегося ухудшения ситуации по туберкулезу на ближайшие годы: в 1989 г. показатель заболеваемости туберкулезом детей составил — 7,4 на 100 тыс. детского населения; в 1990 г. — 7,8, в 1990 г. — 15,8, а в 1999 г. — 16,4.

Наметившиеся тенденции к стабилизации показателей заболеваемости и смертности по туберкулезу среди взрослого населения (Шилова М.В., 1999), на наш взгляд, больше свидетельствуют о сохраняющемся недо выявлении больных, чем об уменьшении заболеваемости туберкулезом в целом. Подтверждением этому является структура впервые выявленного туберкулеза среди детского населения. Согласно официальным статистическим данным МЗ РФ, особенностью современной эпидемиологической ситуации по детскому туберкулезу в России является рост числа заболевших преимущественно дошкольного и младшего школьного возраста, детей из семей мигрантов и детей из групп риска: впервые инфицированных микобактериями, а также из контактов с больным туберкулезом. Несмотря на существующие методы профилактики туберкулеза в группах риска, за последние годы в России в два раза увеличилась заболеваемость детей из туберкулезных очагов и достигла в 1998 г. 515,1, что составляет 1/10 от всех заболевших детей. Заболеваемость в группе детей с впервые положительной пробой Манту с 2 ТЕ ППД-Л также превышает общую заболеваемость туберкулезом детей. Так, в 1998 г. она составила 57,7 на 100 000. Все это обусловлено прежде всего увеличением в России резервуара туберкулезной инфекции. Число впервые инфицированных детей за последнее десятилетие увеличилось более чем в два раза. Эти дети ежегодно составляют более 2% всего детского населения.

Большую тревогу вызывает число детей, впервые выявленных с остаточными посттуберкулезными изменениями, что также подтверждает эпидемиологическую напряженность в стране по туберкулезу и позднюю диагностику заболевания. Число таких детей ежегодно составляет не менее 1,5 тыс. Дети с данными изменениями являются наиболее угрожаемыми по рецидиву заболевания (особенно в подростковом возрасте) и формированию устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам. Показатель заболеваемости детей из этой группы риска в два раза превы-

шает заболеваемость из контакта с больным туберкулезом, в 1998 г. он составил 1195,6 на 100 000.

Оценка эпидемиологических показателей по детскому туберкулезу позволяет констатировать повышение заболеваемости в России и за счет выявления больных детей из мигрирующего населения. Дети из семей “мигрантов”, как правило, не получают профилактических прививок, им не проводится ежегодная туберкулинодиагностика и лишь при появлении симптомов заболевания они впервые обращаются к врачу. Неблагоприятные социальные факторы при отсутствии профилактических мероприятий снижают сопротивляемость детского организма к туберкулезной инфекции, и дети заболевают тяжелыми распространенными формами.

Таким образом, отечественная фтизиопедиатрия оказалась в качественно новых условиях своего функционирования. Эти условия требуют серьезной коррекции всей системы противотуберкулезных мероприятий среди детей и подростков. Осуществить данное мероприятие возможно только в комплексе с общей лечебной и пульмонологической службами. Выборочные научные исследования в территориях России позволили нам выделить первостепенные задачи для фтизиопедиатров и мероприятия по сдерживанию дальнейшего распространения инфекции.

Приоритетными во фтизиопедиатрии всегда являлись раннее выявление туберкулезной инфекции и профилактика заболеваемости туберкулезом. Резкое повышение показателей инфицированности туберкулезом детей, заболеваемости и утяжеления её структуры на фоне сохраняющегося на протяжении многих лет объема профилактических мероприятий обязывает совершенствовать традиционную схему раннего выявления туберкулеза у детей, которая в условиях социальной и эпидемиологической напряженности оказалась недостаточно эффективной.

Наибольшую эпидемиологическую опасность для детей и подростков представляют не установленные источники туберкулезной инфекции. В условиях нарастающего эпидемиологического неблагополучия по туберкулезу среди взрослого населения число детей, впервые инфицированных туберкулезом, за последнее десятилетие увеличилось более чем в два раза. В этих условиях к моменту перехода ребенка во взрослое состояние одна треть из них уже заражена туберкулезной инфекцией. Являясь группой риска по заболеванию туберкулезом, все они нуждаются в лечебных мероприятиях.

Согласно официальным статистическим данным, проведение массовой туберкулинодиагностики в России позволяет выявлять до 80% случаев заболевания туберкулезом (в 1998 г. — 78%). Этот метод обеспечивает диагностику малых форм заболевания, требующих проведения коротких курсов химиотерапии, при которой наступает быстрое излечение без остаточных изменений. Так, при росте уровня общей заболеваемости детей в России продолжает уменьшаться число

случаев туберкулезного менингита (в 1996 г. — 38, в 1998 г. — 32), остается стабильным число больных костно-суставным (в 1998 г. — 98) и урологическим (133 больных) туберкулезом. Поэтому мы считаем, что туберкулинодиагностика в этих условиях должна быть сохранена как основной метод раннего выявления туберкулезной инфекции и отбора к специфической профилактике. Однако сохраняющиеся высокие показатели заболеваемости в группах риска по туберкулезу требуют пересмотра существующих принципов проведения профилактических мероприятий.

Первый опыт совершенствования работы противотуберкулезной службы по вопросам раннего выявления и обследования детей и подростков, состоящих на учете в противотуберкулезных диспансерах, в зависимости от степени риска заболевания на примере Самарской, Брянской областей и Республики Саха (Якутия) показал важность и значение работы участковых педиатров и пульмонологов по данным разделам.

Согласно методическим документам Минздрава России, основным методом активного выявления туберкулеза у детей является туберкулинодиагностика, она выполняется общей педиатрической сетью. Однако недостаточное знание основных симптомов болезни и большая общая нагрузка участкового педиатра, пульмонолога и рентгенолога часто приводят к ошибкам при установлении диагноза.

Все это обосновывает необходимость дифференцированного подхода медицинских работников к диагностике инфицирования туберкулезом и проведение профилактических мероприятий. Наиболее угрожаемой группой по заболеванию туберкулезом являются дети, инфицированные туберкулезом при наличии неспецифических факторов риска, по поводу которых они наблюдаются у специалистов — пульмонологов и участковых педиатров. Проведенные исследования показали, что все они должны регулярно (не менее двух раз в год) во время диспансерного осмотра специалистами обследоваться и на туберкулез. Остальным детям достаточно в плановом порядке проводить туберкулинодиагностику в условиях школы или дошкольного учреждения и лишь при выявлении инфицирования они направляются к фтизиатру для обследования в условиях противотуберкулезного диспансера.

В план обследования детей из группы риска входят осмотр фтизиатра, проведение туберкулинодиагностики и рентгенологическое обследование.

При предложенном нами дифференцированном подходе обследования детей и подростков задачами активного выявления туберкулеза методом туберкулинодиагностики в условиях страны являются:

1. В условиях эпидемического неблагополучия, при риске инфицирования более 1% показано ежегодное проведение реакции Манту с 2 ТЕ всему детскому населению. При стабилизации показателей заболеваемости населения в целом возможен переход на "выборочную" туберкулинодиагностику в группах

риска по заболеванию туберкулезом и в декретированных возрастах (в зависимости от календаря вакцинопрофилактики);

2. В подростковом возрасте туберкулинодиагностика должна проводиться в сочетании с другими методами выявления туберкулеза (лучевые и бактериологические), применяемыми среди взрослого населения. Учитывая характер течения туберкулеза у подростков, интервал между туберкулинодиагностикой и данными методами должен составлять не более 6 месяцев;

3. Туберкулинодиагностика с диагностической целью проводится всем детям и подросткам при наличии симптомов, подозрительных на туберкулез, и в группах риска при плановом осмотре специалистами;

4. Молекулярно-биологические и генетические методы (иммуноферментный анализ с определением специфических антител или антигенов, метод полимеразной цепной реакции) могут использоваться как дополнительные (факультативные) диагностические методы выявления и подтверждения диагноза туберкулеза у детей и подростков.

Наибольшие вопросы со стороны специалистов в данных условиях вызывает необходимость рентгенологического обследования в группах риска по заболеванию туберкулезом. Нами установлено, что, учитывая различный контингент, работа с ними должна проводиться строго дифференцированно с учетом наибольшего риска по заболеванию. Дети, впервые инфицированные, требуют более углубленного клинко-рентгенологического обследования на момент выявления процесса, в то время как дети из контакта и с посттуберкулезными изменениями нуждаются в динамическом наблюдении.

Предлагаем следующую схему обследования детей из группы риска по туберкулезу:

Дети, инфицированные туберкулезом, нуждаются в более углубленном клинко-рентгенологическом обследовании на этапе постановки на диспансерный учет. Выявляемость туберкулеза при первичном обследовании таких детей в 10 раз выше, чем при снятии их с учета. Проведенный ретроспективный анализ клинко-рентгенологического обследования детей, у которых выявлен локальный процесс при снятии с учета, показал, что имели место некачественно проведенные рентгенологические обследования при взятии их на учет по "виражу"; недостаточный объем рентгенологического обследования; пропуски патологических изменений, связанные с трудностями диагностики "малых" форм туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. При этом не учитываются косвенные признаки (двухконтурность тени средостения, региональный лимфангит, добавочная дуга), изменения внутригрудных лимфоузлов "немых" зон (пара-трахеальных, бифуркационных).

Следующей важной причиной развития заболевания является неконтролируемая и неэффективная химиопрофилактика, осуществляемая детям и подросткам, впервые инфицированным туберкулезом и из

групп риска по заболеванию, и проводимая, как правило, амбулаторно одним противотуберкулезным препаратом без учета факторов риска по заболеванию. Достоверным показателем высокого риска выявления локальных форм туберкулеза органов дыхания у детей и подростков, при снятии с учета в VI группе, является динамика чувствительности к туберкулину. Исходя из этого, мы считаем малоцелесообразным проведение рентгенологического обследования детям и подросткам, у которых к моменту снятия с учета в VI группе отмечается снижение чувствительности к туберкулину. В то же время сохранение чувствительности к туберкулину на одном уровне в течение всего периода наблюдения в VI группе или ее нарастание является достаточно веским основанием для контрольного рентгенологического обследования перед снятием с учета.

Наличие гиперергических реакций обосновывает необходимость тщательного клинко-рентгенологического обследования как при постановке на учет, так и при снятии, но не реже 1 раза в 12 месяцев. При нарастании чувствительности к туберкулину у данных детей после проведения курса химиопрофилактики необходимо повторное клинко-рентгенологическое обследование на туберкулез.

Дети из контактов с больным туберкулезом составляют вторую по численности группу из всех контингентов противотуберкулезного диспансера. У детей из контакта в 59 % инфицирование происходит до постановки на учет, в 23% — во время наблюдения и в 18% дети остаются неинфицированными. По нашим данным, все дети и подростки из контакта на момент выявления заболевания являются туберкулиноположительными. Для проведения рентгенологического исследования детям и подросткам из контакта также необходим дифференцированный подход: дети, не инфицированные туберкулезом, нуждаются в рентгенологическом обследовании при выявлении контакта (при постановке на учет), в дальнейшем наиболее информативным является туберкулинодиагностика и лишь в случае выявления инфицирования им показано более углубленное клинко-рентгенологическое дообследование. Контингенты с посттуберкулезными изменениями являются, с одной стороны, "группой риска" по рецидиву туберкулеза, а с другой — косвенным показателем эффективности раннего выявления первичных форм туберкулеза у детей и подростков. По результатам проведенного рентгенотомографического обследования, в 87,5% случаев выявляется ту-

беркулез внутригрудных лимфоузлов в фазе кальцинации, в 12,5% — первичный туберкулезный комплекс в фазе кальцинации. Среди форм первичного туберкулеза число "малых форм" составляет 81% случаев. Основной причиной поздней диагностики в группе детей, состоящих на учете по III-A группе, является трудность постановки диагноза на момент начала заболевания. Рентгенологическое обследование у детей с посттуберкулезными изменениями оказывается информативным только на первом этапе при постановке на учет. В дальнейшем, в течение всего срока наблюдения, каких-либо изменений в клинко-рентгенологическом статусе нет. При отсутствии случаев рецидива туберкулеза из контингентов III группы проведение контрольного рентгенологического исследования через 1 год после наблюдения ребенка в данной группе диспансерного учета нецелесообразно. Рекомендуется проведение рентгенологического исследования 1 раз в два года, в интервале между ними обследование проводить по показаниям.

В заключение следует отметить, что для стабилизации показателей заболеваемости туберкулезом в целом приоритетными в стратегии борьбы с туберкулезом в России должны быть вопросы защиты детско-подросткового населения от инфицирования и заболевания. Для этого необходимо сохранение основных принципов структуры противотуберкулезной фтизиатрической службы, существующей в Российской Федерации на период эпидемического неблагополучия по туберкулезу. Преемственность и совместная организационная работа общей педиатрической, пульмонологической и фтизиатрических структур по профилактике туберкулеза будут способствовать раннему выявлению заболевания и повышению эффективности наблюдения за контингентом диспансерного учета по туберкулезу. Внедрение дифференцированной схемы туберкулинодиагностики и рентгенологического обследования в зависимости от степени риска заболевания позволит значительно уменьшить число диагностических ошибок при активном выявлении туберкулеза и сократить объем рентгенологических обследований у детей из группы риска: III группы — на 75–85%, IV группы — на 18–20%, VI группы — на 25–30%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шилова М.В. Туберкулез в Российской Федерации в 1998 г.: Информ. письмо. М., 1999.

Поступила 16.05.2000.

Е.И.Шмелев, Г.М.Куклина

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Москва

AN IMPROVEMENT OF BRONCHIAL OBSTRUCTION THERAPY IN LUNG TUBERCULOSIS PATIENTS

E.I.Shmelev, G.M.Kuklina

Summary

An assessment of the efficacy of bronchodilating therapy, which had been committed at the Federal programme for COPD patients management, was performed in lung tuberculosis patients with accompanying bronchial obstruction. Distinct advantages of modern inhaled therapy to traditional one were found. This led to significant reduction in respiratory signs and improvement in bronchial passability parameters. The data obtained allow these principles to be recommended for widespread use.

Резюме

Проведена оценка эффективности принципов бронхорасширяющей терапии, изложенной в Федеральной программе для больных ХОБЛ, при их применении у больных туберкулезом легких, протекающим с явлениями бронхиальной обструкции. Установлены отчетливые преимущества принципов современной ингаляционной терапии перед традиционными, что вело к значительному уменьшению респираторной симптоматики и улучшению показателей бронхиальной проходимости. Полученные данные позволяют рекомендовать широкое применение этих принципов в практике.

Бронхообструктивный синдром (БОС) — универсальный патологический синдром, характерный для большинства заболеваний респираторной системы. Присоединение к туберкулезу легких БОС существенно утяжеляет течение заболевания [1,2,4,5]. БОС встречается при всех формах туберкулеза легких, частота его выявления зависит от длительности течения специфического процесса [3,6] и от выраженности остаточных изменений в легких [7].

Различают три формы сочетания БОС с туберкулезом легких: 1) паратуберкулезный (предшествующий туберкулезу легких вследствие хронического обструктивного бронхита); 2) метатуберкулезный (возникающий при длительно текущем активном туберкулезе); 3) посттуберкулезный (развивающийся после излечения туберкулеза на фоне остаточных посттуберкулезных изменений в легких) [8].

В настоящее время теоретическая и практическая пульмонология обогатились новыми сведениями о патогенезе БОС и методах базисной терапии этого состояния [8,9,10,11,12]. В 1999 г. опубликована "Федеральная программа по хронической обструктивной болезни легких" (ХОБЛ) [9], в которой представлены главные положения о принципах и методах базисной бронхолитической терапии бронхиальной

обструкции, что существенно повышает эффективность лечения больных ХОБЛ. Однако в практику фтизиатрической службы эти достижения еще не внедрены, поскольку не установлены разрешающие возможности стандартной базисной терапии БОС у больных туберкулезом легких.

Целью работы является изучение возможностей применения современных принципов лечения ХОБЛ для коррекции БОС у больных разными формами туберкулеза легких (ТБ).

Обследовано 72 больных туберкулезом легких, сочетающимся с БОС в возрасте от 21 до 87 лет (средний возраст $48,7 \pm 2,6$ года). Распределение больных по клиническим группам представлено в табл.1.

В исследование включены больные инфильтративным туберкулезом (ИТ), фиброзно-кавернозным туберкулезом (ФКТ) и посттуберкулезным пневмосклерозом (ПП) с клиническими и функциональными признаками бронхиальной обструкции разной степени тяжести в соответствии с принятой в России классификацией (Федеральная программа по ХОБЛ, М., 1999). В настоящей работе не проводилось деления по формам сосуществования БОС с туберкулезом легких. Больным ИТ и ФКТ проводилась терапия основного заболевания противотуберкулезными пре-

Таблица 1

Распределение исследованных больных по клиническим группам

Нозологические формы	Группы наблюдения (n=72)					
	Основные группы (n=32)			Группа сравнения (n=40)		
	Подгруппа А (ОФВ ₁ >70%)	Подгруппа В (ОФВ ₁ =69–50%)	Подгруппа С (ОФВ ₁ <50%)	Подгруппа А (ОФВ ₁ >70%)	Подгруппа В (ОФВ ₁ =69–50%)	Подгруппа С (ОФВ ₁ <50%)
ИТ (n=33)	4	6	5	5	7	6
ФКТ (n=22)		4	4		6	8
ПП (n=17)		4	5		4	4
Всего	4	14	14	5	17	18

Примечание: n — количество больных, ИТ — инфильтративный туберкулез, ФКТ — фиброзно-кавернозный туберкулез, ПП — посттуберкулезный пневмосклероз.

паратами по системе DOTS. Больные ПП противотуберкулезной терапии не получали. Наряду с этим больным основной группы проводилась бронхолитическая терапия в соответствии со стандартами, изложенными в Федеральной программе для хронической обструктивной болезни легких.

Больные с ОФВ₁ более 70% должных величин (подгруппа А) получали ипратропиум бромид (Атровент фирмы Берингер Ингельхайм) по 2 дозы (20 мкг — доза) 3 раза в день в течение 3 месяцев. Больные с ОФВ₁ от 50 до 69% (подгруппа В) получали фиксированную комбинацию холинолитика ипратропиума бромида (20 мкг в дозе) и β₂-агониста — фенотерола (50 мкг в дозе) в виде дозированного аэрозоля (Беродуал фирмы Берингер Ингельхайм) по 2 дозы 3 раза в день в течение 3 месяцев. Больные с ОФВ₁ меньше 50% (подгруппа С) получали *per os* кортикостероиды в дозе 15 мг (по преднизолону) в течение 1 недели с одновременным применением небулайзерного способа доставки Беродуала в дыхательные пути с последующим переходом на использование дозирующих индивидуальных ингаляторов, содержащих Беродуал с применением спейсеров. Больные группы сравне-

ния получали преимущественно метилксантины: при тяжелой и среднетяжелой обструкции внутривенно капельно с последующим переходом на пролонгированные формы, при легкой обструкции бронхолитики не назначались. Кроме того, больным этой группы назначались отхаркивающие средства.

Всем больным проводилось общепринятое клинико-рентгенологическое, инструментальное и лабораторное обследование с определением ФВД и пробой β₂-агонистами. Больные ежедневно заполняли дневники самонаблюдения, в которых регистрировалась оценка выраженности основных симптомов заболевания. Плановые осмотры врача проводились в начале исследования, каждые 2 недели в течение 1-го месяца, затем 1 раз в месяц в течение 3 месяцев.

Основные клинические симптомы (одышка, кашель, количество выделяемой мокроты, хрипы, ночное удушье) оценивались по 4-балльной шкале, с последующим подсчетом кумулятивного индекса, представляющего сумму баллов всех клинических симптомов. Отсутствие симптома оценивалось в 0 баллов. Минимальное проявление одышки, не ограничивающей активность — 1 балл, выраженное проявление

Таблица 2

Изменение выраженности клинических признаков бронхиальной обструкции у обследованных больных по показателям кумулятивного индекса (в баллах) у больных туберкулезом легких в результате трехмесячной терапии

Нозологические формы	Основная группа			Группа сравнения		
	До лечения (M ₁)	После лечения (M ₂)	Кратность (M ₁ : M ₂)	До лечения (M ₁)	После лечения (M ₂)	Кратность (M ₁ : M ₂)
ИТ — А	4,8±0,28	0,6±0,32*	8	4,9±0,31	2,0±0,32*	2,45
ИТ — В	8,4±0,4	1,6±0,3*	5,45	8,0±0,5	3±0,34*	2,67
ИТ — С	10,5±1,2	3,8±1,2*	2,76	9,5±1,3	5,6±1,2*	1,69
ФКТ — В	11±0,6	3±0,4*	3,67	10,6±0,6	6,8±0,5*	1,56
ФКТ — С	13±0,9	6±0,6*	2,17	12,7±0,8	9,1±0,8*	1,61
ПП — В	6,2±0,6	0,6±0,25*	10,3	6,1±0,71	4,7±0,2*	1,3
ПП — С	8±0,24	5,5±0,18*	1,45	6,4±0,32	5,6±0,21	1,14

Примечание. * — различия статистически достоверны (p<0,05) здесь и в табл.3.

Изменения выраженности отдельных респираторных симптомов у больных ИТ в результате трехмесячной терапии (в баллах)

Респи- раторные симптомы	Основная группа						Группа сравнения					
	А		В		С		А		В		С	
	До леч.	После леч.	До леч.	После леч.	До леч.	После леч.	До леч.	После леч.	До леч.	После леч.	До леч.	После леч.
Одышка	1,8±0,14	0,4±0,27*	2,8±0,2	0,6±0,2*	2,3±0,18	1,2±0,36*	1,9±0,1	1,2±0,23	2,4±0,27	1,1±0,3	2,6±0,21	1,8±0,26
Кашель	1,2±0,13	0,2±0,14*	2,4±0,2	0,6±0,2*	2,5±0,2	0,7±0,27*	1,4±0,12	0,6±0,1*	2,3±0,31	0,9±0,2*	2,4±0,28	1,1±0,27*
Хрипы	0,6±0,43	0*	1,8±0,2	0*	2,5±0,34	1±0,45*	0,5±0,2	0*	1,7±0,2	0,5±0,2*	2,5±0,23	1,5±0,3*
Выделение мокроты	1,2±0,2	0*	1,4±0,2	0,4±0,2*	1,7±0,18	0,3±0,18*	1,1±0,2	0,2±0,1*	1,6±0,28	0,5±0,2*	2,0±0,21	1,2±0,1*
Ночное удушье	0	0	0	0	1,5±0,54	0,6±0,2	0	0	0	0	0	0
Кумулятивный индекс	4,8±0,28	0,6±0,32*	8,4±0,4	1,6±0,3*	10,5±1,2	3,8±1,2*	4,9±0,31	2,0±0,32*	8,0±0,5	3,0±0,34*	9,5±1,3	5,6±1,2*

одышки, ограничивающее активность — 2 балла, резкое ограничение активности вследствие одышки — 3 балла. Наличие кашля только утром — 1 балл, эпизоды кашля в течение дня — 2 балла, постоянный кашель — 3 балла. Единичные хрипы, исчезающие при покашливании — 1 балл, единичные хрипы, постоянные — 2 балла, множественные, постоянные — 3 балла. Количество отделяемой мокроты как отдельные плевки — 1 балл, отделение мокроты до 50 мл в сутки — 2 балла, более 50 мл в сутки — 3 балла. Ночное удушье, реже 1 раза в неделю — оценивалось 1 баллом, ночное удушье 1 раз в неделю — 2 балла, ежедневные приступы ночного удушья — 3 балла.

Функциональное исследование (ЖЕЛ, ОФВ₁, МСВ₂₅₋₇₅, пробы с β₂-агонистами, исследование газов крови) проводилось перед началом терапии, через 2 недели от начала приема препаратов, 1 раз в месяц (внеплановые — при ухудшении состояния). Рентгеномографическое обследование проводилось перед началом обследования, через 2 месяца после начала лечения, в конце исследования. Результаты исследования подвергнуты статистической обработке.

Сводные данные по выраженности респираторной симптоматики, являющейся главным внешним проявлением бронхиальной обструкции, и ее изменения в процессе 3-месячной терапии, представлены в табл.2.

Из табл.2 следует, что у подавляющего большинства больных происходит снижение выраженности респираторной симптоматики. Однако наиболее значимое уменьшение респираторной симптоматики происходило в основной группе, что демонстрируется существенно большей кратностью уменьшения интенсивности респираторной симптоматики. При этом выявляется закономерность: при меньшей выраженности бронхиальной обструкции наблюдается более выраженная регрессия респираторной симптоматики. Изменения отдельных респираторных сим-

птомов в течение трехмесячного лечения наиболее выражены у больных ИТ, что представлено в табл.3.

Из представленных данных следует, что выраженность одышки уменьшается лишь в основной группе, т.е. при использовании ингаляционных форм холинолитиков и β₂-агонистов. Выраженность остальных респираторных симптомов уменьшалась в обеих группах, хотя большая регрессия симптомов отмечена в основной группе.

Анализ ежемесячного изменения симптомов показал наибольшую интенсивность уменьшения симптоматики в течение первого месяца проведения бронхолитической терапии, что отражено в табл.4.

Под влиянием современной ингаляционной бронхолитической терапии в течение первого месяца происходило наибольшее уменьшение выраженности респираторной симптоматики, причем в подгруппе В этот процесс был интенсивнее. Затем же лишь у больных подгруппы А продолжалось медленное уменьшение выраженности симптоматики, у остальных состояние стабилизировалось. Однако попытки отмены бронхолитической терапии в течение 3-месячного срока наблюдения приводили к обострению выраженности респираторных симптомов в течение первой недели после перерыва в лечении. Респираторные симптомы по-разному поддавались лечению при использовании бронхолитической терапии. Наиболее динамичными они оказались у больных ИТ в подгруппе В.

У всех больных довольно быстро и полностью купировались хрипы. Одышка тоже быстро компенсировалась, но оставалась стабильной на протяжении последующего срока наблюдения. Аналогично одышке изменялась выраженность кашля. Подобные тенденции наблюдаются при ФКТ и ПП: в течение первого месяца стабилизация выраженности респираторной симптоматики.

Ежемесячное изменение респираторной симптоматики у больных ИТ

Респираторные симптомы (в баллах)	Исход	1 мес.	2 мес.	3 мес.
с легкой бронхиальной обструкцией				
Одышка	1,8±0,14	0,6±0,21	0,6±0,21	0,4±0,27
Кашель	1,2±0,43	0,6±0,21	0,4±0,21	0,2±0,14
Хрипы	0,6±0,43	0,2±0,14	0	0
Выделение мокроты	1,2±0,29	0,2±0,14	0	0
Ночное удушье	0	0	0	0
Кумулятивный индекс	4,8±0,82	1,6±0,5	1±0,17	0,6±0,36
со среднетяжелой бронхиальной обструкцией				
Одышка	3,0±0,2	0,6±0,21	0,6±0,21	0,6±0,2
Кашель	2,4±0,2	0,8±0,13	0,6±0,2	0,6±0,2
Хрипы	1,8±0,29	0	0	0
Выделение мокроты	1,4±0,29	0,8±0,13	0,4±0,2	0,4±0,2
Ночное удушье	0	0	0	0
Кумулятивный индекс	9,0±0,49	2,2±0,2	1,6±0,36	1,6±0,36
с тяжелой бронхиальной обструкцией				
Одышка	2,3±0,18	1,2±0,36	1,2±0,36	1,2±0,36
Кашель	2,5±0,2	1±0,27	0,7±0,34	0,7±0,27
Хрипы	2,5±0,34	1,7±0,34	1±0,45	1±0,45
Выделение мокроты	1,7±0,18	0,7±0,18	0,3±0,18	0,3±0,18
Ночное удушье	1,5±0,54	1±0,34	0,6±0,27	0,6±0,27
Кумулятивный индекс	10,5±1,29	5,6±1,22	3,8±1,36	3,8±1,29

Результаты исследования ОФВ₁ в условиях бронхолитической терапии представлены в табл.5. У больных ИТ в подгруппе А и В (легкая и среднетяжелая обструкция) уменьшение выраженности бронхиальной обструкции по показателю ОФВ₁, принятому за стандарт при измерении выраженности бронхиальной обструкции, происходило как в основной, так и в группе сравнения. При этом, если в подгруппе А происходила нормализация показателя, то в подгруппе В отмечено лишь улучшение, без норма-

лизации. При этом в группе сравнения средний показатель не выходил за рамки среднетяжелой обструкции, а в основной группе ОФВ₁ становился более 70% должных величин.

При более тяжелой обструкции (подгруппа С) существенное уменьшение выраженности бронхиальной обструкции наблюдалось лишь в основной группе, т.е. при применении современной ингаляционной терапии.

У больных ФКТ улучшение бронхиальной проходимости происходило лишь в основной группе, что

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

Нозологические формы	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИТ — А	71,4±3,79	86,6±3,04*	74,4±4,69	89,6±4,042*
ИТ — В	58±3,85	76,6±3,04*	54±3,12	69,8±2,94 *
ИТ — С	36,3±3,8	45,6±3,04*	42,3±3,43	48,4±3,4
ФКТ — В	49±1,28	54±1,27*	51±1,7	55±1,1
ФКТ — С	17±0,67	24±1,34*	22±0,91	26±1,21
ПП — В	55,7±1,67	59,3±7,57	53±1,43	57±3,4
ПП — С	41,5±1,77	49,5±1,76	40,6±2,1	47,8±4,3

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

свидетельствует о несомненных преимуществах современной программы бронходилатирующей терапии. При ПП не отмечено влияния бронходилатирующего лечения на ОФВ₁.

Сроки улучшения показателей бронхиальной проходимости были аналогичными таковым при исследовании респираторной симптоматики: максимальные изменения происходили в течение первого месяца.

Выявленную рефрактерность к бронхорасширяющим препаратам у больных ПП можно объяснить, по-видимому, доминированием необратимого компонента БОС в результате посттуберкулезных изменений респираторной системы. При ФКТ бронходилатация развивается только под влиянием β_2 -агонистов и холинолитиков, что подчеркивает обратимость БОС, хотя и частичную.

Переносимость бронходилатирующих препаратов была хорошей. При приеме Беродуала лишь у 2 пациентов отмечался тремор и головокружение. Оба пациента были старше 60 лет, наблюдались в группе ПП (подгруппа В). В обоих случаях Беродуал был успешно заменен сочетанным применением ипратропиума бромид и сальметерола.

Сроки абациллирования, динамики рентгенологических изменений и закрытия полостей у больных в основной и контрольной группах существенно не различались за данный период наблюдения.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует возможности компенсации бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких с помощью принципов современной ингаляционной терапии с использованием β_2 -агонистов и холинолитиков. Полученные нами данные подчеркивают необходимость длительной поддерживающей бронхолитической терапии, что стабилизирует достигнутое в течение первого месяца улучшение бронхиальной проходимости. Применение современной программы существенно смягчает респираторную симптоматику и улучшает показатели ФВД, что, несомненно, должно положительно отразиться на течении основного процесса.

Выводы

1. Современная терапия БОС с применением ингаляционных форм холинолитиков и β_2 -агонистов у больных туберкулезом легких высокоэффективна.
2. Систематическая современная терапия БОС у больных туберкулезом легких ведет к значитель-

ному уменьшению суммы респираторных симптомов: у больных ИТ в 8 раз, у больных ФКТ более чем в 3 раза, у больных ПП в 10 раз, что существенно превышает эффективность традиционной терапии.

3. Одышка — единственный клинический симптом БОС у больных туберкулезом, достоверно уменьшающийся лишь при применении современной ингаляционной бронхолитической терапии; традиционная терапия не ведет к уменьшению выраженности одышки.
4. Выраженность БОС по показателям ОФВ₁ под влиянием современной ингаляционной бронхолитической терапии уменьшается при ИТ и ФКТ, но сохраняется при ПП.
5. У больных ФКТ традиционная бронхолитическая терапия существенно не влияет на изменения ОФВ₁.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вильдерман А.М. Хронические неспецифические заболевания легких и туб. Кишинев, 1988.
2. Минстер В.А. Впервые выявленный деструктивный туберкулез легких с бронхиальной обструкцией. Пробл. туб. 1985; 7: 7–10.
3. Ковганко А.А. Эффективность санаторно-курортного лечения больных туберкулезом с бронхообструктивным синдромом: Автореф. дис ... д-ра. мед. наук. М; 1990.
4. Омаров Т.О. Диагностика и лечение туберкулеза легких, осложненного бронхообструктивным синдромом. дис ... д-ра. мед. наук. М; 1991. 21–34.
5. Шальмин А.С. Диагностика и лечение бронхообструктивного синдрома у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких. Пульмонология. 1991; 12: 22–23.
6. Худзик Л.Б., Лупалова Н.Р., Морозова Т.И. Туберкулез и хронические бронхиты. Пробл. туб. 1994; 2: 24–26.
7. Нефедов В.Б., Шергина Е.А. Клинико-физиологические проявления и патофизиологические механизмы дыхательной недостаточности при туберкулезе и неспецифических заболеваниях легких. Там же. 1996; 4: 12–13.
8. Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред А.Г.Чучалина М.; 1998.
9. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа М.; 1999.
10. Siafakas N.M. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur. Respir. J. 1995; 8: 1398–1420.
11. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152, (5, suppl.): S78–S121.
12. Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Dethesda: WHO; 2000.

Поступила 09.02.01.

Е.Е.Калинина, Н.А.Жук, А.А.Приймак

РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ХНЗЛ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ НА БАЗЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ДИСПАНСЕРА

17 ПТД ММА им. И.М.Сеченова, Москв

OUTPATIENT REHABILITATION OF CHRONIC NONSPECIFIC PULMONARY DISEASES PATIENTS IN A ANTI-TUBERCULOSIS CENTER

E.E.Kalinina, N.A.Zhuk, A.A.Priymak

Summary

Opportunities to give help for chronic nonspecific pulmonary diseases (CNPД) patients and to organize a rehabilitation center were found in a pulmonology department of the anti-tuberculosis center № 17. Medical and technical measures were defined to give an effective care for bronchial asthma, chronic obstructive and non-obstructive bronchitis, acute pneumonia and pleurisy patients both specific and nonspecific etiology and in combined pathologies.

Measures of nonspecific intervention to lung tuberculosis process against the antibacterial therapy background were developed.

A patients' admission to the anti-tuberculosis center № 17 from general medical practice organizations was arranged, so that there are no available medical institutions for treatment and rehabilitation of these patients.

Principal organizing aspects of the patients' treatment and rehabilitation were determined in order to maintain the sanitation regimen.

The minimal diagnostic set, which is necessary for the treatment, was outlined. The optimal numbers of treatment and rehabilitation procedures were established for different nosologies.

The influence of the complex approach on delayed results of the CNPD patients' treatment (over 3–6–12 months) was assessed.

The treatment and rehabilitation programme with the complex of physical methods was introduced involving exercise training, laser therapy, nebulized therapy, aeroionotherapy, massage, breathing training with a positive pressure at the end of the inspiration.

Резюме

В пульмонологическом отделении на базе ПТД № 17 определена возможность оказания помощи больным ХНЗЛ на базе противотуберкулезного диспансера и создание реабилитационного центра. Индивидуализированы медико-технические мероприятия для оказания эффективной помощи больным БА, ХНБ, ХОБ, ОП, плевритами как специфической, так и неспецифической этиологии и при сочетанной патологии.

Разработаны мероприятия неспецифического воздействия на фоне антибактериальной терапии на туберкулезный процесс в легких.

Налажен поток пациентов из практических учреждений общелечебной сети в ПТД, так как нет доступных учреждений, где занимаются лечением и реабилитацией таких больных.

Определены основные моменты в организации лечения и реабилитации больных с целью соблюдения санэпидрежима.

Разработан диагностический минимум, необходимый для проведения лечебных мероприятий и оптимальное количество процедур лечебного реабилитационного комплекса для различных нозологий.

Оценено влияние комплексного подхода на отдаленные результаты лечения (через 3–6–12 месяцев) больных ХНЗЛ.

Внедрена в практику программа лечебно-реабилитационных мероприятий, с применением комплекса физических методов лечения, включающих ЛФК, лазеротерапию, небулайзерную терапию, аэроионотерапию, дыхательные тренажеры с ПДКВ, массаж.

Уровень распространения туберкулеза в России в последние годы может быть охарактеризован как угроза начинающейся эпидемии. Все основные эпидемиологические показатели по туберкулезу увеличиваются. Показатель заболеваемости достиг в 1999 г. 85 случаев, а смертности — 19 случаев на 100 тыс. населения [12,13]. Такой рост заболеваемости прежде всего связан с большим резервуаром туберкулезной инфекции, который поддерживает высокий уровень инфицированности. Риск эндогенной реактивации повышается при наличии сопутствующих хронических заболеваний (хронические неспецифические заболевания легких — ХНЗЛ, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гепатит, алкоголизм и наркомания, психические заболевания). Согласно статистическим данным, 60-65% больных туберкулезом страдают ХНЗЛ [12,13]. Ведущее место принадлежит хроническому обструктивному бронхиту (ХОБ), который встречается при всех формах туберкулеза легких: очаговом (52,7%), инфильтративном (56,6%), диссеминированном (88,2%), фиброзно-кавернозном (76,9%) и др. [2]. Притом сочетанное заболевание представляет собой не механическую сумму двух нозологий, а является качественно новым состоянием организма, к которому необходим системный подход, предполагающий принцип синтеза и интеграции накопленных в этой области знаний [1,7]. Неспецифические поражения легких оказывают отрицательное влияние на клиническое течение и эффективность терапии основного заболевания, которое протекает с более выраженной симптоматикой, с большей частотой осложнений, образованием полостей распада, массивным бактериовыделением, волнообразным течением и формированием побочных реакций на противотуберкулезные препараты [6,14–16]. Многие авторы указывают на посттуберкулезные изменения в легких как на одну из причин развития ХНЗЛ. Можно говорить о наличии у значительной части больных связи между существованием рубцовых посттуберкулезных изменений в бронхах и в последующем — развитием неспецифических проявлений: ателектазов, дислектазов, воспалительных инфильтраций, бронхоэктазий [5,10]. При этом чем значительнее остаточные посттуберкулезные изменения в легких, тем выше частота развития ХОБ [3]. Таким образом, данная сочетанная патология органов дыхания характеризуется прогрессирующим клиническим течением с ранним развитием выраженных нарушений функции дыхания и кровообращения. При несвоевременно начатом лечении большинство таких больных становится инвалидами с крайне низкими возможностями медико-социальной реабилитации. Диагностика и лечение таких больных достаточно сложны. Значительная частота выявляемых посттуберкулезных рубцовых изменений в бронхах у больных ХНЗЛ свидетельствует о нераспознанном в прошлом туберкулезе [10].

При первичном обследовании больных, направленных в центр по поводу ХНЗЛ, остаточные изменения после перенесенного или спонтанно излеченного туберкулеза легких обнаружены у 727 человек, что составило 39,2% от пролеченных больных:

- у 217 больных с бронхиальной астмой (БА) (11,7%)
- у 219 больных с хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ) (11,8%)
- у 278 больных ХОБ (15%)
- у 13 больных с плевропневмонией (0,7%)

Так, недооценка оставшихся респираторных нарушений и упущения в организации реабилитации больных, перенесших туберкулез и другие острые заболевания бронхолегочной системы, явились причиной заболевания ХНЗЛ у 727 больных.

Больные ХНЗЛ составляют группу риска по туберкулезу. В связи с этим в диспансерных контингентах противотуберкулезных учреждений ещё в 70-е годы введена специальная группа учета, к которой осуществляется направленное внимание. В общем диспансерном контингенте больные ХНЗЛ составляют 25%, а в стационарах противотуберкулезных учреждений — 48% [8]. Это тяжелые больные с абсцедирующими пневмониями, плевритами, нагноениями, эмфиземой, ХОБ и др. Лечение и реабилитация таких больных на базе противотуберкулезных учреждений открывает ряд возможностей [8,9,16].

Определенные перспективы в оказании эффективной помощи больным с сочетанной патологией открывает комплекс немедикаментозных мероприятий профилактической, лечебной и реабилитационной направленности в совокупности со стандартизированной медикаментозной терапией, что подтверждается рядом работ, появившихся в печати в последнее время.

В пульмонологическом отделении при ПТД № 17 с целью решения данных задач определена возможность оказания помощи больным ХНЗЛ на базе противотуберкулезного диспансера и созданного реабилитационного центра. Индивидуализированы медико-технические мероприятия для оказания эффективной помощи больным БА, ХНБ, ХОБ, острой пневмонией (ОП), плевритами как специфической, так и неспецифической этиологии и при сочетанной патологии.

Разработаны мероприятия неспецифического воздействия на фоне антибактериальной терапии на туберкулезный процесс в легких.

Налажен поток пациентов из практических учреждений общелечебной сети в ПТД, так как нет доступных учреждений, где занимаются лечением и реабилитацией таких больных.

Определены основные моменты в организации лечения и реабилитации больных с целью соблюдения санэпидрежима.

Разработан диагностический минимум, необходимый для проведения лечебных мероприятий.

Разработано оптимальное количество процедур лечебного реабилитационного комплекса для различных нозологий.

Дитек®

Комбинированное профилактическое и противовоспалительное средство



Дитек®

Содержит в одной дозированной ингаляции полную терапевтическую дозу противовоспалительного препарата динатрия хромогликата (1,00 мг) и сниженную дозу бронхолитического препарата фенотерола гидробромида (50 мкг)

Рациональное сочетание компонентов обеспечивает Дитеку расширенный терапевтический профиль, включающий:

- **Противовоспалительное действие**, являющееся основой плановой терапии бронхиальной астмы по мировым и российским рекомендациям 1992-1996 гг.
- **Профилактический эффект**, превосходящий действие каждого из компонентов в отдельности
- **Дополнительный бронхолитический эффект**, позволяющий купировать нетяжелый приступ без использования дополнительных аэрозолей
- **Высокую безопасность** длительной терапии, за счет минимального содержания бета-симпатомиметика
- **Удобство и экономичность** лечения, по сравнению с использованием двух отдельных аэрозолей

Состав: 1 доза аэрозоля содержит: фенотерола гидробромида — 0,05 мг, динатрия хромогликата — 1,00 мг

Показания: Для лечения и профилактики удушья при бронхиальной астме и других заболеваниях, сопровождающихся обратимым сужением дыхательных путей.

Противопоказания: Идиопатический субаортальный стеноз, тахикардия; повышенная чувствительность к фенотерола гидробромиду, динатрия хромогликату или неактивным составляющим препарата. Дитек не следует использовать у больных с анамнестическими указаниями на гиперчувствительность к лецитину сои или таким пищевым продуктам, как соевые бобы и земляной орех.

Форма выпуска: Дитек дозированный аэрозоль по 10 мл с мунштуком (200 доз аэрозоля).

Дополнительное указание: Пожалуйста, прочтите подробную информацию на листке-вкладыше к препарату.

Представительство "Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ"
117049, Москва, ул. Донская 29/9, стр 1
Тел. (095) 788 61 40, факс (095) 788 61 41

 **Boehringer
Ingelheim**

Форадил[®] формотерол[®]

УВЕРЕННАЯ ПОБЕДА НАД БРОНХОСПАЗМОМ!

Исследования показали: эффект Форадил[®] проявляется через 1-3 минуты после применения, длится 12 часов.

ФОРАДИЛ[®] (FORADIL[®])

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Селективный бета2-адреномиметик.

Состав и форма выпуска

Формотерола фумарат.

Порошок для ингаляций в капсулах. 1 капсула - 12 мкг.

Показания

Профилактика и лечение бронхоспазма у больных с обратимым обструктивным заболеванием дыхательных путей, таким как бронхиальная астма. Профилактика бронхоспазма, вызванного вдыхаемыми аллергенами, холодным воздухом или физической нагрузкой.

Профилактика и лечение нарушений бронхиальной проходимости у больных с обратимыми или необратимыми хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ), в том числе хроническим бронхитом и эмфиземой.

Дозирование

Для взрослых доза препарата для регулярной поддерживающей терапии составляет 12-24 мкг (содержимое 1-2 капсул) 2 раза в день. При бронхиальной астме в случае необходимости дополнительно можно применить 12-24 мкг в день, но не чаще, чем два дня в неделю. С целью профилактики бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой или аллергенами, за 15 минут до предполагаемого контакта с аллергеном или до нагрузки следует ингалировать 12 мкг препарата. Детям в возрасте 5 лет и старше для регулярной поддерживающей терапии бронхиальной астмы назначают по 12 мкг два раза в день. В случае необходимости дополнительно можно применить 12-24 мкг в день, но не чаще, чем два дня в неделю. Для профилактики бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой или воздействием аллергена, следует ингалировать 12 мкг препарата за 15 минут до ожидаемого бронхоспазма.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или лактозе.

Предостережения

После начала терапии Форадил[®] больным бронхиальной астмой следует продолжать противовоспалительную терапию, в частности, глюкокортикоидами, без изменения режима дозирования. Необходимо соблюдать осторожность у больных ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма и проводимости, особенно при атриовентрикулярной блокаде III степени, тяжелой сердечной недостаточностью, идиопатическим подклапанным аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тиреотоксикозом, при наличии или подозрении на удлинение интервала QT. У больных сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии. Избегать применения в периоды беременности и кормления грудью.

Взаимодействия

Хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазины, антигистаминные препараты, трициклические антидепрессанты, ингибиторы MAO, симпатомиметики, производные ксантина, стероиды, диуретики, препараты дигиталиса, бета-адреноблокаторы.

Побочные действия

Иногда: тремор, сердцебиение, головная боль. Редко: судороги в мышцах, миалгии, тахикардия, возбуждение, головокружение, нервозность, бессонница, усиление бронхоспазма, раздражение ротоглотки. В отдельных случаях: реакции гиперчувствительности, в том числе тяжелая артериальная гипотензия, ангионевротический отек.

Упаковка

30 капсул в упаковке в комплекте с Аэролайзером[®].

МГНОВЕННЫЙ эффект при ДЛИТЕЛЬНОМ действии



 NOVARTIS

Полную информацию о препарате можно получить в Новartis Фарма Сервисес Инк. по адресу: 103104 Москва, Большой Палашевский пер., д. 15; телефон 969-21-75.

Новости от компании Глаксо Вэллком

Британская фармацевтическая компания Глаксо Вэллком свидетельствует Вам свое почтение и сообщает:

9 января 2001 года стал первым днем существования новой компании **ГлаксоСмитКляйн (GlaxoSmithKline)**. Компания ГлаксоСмитКляйн была образована в результате слияния британских компаний Глаксо Вэллком и СмитКляйн Бичем, которое объединило две ведущие компании фармацевтической индустрии, каждая из которых имеет выдающиеся достижения в области здравоохранения и является пионером во многих областях науки и медицины.

Новая компания имеет штаб-квартиру в Великобритании и операционное отделение в США; она является лидером фармацевтической отрасли с долей мирового фармацевтического рынка 6,9%.

ГлаксоСмитКляйн занимает лидирующее положение по четырем терапевтическим направлениям: противоинфекционные препараты, препараты для лечения заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Кроме того, компания является лидером в разработке вакцин.

ГлаксоСмитКляйн входит в тройку ведущих мировых компаний по производству безрецептурных препаратов и предметов ухода за полостью рта, причем объем продаж десяти брендов средств гигиены полости рта и нутрицевтиков составляет 100 млн долларов. ГлаксоСмитКляйн поставляет продукцию под местными брендами в 130 стран мира.

ГлаксоСмитКляйн имеет один из самых больших в мире объем продаж и рыночных операций в отрасли, численность персонала отделов продаж и маркетинга по всему миру составляет 43 000 человек. А всего в компании в разных странах мира работает 100 000 сотрудников.

В 1999 г. объем продаж ГлаксоСмитКляйн по результатам *pro forma* составил 16,2 млрд. ф.ст. (26,3 млрд. долларов), а прибыль до выплаты налогов достигла 4,7 млрд. ф.ст. (7,6 млрд. долларов). Продажи фармацевтической продукции составили 13,7 млрд. ф.ст. (22,2 млрд. долларов) или 84% всего объема продаж.

На основании продаж *pro forma* за 1999 г. ГлаксоСмитКляйн имеет пять наименований продукции с объемом продаж более 1 млрд. долларов и 15 наименова-

ний с объемом продаж более 500 млн. долларов. Входящая группа представляет 60% всех продаж фармацевтической продукции ГСК. Общая сумма вложений в научные разработки за год по оценке *pro forma* составила 2,3 млрд. ф.ст. (3,7 млрд. долларов).

ГлаксоСмитКляйн готова найти решения острых проблем XXI века. Обладая достаточной мощностью для финансирования и ускорения процессов разработки медицинских препаратов, компания ведет научные исследования с применением современных методов генетики, геномной инженерии и других технологий поиска новых лекарств.

Нас объединяет простая цель – поставить мощь науки на службу людям во всем мире, помочь им сделать больше, чувствовать себя лучше и жить долго.

Если у Вас возникнут какие-либо вопросы относительно компании ГлаксоСмитКляйн, просим посетить наш Web-сайт в Интернете – <http://www.gsk.com>.

В результате объединения Глаксо Вэллком и СмитКляйн Бичем расширился ассортимент препаратов, которые новая компания ГлаксоСмитКляйн может предложить вниманию пульмонологов России в 2001 году.

Средства для лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

1. Ингаляционные глюкокортикостероиды

Бекламетазона дипропионат	Бекотид 50 мкг х 200 доз
	Бекодиск 200 мкг х 120 доз
	Беклофорте 250 мкг х 200 доз (во второй половине 2001 года)
Будесонид	Будесонид форте 200 мкг х 200 доз
Флютиказона пропионат	Фликсотид 50 мкг х 60 доз
	Фликсотид 125 мкг х 60 доз (не содержит фреоны)
	Фликсотид 250 мкг х 60 доз (не содержит фреоны)
	Фликсотид Ротадиск 100 мкг х 60 доз

2. Ингаляционные кромоны

Кромогликат динатрия	Кропоз 5 мкг х 150 доз
----------------------	------------------------

3. Агонисты β_2 -адренорецепторов короткого действия

Сальбутамола сульфат	Сальбутамол 100 мкг х 200 доз
	Вентолин 100 мкг х 200 доз (не содержит фреоны)
	Вентолин Небулы 2.5 мкг/2.5 мл № 20

Орципреналин	Астмопент 0.75 мкг х 400 доз
--------------	------------------------------

4. Агонисты β_2 -адренорецепторов длительного действия

Сальметерола ксинафоат	Серевент 25 мкг х 60 доз
------------------------	--------------------------

5. Комбинация агониста β_2 -адренорецепторов длительного действия и ингаляционного глюкокортикостероида

Сальметерола ксинафоат/флютиказона пропионат	Серетид Мультидиск 50/100 мкг х 60 доз
	Серетид Мультидиск 50/250 мкг х 60 доз

6. Спейсеры (для Вентолина, Серевента, Бекотида, Фликсотиды)

Бэбихалер – для детей до 3 лет
Волюматик – для взрослых и детей старше 3 лет

Антибактериальные средства

Аугментин (потенцированный клавуланатом амоксициллин)

Сироп 156 мг/5 мл – порошок для приготовления сиропа с фруктовым ароматом
Таблетки по 475 мг и 625 мг – №20 в упаковке
Порошок для инъекций во флаконах по 600 мг и 1.2 г

Зиннат (цефуроксим аксетил)

Суспензия 125 мг/5 мл – 50 мл во флаконе
Таблетки по 125 мг и 250 мг – №10 в упаковке

Зинацеф (цефуроксим)

Порошок для инъекций во флаконах по 250 мг, 750 мг и 1,5 г

Фортум (цефтазидим)

Порошок для инъекций во флаконах по 500 мг, 1 г и 2 г

Фактив (гемифлоксацин) – фторхинолон нового поколения с выраженной антипневмококковой активностью (в конце 2001 года!)

Противотуберкулезные средства

Зукокс (рифампицин/изониазид и пиразинамид)

1. Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 450 мг рифампицина и 300 мг изониазида
2. Таблетки, содержащие 750 мг пиразинамида
В одной упаковке – 15 наборов, содержащих по 1 покрытой оболочкой таблетке рифампицина/изониазида и по 2 таблетки пиразинамида

Зукокс Е (рифампицин/изониазид, пиразинамид и этамбутол)

1. Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 450 мг рифампицина и 300 мг изониазида
2. Таблетки, содержащие 750 мг пиразинамида
3. Таблетки, содержащие 800 мг этамбута гидрохлорида
В одной упаковке – 15 наборов, содержащих по 1 покрытой оболочкой таблетке рифампицина/изониазида, по 2 таблетки пиразинамида и по 1 таблетке этамбута

Зукокс плюс (рифампицин/изониазид)

Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 450 мг рифампицина и 300 мг изониазида, №100 в одной упаковке

Средства для лечения аллергических ринитов

Фликсоназе (флютиказона пропионат)

Водный спрей для интраназального введения 50 мкг х 120 доз

Семпрекс (акривастин)

Капсулы, содержащие 8 мг акривастина – №12 в упаковке

Средства против табакокурения

Зибан (амфебутамон) – селективный ингибитор обратного захвата катехоламинов, снижающий зависимость от никотина (в конце 2001 года!)

АСТМА?



Контроль,
дающий
свободу!



- Препарат нового тысячелетия в терапии бронхиальной астмы
- Комплементарность действия компонентов обеспечивает контроль симптомов, воспаления и обострения в одном ингаляторе
- Удобство и простота приема
- Повышение приверженности терапии бронхиальной астмы
- Уникальная система доставки
- **Полный контроль бронхиальной астмы**

СеретидTM МультидискTM

Сальметерол/флутиказона пропионат

Формы выпуска: Порошковый ингалятор «Мультидиск» в дозировках: 50 мкг сальметерола (в виде сальметерола ксинафата) и 100, 250 или 500 мкг флутиказона пропионата в одной дозе; 60 доз. **Показания:** Базисная терапия заболеваний, сопровождающихся обратимой обструкцией дыхательных путей (включая бронхиальную астму у детей и взрослых), когда целесообразно назначение комбинированной терапии: бронходилататор и препарат из группы ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС): пациентам, получающим поддерживающую терапию агонистами β_2 -адренорецепторов длительного действия и ингаляционными ГКС, пациентам, у которых на фоне терапии ингаляционными ГКС сохраняются симптомы заболевания, пациентам, регулярно использующим бронходилататоры, которым показана терапия ингаляционными ГКС. **Дозировки и способ применения:** Начальную дозу Серетид Мультидиска определяют на основании дозы флутиказона пропионата, которая рекомендуется для лечения заболевания данной степени тяжести. Затем начальную дозу препарата следует постепенно снижать до минимальной эффективной дозы. **Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше:** 1 ингаляция (50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки, или 1 ингаляция (50 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки, или 1 ингаляция (50 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки. **Дети в возрасте 4 лет и старше:** 1 ингаляция (50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пропионата) 2 раза в сутки. **Данных о применении Серетид Мультидиска у детей младше 4 лет нет.** **Противопоказания:** Гиперчувствительность. **Предупреждения:** Серетид Мультидиск предназначен для длительного лечения заболевания, а не для купирования приступов. Резко прекращать лечение Серетидом Мультидиском не рекомендуется. Следует соблюдать осторожность при лечении ингаляционными ГКС пациентов с активной или неактивной формами туберкулеза легких. Серетид Мультидиск необходимо применять с осторожностью у пациентов с тиреотоксикозом. Возможные системные эффекты включают снижение функции коры надпочечников, остеопороз, задержку роста у детей, катаракту, глаукому. Рекомендуется регулярно следить за динамикой роста детей, получающих ингаляционные ГКС в течение длительного времени. **Применение при беременности и лактации:** Серетид Мультидиск можно назначать только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает любой возможный риск для плода или ребенка. **Побочные эффекты:** Поскольку Серетид Мультидиск содержит сальметерол и флутиказона пропионат, его побочные эффекты характерны для каждого из этих препаратов. Одновременное их применение не вызывает дополнительных побочных эффектов. Редко возникают тремор, сердцебиение, головная боль, охриплость голоса и кандидоз полости рта и глотки, парадоксальный бронхоспазм.

АПТЕЧКА
пульмонолога,
аллерголога,
фтизиатра,
терапевта, ЛОР

Бекотид, Будесонид,
Фликсотид, Кропоз,
Вентолин (сальбутамол),
Серевент, Серетид

Зиннат, Зинацеф,
Фортум, Септрин

Зукокс, Зукокс Е, Зукокс плюс

Семпрекс,
Кутивейт, Дермовейт

Фликсоназа

Калпол, Себидин, Зовиракс

GlaxoWellcome

117418, Москва, Новочеремушкинская ул., 61
тел. (095) 258-6722, факс (095) 258-6723

эреспал®

фенспирид

**Новое эффективное
противовоспалительное средство
для лечения заболеваний респираторного тракта**

- ✓ **Патогенетическое воздействие на ключевые звенья воспалительного процесса независимо от этиологии**
- ✓ **Уменьшение отека слизистой оболочки и гиперсекреции мокроты**
- ✓ **Противодействие бронхоконстрикции**
- ✓ **Улучшение отхождения мокроты**
- ✓ **Воздействие на кашель**
- ✓ **Улучшение мукоцилиарного клиренса**



2-3 таблетки в день

Форма выпуска и состав. В упаковке 30 таблеток, покрытых оболочкой. Таблетка содержит 80 мг гидрохлорида фенспирида. Сироп, содержащий 2 мг/мл фенспирида, во флаконе 150 мл сиропа. **Фармакокинетика.** Максимальная концентрация в плазме достигается через 6 ч после приема таблетки и в среднем через $2,3 \pm 2,5$ часа после приема сиропа; через 12 ч в плазме определяется 1/2 максимальной концентрации препарата; через 24 ч после применения также возможно количественное определение фенспирида в плазме. Выводится преимущественно с мочой. **Фармакодинамические свойства.** Эреспал противодействует бронхоконстрикции и оказывает противовоспалительное действие, что обусловлено различными свойствами препарата: антагонистической деятельностью на уровне H_1 -гистаминовых рецепторов и спазмолитическим папавериноподобным эффектом, уменьшением синтеза различных провоспалительных факторов (цитокинов (TNF α), производных арахидоновой кислоты и свободных радикалов), многие из которых обладают бронхосуживающей активностью. **Показания.** Лечение функциональных симптомов (кашель и мокрота), сопровождающих респираторные заболевания. Лечение Эреспалом не должно быть причиной задержки назначения антибиотиков. **Беременность и лактация.** По причине отсутствия данных о возможном тератогенном действии и проникновении фенспирида в молоко применение его не рекомендуется во время беременности и кормления грудью. **Побочные эффекты.** Возможны желудочно-кишечные расстройства, тошнота, боль в эпигастрии, сонливость. В редких случаях возникает умеренная тахикардия, которая исчезает при уменьшении дозировки. **Способ применения и дозы.** **Взрослые:** 1 таблетка 2 или 3 раза в день в зависимости от остроты заболевания. **Дети:** 4 мг/кг/сут — сироп, весом до 10 кг: 2–4 чайных ложки в день во время еды (можно добавить в бутылочку с питанием); больше 10 кг: 2–4 столовых ложки в день перед едой. **Срок хранения:** сироп — 3 года, таблетки — 2 года. **Передозировка.** Признаки: сонливость или беспокойство, тошнота, рвота, синусовая тахикардия. **Лечение:** промывание желудка. Необходим контроль ЭКГ.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА СЕРВЬЕ



Адрес: МОСКВА, 113054, Павелецкая пл., д.2, стр. 3.
Тел.: (095) 937-07-00 Факс: (095) 937-07-01



ДЕЙСТВУЯ НА БЛАГО

АНТИБИОТИКИ

МЕДОЦЕФ

Цефоперазон (III поколение)



ПОКАЗАНИЯ:

- бактериальные инфекции дыхательной системы
- перитонит, сепсис, менингит
- инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза и мочевой системы
- для профилактики послеоперационных осложнений

МОКСИКЛАВ

Амоксициллин+клавулановая кислота

ПОКАЗАНИЯ:

- Инфекции верхних дыхательных путей
- Инфекции нижних дыхательных путей
- Инфекции кожи и мягких тканей
- Мочеполовые инфекции
- Другие инфекции
- инфекционные заболевания кожи и слизистых, вызванные вирусом Herpes simplex, включая генитальный герпес
- подавление рецидивов Herpes simplex у больных с нормальным и сниженным иммунитетом
- Herpes zoster, Varicella zoster
- Герпетический энцефалит

МЕДОФЛЮКОН

Флуконазол



ПОКАЗАНИЯ:

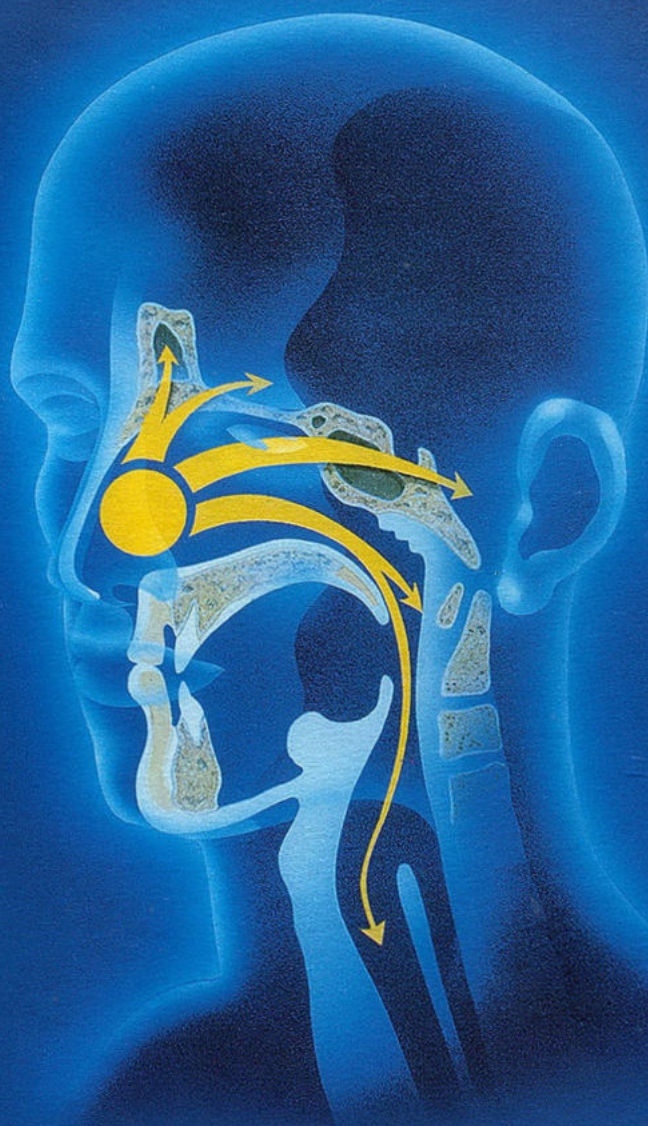
- вагинальный кандидоз
- хронический атрофический оральный кандидоз
- кандидемия, диссеминированный кандидоз (инфекции брюшины, эндокарда, дыхательных и мочевых путей)
- кандидоз слизистых оболочек (полости рта, глотки и пищевода), орофарингеальный кандидоз, включая больных с нарушенной иммунной функцией
- криптококковый менингит, криптококковые инфекции другой локализации (легкие, кожа)
- микозы кожи (стоп, тела, паховой области)
- профилактика грибковых инфекций у онкологических больных

МЕДОСХЕМИЕ

Склад ЗАО «Медокемия» — М, 117071,
Москва, Малый Калужский пер., 15, стр. 3
Тел./Факс: (095) 954-40-71.
Тел-информ: (095) 955-90-80.
E-mail: medochem@cityline.ru

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- ОТИТ
- ринит
- синусит
- ларингит и трахеит
- фарингит,
ринофарингит
- ТОНЗИЛЛИТ
- бронхит
- вазомоторный ринит
- предоперационная
подготовка
- послеоперационный
период



**SOLVAY
PHARMA**

121099, Москва, Новинский бульвар, 3 стр. 1
тел.: (095) 795-0956; факс: (095) 795-0959
<http://www.solvay-pharma.ru>
E-mail: moscow.office@solvay-pharma.ru

Халиксол®

Амброксол

ЭФФЕКТИВНО ОЧИЩАЕТ ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ,
ВЫВОДИТ ИЗ БРОНХОВ И ЛЕГКИХ МОКРОТУ!
ПОМОЖЕТ ВАМ ХОРОШО ОТКАШЛЯТЬСЯ!



Генеральное представительство «ЭГИС» АО в России
123376 Москва, ул. Красная Пресня, 1-7, тел.: (095) 363-3966,
факс (095) 956-2229; <http://www.egis.ru>, E-mail: moscow@egis.ru

Региональные представительства:

Санкт-Петербург: (812) 444-1391, Ростов-на-Дону: (8632) 64-6850, Новосибирск: (3832) 16-6533



ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРЕПАРАТУ

ФРОМИЛИД (КЛАРИТРОМИЦИН)

Кларитромицин — полусинтетический антибиотик из группы макролидов.

Фармакологическое действие

Препарат подавляет синтез белка в микробной клетке. Действует в основном бактериостатически, но в отношении отдельных микроорганизмов проявляет бактерицидный эффект. Важной особенностью кларитромицина является образование в организме активного метаболита 14-гидроксикларитромицина, который также обладает антибактериальной активностью. В частности, по антимикробному эффекту в отношении *H. influenzae* он превосходит кларитромицин. В отношении многих возбудителей кларитромицин и его метаболит проявляют аддитивный или синергический эффект.

Спектр антимикробного действия

Кларитромицин активен в отношении внутриклеточных микроорганизмов: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*; грамположительных бактерий: стрептококки, в том числе *S. pneumoniae*, стафилококки, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium spp.*; грамотрицательных бактерий: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter spp.* Важным микробиологическим свойством кларитромицина является его мощное действие, в отношении *Helicobacter pylori*, по уровню которого он превосходит другие макролиды. Кларитромицин активен в отношении некоторых анаэробов: *Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Clostridium perfringens*, *Bacteroides melaninogenicus*; также в отношении *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium spp.* (кроме *Mycobacterium tuberculosis*).

Фармакокинетика

Кларитромицин устойчив к действию соляной кислоты желудка. При приеме внутрь кларитромицин хорошо абсорбируется. Пища замедляет абсорбцию, однако это существенно не влияет на биодоступность кларитромицина. При первом прохождении через печень около 20% препарата метаболизируется с образованием активного метаболита 14-гидроксикларитромицина.

Обладая высокой липофильностью, кларитромицин хорошо проникает в ткани и жидкости организма, где достигает концентраций, в 10 раз превышающих концентрации в сыворотке. При этом аккумуляция препарата в организме не происходит. Наибольшие концентрации кларитромицина отмечаются в различных тканях и секретах респираторного тракта.

Период полувыведения кларитромицина при приеме 250 мг составляет 3–4 ч, при приеме 500 мг — от 5 до 7 ч. От 20 до 30% кларитромицина выделяется с мочой в неизменном виде, остальное количество в виде продуктов метаболизма.

Показания

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к препарату возбудителями:

- инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (в т.ч. тонзиллофарингит, средний отит, острый синусит);
- инфекции нижних отделов дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония);

- инфекции кожи и мягких тканей;
- микобактериальная инфекция (*M. avium complex*);
- лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (только в составе комбинированной терапии);
- инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis* и *Ureaplasma urealyticum*.

Режим дозирования

Взрослым и детям старше 12 лет Фромилид назначают в средней дозе 250 мг каждые 12 ч.

При синуситах, тяжелых инфекциях и при заболеваниях, вызванных *Haemophilus influenzae*, назначают по 500 мг каждые 12 ч. Максимальная суточная доза — 2 г.

При лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, Фромилид назначают в дозе 500–1000 мг/сут в 2 приема в течение 7–14 дней в составе комбинированной терапии.

Детям в возрасте до 12 лет Фромилид назначают в дозе из расчета 7,5 мг/кг массы тела каждые 12 ч. Суточная доза не должна превышать 500 мг. Продолжительность лечения 7–14 дней.

Больным с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин или при сывороточном креатинине более 3,3 мг/100 мл) назначают по 250 мг 1 раз/сут, при тяжелых инфекциях — по 250 мг 2 раза/сут.

Таблетки следует глотать не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.

Побочные явления, противопоказания, взаимодействия, применение при беременности и кормлении грудью изложены в сокращенной инструкции по применению.

В 1997 г. препарат Фромилид был зарегистрирован и начал успешно применяться в России. В 1998–1999 гг. было проведено несравнительное клиническое исследование Фромилида в 6 медицинских центрах РФ:

- Центральная клиническая больница Медицинского центра Управления делами Президента РФ
- Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ г. Москва
- Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова
- Новосибирский медицинский институт
- Казанский государственный медицинский институт
- Уральская государственная медицинская академия

В исследовании была доказана эффективность и безопасность применения Фромилида в лечении внебольничных пневмоний и обострении хронического бронхита.

За более подробной информацией обращайтесь к производителю.

Представительство в РФ

103009, г.Москва,
ул. Б. Дмитровка, д.7/5, под. 3, эт. 5, кв. 25–26

Тел. (095) 564 83 07, 956 95 14

Факс (095) 956 95 12, 564 83 05

E-mail krka@mosmed.ru

www.krka.ru



FROMILID®

ФРОМИЛИД кларитромицин

Таблетки по 250 мг и 500 мг

Единство силы и ума

• Для эмпирического
амбулаторного лечения
инфекций органов дыхания.

• Для простого,
непродолжительного и
эффективного лечения
инфекций, вызванных
бактерией *H. pylori*, в
комбинации с Омепразолом и
Хиконцилом (амоксциллин).

Сокращенная инструкция по применению

Кларитромицин - полусинтетический антибиотик из группы макролидов.

Противомикробный спектр: Внутриклеточные микроорганизмы, грамположительные микроорганизмы, некоторые грамотрицательные микроорганизмы и анаэробы, *Toxoplasma gondii*, микобактерии, кроме *M. tuberculosis*.

Показания: Инфекции ЛОР-органов (тонзиллофарингит, средний отит, острый синусит), инфекции нижних отделов дыхательных путей (острый бактериальный бронхит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, атипичная пневмония), инфекции кожи и мягких тканей, микобактериальные инфекции (*M. avium complex*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. leprae*) и эрадикация *H. pylori* у больных с язвой двенадцатиперстной кишки или желудка (всегда в комбинации с другими препаратами). **Дозировка:** Взрослые и дети, старше 12 лет: два раза в сутки по 250-500 мг. Максимальная суточная доза составляет 2 г. Для эрадикации *H. pylori* при лечении язвы желудка или двенадцатиперстной кишки назначают 500-1000 мг в сутки, в большинстве случаев в 2 приема, обычно в течение 7-14 дней. Дети, младше 12 лет: два раза в сутки по 7,5 мг/кг массы тела, но не более 500 мг в сутки. Таблетки глотать не разжевывая. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к препарату или другим макролидным антибиотикам, тяжелые заболевания печени. **Взаимодействия:** Варфарин и другие пероральные антикоагулянты, карбамазепин, теофиллин, терфенадин, астемизол, цисаприд, триазолам, мидазолам, циклоспорин, такролимус, дигоксин и алкалоиды спорыньи, зидовудин. **Беременность и кормление грудью:** Нет данных о вредном влиянии кларитромицина в период беременности и кормления грудью. Однако препарат следует назначать, если польза от его приема превышает возможный риск. **Побочные действия:** тошнота, рвота, диарея и боли в животе, стоматит, глоссит, головная боль, реакции гиперчувствительности, временное изменение вкуса, у отдельных больных также головокружение, спутанность сознания, чувство страха, бессонница, ночные кошмары, очень редко отмечается увеличение активности ферментов печени и холестатический гепатит. **Форма выпуска:** 14 таблеток по 250 мг или 500 мг.

За более подробной информацией обращайтесь к производителю.



Представительство в РФ
103 009, г. Москва
ул. Б. Дмитровка, д. 7/5
под. 3, эт. 5, кв. 25-26
Тел. (095) 564 83 07, 956 95 14
Факс (095) 956 95 12, 564 83 05
E-mail: krka@mosmed.ru
www.krka.ru

Aventis Pharma



РОВАМИЦИН®

СПИРАМИЦИН

Совершенство каждой грани

-  доказанная эффективность при инфекциях дыхательных путей
-  безопасный профиль, проверенный временем
-  простой и удобный режим дозирования

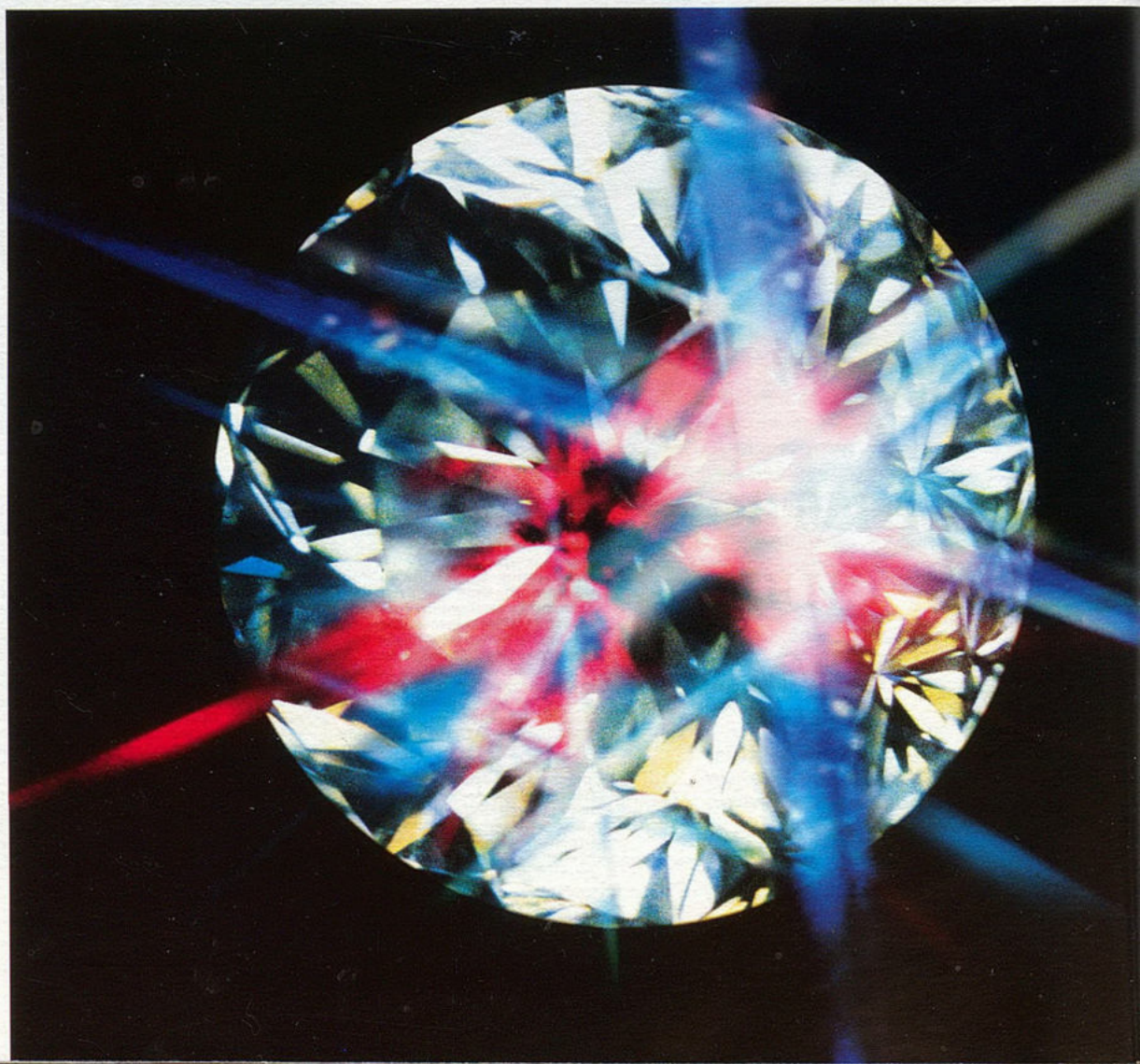


Таблица 1
Состав больных, пролеченных в ЛДПО за 1993–1999 г.

Нозология	Число больных	Распределение по полу		Распределение по возрасту, лет		
		м	ж	до 20	21–40	41–60
ХНБ	476	216	260	44	283	149
ХОБ	403	138	265		110	293
БА	530	155	375	54	264	212
ОП	198	96	102	14	98	86
ТБК	219	126	93		117	102
Саркоидоз						
ВГЛУ	19	16	3		19	
Всего	1845	747	1098	112	891	842

Оценено влияние комплексного подхода на отдаленные результаты лечения (через 3–6–12 месяцев) больных ХНЗЛ.

Внедрена в практику программа лечебно-реабилитационных мероприятий с применением комплекса физических методов лечения, включающих ЛФК, лазеротерапию, небулайзерную терапию, аэроионотерапию, дыхательные тренажеры с ПДКВ, массаж.

За шесть лет работы отделения пролечено 1845 больных: с ХНБ — 476 чел., с ХОБ — 403 чел., с БА — 530 чел., с ОП в фазе рассасывания и с плевропневмонией — 198 чел., с туберкулезом (ТБК) легких в фазе абациллирования — 219 чел., с саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) — 19 чел.

Перед проведением реабилитационных мероприятий всем больным была скорректирована базисная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами и бронхолитиками.

Эффективность комплекса мероприятий оценивалась по следующим параметрам:

- кашель (по 5-балльной системе),
- одышка (по 5-балльной системе),
- выраженность хрипов в легких,
- кратность приема β_2 -агонистов,
- переносимость физической нагрузки,
- рентгенография грудной клетки,
- данные ФВД,
- данные ЭКГ,
- длительность ремиссии.

Таблица 2
Динамика симптомов кашля в процессе лечения (по баллам)

Нозология	БА	ХНБ	ХОБ	ОП
До лечения	4–5	2–3	3–4	4–5
После лечения	0–1	0–1	1–2	0

Таблица 3
Динамика выраженности симптома одышки в процессе лечения

Нозология	БА	ХНБ	ХОБ	ОП
До лечения	2–3	0–1	4–5	5
После лечения	0–1	0	1–2	0

Клиническая оценка симптомов заболевания

Кашель (по 5-балльной системе)

0 — отсутствие симптома,

1 — утренний кашель с легким отхождением мокроты,

2 — покашливание в течение дня,

3 — утренний кашель с затрудненным отхождением мокроты, требующий лечебных мероприятий,

4 — интенсивный кашель, нарушающий сон,

5 — приступообразный сухой кашель, переходящий в удушье.

На фоне проводимого лечения и реабилитационных воздействий значительное уменьшение интенсивности кашля отмечалось к 5–7-му дню процедур, отхождение мокроты — к 4–5-му дню лечения. Значительно уменьшалась одышка. Симптом оценивался по 5-балльной системе:

0 — симптом отсутствует,

1 — легкая одышка при физической нагрузке,

2 — выраженная одышка или приступы удушья после физической нагрузки,

3 — одышка при обычной физической деятельности или при подъеме по ступеням на один пролет,

4 — одышка при ходьбе по ровной местности (невозможность выполнения повседневной обычной нагрузки),

5 — одышка в покое.

На фоне лечения у больных БА значительно снижалась потребность в β_2 -агонистах.

Больным БА тяжелого течения подобрана терапия бронхолитиками через небулайзер либо пролонгированными β_2 -агонистами, что значительно улучшило их состояние.

При аускультации отмечалось постепенное уменьшение и исчезновение хрипов в легких.

Таблица 4
Динамика потребности в β_2 -агонистах на фоне лечения больных БА

БА (степень тяжести)	До лечения (раз/день)	После лечения
Легкое течение	1–2	Менее 1 раза/неделю
Среднетяжелое	4–6	1–2 раза/неделю
Тяжелое	До 8	2–3 раза/день через небулайзер или пролонгированные β_2 -агонисты

Динамика легочных хрипов в процессе лечения (по дням от начала лечения)

Нозология	1-й день лечения	7-й день	10-й день
БА	Выраженные сухие над всей поверхностью легких, преимущественно на выдохе	Рассеянные сухие при форсированном выдохе	Единичные сухие при форсированном выдохе
ХНБ	Жесткое дыхание, единичные сухие хрипы	— " —	Везикулярное дыхание
ХОБ	Сухие разнокалиберные, грубые, свистящие, жужжащие	Уменьшение количества хрипов	Уменьшение количества хрипов
ОП	Мелкопузырчатые влажные локальные либо шум трения плевры	Некоторое локальное ослабление везикулярного дыхания	Везикулярное дыхание

Оценка показателей функции внешнего дыхания (ФВД) подтверждает эффективность лечебного комплекса.

При БА легкого течения отмечено полное восстановление показателей.

При БА среднетяжелого и тяжелого течения прирост по ОФВ₁ составил около 14%.

Прирост ОФВ₁ при ХОБ составил около 10% в случае легкого и среднетяжелого течения. При тяжелом течении болезни на фоне общего улучшения самочувствия наблюдается незначительный прирост ОФВ₁ — до 5%. Вероятно, что улучшение проходимости связано со стимуляцией дренажной функции бронхов и отхождением значительного количества мокроты. У больных с бронхоэктазами отмечалось обильное отделение мокроты от 20 до 50 мл в сутки.

Таблица 6

Динамика показателя ОФВ₁ (%) у больных БА до и после лечения

Степень тяжести	До лечения	В конце курса	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Легкое течение	76	>80	>80	80
Среднетяжелое	64	78	76	69
Тяжелое	53	68	63	59

Таблица 7

Динамика показателя ОФВ₁ (%) у больных ХОБ

Степень тяжести	До лечения	В конце курса	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Легкое течение	68	78	75	67
Среднетяжелое	56	67	63	60
Тяжелое	38	43	41	36

Таблица 8

Динамика показателя ЖЕЛ (%) у больных ХНБ

До лечения	В конце курса	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
76	108	92	89

С течением времени отмечается постепенное падение ОФВ₁ у больных, прекративших систематическое лечение, что доказывает необходимость постоянной адекватной базисной терапии в комплексе с немедикаментозными методами.

Особенно хороший эффект и благоприятный прогноз отмечен у некурящих больных с ХНБ. После курса лечения происходит полное восстановление показателей спирограммы, а ряд профилактических мероприятий, рекомендованных больным при выписке, позволяет достичь стойкой ремиссии заболевания и предотвратить прогрессирование процесса.

В связи с тем, что длительность ремиссии ХНЗЛ после курса лечения составляет в среднем 6 месяцев, больным рекомендовано проходить курс реабилитации в центре два раза в год.

Таким образом, комплекс немедикаментозных лечебных мероприятий является эффективным и необходим больным ХНЗЛ, проводится на фоне адекватной базисной медикаментозной терапии с целью улучшения общего состояния, продления ремиссии и предотвращения прогрессирования заболевания.

Реабилитационные мероприятия должны быть непрерывными и постоянными, более интенсивными в период обострения и носить профилактический характер в период ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д. О системном подходе в патологии. В кн.: Экспериментальная аллергология и иммунология. Чебоксары; 1986. 4–6.
2. Вильдерман А.М., Доставалова З.П., Левченко П.В., Погребкова С.А. Течение и исходы сочетанного поражения активного туберкулеза и хронических неспецифических заболеваний легких. Пробл. туб. 1987; 3: 19–22.
3. Вильдерман А.М., Доставалова З.П., Левченко П.В., Погребкова С.А. Хронические неспецифические заболевания легких (сочетанные формы поражения). Кишинев: Штиинца; 1988.
4. Вильдерман А.М. Туберкулез и хронические неспецифические заболевания легких. Пробл. туб. 1991; 2: 74–76.
5. Галюкова Н.И., Бубочкин Б.П., Галюков И.А. Некоторые аспекты заболеваемости туберкулезом и ХНЗЛ. В кн.: Проблемы туберкулеза: Сборник резюме IV (XIII) Съезда Научно-мед. ассоциации фтизиатров. М.; Йошкар-Ола; 1999. 152, № 552.

6. Маслова В.Г., Чиркина С.С., Макарова О.В. Реабилитация больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Пробл. туб. 1991; 4: 26–28.
7. Мелюхин С.Т. Философские проблемы естествознания. М.: Высшая школа; 1985.
8. Ободзинский В.Н., Алексеева Р.С., Кравцова Т.С. Пульмонологические больные во фтизиатрической службе области. В кн.: Проблемы туберкулеза: Сборник резюме III (XII) Съезда фтизиатров. М.: Медицина; 1997. 91, № 322.
9. Омаров Т.О. Диагностика и лечение туберкулеза легких, осложненного бронхообструктивным синдромом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1991.
10. Панасик О.Л., Молодцова В.П., Годес Ю.Э. Посттуберкулезные рубцовые изменения в бронхах и их значение в патогенезе неспецифических заболеваний легких. В кн.: Проблемы туберкулеза: Сборник резюме III (XII) Съезда фтизиатров. М.: Медицина; 1997. 91, № 324.
- 10^a. Хабиб О. Туберкулез: настоящее и будущее. Рус. мед. журн. 1999; 7(5): 211.
11. Хоменко А.Г. Современные тенденции распространения туберкулеза в России. Там же 1998; 6(17): 1121–1125.
12. Хоменко А.Г. Концепция организации борьбы с туберкулезом в конце XX и начале XXI века. В кн.: Проблемы туберкулеза: Сборник резюме IV (XIII) Съезда Научно-мед. ассоциации фтизиатров. М.; Йошкар-Ола; 1999. 5–6.
13. Худзик Л.Б., Лупалова Н.Р., Морозова Т.И. Туберкулез и хронические бронхиты. Пробл. туб. 1994; 2: 24–26.
14. Шестерина М.В. Некоторые аспекты проблемы туберкулеза легких, сочетающегося с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. В кн.: Труды Моск. НИИ туберкулеза МЗ РСФСР. 1984; т. 95: 7–13.
15. Шмелев Е.И., Кувшинчикова В.Н. Хронический обструктивный бронхит при туберкулезе легких. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ"; СПб.: "Невский диалект"; 1998. 57–65.
16. Zumla A., Grange O. Science, medicine and the future. Tuberculosis. Br. Med. J. 1998; 316: 1962–1964.

Поступила 22.09.2000.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.24–002.828–085.282

Г.В. Воинова, С.А. Бурова

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПНЕВМОМИКОЗОВ МЕДОФЛУКОНОМ

Центр глубоких микозов, ГКБ № 81, Москва

AN EXPERIENCE OF TREATMENT OF PNEUMOMYCOSIS WITH MEDOFLUCON

G.V. Voyinova, S.A. Burova

Summary

The article shows a scheme and treatment results for 88 adults with Candida bronchitis and pneumonia. Medoflucon (fluconazole) was included in a complex therapy as an etiotropic drug. As a result 66.7% of the Candida pneumonic patients and 74.7% of the Candida bronchitis ones recovered; 33.3% of the Candida pneumonic patients and 22.8% of the Candida bronchitis ones were improved.

Резюме

В статье приведены данные о схеме и результатах лечения 88 взрослых больных кандидозным бронхитом и кандидозной пневмонией. В качестве этиотропного препарата в комплексное лечение был включен Медофлюкон (флуконазол). У 66,7% больных кандидозной пневмонией достигнуто выздоровление, у 33,3% — улучшение, среди больных кандидозным бронхитом в 74,7% случаев — выздоровление и в 22,8% — улучшение.

На территории нашей страны за последние 30 лет отмечен значительный рост числа заболеваний, вызываемых дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Они поражают слизистые оболочки и кожу, а при ослаблении иммунзащитных сил организма приводят к тяжелым диссеминированным формам с вовлечением в патологический процесс легких, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной и генитальной систем, нередко случаи кандидозного сепсиса и менингита [1,4,5].

Среди всех грибов рода *Candida*, вид *C.albicans* является основным возбудителем кандидоза у человека. 10–15 лет назад его выделяли в 95% случаев заболеваний. В настоящее же время до 38–46% увеличилось число случаев кандидоза, вызываемого грибами *Candida non-albicans*. Установлено, что *Candida krusei* приводит к заболеванию у 10,6% больных, *Candida tropicalis* — у 5%, *Candida parapsilosis* — у 2%, *Candida torulopsis*, *Candida kefyr*, *Candida guilliermondii*, *Candida stellatoidea* — у 3% [2,3].

Разнообразие видов *Candida* требует продолжения изучения их чувствительности к современным противогрибковым препаратам как *in vitro*, так и в клинической практике. Оработка доз и схем лечения с учетом формы и тяжести заболевания — актуальная проблема, имеющая большое практическое значение.

В Центре глубоких микозов за последние 5 лет пролечено 286 больных кандидозным бронхитом и кандидозной пневмонией с использованием различных антимикотиков.

Кандидоз, как правило, развивался на фоне обструктивного бронхита, хронических неспецифических заболеваний легких, туберкулеза и других заболеваний бронхолегочной системы. Характеризовался чередованием фаз ремиссии и обострений, во время которых больные жаловались на повышение температуры, боль в грудной клетке неопределенной локализации при глубоком выдохе, одышку в покое и при физической нагрузке, кашель вначале сухой, затем с мокротой. Мокрота обычно была слизистой или слизисто-гнойной, иногда с комочками, редко с прожилками крови. Кандидозная пневмония имела характерные рентгенологические черты: усиление легочного рисунка, пятнистые инфильтративные тени без четких границ и др.

Лечение легочного кандидоза требовало комплексного этиопатогенетического подхода, включающего применение системного антимикотика, который назначали с учетом вида возбудителя моно- или микст-инфекции, давности заболевания, распространенности процесса, наличия сопутствующих заболеваний, переносимости препарата, массы тела и возраста больного. Антимикотическое лечение, будучи системным, было направлено на подавление кандидозной инфекции в легких и во внепульмональных очагах, последние по результатам наших исследований составили 43,7%. При лечении кандидоза бронхолегочной системы параллельно проводили симптоматическую комплексную терапию сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, хронический гастрит, язвенная болезнь желудка, хронический пиелонефрит, вульвовагинит и др., которые были выявлены у 62,6% больных бронхолегочным кандидозом.

С целью лечения основной легочной патологии, на фоне которой развивался кандидоз, больным назначали нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики широкого спектра действия по показаниям, противокашлевые, бронхолитические, бронхорасширяющие, общеукрепляющие, антигистаминные средства, стимуляторы гемопоэза и Т-клеточного иммунитета, физиотерапию. Этиотропное лечение проводили известными противогрибковыми препаратами из различных фармакологических групп (полиены, азолы, пирамидиновые производные, аллиламины). В клинической практике наиболее эффективными и малотоксичными препаратами при кандидозе признаны триазолы (флуконазол и интраконазол).

Приводим опыт лечения Медофлюконом (флуконазол) 88 взрослых больных кандидозом бронхолегочной системы (79 кандидозным бронхитом и 9 кандидозной пневмонией) в стационаре и амбулаторно. У всех больных диагноз кандидоза был верифицирован по результатам микологического исследования. В 1 мл мокроты и/или промывных вод бронхов грибы рода *Candida* превышали 10^3 колониеобразующих единиц. Использовали Медофлюкон в капсулах по 50 и 200 мг.

Больные кандидозной пневмонией (9 чел.) в первую неделю получали капсулы по 200 мг 2 раза в день, затем по 200 мг 1 раз в день (1 неделя). Клиническая и рентгенологическая эффективность наблюдалась у всех больных: выздоровление у 6 (66,7%), улучшение у 3 (33,3%). Микологическая санация достигнута у всех больных. В 1 случае наблюдали побочный эффект: тошнота, "дискомфорт в кишечнике".

Среди больных кандидозным бронхитом выделили 32 пациента, у которых грибковая инфекция развивалась на фоне обструктивного бронхита. Эти больные получали Медофлюкон по 200 мг в день (2 недели). Остальные 47 человек с более легким течением простого бронхита получали Медофлюкон по 100 мг в день в течение 2 недель. Эффективность лечения оказалась следующей: у 59 (74,7%) больных клиническое и микологическое излечение, у 18 (22,8%) — улучшение. Отсутствие эффекта отмечено у 2 больных, где в клинической картине преобладали признаки обструктивного бронхита с астматическим компонентом, в мокроте после лечения по-прежнему обнаруживали грибы *Candida albicans*, хотя и в меньших количествах (400–700 КОЕ/мл).

Таким образом, еще раз доказано, что лечение кандидоза бронхолегочной системы должно быть комплексным, с включением системного антимикотика, с обязательным учетом сопутствующей патологии, экстрапульмональных очагов грибковой инфекции и других факторов. Этиотропный препарат Медофлюкон (флуконазол) в проведенном исследовании показал высокую клиническую эффективность, был толерантен, не имел побочных действий и рекомендован для использования в пульмонологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурова С.А., Меркулова Е.А., Егорова Т.П. Микробиологическая характеристика некоторых глубоких микозов. Вестник дерматологии 1994; 2: 6–7.
2. Бурова С.А. Проблемы грибковых заболеваний человека. Рос. журн. кож. и вен. бол. 1998; 1: 39–41.
3. Knoke M., Schulz K., Bernharelt H. Dynamics of *Candida* populations in the last four years. In 3rd meeting of the European confederation of medical mycology. Lisbon 1996. 22–25.
4. Pfaller M.A. Epidemiological typing for mycoses. Clin. Infect. Dis. 1992; 1: 14 (suppl. 1): S4–S10.
5. Wenzel R.P. Epidemiology of nosocomial candida infections. Infect. Dis. Clin. Pract. 1994; (suppl. 2): 556–559.

Поступила 09.12.2000.

В.И.Репик

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЛЕВРЫ И ЛЕГКИХ

Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации

ULTRASONIC EXAMINATION IN COMPLEX DIAGNOSTICS OF LUNG AND PLEURA DISEASES

V.I.Repik

Summary

An analysis was performed of results of complex radiological examination of 576 patients (346 males and 230 females) with different lung and pleura diseases. There were 76.6% of patients with various clinical forms of respiratory tuberculosis and post-tubercular changes of lungs, pleura and intrathoracic lymphatic nodes among them. The rest 23.4% of the patients had non-tubercular chest diseases.

Two hundred and seven patients (35.9%) having pleural syndrome were undergone ultrasonic examination of pleura, pleural cavities, subpleural lung zones. Ultrasonic signs of free and encapsulated effusion were studied including signs of pleural empyema of different etiologies and long-standing. A new ultrasonic diagnostic symptom of "air vacuoli" was found which had not been known before. It is an evidence of a pleural and bronchial fistula formation in chronic pleural empyema patients. Ultrasonic differential diagnostic features of pleura and lung volumetric processes were also established.

Резюме

Проведен анализ результатов комплексного лучевого обследования 576 больных (346 мужчин и 230 женщин) различными заболеваниями плевры и легких. Из них 76,6% составили пациенты с различными клиническими формами туберкулеза органов дыхания и посттуберкулезными изменениями в легких, плевре, внутригрудных лимфатических узлах. У остальных 23,4% больных отмечены нетуберкулезные заболевания органов грудной полости.

207 (35,9%) больным с наличием плеврального синдрома выполнено ультразвуковое исследование плевры, плевральных полостей, субплевральных отделов легких. Изучены ультразвуковые признаки свободного и осумкованного выпота, в том числе эмпиемы в плевральной полости в зависимости от этиологии и сроков давности заболевания. Установлен новый (ранее неизвестный) ультразвуковой диагностический признак — симптом "воздушных вакуолей", свидетельствующий о развитии плевробронхиального свища у больных хронической эмпиемой плевральной полости. Определены ультразвуковые дифференциально-диагностические признаки различных объемных образований плевры и легких.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) широко применяется в клинической практике с целью выявления и уточняющей диагностики различных заболеваний сердца и сосудов, щитовидной и молочной желез, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза.

Однако для визуализации органов грудной полости эхоскопия (эхография) используется недостаточно. Основным препятствием на этом пути являются прежде всего объективные трудности, возникающие при сканировании грудной полости. Они обусловлены костным каркасом грудной клетки, затрудняющим доступ к исследуемой зоне легкого, а также большим объемом воздушной легочной ткани, отражающей ультразвук. В значительной мере препятствия, возни-

кающие на пути более широкого внедрения в клиническую практику ультразвукового исследования, могут быть успешно преодолены при использовании целенаправленной методики ультразвукового сканирования плевры и легких, которая детально разработана рядом авторов [1,4-6,9,15-18,21,29,31].

За период с 1986 по 1999 год накоплен и обобщен большой клинический материал по комплексной лучевой, в том числе ультразвуковой, диагностике различных заболеваний плевры и легких. Результаты проведенных исследований отражены в целом ряде опубликованных печатных работ [14-24] и представлены в настоящем сообщении.

Цель данной работы — повышение диагностической эффективности лучевых методов исследования

путем использования ультразвукового сканирования плевры, плевральных полостей и субплевральных отделов легких.

Проведен анализ результатов комплексного лучевого исследования 576 больных (346 мужчин и 230 женщин) с различными заболеваниями плевры и легких в возрасте 20–93 лет. Среди обследованных преобладали лица старших возрастных групп (50–89 лет — 83,3%) — 480 чел. Средний возраст больных ($M \pm \delta$) составил $63,9 \pm 3,6$ года.

Наибольшую группу наблюдения — 441 (76,6%) человек составили пациенты с различными клиническими формами туберкулеза органов дыхания и посттуберкулезных изменений в легких, плевре, внутригрудных лимфатических узлах. У остальных 135 (23,4%) больных отмечены острые пневмонии, ХНЗЛ, злокачественные и доброкачественные опухоли легких и плевры, саркоидоз органов дыхания, альвеолиты (ИФА, ЭАА), сердечно-сосудистая патология и другие заболевания органов грудной полости. Во всех наблюдениях клинический диагноз был полностью верифицирован на основании данных комплексного клинико-лабораторного и инструментального исследования, динамического наблюдения за течением процесса на фоне лечения, анализа результатов операции и материалов аутопсии.

У 207 (35,9%) больных патологический процесс в легких сопровождался плевральным синдромом (плевральные наслоения, свободная и осумкованная жидкость, в том числе эмпиема плевральной полости). Правосторонняя локализация плевральных изменений отмечена у 99, левосторонняя у 52, двусторонняя у 56 больных. У 14 пациентов плевральный выпот сочетался с наличием жидкости в полости перикарда и брюшной полости.

Основные нозологические формы заболеваний, сопровождаемые плевральным синдромом, представлены в табл. 1.

Из таблицы следует, что наибольшую (1-ю) группу наблюдения составили пациенты, у которых были обнаружены различные клинические формы туберкулеза легких, плевры, внутригрудных лимфатических узлов и других органов — 99 (47,8%) человек. В структуре клинических форм туберкулеза распределение было следующим: старческий аденогенный туберкулез — 3, диссеминированный — 13, очаговый — 11, инфильтративный — 15, туберкулема — 5, кавернозный и фиброзно-кавернозный — 3, цирротический — 3, плеврит, в том числе эмпиема, — 39, конитотуберкулез — 3, туберкулезный спондилит грудного отдела позвоночника — 4.

2-ю группу наблюдения составили больные злокачественными опухолями легких, плевры и других органов и систем — 54 (26%) человека. Данная группа больных рассматривалась нами в связи с тем, что у 36 (83,3%) из них развитие злокачественного образования в легком протекало на фоне остаточных посттуберкулезных изменений или сочеталось со

Таблица 1

Заболевания, сопровождаемые плевральным синдромом

Группа наблюдения	Нозологическая форма заболевания	Число больных	
		абс.	%
1	Туберкулез органов дыхания	99	47,8
2	Злокачественные опухоли плевры и легких	54	26
3	Пневмонии	27	13,1
4	ХНЗЛ и другие заболевания органов грудной полости	27	13,1
Итого		207	100

Примечание. Результаты комплексного лучевого исследования больных 2-й группы наблюдения сопоставлены с данными канцер-регистра ЦКБ.

свежей формой специфического процесса в легких и плевре.

Необходимо подчеркнуть, что во 2-ю группу наблюдения были включены лишь те больные, у которых первоначальный диагноз злокачественной опухоли легкого и плевры был установлен при комплексном рентгенологическом (лучевом) исследовании и в дальнейшем полностью подтвержден в 18 случаях при бронхоскопии, в 15 на операции, а также при аутопсии.

Распределение по формам злокачественной опухоли в легком было следующим: периферический рак — 11, центральный — 7, карциноид — 2, бронхиолоальвеолярный рак (БАР) — 3, опухоль бифуркации трахеи — 1. Первично-множественная форма рака (ПМФ) с локализацией первичного опухолевого узла в легком и других органах отмечена в 3 случаях периферического рака и в 3 случаях центральной формы рака. Первично-множественная форма рака с локализацией первичной опухоли в других органах и тканях, протекающая с поражением плевры, легких, внутригрудных лимфатических узлов, выявлена у 18 больных. Кроме того, во 2-ю группу наблюдения были включены 3 больных лимфопролиферативными заболеваниями (лимфогранулематоз — 1, хронический лимфолейкоз — 2), а также 2 больных миеломной болезнью и 1 больная с мезотелиомой плевры, у которой основной патологический процесс сопровождался выраженным плевральным синдромом.

3-ю группу наблюдения составили 27 больных острой пневмонией, осложненной плевритом. При этом у 18 из них заболевание протекало на фоне посттуберкулезных изменений в легких, плевре, внутригрудных лимфатических узлах или сочеталось со свежей формой туберкулеза органов дыхания.

4-ю группу составили 27 больных различными хроническими неспецифическими заболеваниями легких (саркоидоз органов дыхания — 5, альвеолиты — 5, тромбоэмболия ветвей легочной артерии с развитием инфарктной пневмонии — 2, застой в малом круге кровообращения на фоне сердечной недостаточности — 5, системный застой — 3, артериовенозные аневризмы легкого — 2, доброкачественные опухоли и кисты — 3, доброкачественные опухоли плевры — 2).

Всем больным с наличием плеврального синдрома ($n=207$) было выполнено ультразвуковое исследование грудной клетки. При этом 27 больным эхография проводилась в динамике. В 63 случаях проведен анализ результатов пункции плевральных полостей, 36 из которых были выполнены под контролем ультразвука.

Ультразвуковое исследование легких и плевры проводилось на УЗ-приборах "Алока" ССД-630, 650 и фирмы "Тошиба" ССН-140, а также ультразвуковых сканерах высокого разрешения *POWER VISION-6000* (Япония) и фирмы "СИМЕНС" — *СОНОЛАЙН ЭЛЕГРА* (Германия), снабженных различными программами цветового доплеровского картирования (ЦДК).

Для оценки состояния плевры, плевральных полостей, субплевральных отделов легких, диафрагмы использовались различные УЗ-датчики частотой 3,5 МГц (по показаниям — 5,0 и 7,5 МГц). Полученное ультразвуковое изображение документировалось в виде копий на специальной термобумаге фирмы "SONY" (Япония).

В зависимости от локализации патологических изменений в грудной полости эхография осуществлялась из трансторакального и (или) трансабдоминального доступа. При этом использовалась методика контактного обзорного или прицельного УЗ-сканирования с выполнением полипозиционного исследования. С целью получения дополнительной диагностической информации применялись различные функциональные дыхательные пробы, в том числе опыт Вальсальвы.

Во всех случаях эхография грудной клетки являлась лишь составной частью комплексного клинико-лабораторного и инструментального исследования и проводилась всегда в сопоставлении с другими лучевыми методами исследования (обзорной рентгенографией, продольной томографией, компьютерной томографией легких и органов средостения).

При ультразвуковом сканировании грудной клетки у 135 (65,2%) больных из 207 обследованных с наличием плеврального синдрома был обнаружен выпот в плевральной полости. У остальных 72 (34,8%) больных, направленных на УЗ-исследование с целью уточнения рентгенологических изменений в легких и плевре, жидкости в плевральной полости не было выявлено.

При сравнительном анализе рентгенологических и ультразвуковых данных обнаружено, что объем плеврального выпота, установленный с помощью ульт-

развука, имел нижний предела 2,0–5,0 см³, что свидетельствует о высокой разрешающей способности ультразвукового исследования. В то же время при использовании рентгенологического исследования показатель минимального объема жидкости можно считать достоверным лишь в пределах 100–150 см³ и более ($p \leq 0,05$).

Анализ результатов исследования показал, что для выявления малого плеврального выпота (объем менее 100 см³) использование традиционного рентгенологического исследования, в том числе компьютерной томографии, следует считать нецелесообразным, что позволит в значительной степени снизить лучевую нагрузку на пациентов и медицинский персонал. Ультразвуковое исследование оказалось высокоинформативным при локализации плеврального выпота в пристеночных отделах грудной полости, особенно в области реберно- и кардиодиафрагмальных синусов, куполов плевральных полостей и диафрагмы, то есть именно в тех зонах грудной клетки, которые являются наиболее трудно доступными для классических рентгенологических методов исследования, включая компьютерную томографию. Чувствительность и специфичность ультразвукового и рентгенологического метода составляют практически 100 и 81%, соответственно.

В случаях междолевого расположения плевральной жидкости (по ходу главной и малой междолевых борозд) эхография оказалась менее эффективной (чувствительность УЗИ и рентгенологического метода составила 72 и 99,7%, соответственно). При данной локализации плеврального выпота диагностическим методом выбора должны являться традиционные рентгенологические методики (обзорная рентгенография и продольная томография, особенно в боковой проекции), а также компьютерная томография грудной клетки.

При ультразвуковом исследовании свободный плевральный выпот формирует обычно эхонегативную зону и отчетливо прослеживается в виде анэхогенных участков с острыми краеобразующими углами. Во всех наблюдениях с помощью ультразвука удалось четко визуализировать разделение париетального и висцерального листков плевры, ширина которого определялась количеством плеврального выпота (рис.1).

Свободная плевральная жидкость чаще имеет серозный или серозно-геморрагический характер, в связи с чем эхогенность её низкая, а эхоструктура однородная. Указанная эхографическая картина отмечалась достоверно чаще у больных 2-й и 4-й групп наблюдения ($p \leq 0,01$).

При этом у 14 больных с застойными явлениями по малому и большому кругу кровообращения мы наблюдали сочетание плеврального выпота с выпотом в полость перикарда и брюшную полость.

В процессе рассасывания и осумкования жидкости происходит изменение структуры выпота, что

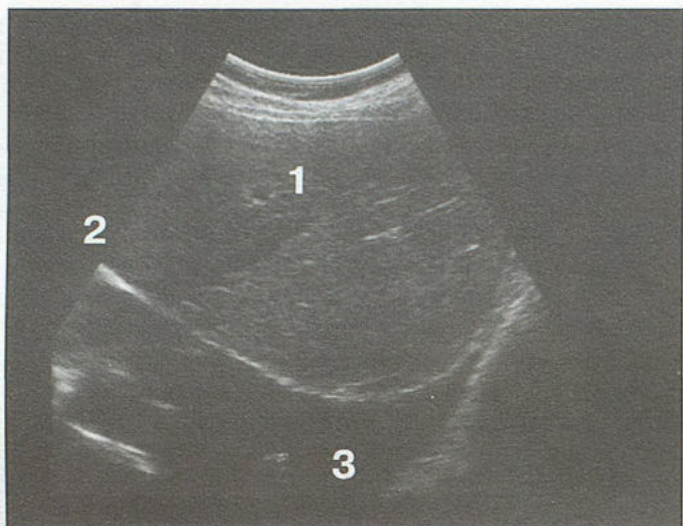


Рис.1. Свободный выпот в плевральной полости.

1 — печень, 2 — диафрагма, 3 — плевральная жидкость.

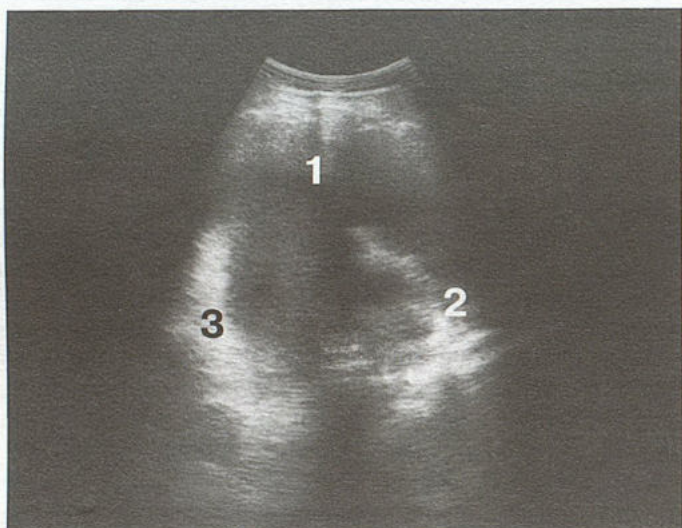


Рис.2. Осумкованная жидкость в плевральной полости с признаками её организации.

1 — плевральный выпот, 2 — фибриновые нити, 3 — зона уплотнения по периферии.

обусловлено формированием нитей фибрина. Осумкованный выпот имеет на эхограммах округлые наружные очертания и зону повышенной эхогенности по периферии (рис.2). Данная ультразвуковая картина отмечалась обычно при серозно-гнойном и гнойном экссудативном плеврите с большим содержанием белка и являлась более характерной для больных 1-й и 3-й групп наблюдения ($p \leq 0,01$).

У 27 (20%) больных с наличием хронической туберкулезной эмпиемы плевральной полости с помощью ультразвука удалось отчетливо визуализировать эмпиемный "мешок" с неоднородной внутренней эхоструктурой, что обусловлено наличием гнойного со-

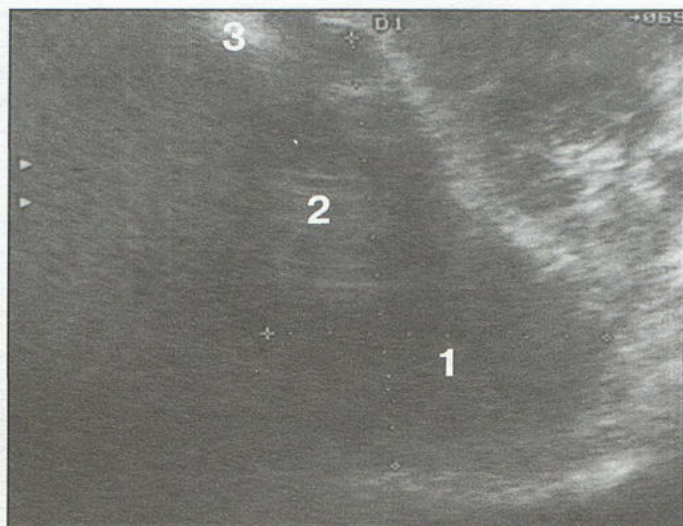


Рис.3. Хроническая (туберкулезная) эмпиема плевральной полости.

1 — плевральный эмпиемный "мешок", 2 — экзогенные включения в полости эмпиемы (казеоз, фибрин, детрит), 3 — участки обызвествлений плевры.

держимого, а также фибрина, детрита, извести и других внутрисплетных включений, в частности казеоза. Кроме того, у 18 (из 27) больных обнаружено утолщение париетального и висцерального листков плевры с включением множественных эхосигналов, обусловленных наличием обызвествлений по плевре и поверхности легкого (рис.3).

При этом у 9 больных с эмпиемой плевральной полости процесс имел осложненное течение вследствие формирования плевробронхиального свища. При целенаправленном УЗ-исследовании удалось обнаружить новый (ранее неизвестный) ультразвуковой диагностический признак, обозначенный автором как симптом "воздушных вакуолей". На эхограммах указанный симптом представлен наличием линейных экзогенных структур, напоминающих "дорожки", которые отчетливо визуализируются на фоне воздушной легочной ткани и постепенно затухают в направлении к центру. Данный ультразвуковой феномен обусловлен реверберацией ультразвукового сигнала при прохождении его через мелкие пузырьки воздуха. Обнаружение установленного симптома свидетельствовало о развитии плевробронхиального свища у 7 из 9 больных хронической эмпиемой плевральной полости. Выявление данного осложнения позволило провести адекватное лечение больных.

С целью уточнения характера плеврального содержимого и этиологии выпота 63 больным были выполнены пункции плевральной полости (в 36 случаях — под контролем ультразвука, в 27 — на основании данных клинико-рентгенологического исследования). Цитологическое и бактериологическое исследование полученного материала (аспирата) позволило установить природу плеврального выпота (туберкулезная, злокачественная, неспецифическая).

Ультразвуковые дифференциально-диагностические признаки плеврального выпота в зависимости от этиологии и сроков его давности представлены в табл. 2 и 3.

При ультразвуковом исследовании 3 больных с объемными образованиями плевры (мезотелиома — 1, липома — 1, фиброма — 1) обнаружено, что в первых двух наблюдениях объемный процесс в плевре имел диффузный характер и сопровождался большим выпотом в плевральную полость. В случае мезотелиомы объем плеврального выпота достигал 2,5–3,0 литров. При этом темп накопления жидкости заметно нарастал, несмотря на постоянную эвакуацию. При анализе эхографической картины установлено, что мезотелиома представляет собой участки неравномерного уплотнения (утолщения) плевры, вследствие чего контуры ее неровные (волнистые), эхогенность несколько повышена, эхоструктура неоднородная (рис.4).

Отсутствие достаточного опыта на первом этапе ультразвуковых исследований, к которому относится наблюдение больного с обширной липомой правой плевральной полости (1986 год), не позволило своевременно распознать данную патологию с помощью ультразвука. Диагноз липомы плевры был установлен лишь при компьютерно-томографической денситометрии и окончательно подтвержден на операции и при последующем гистологическом исследовании резецированной ткани.

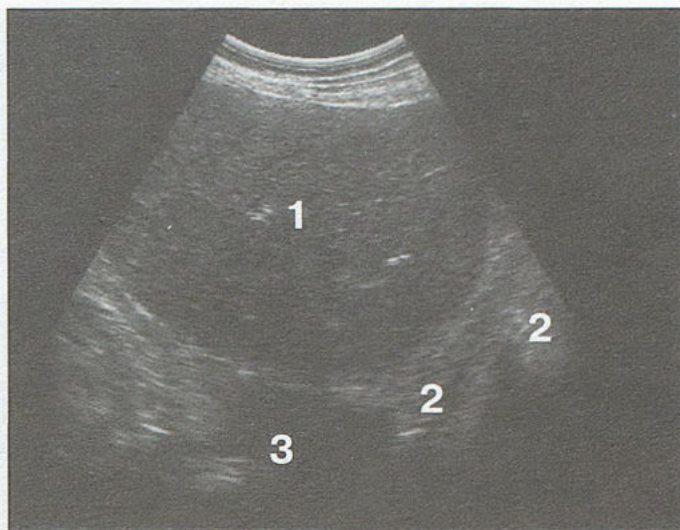


Рис.4. Злокачественная опухоль плевры (мезотелиома)

1 — печень, 2 — опухолевые узлы плевры, 3 — плевральный выпот

В отличие от диффузных поражений изолированные доброкачественные объемные образования плевры имеют на эхограммах округлую (овальную) форму, четкие ровные наружные контуры. Эхоструктура их чаще неоднородная за счет участков обызвествлений, прилежащие отделы плевры и легочной ткани интактны.

Ультразвуковые дифференциально-диагностические признаки объемных образований плевры представлены в табл.4.

Таблица 2

Ультразвуковые дифференциально-диагностические признаки плеврального выпота различной этиологии

Этиология плеврального выпота	Ультразвуковые диагностические признаки									
	Локализация	Количество выпота	Эхогенность	Эхоструктура выпота					Наличие осумкования	Повышение эхогенности по периферии
				однородная	неоднородная					
					фибриновые нити	кальцинация	мелкодисперсная взвесь	воздушные вакуоли		
Неспеци- фический	Любая	Миним. умеренное, м.б. большое	По- нижен- ная	Да	–	Нет	Нет	Нет	–	–
Туберку- лезный	Чаще односто- ронняя	Чаще уме- ренное	Повышена при эмпиеме	–	Да	Да	Да	Да, в случае эмпиемы при бронхо- плевро- свище	Да	Да
Опухоле- вый	Любая	Чаще большое	Понижен- ная	Да	–	Нет	Да, в случае геморраги- ческого выпота	Нет	–	–

Примечание. Здесь и в табл.3, 5 (—) ультразвуковой диагностический признак неопределенный (неустойчивый).

Таблица 3

Ультразвуковые дифференциально-диагностические признаки плеврального выпота в зависимости от сроков его давности

Характер плеврального выпота	Давность процесса	Ультразвуковые диагностические признаки			
		Форма выпота	Эхогенность	Эхоструктура	Наружные края зоны выпота
Свободный	До 1 мес.	"Клиновидные полосы", изменяющиеся в фазе вдоха и выдоха	Анэхогенная зона	Однородная	Острые
Осумкованный	От 1 до 3 мес.	"Клиновидные полосы" с закругленными углами	Появление гипозоногенных зон	Наличие линейных эхоструктур (фибриновые нити)	Округлые
Эмпиема	От 3 месяцев до 1 года	Неправильная	Гипозоногенная зона	Неоднородная	—
	Более 1 года	В виде плеврального "мешка"	Появление высокоэхогенных сигналов	Гипозоногенные включения (казеоз, кальцинаты), возможен симптом "воздушных вакуолей"	Возможно появление участков обызвествлений по периферии

Анализ результатов УЗ-исследования 36 больных различными клиническими формами туберкулеза органов дыхания показал, что на эхограммах наружные контуры свежего туберкулезного фокуса (инфильтрата) обычно нечеткие из-за зоны перифокального воспаления, эхогенность невысокая, а эхоструктура однородная. При этом у 9 больных из 36 обследованных удалось четко визуализировать гипозоногенные участки различной формы и величины на фоне очагов (фокусов), что свидетельствует о появлении деструкции и формировании полостей распада (рис.5).

В процессе инволюции туберкулезного инфильтра-

та и формирования туберкулемы у 5 больных при эхографии визуализировалось объемное образование в легком округлой формы с четкими, ровными контурами. Эхогенность туберкулем значительно выше, по сравнению с инфильтратом, эхоструктура чаще неоднородная с наличием высокоэхогенных сигналов, обусловленных обызвествлением.

При ультразвуковом исследовании 3 больных с кавернозной формой туберкулеза (при расположении каверн в субплевральных отделах легких, наиболее доступных для эхолокации) удалось отчетливо визуализировать контуры полостей распада, толщину их

Таблица 4

Ультразвуковые дифференциально-диагностические признаки объемных образований плевры

Характер патологического процесса	Ультразвуковые диагностические признаки			
	Наружные контуры образования	Эхоструктура	Наличие капсулы по периферии	Состояние окружающей ткани
Злокачественные опухоли	Неровные (полициклические)	Неоднородная при некрозе	Нет	Плеврит, возможна инвазия опухоли
Доброкачественные опухоли	Ровные, четкие	При наличии обызвествлений неоднородная	Да	Не изменена

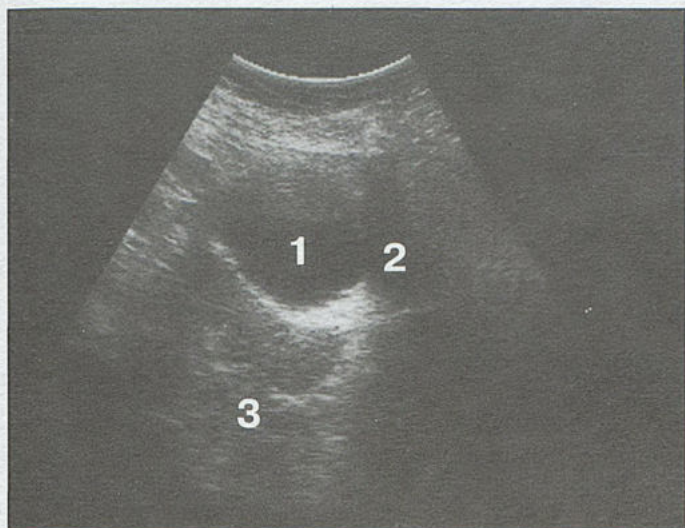


Рис.5. Туберкулезный инфильтрат в легком в фазе распада.

1 — специфический фокус в легочной ткани с наличием деструкции, 2 — пристеночный плевральный выпот, 3 — воздушная легочная паренхима.

стенок, характер изменений прилежащей плевры и окружающей легочной ткани (плевральные спайки, фиброзные тяжи, очаговые тени) — рис.6.

Из основных форм туберкулеза органов дыхания, изученных с помощью эхографии, исключение составляет лишь диссеминированная форма специ-

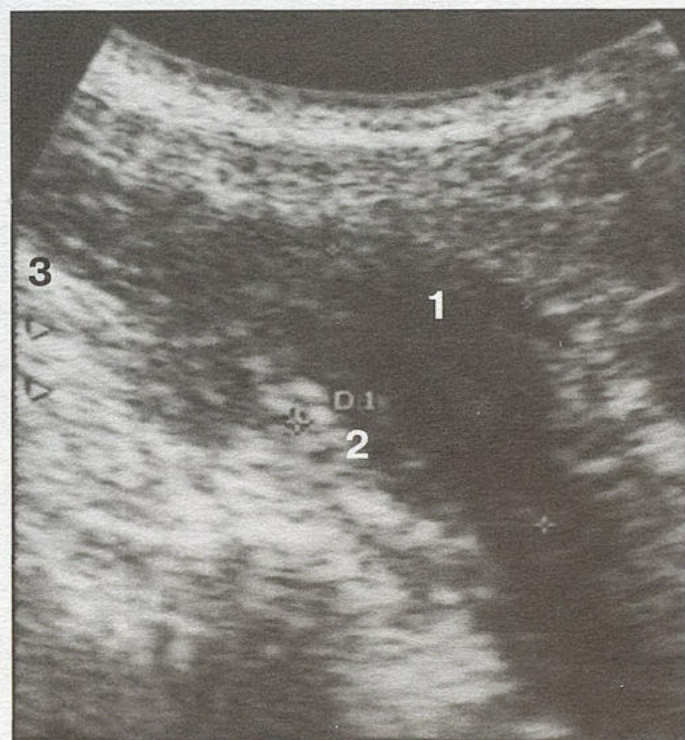


Рис.6. Туберкулезная каверна в легком.

1 — полость распада, 2 — неравномерно утолщенные стенки полости, 3 — участок линейного фиброза в прилежащей легочной ткани.

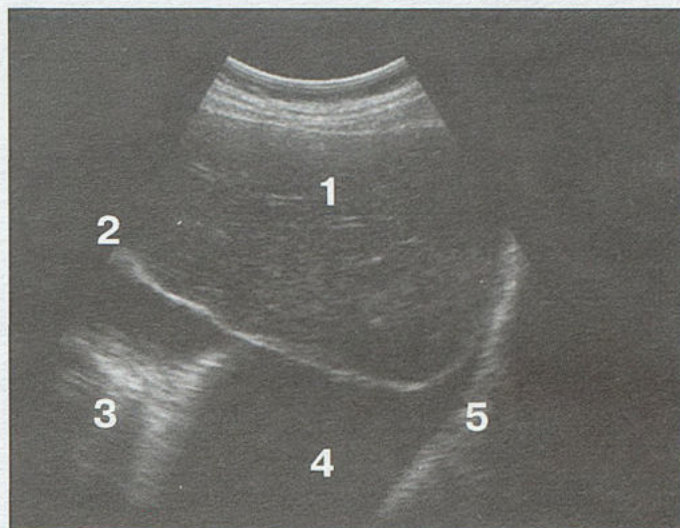


Рис.7. Злокачественная опухоль легкого.

1 — печень, 2 — диафрагма, 3 — опухолевый узел, 4 — плевральный выпот, "акустическое окно", 5 — костальная плевра.

ческого процесса в легких. Для своевременного ее выявления диагностическим методом выбора должна являться компьютерная томография высокого разрешения (КТВР).

Анализ результатов исследования больных 1-й группы наблюдения показал, что ультразвуковое сканирование является достаточно эффективным методом выявления и уточняющей диагностики практически всех основных клинических форм туберкулеза органов дыхания, за исключением диссеминированной (чувствительность метода составляет 90,9%, специфичность — 81,9%). Это позволяет рекомендовать ультразвук в качестве дополнительного уточняющего метода в комплексе с другими лучевыми методами исследования для своевременной диагностики специфических изменений в легких и плевре и проведения дифференциальной диагностики туберкулеза с другими заболеваниями.

При анализе результатов ультразвукового исследования 18 больных со злокачественными объемными образованиями в легких: периферический рак — 11, метастазы — 7 (2-я группа наблюдения) обнаружено, что во всех случаях первичный опухолевый узел или метастаз были расположены в кортикальных (субплевральных) отделах легких, что позволяло четко их визуализировать с помощью ультразвука. В процессе исследования установлено, что злокачественные опухоли легких обладают способностью поглощать ультразвук, в связи с чем дистально расположенная за опухолевым узлом легочная ткань четко не визуализируется. Эхоструктура злокачественных образований чаще однородная. На эхограммах периферический опухолевый узел или метастаз имеют обычную округлую или овальную форму, четкие наружные контуры. Размеры злокачественных образований могут быть различными, а эхогенность зависит, как правило, от гис-

тологической структуры опухоли. При ультразвуковом сканировании с использованием функциональных дыхательных проб у 2 больных была установлена инвазия опухоли в плевру (рис.7 и 8).

Диагностические возможности ультразвука были оценены нами у 5 больных доброкачественными образованиями в легких: артериовенозные аневризмы (АВА) — 2, гамартохондрома — 1. При анализе эхограмм установлено, что АВА (ангиомы) легких имеют неправильную овальную форму, неровные (волнистые) контуры. Эхогенность их чаще повышена и зависит, в значительной степени, от количества содержащейся в них крови. Специфическим диагностическим признаком следует считать обнаружение при УЗ-сканировании легочной паренхимы активной пульсации сосудистых стенок ангиомы. У одного больного при выполнении ультразвукового исследования с использованием функциональных дыхательных проб, в том числе опыта Вальсальвы, удалось обнаружить изменение размеров ангиомы в процессе дыхания, что является важным признаком при проведении дифференциальной диагностики с другими округлыми образованиями в легких. С целью получения дополнительной УЗ-диагностической информации нами впервые была использована методика цветового доплеровского картирования. Однако судить о её эффективности ввиду малого числа наблюдений пока не представляется возможным.

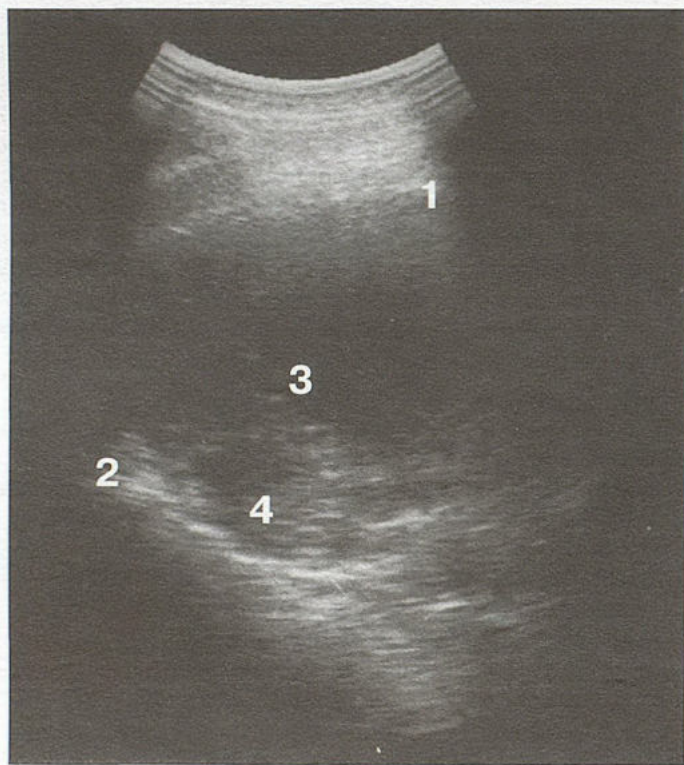


Рис.8. Опухоль в субплевральном отделе легкого (метастаз).

1 — парietальная плевра, 2 — висцеральная плевра, 3 — плевральный выпот, 4 — метастатический узел.

При ультразвуковом исследовании 2 больных с наличием кист в легких обнаружено, что характерный УЗ-диагностический признак — “эффект дистального усиления”, возникающий за стенкой кисты в легком (в отличие от других паренхиматозных органов — печень, селезенка, почки), как правило, выражен недостаточно отчетливо, особенно при малом размере кисты. Эхогенность жидкостсодержащих кист обычно низкая, а эхоструктура однородная. В случае появления различных внутриполостных включений (перегородки, перетяжки и др.) она становится неоднородной с наличием рассеянных эхосигналов.

Анализ результатов УЗ-исследования 27 больных с пневмонией (3-я группа наблюдения) показал, что у 18 из них заболевание протекало на фоне остаточных посттуберкулезных изменений в легких, плевре, внутригрудных лимфатических узлах и сопровождалось выпотом в плевральную полость. При этом воспалительный процесс в легких имел очагово-фокусный характер, что требовало проведения дифференциальной диагностики с реактивацией туберкулеза и злокачественными опухолями. На эхограммах воспалительный инфильтрат был представлен эхогенной зоной в легочной ткани, неправильной формы, с нечеткими контурами. При этом у 9 больных дополнительно обнаружен отек прилежащей плевры и утолщение плевральных листков.

Использование ультразвука позволило уточнить распространенность воспалительных изменений, локализацию процесса в легких, наличие осложнений, в частности, плеврита, а у 7 больных оценить динамику процесса излечения (плевральные наслоения, пневмосклероз) — рис.9.

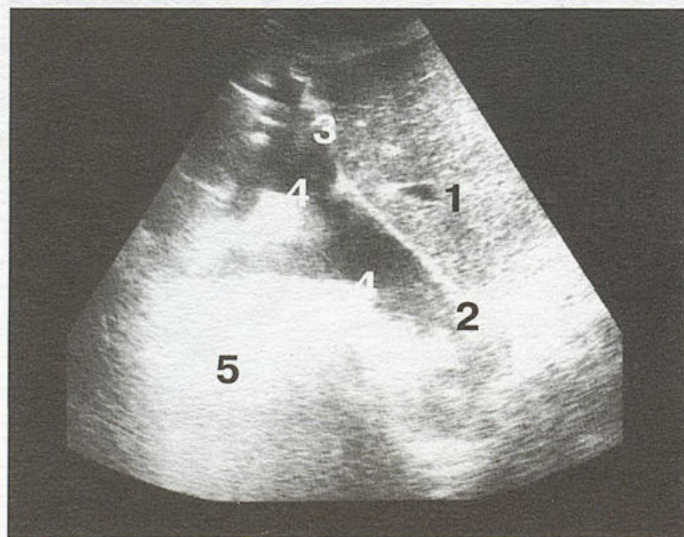


Рис.9. Острая пневмония в нижней доле правого легкого.

1 — печень, 2 — диафрагма, 3 — утолщение диафрагмальной плевры, 4 — плевральный выпот, 5 — зона воспалительной инфильтрации в легочной ткани.

Таблица 5

Ультразвуковая дифференциальная диагностика объемных образований легких различной этиологии

Характер патологического процесса	Ультразвуковые диагностические признаки						
	Локализация в легком	Форма	Наружные контуры	Эхогенность	Эхоструктура	Наличие капсулы по периферии	Состояние окружающей ткани
Туберкулезный инфильтрат	Преимущественно в 1, 2 и 6 сегментах	Округлая	Нечеткие	Понижена	—	Нет	Очаги
Туберкулема	В 1, 2 и 6 сегментах, но м.б. любая	Овальная	Обычно четкие, ровные, но зависит от фазы процесса	Повышена	Неоднородная за счет обызвествлений или распада	Да	Очаги, пневмосклероз
Злокачественные опухоли	Чаще в 3 сегменте	Неправильная	Полциклические	Поглощение ультразвука	—	Нет	Возможен плеврит, пневмония, гиповентиляция, ателектаз
Доброкачественные опухоли	—	Округлая	Четкие ровные	Повышена	—	—	Не изменена
Кисты	—	Любая	Волнистые	Дистальное усиление	—	—	Не изменена
Пневмония	—	—	Нечеткие	Понижена	—	Нет	Возможен плеврит, гиповентиляция, карнификация

Ультразвуковые дифференциально-диагностические признаки различных объемных образований в легких представлены в табл.5.

Таким образом, анализ результатов проведенного исследования и накопленный клинический опыт свидетельствуют, что ультразвуковое сканирование грудной клетки позволяет получить важную диагностическую информацию о состоянии плевры, плевральных полостей, субплевральных отделов легочной ткани, синусов, диафрагмы.

Ультразвуковой метод исследования должен являться составной частью лучевых диагностических программ (алгоритмов) при обследовании больных различными заболеваниями органов грудной полости.

Выводы

1. УЗИ является высокоэффективным методом выявления пристеночно расположенной свободной и осумкованной жидкости, в том числе эмпиемы плевральной полости.
2. УЗИ позволяет обнаружить минимальное количество жидкости в плевральной полости (5,0 мл и менее) и провести точную количественную оценку

плеврального выпота в случаях его осумкования в области синусов, а также оценить характер плеврального содержимого (транссудат, экссудат) и уточнить его природу (туберкулезная, опухолевая, неспецифическая).

3. УЗИ позволяет выявить эмпиему плевральной полости, определить локализацию, размер и протяженность эмпиемного “мешка”, оценить характер содержимого эмпиемной полости и установить наличие плевробронхиального свища.
4. УЗИ является объективным методом контроля за уровнем плевральной жидкости перед пункцией, методом выбора наиболее оптимальной точки для её проведения и оценки динамики процесса на фоне проводимой терапии.
5. УЗИ является высокоэффективным методом выявления злокачественных (мезотелиома, метастазы) и доброкачественных опухолей плевры и оценки степени инвазии опухоли в окружающие ткани.
6. УЗИ позволяет визуализировать субплеврально расположенные объемные образования в легких (туберкулезные очаги, фокусы, инфильтраты, туберкулемы, полости распада, участки цирроза, злокачественные – периферический рак, метастазы и добро-

качественные опухоли, кисты, фокусы пневмонии и др.), уточнить их локализацию, форму, размеры, контуры, экзогенность и экзоструктуру, наличие капсулы по периферии, состояние прилежащей плевры и окружающей легочной ткани, обнаружить возможные осложнения (плеврит, гиповентиляция, ателектаз) и оценить характер остаточных изменений в легких и плевре после клинического излечения.

7. УЗИ необходимо шире использовать в качестве метода наведения при выполнении трансторакальной пункционной внутрилегочной биопсии с целью получения диагностического материала и уточнения диагноза.

ЛИТЕРАТУРА

- Бедухина Л.И. Ультразвуковая диагностика заболеваний плевры, легких, средостения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1972.
- Богин Ю.Н., Мутин Е.С., Богданов А.В. Ультразвуковая диагностика пневмоний. Клини. мед. 1970; 48(6): 123-128.
- Виноградова Н.Н. Возможности популяционно-больничного канцер-регистра в совершенствовании онкологической помощи: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1995.
- Дворяковский И.В., Абдрахманов К.Б., Споров В.В. Сравнительный анализ эхо- и рентгенографии при плевритах и пневмонии у детей. Вестн. рентгенол. 1988; 4: 52-57.
- Казакевич В.И. Современные возможности ультразвуковой диагностики при раке легкого: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1997.
- Кирсанов О.Н. Ультразвуковая диагностика плевритов. Вестн. рентгенол. 1989; 1: 69-73.
- Корякин В.А., Шатихин А.И., Мальцев В.С. Ультразвуковая диагностика шаровидных образований в легких. Пробл. туб. 1982; 1: 23-25.
- Котляров П.М. Ультразвуковая диагностика острых пневмоний в клинической практике. Пульмонология 1997; 1: 7-13.
- Литвяков А.М. Методика и клиническое значение ультразвукового метода в диагностике экссудативных процессов в плевральных полостях. Тер. арх. 1985; 3: 96-98.
- Мацкевич Г.Н., Коимшиди О.А., Волокина О.И. Транс-торакальная аспирационная биопсия субплевральных образований легких под контролем ультразвукового сканирования. В кн.: Национальный Конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Материалы. М.; 1995. 509.
- Мацулевич Т.В., Эргешов А.Э. Ультразвуковая диагностика плевритов разной этиологии. В кн.: Республиканская конф. ЭССР по фтизиатрии и пульмонологии, 11-я: Тез. докл. Таллин; 1988. 185.
- Наумов В.Н., Мацулевич Т.В., Попов Д.Г. Контроль и коррекция формирования фиброторакса после пульмонэктомии ультразвуковой томографией. Пробл. туб. 1987; 5: 40-44.
- Перельман М.И. Торакальная хирургия и её перспективы. Пульмонология 1995; 2: 6-16.
- Репик В.И., Китаев В.В. Комплексная лучевая диагностика туберкулеза органов дыхания у лиц пожилого возраста в системе диспансеризации. В кн.: Возможности современной лучевой диагностики в медицине: Материалы 1-й Московской науч.-практ. конф. М.; 1989. 44-45.
- Репик В.И., Панина И.Г. Опыт ультразвукового сканирования в диагностике плеврального выпота. Вестн. рентгенол. 1990; 5-6: 52.
- Репик В.И., Панина И.Г. Ультразвуковое сканирование в диагностике плеврального выпота. В кн.: Методы лучевой диагностики в клинической практике. М.; 1990. 57-61.
- Репик В.И., Панина И.Г. Эхофотография в диагностике плеврального выпота. Вестн. рентгенол. 1991; 6: 12-19.
- Репик В.И. Ультразвуковое исследование в диагностике заболеваний легких и плевры. Мед. визуализ. 1996; 1: 39-48.
- Репик В.И. Ультразвуковое исследование в диагностике плеврального выпота. Ультразвук. диагн. 1996; 3: 62.
- Репик В.И. Комплексная рентгенологическая и ультразвуковая диагностика плеврального выпота. Вестн. рентгенол. 1996; 4: 46.
- Репик В.И. Ультразвуковое исследование легких и плевры. В кн.: Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В.В.Митькова, М.В.Медведева. М.: Видар; 1997; т.3, гл.8. 242-270.
- Репик В.И. Ультразвуковое исследование в диагностике и дифференциальной диагностике заболеваний легких и плевры. В кн.: Интервенционные ультразвуковые методы в диагностике и лечении заболеваний органов грудной и брюшной полости: Тез. докл. Международной науч.-практ. конф. Пенза; 1997. 15-17.
- Репик В.И. Комплексная рентгенологическая и ультразвуковая диагностика плеврального выпота различной этиологии. Пробл. туб. 1997; Прил.: 54, п.175.
- Репик В.И. Ультразвуковое исследование в диагностике заболеваний плевры и легких. В кн.: Лучевая диагностика и лучевая терапия заболеваний бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта: Материалы Пленума Российской ассоциации радиологов. 1998. 38-39.
- Соколов В.А., Савельев А.В., Красноторова С.Ю. и др. Дифференциальная диагностика плеврального выпота. Пробл. туб. 1998; 3: 50-54.
- Соловьева Я.О., Эргешов А., Калмыкова Е.В., Савельева М.В. Ультразвуковая диагностика плевритов у больных туберкулезом легких. Там же 1999; 1: 42-44.
- Хоменко А.Г., Мацулевич Т.В., Наумов В.Н., Эргешов А.Э. Ультразвуковая диагностика заболеваний легких и плевры. В кн.: Использование инструментальных методов в диагностике и лечении туберкулеза органов дыхания: Сб. науч. тр. ЦННИТ МЗ СССР. М.; 1991. 49-56.
- Чучалин А.Г. Плевра: Патофизиологические и клинические аспекты. Пульмонология 1999; 1: 6-10.
- Шахов Б.Е., Сафонов Д.В., Белоусов Ю.Б. Синдромная ультразвуковая диагностика заболеваний органов грудной полости. Мед. визуализ. 1999; 2: 30-36.
- Шеляховский М.В., Цурупа Д.И., Якубович Г.К. Ультразвуковая диагностика рака легкого. Вopr. онкол. 1971; 17(3): 16-20.
- Эргешов А.Э. Ультразвук в комплексной диагностике туберкулеза легких и плевры: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1994.
- Civardi G., Fornary F., Cavanna L. et al. Vascular signals from pleura-based lung lesions studied with pulsed Doppler ultrasonography. J. Clin. Ultrasound. 1993; 21(9): 617-622.
- Chen M.H., Yan K., Zhang J.S. Ultrasonography in differential diagnosis of peripheral pulmonary diseases. Chung Hua Hsueh Tsa Chih. 1994; 74(1): 19-22, 62.
- Gefter W.B., Devis S.D., Gurney J.W. et al. Thoracic radiology. Radiology 1994; 190: 954.
- Light R.W. Pleural Disease. 3-rd Ed. Philadelphia: Williams and Wilkins; 1995.
- Mathis G. Lungen und Pleura sonography. Heidelberg: Springer Verlag; 1996.

Поступила 15.11.99.

*С.Ю. Чикина¹, И.Д. Копылев¹, М.В. Самсонова¹, А.Л. Черняев¹, Т.Л. Пашкова¹,
В.В. Чижиков², И.Б. Зборовская², А.Г. Татосян², Н.Е. Чернеховская³,
Н.А. Глаголев⁴, П.М. Котляров⁴, А.Г. Чучалин¹*

МАРКЕРЫ РАННИХ СТАДИЙ РАКА ЛЕГКОГО У ЛИКВИДАТОРОВ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АВАРИИ

¹ НИИ пульмонологии МЗ РФ, ² НИИ канцерогенеза ОНЦ РАМН,
³ кафедра эндоскопии РМАПО, ⁴ Российский научный центр рентгенодиагностики, Москва

EARLY-STAGE LUNG CANCER MARKERS IN LIQUIDATORS OF THE CHERNOBYL ACCIDENT

*S.Yu.Chikina, I.D.Kopylev, M.V.Samsonova, A.L.Chenyaev, T.L.Pashkova, V.V.Chizhikov, I.B.Zborovskaya,
A.G.Tatocyan, N.E.Chernekhovskaya, N.A.Glagolev, P.M.Kotlyarov, A.G.Chuchalin*

Summary

Persons exposed to inhaled radionuclides are at high risk for lung cancer, primarily, due to lung fibrosis development. This work studied lung fibrotic changes and lung cancer genetic markers in liquidators of the Chernobyl accident consequences. The study involved 33 men worked at the Chernobyl station area in 1986–1987, aged from 37 to 65 years (average 45.45 ± 0.95 ; $M \pm m$), and 10 control group men comparable on the age, hazards, social and occupational status, lung pathology, but had never exposed to radiation.

Lung function tests, fibreoptic bronchoscopy, histological examination of lung and bronchi tissues biopsy specimens, and lung computed tomography were performed. Oncogene *c-myc*, *Ki-67* proliferation marker, and a deletion in the short arm of the chromosome 3 were investigated in the bronchial epithelium.

The lung fibrosis was detected in 13 (42.4%) liquidators and in no-one of the control group. The liquidators also had more bronchial epithelium dysregenerative changes with significant prevalence of basement cell hyperplasia (0.58 ± 0.09 and 0.2 ± 0.13 cases in the groups accordingly, $p < 0.05$). Meanwhile the control group had no mild dysplasia at all and demonstrated severe dysplasia rather more frequently (0.2 ± 0.13 vs 0.06 ± 0.04 in the liquidators, $p < 0.05$). The liquidators showed the 3p deletion in the bronchial epithelium cells more often (0.21 ± 0.07 and 0.1 ± 0.1 accordingly, $p < 0.05$) and tended to show other genetic lung cancer markers quite more frequent either.

The correlation was found between the lung fibrosis and 3p deletion presence ($r = 0.45$, $p < 0.05$) and also between a pneumonia number anamnestically and *Ki-67* expression in the liquidators' group ($r = 0.46$, $p < 0.05$). The second patients' group did not demonstrated such the correlations.

Thus, chronic respiratory pathology liquidators develop lung fibrosis earlier than other patients with the similar lung pathology. Basement cell hyperplasia and some oncogenes (3p deletion, *c-myc*) encounter considerably more often in liquidators that likely to be poor prognostic signs for lung cancer occurrence. Therefore, the Chernobyl accident liquidators are at higher risk for lung cancer compared to the similar lung pathology patients without radiation exposure.

Резюме

Лица, ингаляровавшие радионуклиды в результате профессиональных воздействий либо неблагоприятной экологической обстановки, имеют высокий риск заболевания раком легкого, в первую очередь, за счет развития пневмофиброза. В данной работе исследовались фиброзные изменения легочной ткани и ряд генетических маркеров рака легкого у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии. В исследование вошли 33 ликвидатора (все мужчины) в возрасте от 37 до 65 лет (в среднем $45,4 \pm 0,95$ года; $M \pm m$) и 10 мужчин группы сравнения, сравнимые с "ликвидаторами" по возрасту, вредным привычкам, социально-бытовым и профессиональным условиям, характеру и длительности бронхолегочной патологии, но не контактировавшие с радиацией.

Пациентам проводились исследования легочной функции, фиброbronхоскопия с биопсией и последующим гистологическим исследованием ткани бронхов и легких, компьютерная томография легких. В биоптатах определяли онкоген *c-myc* и маркер пролиферации *Ki-67*, делецию в коротком плече 3-й хромосомы.

Среди ликвидаторов пневмофиброз был выявлен у 13 (42,4%) человек, в группе сравнения не выявлен ни у кого. Также у ликвидаторов чаще, чем в группе сравнения, встречались дисрегенераторные изменения бронхиального эпителия с достоверным преобладанием базальноклеточной гиперплазии ($0,58 \pm 0,09$ и $0,2 \pm 0,13$ случаев соответственно по группам, $p < 0,05$). Вместе с тем в группе сравнения совсем не обнаруживалась дисплазия 1 ст. и несколько чаще встречалась дисплазия 3 ст. ($0,2 \pm 0,13$ в группе сравнения и $0,06 \pm 0,04$ у ликвидаторов, $p < 0,05$). Делеция 3p в клетках бронхиального эпителия у ликвидаторов определялась достоверно чаще, чем в группе сравнения ($0,21 \pm 0,07$ и $0,1 \pm 0,1$ соответственно, $p < 0,05$). Имеется тенденция к более частому обнаружению в группе ликвидаторов и других генетических маркеров.

Корреляционный анализ показал достоверную связь между наличием пневмофиброза и делеции в коротком плече 3-й хромосомы ($r = 0,45$, $p < 0,05$), а также между числом перенесенных пневмоний и экспрессией Ki-67 в группе ликвидаторов ($r = 0,46$, $p < 0,05$). В группе сравнения такой зависимости не получено.

Таким образом, у ликвидаторов с ХОБЛ фиброз легочной ткани развивается значительно раньше, чем у обычных больных ХОБЛ. У ликвидаторов достоверно чаще обнаруживаются базальноклеточная гиперплазия и генетические маркеры рака легкого (делеция 3p, c-тус), что является прогностически неблагоприятным фактором в развитии этого заболевания. В результате ликвидаторы имеют больший риск заболевания раком легкого по сравнению с обычными больными ХОБЛ.

К концу XX века в мире произошел бурный рост заболеваемости и смертности от рака легкого. Рак легкого стал наиболее часто встречающейся формой рака, как среди мужского, так и среди женского населения земного шара. В России в 1998 г. заболеваемость раком легкого составила 74,8 на 100 тыс. населения. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения рак органов дыхания занимает первое место [22]. Немалый вклад в этот процесс вносят факторы окружающей среды и не только хорошо известные в этом плане табачный дым, асбест и ряд тяжелых металлов, но и радионуклиды, которые попадают в атмосферу при авариях на АЭС и других радиационных катастрофах. Так, отмечается повышение заболеваемости раком легкого в районах с усиленным радиационным фоном, а также у лиц, работавших на радиационных производствах [9,13,18,21,25].

Генез рака легкого представляет собой многостадийный процесс, который начинается с дегенеративных изменений эпителия дыхательных путей, таких, как базальноклеточная гиперплазия, плоскоклеточная метаплазия и дисплазия различной степени выраженности. Следующей ступенью является рак *in situ* [21,22,28,29,31]. Уже на этих этапах происходит повреждение генома клеток бронхиального эпителия. Также показано, что в развитии радиационного рака легкого периферической локализации важное значение имеет пневмофиброз как фоновый процесс [9,11,24].

Вместе с тем существующие сегодня рутинные методы диагностики рака легкого практически не позволяют обнаружить опухоль на ранней стадии — стадии сарцинома *in situ*, когда условия для её лечения и прогноз наиболее благоприятны [3,21–23]. Именно этим объясняется возрастающий интерес онкологов к различным генетическим маркерам рака, которые по чувствительности превосходят все ис-

пользуемые в клинической практике методы выявления опухолей.

Спектр генетических нарушений при каждом гистологическом типе опухоли носит индивидуальный характер, но тем не менее наблюдаются определенные закономерности генных повреждений, что дает возможность использовать ряд структурных и функциональных изменений генома в качестве специфических маркеров, имеющих диагностическое и прогностическое значение.

К наиболее ранним генетическим маркерам рака легкого можно отнести делецию на коротком плече 3-й хромосомы (3p), мутированный ген *p53*, онкоген *bcl-2* и ряд других [7,10–11,26–28].

Делеция — утрата генетического материала — на коротком плече 3-й хромосомы (3p), на участках 3p14 — 3p21 и 3p25 наиболее часто встречается при раке легкого. Она выявляется в 100% случаев мелкоклеточного и в 60–65% случаев немелкоклеточного рака [7,24]. Очевидно, что на данном участке расположены гены-супрессоры опухолевого роста, инактивация которых ведет к развитию опухоли. Потеря гетерозиготности в зоне 3p была описана и в случаях пренеопластических повреждений бронхиального эпителия у пациентов, не имеющих опухолей, а также в карциномах *in situ*. Она определяется уже на стадии начальной гиперплазии. Это позволяет расценивать потерю генетического материала на коротком плече 3-й хромосомы как наиболее ранний генетический признак злокачественности, который может определяться до клинических проявлений рака легкого, а также использовать данный признак при дисрегенераторных изменениях бронхиального эпителия у больных ХОБЛ для определения риска развития у них рака легкого [26,28].

Онкоген *c-тус* находится в тесном взаимодействии с двумя другими важными генами: *p53* и *bcl-2*, активность которых определяет либо инициацию

апоптоза (*p53*), либо неконтролируемую пролиферацию клетки (*bcl-2*) [29]. Высокая экспрессия *c-myc* выявляется в 100% случаев при всех гистологических типах рака легкого [11]. И хотя этот онкоген нельзя отнести к ранним генетическим онкомаркерам, тем не менее уровень активности *c-myc* в опухолевой клетке определяет её готовность к пролиферации либо — в противном случае — к апоптозу как защитному механизму при повреждениях клеточного генома.

Накоплено большое количество данных о взаимосвязи между высоким пролиферативным статусом, низким уровнем дифференцировки клеток и суперэкспрессией *myc*-генов [10,11,26,28].

Целью проведенного нами исследования было выявление фиброзных изменений в легочной ткани и исследование активности ряда генетических маркеров рака легкого у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии в плане поиска методов ранней диагностики этого заболевания.

В НИИ пульмонологии МЗ РФ с 1993 г. наблюдается группа участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС, страдающих хроническими заболеваниями органов дыхания.

В настоящее исследование вошли 33 ликвидатора (все мужчины) в возрасте от 37 до 65 лет (в среднем $45,45 \pm 0,95$ года; $M \pm m$), 91% из них — курильщики с индексом курения (*pack-year*) от 0,4 до 34 (в среднем $16,04 \pm 2,04$). Двадцать восемь (84,8%) человек в первые дни работы на ЧАЭС ощущали першение в горле, сухой кашель, одышку при физической нагрузке, ринит; 5 (15,2%) пациентов не отмечали изменений самочувствия во время пребывания в районе ЧАЭС.

Никто из пациентов ни до, ни после работы на ЧАЭС не контактировал с радиацией и другими вредными профессиональными факторами.

Группу сравнения составили 10 мужчин, страдающие хронической обструктивной болезнью легких и/или бронхиальной астмой, сравнимые с “ликвидаторами” по возрасту, вредным привычкам, социально-бытовым и профессиональным условиям, характеру и длительности бронхолегочной патологии, но не имевшие в течение всей жизни контакта с вредными профессиональными факторами, в частности, с радиацией (табл.1).

Таблица 1

Общие характеристики сравниваемых групп

	Группа “ликвидаторов” (n=33)	Группа сравнения (n=10)
Возраст, годы	45,45±0,95	46,7±2,26
Индекс курения, <i>pack-years</i>	16,04±2,04	24,0±3,82
Стаж болезни, годы	9,42±0,41	9,55±2,51

В программу исследования, кроме общеклинического обследования и рутинной рентгенографии органов грудной клетки, входили бодиплетизмография и диффузионный тест (в бодикамере “2800 Transmural Body Box”, *SensorMedics Corp.*), фибробронхоскопия (под местной анестезией 2% раствором лидокаина фибробронхоскопом “*Fujinon X-100*”) с браш-биопсией бронхиального эпителия, бронхобиопсией и биопсией легочной ткани и последующим гистологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим исследованием биоптатов, компьютерная томография легких (на компьютерном томографе “*Somatom-CR*” с шагом 8 мм и толщиной среза 8 мм).

Иммуногистохимически с использованием специфических антител с флюоресцентной меткой определяли онкоген *c-myc* и маркер пролиферации *Ki-67* в бронхиальном эпителии методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) со стандартным ДНК-зондом выявляли делецию в коротком плече 3-й хромосомы в клетках бронхиального эпителия.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартного пакета статистических программ “*Statgraphics*”.

В клиническом отношении обе группы пациентов были практически одинаковы: хронический обструктивный бронхит, хронический необструктивный бронхит и бронхиальная астма диагностировались в обеих группах примерно с одинаковой частотой (среди “ликвидаторов” бронхиальная астма диагностирована у 11 (33,3%) больных, хронический обструктивный бронхит — у 6 (18,2%) больных, хронический необструктивный бронхит — у 16 (48,5%) человек. В группе сравнения те же заболевания выявлялись у 3 (30%), 2 (20%) и 7 (70%) пациентов соответственно. Ни у кого из пациентов не было клинических признаков диффузного интерстициального фиброза и опухолевого процесса в легких.

Пациенты обеих групп переносили пневмонии в возрасте после 20 лет, причем выяснено, что среди лиц группы сравнения пневмонии в анамнезе встречаются достоверно чаще: $0,64 \pm 0,17$ случаев в группе “ликвидаторов” и $1,48 \pm 0,4$ в группе сравнения ($p < 0,05$).

Показатели функции внешнего дыхания в среднем не выходили за пределы нормальных величин как в группе ликвидаторов, так и в группе сравнения. Также не обнаружено существенных изменений диффузионной способности легких (табл.2).

При рентгенологическом обследовании признаки диффузного пневмосклероза выявлены у 32 (96,7%) “ликвидаторов” и у 5 (50%) пациентов группы сравнения; диффузной эмфиземы — у 19 (57,6%) и 5 (50%) человек соответственно.

По результатам гистологического и компьютерно-томографического исследования в группе “ликвидаторов” пневмофиброз был выявлен у 13 (42,4%) человек, в группе сравнения не выявлен ни у кого из пациентов. Практически во всех случаях пневмофиб-

Таблица 2

Показатели функции внешнего дыхания
в обеих группах

Функциональные показатели	"Ликвидаторы"	Группа сравнения
FVC, % от должн.	96,25±3,72	102,3±9,2
FEV ₁ , % от должн.	88,3±4,22	85,6±11,13
VC, % от должн.	99,61±3,24	101,78±6,66
TLC, % от должн.	108,97±2,16	122,68±7,10
RV, % от должн.	132,55±6,12	166,84±1,56
DLCO, % от должн.	89,15±3,09	90,5±6,35
DLCO/Va, % от должн.	64,94±2,21	62,0±4,03

роз носил очаговый характер, причем очаги имели маленькие размеры и поэтому не были видны на обычных рентгенограммах легких. Лишь у одного "ликвидатора" как по гистологическим, так и по компьютерно-томографическим данным диагностирован диффузный легочный фиброз.

Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки бронхов показало некоторое преобладание дисрегенераторных изменений бронхиального эпителия у "ликвидаторов" с достоверным преобладанием базальноклеточной гиперплазии. Вместе с тем обращает внимание, что в группе сравнения совсем не обнаружено дисплазии I ст. и несколько чаще, чем в группе "ликвидаторов", встречалась дисплазия III ст. (табл.3).

Исследование генетических маркеров обнаружило достоверное превышение частоты встречаемости делеции в 3p в клетках бронхиального эпителия у "ликвидаторов". Также имеется тенденция к увеличению в группе "ликвидаторов" встречаемости и других генетических маркеров (табл.4).

Проведен анализ корреляционной зависимости частоты обнаружения изучаемых маркеров рака легкого от возраста, длительности заболевания, индекса курения, перенесенных пневмоний, степени бронхиальной обструкции и диффузионной способности

легких, гистологических изменений. Обнаружена достоверная корреляция между наличием пневмофиброза и делеции в коротком плече 3-й хромосомы ($r=0,45$, $p<0,05$), а также между числом перенесенных пневмоний и экспрессией Ki-67 в группе "ликвидаторов" ($r=0,46$, $p<0,05$). В группе сравнения такой зависимости не получено.

Таким образом, у ликвидаторов Чернобыльской аварии достоверно чаще выявляются пневмофиброз и делеция в коротком плече 3-й хромосомы с достоверной корреляцией между этими признаками.

Разница в частоте выявления других онкомаркеров недостоверна, но тем не менее можно говорить о тенденции к более частой их встречаемости в группе "ликвидаторов". Иными словами, больные ХОБЛ, не контактировавшие с радиоактивными веществами, тоже имеют риск развития злокачественных новообразований легких за счет многолетнего курения и хронического воспалительного процесса в дыхательной системе, но степень его несколько ниже, чем у лиц с поражением дыхательных путей радионуклидами, хотя, согласно результатам функциональных и гистологических исследований, тяжесть ХОБЛ в обеих группах примерно одинакова. В то же время "ликвидаторы" достоверно реже болели пневмониями после их работы в районе ЧАЭС по сравнению с обычными больными ХОБЛ. Считается, что пневмония утяжеляет течение ХОБЛ. Вероятно, поэтому в группе сравнения несколько чаще наблюдаются тяжелые дисплазии. Разную частоту пневмоний у ликвидаторов и обычных больных ХОБЛ можно объяснить тем, что ликвидаторы, вошедшие в данную группу, в течение 5–7 лет практически постоянно получают бронхолитическую и муколитическую терапию, а при обострениях хронического гнойного бронхита — антибактериальную терапию в соответствии с чувствительностью высеваемого из мокроты возбудителя. Пациенты, составившие группу сравнения, как правило, не имели регулярного медицинского наблюдения и лечения по поводу ХОБЛ.

Характерной чертой поражения людей в районе Чернобыльской АЭС было не только внешнее облучение, но и ингаляционное воздействие радиоактивных элементов на дыхательные пути [14,15,24]. Ингалированные радионуклиды в соединении с грунтовой пылью (так называемая "чернобыльская пыль") сохраняются в бронхоальвеолярном пространстве

Таблица 3

Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки бронхов

	"Ликвидаторы"	Группа сравнения
Пневмофиброз	0,42±0,09*	0,1
Базальноклеточная гиперплазия	0,58±0,09*	0,2±0,13
Плоскоклеточная метаплазия	0,58±0,09	0,4±0,16
Дисплазия I ст.	0,06±0,04	0
II ст.	0,27±0,45	0,2±0,13
III ст.	0,06±0,04	0,2±0,13

Примечание. * — $p<0,05$

Сравнение генетических маркеров

	"Ликвидаторы"	Группа сравнения
Del 3p (случаи)	0,21±0,07*	0,1±0,1
c-тус (баллы)	3,38±0,40	2,75±1,09
Ki-67 (%)	25,93±4,02	10,63±8,80

Примечание. * — $p<0,05$

Таблица 4

многие годы, являясь источниками внутреннего облучения. Клиническим маркером ингаляции радиоактивных частиц является так называемый синдром острого ингаляционного поражения верхних дыхательных путей в виде ринита, першения в горле, сухого кашля, затрудненного дыхания. Позже, при обследовании в нашей клинике, в цитоплазме альвеолярных макрофагов "ликвидаторов" были обнаружены специфические включения, содержащие химические элементы радиоактивного топлива, металлоконструкций АЭС и грунта, что подтвердило факт ингаляционного воздействия радионуклидов на респираторный тракт [1,12,16,19,20].

В то же время известно, что фиброгенные пылевые частицы (асбест, кремний и др.), накапливаясь в легочной ткани, приводят к развитию интерстициального фиброза [2,27,30,31]. Аналогичные изменения легких описаны и у лиц, подвергшихся облучению (после лучевой терапии по поводу онкологических заболеваний внелегочной локализации, у работников плутониевого, уранового и других радиохимических производств) [8,17]. В последнем случае фиброзные изменения преимущественно локализуются в нижних отделах правого легкого, что, по-видимому, связано с особенностями легочного кровотока [17].

Однако описанный в литературе радиационный фиброз возникал после воздействия высоких доз радиации, в то время как ликвидаторы Чернобыльской аварии прибыли в район ЧАЭС, когда общий радиационный фон был уже значительно снижен [6,15].

Все эти факторы приводят к выводу, что преобладание частоты пневмоний в группе сравнения свидетельствует о том, что выявленный у ликвидаторов пневмофиброз является в большей степени результатом воздействия радионуклидов, а не банального воспалительного процесса.

Таким образом, выявление пылевых частиц, содержащих радионуклиды, в альвеолярных макрофагах лиц, подвергшихся ингаляционному воздействию радионуклидов, позволяет предполагать развитие у этих лиц в ближайшем будущем радиационного фиброза, а следовательно, и значительный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями органов дыхания.

Выводы

1. У "ликвидаторов", страдающих ХОБЛ, фиброз легочной ткани развивается значительно раньше, чем у обычных больных ХОБЛ.
2. В группе "ликвидаторов" достоверно чаще, чем в группе обычных больных ХОБЛ, встречается базальноклеточная гиперплазия, что можно расценить как прогностически неблагоприятный фактор в отношении рака легкого.
3. Исследуемые маркеры рака легкого (делеция 3p, *c-myc*) также чаще встречаются у ликвидаторов, чем у обычных больных ХОБЛ, что также являет-

ся серьезным фактором риска в развитии рака легкого.

4. Таким образом, лица, подвергшиеся ингаляционному воздействию радионуклидов в ходе ликвидационных работ на ЧАЭС, имеют больший риск заболевания раком легкого по сравнению с больными ХОБЛ, не подвергавшимися такому воздействию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аммосова С.П. Особенности клинического течения хронического бронхита у ликвидаторов аварии на ЧАЭС и эффективность длительного применения N-ацетилцистеина в комплексном лечении: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1998.
2. Величковский Б.Т. Молекулярные и клеточные основы экологической пульмонологии. Пульмонология 2000; 3: 10-18.
3. Вахлаков А.Н., Лепихин Н.М., Мудров В.Б. Современные аспекты диагностики рака легкого. Кремлев. мед. Клин. вестн. 1998; 5: 1-5.
4. Власов П.А., Квачева Ю.В. Патология легких при остром радиационном поражении. В кн.: Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998. 65-75.
5. Власов П.А., Квачева Ю.В. Патоморфологическое исследование легочных инфекционных осложнений острой лучевой болезни у лиц, погибших в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Пульмонология 1993; 4: 23-27.
6. Международный Чернобыльский проект: Техн. докл. Международного Консультативного Комитета. Женева; 1989.
7. Зборовская И.Б., Татосян А.Г. Молекулярно-генетические маркеры при раке легкого: онкогены и гены-супрессоры. В кн.: Новое в терапии рака легкого. М.: Bristol Myers Squibb; 1997. 5-17.
8. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных / Иваницкая В.И., Кисличенко В.А., Геринштейн И.Г. и др. Киев: Здоровья; 1989.
9. Коган Е.А. Рак легкого, индуцированный радионуклидами. В кн.: Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998. 190-235.
10. Коган Е.А., Жак Г., Кайзер У. и др. Иммуногистохимия биомолекулярных маркеров рака легкого. Арх. пат. 1997; 6: 23-30.
11. Коган Е.А., Мазуренко Н.Н., Юшков П.В. и др. Иммуногистохимия клеточных онкогенов при предраке и раке легкого. Там же 1990; 8: 3-11.
12. Копылев И.Д., Аммосова С.П., Марачева А.В. и др. Особенности заболеваний органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, программа их лечения и реабилитации. В кн.: Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998. 165-176.
13. Кошурникова Н.А., Креслов В.В., Болотникова М.Г. и др. Смертность от рака легкого среди персонала ПО "Маяк". Радиация и риск 1995; 5: 145-150.
14. Кутыков В.А. Радионуклидное загрязнение воздушной среды в результате аварии на Чернобыльской АЭС и облучение легких. В кн.: Патология органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. М.: Грантъ; 1998. 10-43.
15. Кутыков В.А., Муравьев Ю.Б., Арефьева З. С., Камарицкая О.И. "Горячие частицы" - взгляд спустя семь лет после аварии на Чернобыльской АЭС. Пульмонология 1993; 4: 10-19.
16. Марачева А.В., Татарский А.Р. Патология органов дыхания у лиц, участвовавших в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. Тер. арх. 1996; 3: 8-12.
17. Никитин В.П., Киришкин В.И. К вопросу о рентгенодиагностике плутониевого пневмосклероза. Радиация и риск 1995; 5: 97-102.
18. Провоторов В.М., Ромашов Б.Б. Эпидемиологическое исследование заболеваемости раком легкого в Воронежской облас-

- ти и её связь с Чернобыльской аварией. В кн.: Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 7-й: Сб. рез. М.; 1997. 325, № 1208.
19. Романова Т.В. Клинико-морфологические и иммунологические особенности воспалительного процесса органов дыхания у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород; 1998.
 20. Татарский А.Р., Марачева А.В., Кирюхин А.В. и др. Особенности клинического течения заболеваний органов дыхания у лиц, участвующих в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. Пульмонология 1993; 4: 20–23.
 21. Трахтенберг А.Х. Онкопульмонология. М.: Практика; 2000.
 22. Харченко В.П., Кузьмин И.В., Галил-Оглы Г.А. Онкоморфология легких. М.: Медицина; 1994.
 23. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. М.: Гэотар Медицина; 2000.
 24. Чучалин А.Г., Грובהва О.М., Черников В.П. Радионуклид в ткани легких у ликвидатора последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Пульмонология 1993; 4: 27–31.
 25. Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф. Рак легкого в Алтайском крае и некоторые вопросы взаимосвязи его с испытаниями ядерных зарядов в атмосфере на Семипалатинском полигоне. Там же 85–89.
 26. Hung J., Kishimoto Y., Sugio K. et al. Allele-specific chromosome 3p deletions occur at an early stage in the pathogenesis of lung carcinoma. JAMA. 1995; 273 (7): 558–563.
 27. Mapp C.E. Occupational lung disorders. (European respiratory monograph. Vol. 4. Monograph 11). Sheffield; 1999.
 28. Sekido Y., Fong K., Minna J. Progress in understanding the molecular pathogenesis of human lung cancer. Biochim. Biophys. Acta 1998; 1378: 21–59.
 29. Ponticello A., Barra E., Giani U. et al. P53 immunohistochemistry can identify bronchial dysplastic lesions proceeding to lung cancer: a prospective study. Eur. Respir. J. 2000; 15 (3): 547–552.
 30. Wagner G.R. Screening and medical surveillance of workers exposed to mineral dust. Geneva: World Health Organization; 1996.
 31. Weinberger S.E. Lung cancer: etiologic and pathogenic aspects. In: Principles of pulmonary medicine. 3-rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. 247–256.

Поступила 18.01.01.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.24–006.6–092

И.Е.Бахлаев, Е.К.Олейник, А.И.Агеенко, В.М.Олейник

ОЦЕНКА МАРКЕРОВ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

Петрозаводский государственный университет

EVALUATION OF TUMOR GROWTH MARKERS IN LUNG CANCER PATIENTS

I.E.Bakhlav, E.K.Oleinik, A.I.Ageenko, V.M.Oleinik

Summary

A comparative analysis of tumor growth markers in lung cancer patients was performed during diagnostic work-up, treatment and the following observation of the patients. It was determined that the carcinoembryonic antigen (CEA) was not suitable for the initial screening and lung cancer detection because of its low specificity. *TURTEST* was reasonable to be used as a diagnostic and screening test. This method is easy to perform and could be applied in an outpatient department. *TURTEST* and skin response to autologous modified lymphocytes were effective in differentiated diagnosis of lung cancer and non-tumor lung diseases. The application of two tests simultaneously combined with other diagnostic techniques allowed to detect lung cancer in 96.6% of the cases. Each of these three markers can be used for postoperative monitoring of lung cancer patients and prognosing of the disease.

Резюме

Проведен сравнительный анализ использования маркеров опухолевого роста у больных раком легкого на этапах диагностики, лечения и последующего наблюдения за пациентами. Установлено, что раково-эмбриональный антиген (РЭА) в силу низкой специфичности непригоден для первичного скрининга и диагностики рака легкого. Диагностический тест на опухолевый рост (*TURTEST*) целесообразно использовать при проведении скрининга. Метод технически прост, может осуществляться в условиях поликлиники. *TURTEST* и кожная реакция с аутологичными модифицированными лимфоцитами эффективны в дифференциальной диагностике рака и неопухолевых заболеваний легких. Одновременное определение двух тестов в комбинации с другими методами обследования позволяет в 96,6% наблюдений установить правильный диагноз рака легкого. Каждый из трех маркеров может применяться для послеоперационного мониторинга больных раком легкого и определения прогноза заболевания.

Рак легкого (РЛ) стал одной из самых распространенных форм злокачественных новообразований [4]. В России число заболевших РЛ в 1994 г. составило 69 100 человек, причем число вновь выявленных больных за 1980–1994 гг. увеличилось на 46%. При сохранении этой тенденции в 2000 г. ожидается повышение числа новых заболеваний до 80 000. Абсолютное число умерших от РЛ увеличилось в России за 15-летний период на 57% и достигло в 1994 г. 65 900. Незначительные различия в среднем возрасте заболевших и умерших являются следствием неблагоприятного прогноза при опухолях этой локализации. Пятилетняя выживаемость всех больных РЛ не превышает 10–15%, а при мелкоклеточном раке этот показатель составляет лишь 1–3% [9].

Значительный рост РЛ, высокий процент запущенных форм, малоудовлетворительные результаты лечения определяют необходимость поиска новых методов диагностики злокачественных опухолей. В последние годы большое значение придается возможностям использования иммунологических исследований, онкотестов в комплексной диагностике и мониторинге РЛ [2,6,8]. Использование маркеров опухолевого роста целесообразно в проведении скрининга с целью выявления опухолей легких [10]. Дальнейшая разработка и внедрение в клиническую практику новых опухолевых маркеров на основе моноклональных антител может открыть в ближайшее время широкие перспективы в диагностике и мониторинге онкологических заболеваний [7,11–13].

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности применения маркеров опухолевого роста в скрининге, диагностике и послеоперационном мониторинге РЛ.

В качестве маркеров использованы раково-эмбриональный антиген (РЭА), кожная реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) с аутологичными модифицированными лимфоцитами и диагностический тест на опухолевый рост (*TURTEST*).

Концентрацию РЭА в сыворотке крови пациентов определяли методом радиоиммунологического анализа с использованием набора РИО — РЭА-125 I-M (ИБОХ, Минск).

Кожная реакция ГЗТ используется в клинической практике для обнаружения клеточнозависимой иммунологической реактивности. Кожный тест ставили путем внутрикожного введения на предплечье 0,1 мл суспензии аутологичных лимфоцитов и с целью контроля — 0,1 мл изотонического раствора натрия хлорида [1]. Лимфоциты выделяли методом центрифугирования в градиенте фиколл-верографин с плотностью 1,077. После подсчета часть клеток инкубировали с фитогемагглютинином (ФГА; «Serva», Germany), а часть использовали как контроль, в котором вместо ФГА добавляли среду. Кожную реакцию ГЗТ определяли путем измерения поперечного по отношению к оси предплечья диаметра гиперемии через 24, 48 и 72

часа. Выраженность реакции оценивали по балльной системе:

- менее 5 мм — реакция отрицательная — 0 баллов;
- 5–10 мм — слабopоложительная (+) — 1 балл;
- 10–15 мм — слабовыраженная (++) — 2 балла;
- 15–20 мм — положительная (+++) — 3 балла;
- 20 мм и более — резкоположительная (+++++) — 4 балла.

Осложнений при проведении кожных проб не было.

Новый универсальный диагностический тест на опухолевый рост [3], действующим началом которого является антиидиотипическая, антиэмбриональная сыворотка, используется в модифицированном тесте гемагглютинации эритроцитов пациентов (иммуномодификация СОЭ). Для проведения *TURTEST* 1 мл венозной крови пациента смешивали со 100 мкл 5% раствора цитрата натрия в фосфатном буферном растворе (*PBS*) 0,02 М, pH 7,2. Из полученного объема брали 3 порции по 70 мкл каждая. В 1-ю и 2-ю порцию крови вносили по 20 мкл контрольной сыворотки, в 3-ю — 20 мкл рабочей сыворотки. Полученные смеси забирали в капилляры СОЭ до отметки 50 мм. Спустя 1 час после инкубации капилляров (в вертикальном положении при 37°C) рассчитывали коэффициент в условных единицах: разницу между средним арифметическим СОЭ контрольных проб (1-я и 2-я пробы) и СОЭ рабочей пробы (3-я проба) в мм умножали на большую из двух величин и делили на 50. Коэффициент, превышающий по величине 1,5, свидетельствует о наличии опухолевого процесса.

Диагностическую значимость маркеров опухолевого роста оценивали по их чувствительности и специфичности [5]. Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с расчетом уровня достоверности по Стьюденту.

Нами проведен поэтапный скрининг для выявления онкологических заболеваний среди 13 837 лиц взрослого населения в возрасте от 30 до 75 лет. Мужчин было 6354, женщин — 7483. По результатам автоматизированного анамнестического скрининга в группу высокого онкологического риска отобрано 1746 человек. На втором этапе, наряду с традиционными методами, проводили иммунологическое тестирование (табл.1). Положительные результаты тестов на опухолевый рост отмечены у 675 человек, из которых у 63 выявлены злокачественные опухоли различных локализаций (желудок — 20, легкие — 16, почки — 7, гениталии — 6, толстая кишка — 6, молочная железа — 4, другие органы — 4). Из 63 пациентов у 19 имело место бессимптомное течение болезни. Среди 16 больных с установленным диагнозом РЛ, I и II стадия заболевания определена в 11 случаях.

После проведения всех этапов скрининга около 38% пациентов были включены в группу повышенного онкологического риска. В нее были включены лица старше 30 лет, связанные с производственными вредностями, с наследственным фактором, куриль-

щики; страдающие хроническими, фоновыми и предраковыми заболеваниями. В группу риска включены также пациенты с неясным диагнозом при повышении температуры тела, с ускорением СОЭ, а также лица, имеющие положительные результаты онкотеста. Следует отметить, что при последующем мониторинге у одного больного с хроническим бронхитом и у двух больных с язвой желудка (*TURTEST* 2,56, 2,31 и 2,54) через 11, 10 и 8 месяцев диагностированы РЛ и два рака желудка, соответственно.

Диагностическая эффективность маркеров опухолевого роста исследована у 384 больных с различными заболеваниями легких, поступивших в хирургическое отделение с подозрением на РЛ. В результате комплексного обследования у 296 больных установлен РЛ, у 19 — доброкачественная опухоль легкого (ДОЛ) и у 69 — неопухолевые заболевания легких (НЗЛ). Возраст пациентов от 30 до 69 лет. Контрольную группу составили 40 практически здоровых доноров (мужчин — 28, женщин — 12) в возрасте от 30 до 55 лет.

Среди больных РЛ мужчин было 272, женщин — 24. Периферический рак диагностирован у 36, 5%, центральный — у 63, 5%. С I стадией РЛ было 65, со II — 78, с III — 113 и с IV — 40 больных (согласно *TNM* классификации злокачественных опухолей, 1997 г.). Основной гистологической структурой опухоли был плоскоклеточный рак (60,1%), аденокарцинома диагностирована в 21, 7% и мелкоклеточный рак — в 18,2% наблюдений.

Подавляющее число больных ДОЛ составили мужчины — 17, женщины — 2. В группе пациентов НЗЛ мужчин было 59 и 10 женщин. Из 69 НЗЛ у 27 диагностирована острая пневмония, у 8 — хроническая, у 25 — хронический бронхит, у 3 — туберкулема, у 2 — актиномикоз, у 2 — инородное тело бронха и по 1 случаю — саркоидоз Бека и гранулематоз Вегенера.

Концентрация РЭА превышала принятый за норму уровень (5 нг/мл) у 155 больных РЛ, чувствительность определения антигена составила 52,4%. При определении РЭА в сыворотке крови уровень выше верхней границы нормы наблюдался у 3 больных ДОЛ, у 24 — с НЗЛ и у 4 здоровых лиц. Полученные данные свидетельствуют о недостаточной эффективности этого метода для диагностических целей.

Результаты исследований кожной реакции ГЗТ с аутологичными модифицированными лимфоцитами показали, что частота положительного теста у больных ДОЛ составляет 5,3%, у больных НЗЛ — 11,6% и у здоровых лиц — 5%. У больных РЛ I — III стадий положительная кожная реакция отмечена в 85,5% наблюдений, при IV стадии заболевания — в 75%. Чувствительность метода кожной реакции ГЗТ с аутологичными лимфоцитами, обработанными ФГА, у больных РЛ составила 84,8%.

Кроме того, величина кожной пробы существенно различалась в зависимости от характера заболева-

Таблица 1

Эффективность иммунологического скрининга на злокачественные новообразования

Метод исследования	Число лиц с положительными тестами	Число выявленных онкологических заболеваний
РЭА	58	3
Кожный тест	248	13
<i>TURTEST</i>	369	47
Всего:	675	63

ния. Так, у больных РЛ подавляющее число положительных реакций более 10 мм в диаметре было у 216 (73%) человек. У больных ДОЛ лишь у одного диаметр эритемы составил 8 мм. Слабоположительная реакция (1 балл) отмечена у 5 и слабовыраженная (2 балла) у 3 больных НЗЛ. В контрольной группе лишь в 2 наблюдениях диаметр гиперемии превышал 5 мм.

Анализ результатов диагностического теста на опухолевый рост показал, что его величина, превышающая 1,5 усл.ед., была у 54 (83,1%) больных с I стадией, 68 (87,2%) — II, 101 (89,4%) — III и 27 (67,5%) — IV стадией РЛ. Частота положительного теста в контрольной группе отмечена в 5%, ДОЛ — в 10,5%, НЗЛ — в 15,9% наблюдений. Чувствительность метода у больных РЛ составила 83,8%, специфичность — 88,3%.

У больных РЛ результаты онкотеста колебались от 0,18 до 9,6. В среднем величина теста составила $2,37 \pm 0,63$, что достоверно выше, чем у больных НЗЛ ($0,83 \pm 0,21$), ДОЛ ($0,64 \pm 0,11$) и у здоровых лиц ($0,59 \pm 0,18$), $p < 0,05$. В группе пациентов НЗЛ *TURTEST* был в пределах от 0,12 до 2,57. В 11 наблюдениях его значение превышало 1,5. При дальнейшем наблюдении у 1 пациента с хроническим бронхитом диагностирован РЛ. У 2 из 19 больных ДОЛ величина онкотеста составляла 1,65 и 1,86. Все пациенты

Таблица 2

Динамика численности больных РЛ с положительными результатами тестов до и после операции

Характер операции	Число больных	Тест	До операции	После операции (мес)		
				1	3	6
Радикальная	132	a	68	64	62	57
		b	114	9	7	9
		c	112	93	39	12
Нерадикальная	21	a	11	11	11	11
		b	18	18	16	16
		c	17	16	15	14

Примечание: a — РЭА, b — кожный тест, c — *TURTEST*.

этой группы оперированы, диагноз доброкачественной опухоли верифицирован морфологически.

Применение маркеров опухолевого роста при проведении комплексного обследования больных с подозрением на РЛ позволило установить правильный диагноз в 96,6% наблюдений.

У 153 больных РЛ показатели иммунологического тестирования изучены в ранние и отдаленные сроки послеоперационного периода (табл.2). Из них радикально оперированы 132 человека и у 21 произведены пробные торакотомии.

Установлено, что не наступало нормализации уровня РЭА у больных РЛ как в группе радикально оперированных больных, так и у больных с пробными торакотомиями. Понижение содержания антигена до уровня контроля отмечено лишь у 11 пациентов после радикальной операции.

В группе радикально оперированных больных (132) на 14-е сутки кожная реакция ГЗТ оставалась положительной в 60,6%, а на 30-е сутки — лишь в 9 (6,8%) наблюдениях. После пробной операции она оставалась положительной у 16 из 18 больных.

Проведение иммунологического мониторинга с помощью *TURTEST* показало, что в группе нерадикально оперированных больных снижение онкотеста до уровня нормы отмечено лишь в 3 случаях. Среди радикально оперированных пациентов через 6 месяцев после операции тест оставался положительным в 12 (9,1%) наблюдениях. Из этих больных в 3 случаях отмечен рецидив и в 6 — прогрессирование заболевания в виде отдаленных метастазов. В сроки от 6 до 24 месяцев после радикальной операции выявлено еще 30 случаев рецидива или прогрессирования заболевания. *TURTEST* у них вновь становился положительным в 22 (73,3%) наблюдениях. В группе больных с безрецидивным течением показатели онкотеста оставались отрицательными.

Повышенное содержание РЭА по сравнению с контролем отмечено как в группе больных с рецидивом, так и при отсутствии рецидива заболевания. Увеличение уровня РЭА на 50% и выше по сравнению с исходным уровнем является неблагоприятным прогностическим признаком.

В случае рецидива или прогрессирования заболевания кожная реакция ГЗТ вновь становилась положительной в 85% наблюдений, причем этот тест чаще всего констатировался за 3–4 месяца до клинико-рентгенологических проявлений рецидива заболевания.

Из 39 больных с рецидивом или прогрессированием РЛ у 6 удалось выполнить повторную операцию и у 26 — проводилась лучевая терапия.

Таким образом, маркеры опухолевого роста можно использовать в скрининговых программах по раннему выявлению злокачественных опухолей легких и при формировании групп повышенного онкологического риска. Из рассмотренных методов преимущество имеет *TURTEST* в силу его простоты и доступности, быстроты ответа, высокой чувствительности и специфичности. Онкотест может использоваться в амбулаторных условиях, при профосмотрах. Проведение иммунологического мониторинга у оперированных больных позволяет адекватно оценить радикальность выполненной операции, прогнозировать дальнейшее течение заболевания и обеспечивает своевременную диагностику рецидива опухоли с целью адекватного лечения.

Работа поддержана Российским Фондом фундаментальных исследований (грант 98-04-03521).

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев А.И., Ерхов В.С., Бахлаев И.Е. и др. Кожная реакция гиперчувствительности замедленного типа с аутологичными модифицированными лимфоцитами крови больных раком легкого. Эксперим. онкол. 1994; 4–6: 367–370.
2. Бахлаев И.Е., Олейник Е.К., Агеев А.И. и др. Комплексная диагностика первичного рака легкого с использованием иммунологических исследований. Клини. мед. 1997; 8: 45–48.
3. Бахлаев И.Е., Агеев А.И., Ерхов В.С., Олейник Е.К. *TURTEST* в диагностике опухолевых заболеваний легких. Пульмонология 1998; 3: 48–50.
4. Двойрин В.В., Трапезников Н.Н. Статистика рака легкого в России. Вестн. Онколог. науч. центра РАМН 1996; 2: 3–12.
5. Меньшиков В.В., Кадышева О.Г., Делекторская Л.Н., Пименова Л.М. Методика диагностической оценки клинических лабораторных исследований. Лаб. дело 1988; 6: 67–70.
6. Мороз Г.С., Дрыжак В.И., Дыкан И.Н. и др. Опухолевые маркеры — диагностический и прогностический тест. Вопр. онкол. 1991; 3: 289–293.
7. Романова Р.Ю., Гергер В.Я., Филиппов В.П. и др. Использование моноклональных антител для иммунодиагностики рака легких. Пробл. туб. 1997; 5: 44–48.
8. Diez V., Gomez A., Hernando F. et al. Serum CEA, CA 125, and SCC antigens and tumor recurrence in resectable non-small cell lung cancer. Int. J. Biol. Markers 1995; 10 (1): 5–10.
9. Eckersberger F. Bronchialkarzinom. Wien. Med. Wschr. 1994; 144 (22–23): 545–547.
10. Lamerz R. Tumormarker. MTA 1993; 8 (10): 1029–1030.
11. Michael J., McGee C. Screening for lung cancer. Semin. Surg. Oncol. 1989; 5 (3): 179–185.
12. Pandha H.S., Waxman J. Tumour markers. Quart. J. Med. 1995; 38 (4): 233–241.
13. Suresh M.R. Classification of tumor markers. Anticancer Res. 1996; 16 (4b): 2273–2278.

Поступила 29.08.2000.

С.И.Овчаренко, Е.В.Малова, О.А.Передельская

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХАЛИКСОЛА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Кафедра внутренних болезней № 1 лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова

AN ASSESSMENT OF CLINICAL EFFICACY OF HALIXOL IN A COMPLEX THERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE AND BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

S.I.Ovcharenko, E.V.Malova, O.A.Peredelskaya

Summary

A clinical assessment of «Halixol» («Egis» firm) efficacy was performed in a complex therapy of 38 chronic obstructive bronchitis and bronchial asthma patients. The drug was included in a basic therapy for the patients having bronchial obstruction due to sticky mucus. It was administered in a dose of 90 mg daily three times a day for 2 weeks (every tablet contains 30 mg of ambroxole hydrochloride). The efficacy was evaluated based on clinical signs dynamics in a score (cough, a character and a volume of sputum, wheezing), PEF and FEV₁ parameters.

The «Halixol» application resulted in an improvement of expectoration, reduction in the cough and wheezing. A significant increase in the PEF and FEV₁ values was noted. The drug tolerance was good. We observed a skin rash as an adverse effect in one patient, and he was excluded from the trial. The patients and the doctors highly assessed «Halixol». Its advantage is a possibility to be combined with other medication for chronic obstructive bronchitis and bronchial asthma patients.

Резюме

Проведена клиническая оценка эффективности препарата «Халиксол» (фирма «Egis») в комплексной терапии 38 больных ХОБ и БА. Препарат включали дополнительно в базисную терапию больных, у которых бронхиальная обструкция была обусловлена густым вязким бронхиальным секретом. Препарат назначался в дозе 90 мг в сутки в три приема (каждая таблетка содержит 30 мг амброксола гидрохлорида) в течение двух недель. Оценка эффективности проводилась по динамике клинических симптомов (кашель, характер и количество мокроты, количество сухих хрипов) в баллах и значениям ПСВ и ОФВ₁.

Результатом применения халиксолом явилось улучшение отхождения мокроты, уменьшение кашля и количества хрипов в легких. Отмечен достоверный прирост значений ПСВ и ОФВ₁. Отмечена хорошая переносимость препарата. Побочный эффект в виде кожной сыпи наблюдался у одного пациента, в связи с чем он был исключен из исследования. Как пациентами, так и врачами дана высокая оценка эффективности халиксолом. Достоинством халиксолом является возможность его комбинирования с другими лекарственными средствами, необходимыми для лечения больных ХОБ и БА.

Заболевания органов дыхания, сопровождающиеся бронхообструктивным синдромом, такие как хронический обструктивный бронхит (ХОБ) и бронхиальная астма (БА), относятся к числу наиболее распространенных болезней человека. В структуре заболеваний они входят в группу лидирующих по числу дней нетрудоспособности, причинам инвалидности и смертности [4,5].

В формировании нарушений бронхиальной проходимости как у больных БА, так и у больных ХОБ существенная роль принадлежит ее обратимому компоненту. Именно наличие и выраженность обратимого компонента бронхиальной обструкции придает инди-

видуальность этим болезням и позволяет выделить их в отдельные нозологические формы.

Обратимый компонент бронхиальной обструкции формируется за счет различных патогенетических механизмов: спазма гладкой мускулатуры, отека слизистой оболочки бронхов, гиперсекреции слизи и дискринии, — развивающихся под воздействием большого спектра провоспалительных медиаторов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, фактор некроза опухоли, нейтрофильные протеазы и др.) [4].

Развитие воспалительной реакции с гиперсекрецией слизи — первая реакция слизистой трахеобронхиального дерева на воздействие повреждающего ин-

фекционного и неинфекционного агента. Этому же способствует и значительное увеличение количества бокаловидных клеток и площади их распространенности вплоть до терминальных бронхиол [2].

Изменение количества и характера бронхиального секрета является одним из ведущих механизмов формирования обратимого компонента бронхиальной обструкции.

Секретообразующие элементы воспаленной слизистой бронхов продуцируют вязкую слизь, которая изменяет свои реологические свойства. Ухудшение реологии слизи снижает подвижность ресничек, нарушает их очистительную функцию. С повышением вязкости скорость движения секрета замедляется или прекращается. При вязком бронхиальном секрете уменьшается содержание в нем секреторного *IgA*, что, естественно, снижает местную защиту бронхов.

Повышение вязкости слизи, замедление скорости ее продвижения способствуют фиксации и более глубокому проникновению патогенных микроорганизмов в толщу слизистой оболочки. Это приводит к хронизации воспалительного процесса, провоцирует дальнейшее повреждение слизистой, формирование необратимого компонента бронхиальной обструкции, что имеет своим итогом прогрессирование бронхолегочного заболевания.

Итак, гиперпродукция чрезмерно вязкой мокроты, дискоординация деятельности реснитчатого эпителия вносят значительный вклад в формирование бронхиальной обструкции, которая при прогрессировании заболевания закономерно завершается развитием центриацинарной эмфиземы легких, дыхательной недостаточности и хронического легочного сердца [3].

На стадии сохранного обратимого компонента бронхиальной обструкции существует реальная возможность торможения прогрессирования болезни. Своевременно начатое лечение имеет большое значение для уменьшения степени бронхиальной обструкции [6].

Таким образом, в терапии заболеваний органов дыхания, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом, необходимы препараты, улучшающие реологию бронхиальной слизи, облегчающие отделение патологически измененного бронхиального содержимого, предотвращающие мукостаз и улучшающие мукоцилиарный клиренс. С уменьшением вязкости бронхиального содержимого, облегчением отделения секрета в бронхах устраняется и один из факторов, вызывающих бронхиальную обструкцию, а также уменьшается вероятность микробной колонизации дыхательных путей [1].

Такими лекарственными препаратами стали производные амброксола гидрохлорида (активного метаболита бромгексина).

Особенности механизма действия препаратов амброксола заключаются в следующем. Амброксол стимулирует образование трахеобронхиального секрета

пониженной вязкости благодаря изменению химических свойств его мукополисахаридов, как за счет разрушения кислых мукополисахаридов, бронхиальной слизи, так и за счет стимуляции выработки нейтральных мукополисахаридов бокаловидными клетками. Важным является также способность препарата восстанавливать мукоцилиарный клиренс путем стимуляции двигательной активности ресничек мерцательного эпителия [2].

Отличительной особенностью амброксола служит его способность повышать синтез, секрецию сурфактанта и блокировать распад последнего под воздействием неблагоприятных факторов. Оказывая положительное влияние на продукцию сурфактанта, амброксол опосредованно улучшает мукоцилиарный транспорт, что в сочетании с усилением секреции гликопротеидов (мукокинетическое действие) обуславливает выраженный отхаркивающий эффект препарата [9].

В последние годы был проведен ряд исследований, в которых показано, что амброксол, вероятно, обладает еще и другими фармакологическими свойствами, которые до настоящего времени не были использованы при лечении легочных заболеваний. Так, в ряде работ [9,11] были описаны антиоксидантные и противовоспалительные свойства амброксола, которые можно объяснить только влиянием на высвобождение кислородных радикалов и вмешательством в метаболизм арахидоновой кислоты клеток очага воспаления.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что амброксол (Халиксол) обладает широким спектром действия и наряду с такими давно известными свойствами, как стимуляция сурфактантной системы легких, улучшение мукоцилиарного клиренса и улучшение секретолита, обладает также и способностью проявлять антибронхоконстриктивные антиоксидантные и противовоспалительные свойства.

В ряде исследований [7,8,10] показано, что амброксол обладает противомикробным эффектом, который основан на том, что патогенные микроорганизмы, зачастую связанные в "слизистые пробки", "изгоняются" амброксолом; облегчается пенетрация антибиотиков в бронхиальное дерево; стимулируется продукция *IgA*; увеличивается синтез и секреция сурфактанта, который облегчает фагоцитоз бактерий.

Амброксол при необходимости хорошо сочетается с антибиотиками при бактериальных инфекциях [7,10].

Необходимо учитывать, что у ряда больных после первого дня терапии амброксолом адгезия и вязкость мокроты могут значительно увеличиваться в результате отделения мокроты, накопившейся в бронхах и содержащей большое количество клеточного детрита, воспалительных элементов, белков и т.д. В последующие же дни реологические свойства мокроты улучшаются, достоверно увеличивается ее количество, снижается вязкость и адгезия (обычно к 4-му дню применения отхаркивающих лекарственных средств), что указывает на правильность выбора пре-

парата, а к 6–8-м суткам лечения происходит стабилизация клинического эффекта. При применении муколитиков уровень адгезии снижается на 40–50%.

У больных с бронхообструктивным синдромом хороший эффект наблюдается при сочетании бронхолитических препаратов с муколитиками. Наличие вязкой мокроты препятствует доступу ингаляционных препаратов к слизистой бронхов, поэтому “отмывание” слизистой может усиливать эффективность препаратов и, соответственно, уменьшать дозу последних. Следует отметить, что β_2 -симпатомиметики (фенотерол, сальбутамол и др.) и теофиллин потенцируют мукоцилиарный клиренс; теофиллин и М-холинолитики (ипратропиум бромид), уменьшая воспаление и отек слизистой, облегчают отхождение мокроты. В то же время применение ингаляционных средств, в том числе и через небулайзер, оксигенотерапия, могут повреждать альвеолярный и бронхиальный сурфактант. Поэтому у таких больных амброксол и его производные, стимулирующие выработку сурфактанта, должны включаться в комплексную терапию [1].

Целью исследования, выполненного в факультетской терапевтической клинике ММА им. И.М.Сеченова, явилась оценка клинической эффективности препарата “Халиксол” (фирма *Egis*, Венгрия) в комплексном лечении больных с заболеваниями органов дыхания, сопровождающимися бронхообструктивным синдромом.

В работу (открытое простое рандомизированное исследование) было включено 38 человек (20 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 18 до 76 лет (средний возраст составил $53,2 \pm 16,5$ года).

По нозологии пациенты распределялись следующим образом: 17 больных страдали БА (8 — среднетяжелого течения, 9 — тяжелого течения); у 12 больных был ХОБ среднетяжелого и тяжелого течения; у 6 пациентов диагностирована хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): у 3 ХОБ сочеталась с обструктивной эмфиземой (ОЭ), у 3 — с БА тяжелого течения; в исследование были также включены трое больных бронхоэктатической болезнью (БЭБ) с выраженным бронхообструктивным синдромом.

Степень выраженности бронхиальной обструкции оценивалась по клинической симптоматике (кашель с трудноотделяемой мокротой, сухие свистящие и жужжащие хрипы при аускультации), а также по снижению значений ПСВ и ОФВ₁ по сравнению с должными величинами.

Все больные БА получали базисную терапию ингаляционными кортикостероидами и бронхолитиками. Способ введения препаратов определялся тяжестью заболевания (небулайзер, дозированный ингалятор), дозы препаратов соответствовали требованиям (стандартам) *GINA* (1997 г.) и формулярной системе РФ (1999 г.). Больные ХОБ и ХОБЛ получали бронхолитическую терапию беродуалом или атровентом, вы-

бор препарата определялся сопутствующей патологией (ИБС, АГ). Пациентам с тяжелым течением ХОБ и ХОБЛ бронходилататоры назначались через небулайзер. Больным с выраженной дыхательной недостаточностью проводилась оксигенотерапия. Страдающим БЭБ бронхолитическая терапия беродуалом через небулайзер назначалась после выполнения бронхоскопических пособий. 14 из 38 пациентов получали антибактериальную терапию с учетом выделенной микрофлоры и чувствительности ее к антибиотикам.

В связи с тем, что у всех обследованных пациентов одним из факторов, определяющих тяжесть бронхиальной обструкции, было наличие вязкого бронхиального содержимого (секрета), в комплексную терапию дополнительно вводился халиксол в дозе 90 мг в сутки в три приема (каждая таблетка препарата содержит 30 мг амброксола гидрохлорида) в течение двух недель.

Клиническое наблюдение за динамикой состояния пациентов осуществлялось в течение двух недель.

Для оценки эффективности халиксоло была разработана “Индивидуальная карта больного”, которая включала ежедневную оценку по балльной шкале следующих симптомов: кашель (0 — отсутствует, 1 — редкий, 2 — умеренно выраженный, 3 — выраженный, 4 — сильный), характер и количество мокроты (0 — отсутствует, 1 — слизистая в небольшом количестве, 2 — слизистая в большом количестве, 3 — слизисто-гнойная, 4 — гнойная), консистенция мокроты (0 — отсутствует, 1 — легко откашливается, 2 — откашливается после незначительных усилий, 3 — вязкая, откашливается с трудом, 4 — вязкая, не откашливается); характер и количество хрипов (сухие хрипы: 0 — отсутствуют, 1 — единичные, 2 — умеренное количество, 3 — рассеянные).

Регистрировались ежедневные утренние и вечерние значения ПСВ, мониторингирование ПСВ осуществлялось с помощью пикфлоуметра (*Clement Clarke, England*). Исходные значения ПСВ колебались от 100 до 320 л/мин (в среднем $270,26 \pm 49,88$ л/мин).

Показатели ОФВ₁ исследовались до и после окончания двухнедельного периода приема халиксоло. Для измерения ОФВ₁ использовался прибор *Microspirometer*. Исходные значения ОФВ₁ колебались от 0,76 до 2,05 л, что составляло от 25 до 75% от должных значений ОФВ₁ (в среднем $1,7 \pm 0,5$ л).

Пациенты оценивали эффективность халиксоло по балльной шкале (0 — отсутствие эффекта, 1 — незначительный эффект, 2 — удовлетворительный эффект, 3 — хороший эффект, 4 — отличный эффект).

На 5–7-й день приема халиксоло отмечено уменьшение интенсивности кашля, количества сухих хрипов, мокрота стала легче откашливаться. В табл.1 представлена динамика симптомов на 14-й день приема халиксоло. К этому сроку отмечен достоверный прирост показателей ПСВ и ОФВ₁; прирост утренних значений ПСВ составил $85,37 \pm 9,40$ л/мин, вечерних — $104,42 \pm 11,08$ л/мин ($p < 0,001$). ОФВ₁

Таблица 1

Клиническая оценка эффективности терапии халиксомом

Симптомы	До лечения (в баллах)	После лечения (в баллах)
Кашель	2,73	0,57
Консистенция мокроты	3,10	0,50
Характер и количество мокроты	3,10	0,50
Хрипы в легких	2,79	0,43

возросла на $0,60 \pm 0,07$ л ($p < 0,001$). Динамика показателей ПСВ и ОФВ₁ отражена в табл.2.

Пациенты оценивали эффективность терапии по улучшению самочувствия, отхождению мокроты, уменьшению кашля (по балльной шкале). Под влиянием терапии халиксомом изменилась консистенция мокроты: она стала менее вязкой, легко откашливаемой. Изменение этих параметров составило по баллам: кашель уменьшился на $2,37 \pm 0,12$ балла, уменьшилось количество мокроты и ее вязкость на $2,6 \pm 0,15$ балла, улучшилось отхождение мокроты на $2,6 \pm 0,14$ балла.

Отмечена хорошая переносимость халиксола. 27 пациентов оценили эффективность препарата как "отличная", 10 пациентов — "хорошая" (в среднем — 3,8 балла). Нежелательные явления наблюдались у 3 больных (сыпь, диспепсические расстройства). Один больной прекратил прием препарата из-за возникновения сыпи на коже. Двое пациентов, у которых отмечались диспепсические явления, продолжили лечение в связи с тем, что после уменьшения суточной дозы препарата на 30 мг диспепсические расстройства прекратились, переносимость халиксола оставалась хорошей.

Оценка препарата врачом проводилась по сумме изменений баллов (Δ) основных клинических проявлений заболевания. Оценка проводилась следующим образом: 0 — (отсутствует эффект) — Δ 0–0,5 бал-

лов; 1 (неудовлетворительный эффект) — Δ 0,5–1 балл; 2 (удовлетворительный эффект) — Δ 1–1,5 балла; 3 (хороший эффект) — Δ 1,5–2 балла; 4 (отличный эффект) — Δ более 2 баллов. Оценка эффективности халиксола врачами в среднем составила 3,6 балла.

Таким образом, на основании полученных результатов следует заключить, что халиксол является эффективным препаратом в комплексной терапии различных заболеваний органов дыхания, сопровождающихся бронхиальной обструкцией (БА среднетяжелого и тяжелого течения, ХОБ, БЭБ), преимущественно обусловленной вязким бронхиальным секретом. В связи с тем, что препарат воздействует на воспалительный процесс, регулируя секрецию бронхиальных желез, уменьшая вязкость бронхиального секрета и выраженность бронхokonстрикции, улучшая мукоцилиарный клиренс, клинически отмечается улучшение отхождения мокроты, уменьшение кашля и количества хрипов. Достоинством халиксола является также возможность комбинировать его с другими лекарственными средствами, необходимыми для лечения больных БА и ХОБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Консервативная терапия обострения ХОБЛ. Рус. мед. журн. 1997; 5 (17): 1105–1114.
2. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Место муколитических препаратов в комплексной терапии болезней органов дыхания. Рос. мед. вести 1997; 4: 9–18.
3. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Муколитическая терапия при хроническом обструктивном бронхите. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ"; СПб.: Невский диалект; 1998. 275–290.
4. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. М.; 1999.
5. Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ"; СПб.: Невский диалект; 1998. 11–25.
6. Шмелев Е.И. Хронические обструктивные болезни легких и хроническая пневмония: терминологические и клинические аспекты. Рус. мед. журн. 2000; 12: 487–491.
7. Braga P.C. Antibiotic penetrability into bronchial mucus. Pharmacokinetics and clinical considerations. Curr. Ther. Res. 1991; 49 (2): 300–327.
8. Careddu P., Zavattini G. Mucosalvan (ambroxol) in pediatrics. Asthma, Bronchitis, Emphysema 1984; 4: 23–26.
9. Curti P.C., Renovan H.D. Die Untersuchung der therapeutischen Verwendung von Ambrogexal bei bronchopulmonalen Erkrankungen. Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) 1978; 28 (5a): 922–925.
10. Roa C.C., Dantes R.B. The clinical effectiveness of a combination of bromhexine and amoxicillin in lower respiratory tract infection. A randomized controlled trial. Ibid. 1995; 45 (3): 267–272.
11. Winsel K. Antioxidante und antiphlogistische Eigenschaften von Ambroxol. Pneumologie 1992; 46: 938–946.

Поступила 22.02.01.

Таблица 2

Оценка эффективности терапии халиксомом по динамике показателей ПСВ и ОФВ₁

Показатели	До лечения ($M \pm sd$)	После лечения ($M \pm sd$)
ПСВ утро, л/мин	270,26 $\pm$ 49,88	355,26 $\pm$ 67,45
ПСВ вечер, л/мин	283,68 $\pm$ 49,38	386,57 $\pm$ 73,82
ОФВ ₁ , л	1,7 $\pm$ 0,5	2,34 $\pm$ 0,6

D.Nowak¹, M.Prozynski², T.Pietras¹, R.Stolarek¹, P.Mazerant³, M.Leder³

**ДЕЙСТВИЕ МЕСТНОГО ИММУНОКОРРЕКТОРА
СО СВОЙСТВАМИ ВАКЦИНЫ ИРС 19 НА КОНЦЕНТРАЦИЮ
ПЕРЕКИСИ ВОДОРОДА И АКТИВНОСТЬ МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ
В СМЫВАХ ИЗ ПОЛОСТИ НОСА У БОЛЬНЫХ
С ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ***

¹отделение пульмонологии и аллергологии, медицинский институт Лодзинского университета,

²лаборатория Института туберкулеза и легочных болезней по изучению бронхов,

³студенты медицинского института Лодзинского университета, г. Лодзь

**AN INFLUENCE OF THE LOCAL IMMUNE CORRECTOR IRS 19 WITH VACCINE PROPERTIES
ON HYDROGEN PEROXIDE CONCENTRATION AND MYELOPEROXIDASE ACTIVITY
IN NASAL WASHES FROM CHRONIC BRONCHITIS PATIENTS**

Dariusz Nowak, Michal Prozynski, Tadeusch Pietras, Robert Stolarek, Piotr Mazerant, Michal Leder

Summary

Twenty eight adults of both genders with chronic bronchitis participated in the open trial studying the influence of the local immune modulating drug IRS 19 with vaccine properties on polymorphonuclear leukocytes number, H_2O_2 concentration and myeloperoxidase activity in nasal washes. The polymorphonuclear leukocytes number increased from 4460 ± 3960 to 10490 ± 10950 cells per ml ($p < 0.02$) after two months of IRS 19 use. This effect accompanied by the myeloperoxidase activity and the H_2O_2 concentration increase in 2.6 and 1.4 times, correspondingly ($p < 0.001$). As the "polymorphonuclear leukocytes and myeloperoxidase — H_2O_2 — Cl^- " system is the first-line defence against pathogenic microorganisms, the changes mentioned above are likely to be one of the mechanisms enhancing the airways antibacterial immunity in response to the IRS 19 therapy.

Резюме

Двадцать восемь взрослых больных обоего пола, страдающие хроническим бронхитом, приняли участие в открытом исследовании, посвященном изучению эффекта применения местного иммуномодулирующего препарата со свойствами вакцины ИРС 19 на число полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), концентрацию H_2O_2 и активность миелопероксидазы (МЛП) в смывах из полости носа. Число ПМЯЛ, выделявшихся из полости носа, увеличилось после двух месяцев применения ИРС 19 с 4460 ± 3960 до 10490 ± 10950 клеток на мл ($p < 0,02$). Этот эффект сопровождался повышением активности МЛП и концентрации H_2O_2 , соответственно, в 2,6 и 1,4 раза ($p < 0,001$). Поскольку система ПМЯЛ и МЛП — H_2O_2 — Cl^- находится на переднем крае защиты от проникновения патогенных микроорганизмов, можно предположить, что упомянутые выше изменения могут представлять собой один из механизмов, приводящих к повышению антибактериального иммунитета в области дыхательных путей в ответ на лечение препаратом ИРС 19.

Введение

Природные иммунные механизмы дыхательных путей, защищающие от инфекций, состоят из различных клеточных и гуморальных элементов. Полиморфноядерные лейкоциты (ПМЯЛ) являются важным элементом этих механизмов. Эти клетки способны поглощать микроорганизмы и освобождать множество медиаторов, включая протеолитические ферменты и реакционноспособные метаболиты кислорода с выра-

женной бактерицидной активностью [6]. Среди таких соединений важную роль играет перекись водорода (H_2O_2), поскольку она способна преобразовываться в хлорноватистую кислоту и гидроксильные радикалы, обладающие высокой бактерицидной активностью [4,6,25]. Миелопероксидаза (МЛП), представляющая собой фермент, содержащийся в азурофильных гранулах ПМЯЛ, катализирует окисление убиквитарных

* Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 1997, 45, 67-71.

ионов Cl^- перекисью водорода с последующим образованием HClO [18,26,30]. Таким образом, опосредуемая кислородом бактерицидная активность в эпителиальной жидкости слизистой оболочки может частично зависеть от уровня H_2O_2 и активности МЛП. Иммунотерапия, проводимая при помощи бактериальных лизатов, является хорошо известным методом, применяемым для усиления неспецифического сопротивления возбудителям инфекций. Введение бактериальных лизатов внутрь проводилось с тем, чтобы стимулировать митогенный ответ лейкоцитов периферической крови и повысить уровень IgA , IgG и IgM [1,9,24]. У больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких и бронхиальной астмой это снижало число, продолжительность и тяжесть обострений основного заболевания [1,31]. Инкубирование мышиных лейкоцитов с бактериальными лизатами индуцировало дыхательный взрыв фагоцитоза, выражавшийся в увеличении производства супероксидных анионов и в усилении катаболизма глюкозы через гексозомонофосфатный шунт *in vitro* [14]. В проведенном недавно открытом исследовании с участием 100 больных, страдавших хроническим бронхитом, было обнаружено, что интраназальное введение ИРС 19 (интраназальный спрей, содержащий лизаты 19 наиболее распространенных патогенных организмов) увеличивает соотношение CD4 и CD8 в крови (CD4 — антигенный маркер хелперных Т-лимфоцитов, CD8 — антигенный маркер супрессорных и цитотоксических Т-лимфоцитов) и изменяет субпопуляции клеток воспалительного инфильтрата (ПМЯЛ и альвеолярные макрофаги) в нижних дыхательных путях, что было установлено посредством бронхоальвеолярного лаважа [23]. Эти данные позволяют предположить, что при местном применении ИРС 19 может изменять число клеток воспалительного инфильтрата (прежде всего ПМЯЛ) в эпителиальной жидкости слизистой оболочки полости носа. В связи с этим в данном исследовании мы изучали эффект 2-месячного интраназального введения ИРС 19 на число ПМЯЛ, активность МЛП и концентрацию H_2O_2 в смывах из полости носа у больных, страдавших хроническим бронхитом.

Материалы и методы

Реактивы. Хренопероксидаза типа II (HRP, 200 Е/мг твердого вещества), 4-окси-3-метокси-фенилуксусная кислота (гомованилиновая кислота), человеческий сывороточный альбумин (ЧСА) и о-дианизидина дигидрохлорид (о-ДД) производства фирмы Сигма Кемикал Ко. (Сент-Луис, штат Миссури, США). 30% раствор H_2O_2 был приобретен у фирмы РОСН (Гливице, Польша). Все остальные реактивы были чистыми для анализа. 30 % раствор H_2O_2 был 100-кратно разведен забуференным фосфатом физиологическим раствором (ЗФР) и хранился в темном месте при 4°C . Актуальную концентрацию H_2O_2 рассчитывали по оптической плотности раствора при

длине волны 320 нм ($E=81 \text{ см}^{-1} \text{ М}^{-1}$) [13]. Водный раствор хренопероксидазы (1 Е/мл) с добавлением 400 мкМ гомованилиновой кислоты применяли только свежим и приготавливали непосредственно перед исследованием.

Больные. В исследование было включено 28 больных (14 мужчин и 14 женщин) с хроническим бронхитом (табл.1), у которых не наблюдалось никаких клинических обострений заболевания на протяжении последних 2 месяцев. В анамнезе больных не имелось сведений об атопических заболеваниях. Больные получали лечение агонистами β_2 -адренорецепторов, антихолинергическими препаратами, теофиллином и муколитическими средствами (амброксол или бромгексин). Шесть больных получали кортикостероиды внутрь (энкортон) в суточных дозах, не превышавших 10 мг. Во время исследования не разрешалось применять кортикостероиды посредством ингаляции или интраназального введения. 11 больных не курили, 14 — бросили курить и 3 — были курильщиками. Среднее количество сигарет, выкуриваемых за день, и среднее кумулятивное количество выкуриваемых сигарет, выраженные в "пачко-годах" (т.е. количество сигарет в пачках, выкуриваемых ежедневно, по отношению к числу лет) составило у бросивших курить, соответственно, 14 ± 5 и $17,7 \pm 10,6$, а у курильщиков — соответственно, 13 ± 3 и $6,7 \pm 2$. Длительность хронического бронхита варьировала от 4 лет до 21 года (в среднем 9 ± 7 лет). В течение двух лет, предшествовавших началу исследования, все его участники переносили за год не менее двух обострений хронического бронхита. Ни одна из женщин не была беременной и ни одна из них не принимала гормональных противозачаточных средств. Исследование было одобрено комиссией по этике Медицинского университета и от каждого больного было получено информированное согласие на участие в нем.

Протокол исследования. Всех больных, включенных в исследование, попросили посетить клинику для

Таблица 1

Характеристики больных с хроническим бронхитом

Показатели	Мужчины	Женщины	Вся группа
Количество больных	14	14	28
Возраст (годы)	$50,3 \pm 9,5$	$49,3 \pm 4,5$	$49,8 \pm 7,2$
ФЖЕЛ (%) А	$81,7 \pm 18,4$	$90,6 \pm 13,4$	$84,9 \pm 15,8$
В	$78,4 \pm 17,9$	$90,5 \pm 17,4$	$83,9 \pm 18,7$
ФЖЕЛ ₁ (%) А	$70,3 \pm 22,1$	$73,9 \pm 18,6$	$72,1 \pm 20,4$
В	$70,5 \pm 24,5$	$80,5 \pm 20,4$	$75,1 \pm 23,3$

Примечание. Спирометрические данные до (А) и после лечения (В) выражены в процентах. Все данные выражены как средние значения $\pm$ стандартное отклонение. ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ФЖЕЛ₁ — форсированная жизненная емкость легких в 1 секунду.

проведения исследования функции легких. Спирометрию проводили между 8 и 10 часами утра при помощи спирометра *Flowscreen* (фирма Эрих Егер ГмбХ&Ко., Германия), обеспеченного компьютерной программой, совместимой со стандартами Американского общества по болезням органов грудной полости [3]. Перед проведением исследования функции легких каждый больной в течение 6 часов воздерживался от приема агонистов β_2 -адренорецепторов. Смывы из полости носа получали в тот же день. Для этого очищали левую ноздрию, 5 раз последовательно закапывая в нее и отсасывая порции изотонического раствора хлорида натрия объемом 5 мл. Затем закапывали в ту же ноздрию 6 мл изотонического раствора хлорида натрия. После 10-минутной инкубации промывочную жидкость отсасывали в пластиковую пробирку и центрифугировали (400 x g, 10 мин, 4°C). Средний объем аспирированной жидкости составлял $4,1 \pm 0,9$ мл. Надосадочную жидкость сливали в пробирку Эппендорфа и хранили при -80°C не более 14 дней до определения концентрации H_2O_2 и активности МЛП. Предыдущие эксперименты с 10^{-7} М раствором H_2O_2 показали, что при таких условиях хранения концентрация H_2O_2 остается стабильной. Осажденные клетки ресуспендировали в 1 мл ЗФР, содержащего 0,1 % человеческого сывороточного альбумина, и подсчитывали при помощи гемоцитометра. Дифференциальный подсчет числа клеток проводили на мазках, полученных для каждого образца, методом окрашивания по Гимзе [20,21]. В конце визита больные получали препарат ИРС 19 для интраназального введения производства фирмы Солвей (по две дозы в каждую ноздрию 4 раза в день в течение 60 дней). Второй визит назначался на 30-й день лечения (для получения больным дополнительного количества препарата), а третий (последний) визит — на день окончания лечения. В день третьего визита проводили спирометрию и получали смывы из полости носа так, как это описано выше.

Определение концентрации перекиси водорода. Содержание H_2O_2 в смывах из полости носа определяли методом *Ruch* и др. [27], который был несколько модифицирован. При этом 10 мкл смыва из полости носа смешивали с 90 мкл ЗФР и 100 мкл раствора хренопероксидазы (1 Е/мл), содержащего 400 мкМ гомованилиновой кислоты и инкубированного в течение 60 мин при 37°C . После этого образец смешивали с 300 мкл ЗФР и 125 мкл 0,1 М NaOH-глицинового буфера (рН 12,0) с добавлением 25 мМ ЭДТА и переносили в микрокювету (PE 5200-4339). Продукт окисления гомованилиновой кислоты, служивший мерой количества H_2O_2 , определяли спектрофлуориметрическим методом при помощи спектрофлуориметра LS-50 фирмы *Perkin Elmer* (Норволк, Коннектикут, США), работая в режиме считывания. Ширину щели устанавливали на 10 нм как для эмиссии, так и для возбуждения, а общее время составляло 0,1 с. Возбуждение измеряли при 312 нм, а эмиссию — при 420 нм.

Результаты измерения переводили в нМ при помощи уравнения регрессии $Y=0,03X-0,322$ (Y — нано-моли H_2O_2 на один литр конденсата из выдыхаемого воздуха, X — степень эмиссии при длине волны 420 нм, выраженная в произвольных единицах), оцененного по измерениям трех серий калибровочных растворов с 19 последовательно повышаемыми концентрациями (от 0,01 до 10 нМ). Доверительный уровень составлял 95%, а значение p — менее 0,03 и 0,00001, соответственно, для константы и коэффициента регрессии. Оценка уравнения регрессии проводилась по методу наименьших квадратов. Нижний предел обнаружения H_2O_2 составлял 0,1 нМ.

Определение активности пероксидазы. Активность МЛП в смывах из полости носа определяли так, как это уже описывалось ранее [16]. 50 мкл смыва смешивали с 540 мкл 0,1 М фосфатного буфера (рН 6,2) и 70 мкл 3,9 мМ раствора о-ДД в 0,9 М метаноле, а затем добавляли 70 мкл 15 мМ H_2O_2 . После 15 мин инкубации при 37°C останавливали реакцию добавлением 0,1 мл 0,15 М *sodium acetate* и измеряли оптическую плотность раствора при длине волны 470 нм (*Ultraspec III*, фирма *Pharmacia LKB*) в сравнении с холостой пробой, содержащей соответствующие количества фосфатного буфера, о-ДД и H_2O_2 . Результаты измерения переводили в 10^{-7} Е/мл образца при помощи уравнения регрессии $Y=6,415X-0,565$ (Y — единицы активности МЛП на один литр смыва из полости носа, X — абсорбция при длине волны 470 нм), оцененного по измерению трех серий калибровочных растворов с 14 повышающимися значениями активности МЛП (от 0,01 до 0,7 Е/л). Уровень достоверности составлял 95%, а значение p — менее 0,0001 как для константы, так и для коэффициента регрессии. Нижний предел обнаружения активности МЛП составлял 0,05 Е/мл.

Статистический анализ. Полученные у больных данные выражались в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение. Если результаты определения концентрации H_2O_2 и активности МЛП в смывах из полости носа были ниже предела чувствительности метода, их принимали, соответственно, за 0 нМ и 0 Е/л. Для определения различий между результатами, полученными при исследовании смывов из полости носа до и после лечения ИРС 19, применяли парную t -статистику. Значение p менее 0,05 считалось значимым.

Для измерения степени связи между измеряемыми переменными использовали коэффициент корреляции Пирсона. Все расчеты проводили при помощи компьютерной программы *Microsoft Excel* (версия 5.0).

Результаты

Больные хорошо переносили ИРС 19, и не было отмечено ни одного побочного эффекта. Только один больной сообщил о гиперемии слизистой полости носа, связанной с применением ИРС 19, которая спон-

Таблица 2

Число клеток в смывах из полости носа до и после двухмесячного лечения препаратом ИРС 19

Клетки $\times 10^3/\text{мл}$	Лечение препаратом ИРС 19	
	до	после
Нейтрофилы	$4,46 \pm 3,96$	$10,49 \pm 10,95^*$
Эпителиоциты	$6,29 \pm 7,59$	$5,74 \pm 3,60$
Общее число клеток	$11,12 \pm 11,02$	$16,75 \pm 12,19$

Примечание. * Статистически достоверное различие сравнительно со значением, полученным до лечения ($p < 0,02$).

танно прошла после первых пяти дней лечения. Данные спирометрии (ФЖЕЛ и ФЖЕЛ₁) не претерпели никаких изменений на всем протяжении исследования (см. табл.1). Это может объясняться отбором больных со стабильным течением хронического бронхита и отсутствием инфекционных осложнений. Табл.2 демонстрирует влияние ИРС 19 на число клеток в смывах из полости носа. После двух месяцев интраназального введения ИРС 19 общая концентрация клеток в смывах повысилась в 1,5 раза. Это повышение произошло главным образом за счет значительного притока ПМЯЛ в эпителиальную жидкость слизистой оболочки полости носа. Число ПМЯЛ в смывах увеличилось в 2,3 раза, т.е. с 4460 ± 3960 до $10\,490 \pm 10\,950$ кл/мл ($p < 0,02$).

Этот приток ПМЯЛ сопровождался увеличением в 1,4 раза концентрации H_2O_2 в смывах из полости носа. Исходный уровень H_2O_2 (до лечения) составлял $0,32 \pm 0,14$ нМ. Среднее увеличение содержания H_2O_2 , связанное с лечением ИРС 19, составило $0,13 \pm 0,13$ нМ ($p < 0,001$). У 3 больных до лечения и у одного больного после лечения ИРС 19 уровень H_2O_2 был ниже чувствительности метода определения (0, нМ). Метод определения активности МЛП позволил обнаружить ее до лечения только у 14 больных (50%). У остальных 14 больных с хроническим бронхитом активность МЛП была ниже чувствительности метода и принималась за 0 Е/л. Таким образом, средний уровень активности МЛП в смывах

вах из полости носа для всей группы, состоявшей из 28 больных, страдавших хроническим бронхитом, изначально составлял $0,05 \pm 0,05$ Е/л (табл.3).

Лечение ИРС 19 привело к увеличению среднего значения активности МЛП в 2,6 раза, т.е. до $0,13 \pm 0,14$ Е/л. Кроме того, доля отрицательных результатов определения активности МЛП в смывах из полости носа снизилась после лечения ИРС 19 с 50 до 25%.

Не было выявлено корреляции между повышением активности МЛП и числом ПМЯЛ ($r = 0,06$, $p < 0,2$), между повышением активности МЛП и концентрацией H_2O_2 ($r = 0,17$, $p < 0,3$), а также между повышением концентрации H_2O_2 и числом ПМЯЛ в смывах из полости носа ($r = 0,08$, $p < 0,4$).

Обсуждение

Мы обнаружили, что интраназальное введение ИРС 19 приводило к увеличению числа ПМЯЛ в смывах из полости носа у больных, страдавших хроническим бронхитом. Этот эффект сопровождался повышением средней активности МЛП и концентрации H_2O_2 . Поскольку МЛП и H_2O_2 совместно с убиквитарным анионом Cl формируют систему, генерирующую мощный бактерицидный агент НСЮ [4], можно предположить, что лечение при помощи ИРС 19 способно усиливать зависящую от кислорода иммунную защиту, препятствующую проникновению патогенных микроорганизмов в эпителиальную жидкость слизистой оболочки полости носа. За увеличение числа ПМЯЛ, а также за увеличение активности МЛП и повышение концентрации H_2O_2 в смывах из полости носа во время лечения ИРС 19 могут быть ответственны различные механизмы. Здесь, например, может идти речь о хемотаксической и прайминг-активности некоторых компонентов бактериальных лизатов (эндотоксины, примесные белки эндотоксинов, N-формилпептиды) и/или стимуляции местной генерации хемотаксических факторов (например, активация комплемента) для ПМЯЛ [5,10,11].

В докладе о нашем предыдущем исследовании мы сообщили, что у больных, страдавших хроническим бронхитом и получивших двухмесячное лечение ИРС 19, обнаруживалось статистически достоверное уменьшение числа ПМЯЛ и макрофагов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [23]. Увеличение числа ПМЯЛ и макрофагов в нижних дыхательных путях у больных, страдающих хроническим бронхитом (особенно у курильщиков), является типичным признаком ответа на воспаление дыхательных путей [19]. Нельзя исключить, что индуцированное ИРС 19 повышение антибактериального иммунитета в области верхних дыхательных путей может приводить к снижению частоты инфекций дыхательного тракта, а тем самым и к ослаблению воспалительных процессов в нижних дыхательных путях.

Таблица 3

Эффект двухмесячного лечения препаратом ИРС 19 (изменение уровня H_2O_2 и активности МЛП в смывах из полости носа).

Параметр	Лечение препаратом ИРС 19	
	до	после
Активность МЛП (Е/л)	$0,05 \pm 0,05$	$0,13 \pm 0,14^*$
Концентрация H_2O_2 (нМ)	$0,32 \pm 0,14$	$0,46 \pm 0,22^*$

Примечание. * Статистически достоверное различие сравнительно со значением, полученным до лечения ($p < 0,001$).

ПМЯЛ представляют собой богатый источник МЛП, присутствующей в их азурофильных гранулах [6,26]. Ряд наблюдений свидетельствует о положительной корреляции между активностью МЛП в тканях и интенсивностью притока ПМЯЛ при воспалении [12,29]. В то же время мы не обнаружили корреляции между увеличением числа ПМЯЛ и повышением активности МЛП в смывах из полости носа. Это согласуется с нашими двумя предыдущими исследованиями, показавшими отсутствие роста активности МЛП в воспаленных тканях конечностей и легких у мышей [19,22]. Возможно, что реакционноспособные метаболиты кислорода и протеазы, освобождаемые из активированных ПМЯЛ, могут инактивировать пероксидазы, включая МЛП. Это предположение может быть подтверждено результатами экспериментов, демонстрирующих инактивацию МЛП под действием HClO и H_2O_2 *in vitro* [2,28]. Более того, ПМЯЛ могут утрачивать около половины активности их МЛП во время поглощения микроорганизмов [7], сопровождающегося значительным увеличением производства реакционноспособных метаболитов кислорода [4]. Точно так же отсутствие корреляции между ростом концентрации H_2O_2 и активности МЛП, а также между ростом концентрации H_2O_2 и числа ПМЯЛ может объясняться катализируемым МЛП превращением H_2O_2 в HClO . С другой стороны, другие клетки (такие, как эпителиоциты) могут служить дополнительным источником H_2O_2 в эпителиальной жидкости слизистой оболочки. У трех (11%) из 28 больных с хроническим бронхитом удалось обнаружить H_2O_2 в смывах из полости носа. Этот результат отличается от наших последних наблюдений, когда частота отрицательных результатов определения H_2O_2 в конденсате из выдыхаемого воздуха у здоровых пробандов и бессимптомных курильщиков составила, соответственно, 78 и 51% [17]. Мы обнаружили, что испарение H_2O_2 из полости носа способствует обнаружению H_2O_2 в конденсате из выдыхаемого воздуха [17]. Столь различные результаты могут быть обусловлены тем, что активность ферментов-антиоксидантов (например, каталазы и глутатионпероксидазы) в нижних отделах дыхательных путей выше, чем в эпителиальной жидкости слизистой оболочки полости носа [8]. В заключение следует сказать, что интраназальное введение ИРС 19 приводит к статистически достоверному увеличению числа ПМЯЛ и повышению значений первых двух компонентов системы МЛП — H_2O_2 — Cl^- в смывах из полости носа у больных, страдающих хроническим бронхитом. Поскольку и те и другие обладают мощной бактерицидной активностью, можно считать, что это и есть один из механизмов, приводящих к повышению антибактериального иммунитета в области дыхательных путей при применении местного иммуномодулирующего препарата ИРС 19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdou M.A., Hanna K.M., El Attar S. et al. Influence of a bacterial extract, broncho-vaxom, on clinical and immunological parameters in patients with intrinsic asthma. *Int. J. Immunotherapy* 1993; 9: 127–133.
2. Andrews P.C., Krinsky N. A kinetic analysis of the interaction of human myeloperoxidase with hydrogen peroxide, chloride ions, and protons. *J. Biol. Chem.* 1982; 257: 13240–13245.
3. American Thoracic Society. Standardization of spirometry 1987 update. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1285–1298.
4. Babior B.M. Oxidants from phagocytes agents of defense and destruction. *Blood* 1984; 64: 959–966.
5. Bandekar J.R., Castagna R., Sultz B.M. Roles of protein kinase C and G proteins in activation of murine resting B lymphocytes by endotoxin-associated protein. *Infect. and Immun.* 1992; 60: 231–236.
6. Borregard N., Lollike K., Kieldsen L., Sengelov H. et al. Human neutrophil granules and secretory vesicles. *Eur. J. Hematol.* 1993; 51: 187–198.
7. Bradley P.P., Christensen R.D., Rothstein C. Cellular and extracellular myeloperoxidase in pyrogenic inflammation. *Blood* 1982; 60: 618–622.
8. Cantin A.M., Fells G.A., Hubbard R.C., Crystal R.C. Antioxidant macromolecules in the epithelial lining fluid of the normal human lower respiratory tract. *J. Clin. Invest.* 1990; 86: 962–971.
9. Clot J., Andry M. Immunostimulation induite par lysat bacterien lyophilise. Etude in vitro des responses specifiques et non specifiques. *Med. Hyg.* 1980; 38: 2776–2782.
10. Cohen M.S., Mao J., Rasmussen G.T. et al. Interaction of lactoferrin and lipopolysaccharide (LPS): Effects on the antioxidant property of lactoferrin and the ability of LPS to prime human neutrophils for enhanced superoxide formation. *J. Infect. Dis.* 1992; 166: 1375–1378.
11. Follin P., Danlgren C. Phagocytosis by lipopolysaccharide primed human neutrophils is associated with increased extracellular release of reactive oxygen metabolites. *Inflammation* 1992; 16: 83–91.
12. Goldblum S.E., Wu K.M., Jay M. Lung myeloperoxidase as a measure of pulmonary leukostasis in rabbits. *J. Appl. Physiol.* 1985; 59: 1978–1985.
13. Homann-Muller J.W.T., Weening R.S., Ross D. Production of hydrogen peroxide by phagocytizing human granulocytes. *J. Lab. Clin. Med.* 1975; 85: 198–207.
14. Mauel J., Van Pham T., Kreis B., Bauer J. Stimulation by a bacterial extract (Broncho-Vaxom) of the metabolic and functional activities of murine macrophages. *Int. J. Immunopharmacol.* 1989; 11: 637–645.
15. Morgenroth K., Newhouse M.T. Bronchitis. München: PVG, Pharmazeutische Verlagsgesellschaft mbH; 1983. 80–88.
16. Nowak D. Hydrogen peroxide release from human polymorphonuclear leukocytes measured with horseradish peroxidase and odianisidine. Effect of various stimulants and cytochalasin B. *Biomed. Biochim. Acta* 1990; 49: 353–362.
17. Nowak D., Antczak A., Krol M., Pietras T. et al. Increased content by hydrogen peroxide in expired breath of cigarette smokers. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 652–657.
18. Nowak D., Piasecka G. Erythrocytes protect α -1-proteinase inhibitor from oxidative inactivation induced by chemicals, myeloperoxidase- H_2O_2 -halide system and stimulated polymorphonuclear leukocytes. *Exp. Pathol.* 1991; 42: 47–58.
19. Nowak D., Pietras T., Antczak A., et al. Effect of bacterial lipopolysaccharide on the content of lipid peroxidation products in lungs and other organs of mice. Antoniev. Leeuwenhoek. *Int. J. Gen.* 1993; 63: 77–83.
20. Nowak D., Ruta U., Piasecka G. Ascorbic acid inhibits polymorphonuclear leukocytes influx to the place of inflammation — possible protection of lung from phagocyte-mediated injury. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 1989; 37: 213–218.
21. Nowak D., Ruta U., Piasecka G. Nicotine increases human polymorphonuclear leukocytes chemotactic response — a possi-

- ble, additional mechanism of lung injury in cigarette smokers. *Exp. Pathol.* 1990; 39: 37–43.
22. Nowak D., Słodkowska J., Pietras T., et al. Ascorbic acid enhances the decrease in peroxidase activity in inflamed tissues in mice. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 1993; 41: 321–326.
 23. Pirozynski M., Nowak D., Pirozynska E., et al. Zastosowanie donosowej aerozolowej immunoterapii w przewlekłym zapaleniu oskrzeli. *Postepy Aerosoloterapii* 1994; 2: 117–123.
 24. Puigdollers J.M., Rodes Serna G., Hernandez Del Rey I., et al. Stimulation de la production d'immunoglobulines chez l'homme par l'administration orale d'un lysat bacterien. *Respiration* 1980; 40: 141–149.
 25. Repine J.E., Fox R.B., Berger E.M., Harada R.N. Effect of staphylococcal iron conntnet on the killing of *Staphylococcus aureus* by polymorphonuclear leukocytes. *Infect. and Immun.* 1981; 32: 407–410.
 26. Rice W.G., Kinkade J.M., Parmley R.T. High resolution of heterogeneity among human neutrophil granules: physical, biochemical, and ultrastructural properties of isolated fractions. *Blood* 1986; 68: 541–555.
 27. Ruch W., Cooper P.H., Baggiolini M. Assay of H_2O_2 production by macrophages and neutrophils with homovanillic acid and horse-radish peroxidase. *J. Immunol. Meth.* 1983; 63: 347–357.
 28. Van Zyl J.M., Bassom K, Van Der Val B.J. The oxyferrous adduct of myeloperoxidase (compound III) and its reactivity with chloride. *S. Afr. J. Sci.* 1990; 86: 199–203.
 29. Welbourn C.R.B., Goldman G., Paterson I.S., et al. Neutrophil elastase and oxygen radicals: synergism in lung injury after hindlimb ischemia. *Am. J. Physiol.* 1991; 260: 1852–1856.
 30. Winterbourn C.C. Myeloperoxidase as an effective inhibitor of hydroxyl radical production, implications for the oxidative reactions of neutrophils. *J. Clin. Unvest.* 1986; 78: 545–550.
 31. Xinogalos S., Duratsos D., Varonos D. Clinical effectiveness of broncho-vaxom (BV) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Immunother.* 1993; 2: 135–142.

Поступила 26.02.01.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.248-085.234

Е.Н.Калманова, З.Р.Айсанов

ФОРАДИЛ И ЕГО МЕСТО В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ

FORADIL AND ITS PLACE IN BRONCHIAL ASTHMA THERAPY

E.N.Kalmanova, Z.R.Aisanov

Summary

Today formoterol fumarat (Foradil) is the most well-known long-acting β_2 -agonist worldwide. This review discusses characteristic features of the active substance, its comparison with other β_2 -agonists and its delivery as well. Specific pharmacologic characteristics of the drug are viewed to determine its place in the modern spectrum of antiasthmatic and bronchodilating medications. Study results demonstrating unique pharmacologic properties of formoterol are given: high effectiveness together with high β_2 -selectivity; high intrinsic activity; rapid starting the action; the effect duration. An intermediate lipophylity hypothesis is reported to explain the unique combination of formoterol pharmacologic properties compared with clear lipophylic agents, such as salmeterol.

Recent data evidence that formoterol (Foradil) is the most optimal and universal (in terms of the action rate and duration) bronchodilating drug which can be used as symptomatic means in mild bronchial asthma patients and as the first-line therapy for asthma control and nighttime attacks prevention, and as a preventing drug for bronchospasm development caused by different triggers. A joined application of the formoterol and inhaled medications is proved to be the most effective combination and is recommended by the majority of modern guidelines for severe asthma management.

Резюме

Формотерола фумарат в форме Форадил является самым распространенным и хорошо изученным пролонгированным β_2 -агонистом, представленным сегодня на мировом фармацевтическом рынке. В настоящем обзоре обсуждены особенности как самого активного вещества, так и его сравнение с другими β_2 -агонистами, а также сравнительный анализ средств доставки. Для того, чтобы определить место препарата в современном спектре антиастматических и бронходилатационных средств, рассмотрены его специфические характеристики как препарата, являющегося представителем своего класса. Приведены данные исследований, демонстрирующих уникальное сочетание фармакологических свойств формотерола: высокая эффективность в сочетании с высокой β_2 -селективностью; высокая внутренняя активность; быстрое начало действия; продолжительность эффекта. Изложена гипотеза промежуточной липо-

фильности, объясняющая уникальность сочетания фармакологических свойств формотерола по сравнению с чисто липофильными агентами, такими как сальметерол.

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что формотерол (Форадил) является наиболее оптимальным и универсальным (с точки зрения скорости и продолжительности действия) бронхорасширяющим препаратом, который может применяться и как симптоматическое средство у больных бронхиальной астмой легкого течения, и как препарат первой линии для контроля течения заболевания и предотвращения ночных приступов бронхиальной астмы, а также в качестве профилактического средства для предотвращения бронхоспазма, вызванного различными триггерами. Сочетанное применение препарата с ингаляционными средствами признано наиболее эффективной комбинацией в большинстве современных руководств по лечению тяжелой бронхиальной астмы.

Стимуляторы β_2 -адренергических рецепторов (или β_2 -агонисты) занимают центральное место в лечении бронхиальной астмы последние три десятилетия. С появлением длительно действующих β -адренергических стимуляторов их стали традиционно классифицировать по длительности действия. Это отражено в руководствах по лечению бронхиальной астмы, которые рекомендуют использовать короткодействующие β_2 -агонисты в качестве препаратов облегчающих симптомы бронхиальной астмы, а препараты длительного действия в качестве контролирующей терапии у больных бронхиальной астмой средней и тяжелой степени [40,56]. В последние годы, однако, стало известно, что и пролонгированные β_2 -агонисты значительно различаются по своим фармакологическим свойствам, и эта разница определяет клиническую активность β_2 -агонистов.

Если вернуться немного назад и рассмотреть эволюцию β_2 -агонистов в историческом аспекте, то изопреналин был первым короткодействующим β_2 -агонистом, внедренным в конце 40-х годов, который использовали для облегчения симптомов бронхиальной астмы, в виде дозированного ингалятора под давлением. Однако в конце 60-х годов в результате внедрения и использования лекарственных форм с содержанием высоких доз активных веществ увеличилась смертность при бронхиальной астме в целом ряде стран (Англия, Австралия, Новая Зеландия) [17,38,46].

Начиная с 70-х годов наиболее широко известны и применяемыми становятся β_2 -агонисты короткого действия, такие как сальбутамол. Хотя большинство руководств по лечению бронхиальной астмы рекомендует использовать β_2 -агонисты короткого действия только как препарат для облегчения симптомов (*rescue medication*), в восьмидесятые годы широкое распространение получило применение этих препаратов в качестве регулярной терапии (4 раза в день). Во многих исследованиях тех лет показано, что такой регулярный прием сопровождался снижением количества ингаляций по требованию и возрастанием пиковой экспираторной скорости [1,9,37,43]. После появления сальбутамола возникло большое количество других β_2 -агонистов короткого действия (в частности, тербуталин и фенотерол).

Однако позже были опубликованы данные, что использование высоких доз этих препаратов может

иметь крайне негативные последствия. Так, например, применение повышенных доз фенотерола в Новой Зеландии привело в 70-х годах к возникновению второй эпидемии смертности больных бронхиальной астмой [17,38,46].

Таким образом, появилась острая потребность в появлении нового класса препаратов, свободных от недостатков, которые присущи препаратам короткого действия и обладающих доказанным противовоспалительным и протективным действием на дыхательные пути. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке представлены два таких препарата: формотерола фумарат и сальметерола ксинафоат. Формотерола фумарат существуют в двух лекарственных формах (средствах доставки): Турбухалер (Оксис) и Аэролайзер (Форадил). В настоящем обзоре будут обсуждены особенности как самого активного вещества, его сравнение с другими β_2 -агонистами, так и вышеупомянутых средств доставки. Для того, чтобы определить место препарата в современном спектре антиастматических и бронходилатационных средств, необходимо также рассмотреть его специфические черты, как препарата, являющегося представителем своего класса.

Формотерола фумарат — это мощное формиламино-замещенное производное катехоламина, являющееся агонистом β_2 -рецепторов. Для препарата характерно уникальное сочетание фармакологических свойств:

- высокая эффективность в сочетании с высокой β_2 -селективностью;
- высокая внутренняя активность, что делает его сильным неполным агонистом (в отличие от изопреналина — полного агониста, сальбутамола и сальметерола — слабых частичных или неполных агонистов);
- быстрое начало действия (в течение 3 минут);
- продолжительность эффекта (более 12 часов).

Высокая эффективность в сочетании с высокой β_2 -селективностью подтвердилась в экспериментальных исследованиях, в которых были показаны кардиостимулирующий и релаксирующий гладкие мышцы эффекты, характеризующие препарат как β_2 -селективный адренергический стимулятор [23,24]. Также была показана способность формотерола достоверно ингибировать появление астмаподобных симп-

томов, вызванных гистаминовым или метахолиновым аэрозолями при очень низких дозах [16,18,27,51].

Как пероральная, так и ингаляционная формы активного ингредиента формотерола фумарата с лактозой (неактивный компонент в Аэролайзере) были проведены через расширенную программу преclinical испытаний на безопасность. Системный эффект при назначении максимальных ингаляционных доз при проведении длительных исследований оказался минимальным для этого класса препаратов [35].

В исследованиях на животных и человеке формотерола фумарат показал способность быстро и практически полностью абсорбироваться и метаболизироваться, преимущественно прямым связыванием с глюкуроновой кислотой. Системная биодоступность повышалась линейно пропорционально нарастанию ингалируемой дозы от 12 до 96 мг [2]. Формотерол на 61–64% связывается с плазменными протеинами *in vitro*, что свидетельствует о низкой способности к межлекарственному взаимодействию на этом уровне [23,24,53].

Для формотерола характерна двухфазная элиминация, о чем свидетельствовали данные исследования его кинетики в плазме и экскреции с мочой [2,3]. Количество формотерола, присутствующего в кровяном русле после его использования, повышается пропорционально дозе у взрослых и у детей с бронхиальной астмой, а также у пациентов, страдающих ХОБЛ. Накопление формотерола в плазме после 12 недель регулярного использования (12–24 мкг 2 раза в день) незначительно и одинаково во всех группах пациентов. Фармакокинетика устойчивого состояния формотерола может прогнозироваться на основании данных однократной дозы у здоровых добровольцев и показывает отсутствие ауто-индуцирования и угнетения метаболизма [2].

Чтобы эффекты формотерола как β_2 -агониста были более понятны, необходимо вспомнить, что β_2 -адренергические рецепторы человека относятся к G-протеинсодержащим рецепторам и активируются аденилатциклазой. Этот энзим ответствен за превращение аденозинтрифосфата в циклический аденозинмонофосфат, который активирует киназу А. В своем активном состоянии протеинкиназа А отвечает за широкий спектр действия — на гладкую мускулатуру, включая гиперполяризацию, снижение внутриклеточного кальция, активацию кальциево-натриевых каналов. Главный результат всех этих реакций — расслабление гладкой мускулатуры, что в легких проявляется в виде бронходилатации [26]. Другие эффекты β_2 -агонистов проявляются в снижении проницаемости сосудов и отека, увеличении частоты колебаний ресничек (приводящих к увеличению мукоцилиарного клиренса), протективном эффекте по отношению к неспецифическим бронхоконстрикторным стимулам, таким, как гистамин, метахолин, аденозин [43]. Их потенциальные противовоспалительные свойства подтверждаются также способностью подавлять выброс медиаторов тучными клетками *in vitro* [62].

Бета-рецепторы в большом количестве присутствуют в гладкомышечных клетках респираторного тракта. Однако количество рецепторов в бронхах астматиков больше, чем у здоровых. В нормальных бронхах рецепторы непосредственно располагаются на эпителиальных, гладкомышечных и нервных клетках. В бронхах астматиков рецепторы располагаются на макрофагах и других клетках воспаления, включая лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы и тучные клетки [24,39].

Говоря о фармакологических различиях формотерола от другого пролонгированного β_2 -агониста — сальметерола, необходимо прежде всего отметить, что они принадлежат к различным химическим классам: формотерол — дериват фенилэтанолamina, в то время как сальметерол — это салигенин, структурно напоминающий салбутамол. Эта разница в химической структуре обуславливает существенные различия во взаимодействии с рецепторами и в биофизических свойствах и определяет клинический профиль этих двух препаратов.

Сродство β_2 -агонистов к одноименным рецепторам вызывает их структурные изменения, приводя к возрастанию цАМФ и активации протеинкиназы А, которая вызывает каскад химических реакций, приводящих к релаксации гладкой мускулатуры. Формотерол действует как полный агонист β_2 -адренорецепторов и имеет более высокую внутреннюю активность, чем сальметерол [60,61].

В противоположность этому сродство сальметерола к рецепторам почти необратимо, и сальметерол действует как антагонист β_2 -рецепторов под действием различных условий: например, в исследованиях *in vitro* было показано, что он блокирует ответ гладкой мускулатуры бронхов человека на действие β_2 -агонистов короткого действия [23,26]. Клиническая значимость этого явления будет рассмотрена ниже и она не может быть недооценена в клинических ситуациях, предусматривающих сочетанный прием длительного- и короткодействующих адреномиметиков [42].

Очень важно для понимания различий в эффективности ингаляционных β_2 -агонистов рассмотреть механизмы их взаимодействия с клеточной мембраной и β_2 -рецепторами человека. Диффузионная микрокинетическая теория предполагает, что длительность действия β_2 -агонистов в большей степени зависит от их липофильности и взаимодействия с клеточной мембраной. В соответствии с этой теорией, короткодействующие агенты, такие как салбутамол, являясь гидрофильными, присутствуют в высокой концентрации в водной фазе дыхательных путей после ингаляции, более быстро проникают через ткани и достигают уровня гладкой мускулатуры и β_2 -рецепторов. В результате они действуют быстро и продолжительность действия у них очень короткая [1].

Механизм действия формотерола на уровне тканей и рецепторов значительно отличается от действия β_2 -агонистов короткого действия. Anderson с соавт. [1]

предположили, что именно липофильность является тем важным фактором, объясняющим, почему формотерол вследствие своей уникальной промежуточной липофильности достигает рецептора, используя оба механизма одновременно, действуя и как быстрый агент, т.е. немедленно, и в то же время не теряет длительности действия. Т.е. формотерол начинает свое действие непосредственно после ингаляции и эффект его действия продолжительный. Кроме того при последующих ингаляциях формотерола, пенетрация препарата в клеточную мембрану приводит к высокой и пролонгированной концентрации его в легких, и только небольшая часть достигает β -рецепторов других органов и тканей. Этим объясняется низкая системная активность формотерола и ее непродолжительность, продемонстрированная в ранее проведенных клинических исследованиях [45]. Напротив, липофильные агенты, такие как сальметерол, первоначально проникают в липофильную клеточную мембрану, а затем диффундируют через этот слой к рецептору. Именно поэтому, хотя и действие этих агентов продолжительно, но наступает оно значительно медленнее.

Очень важным свойством, определяющим соотношение терапевтической эффективности и побочных влияний, является β_2 -адренергическая селективность. Идеальными β_2 -агонистами могли бы считаться те препараты, которые бы вызывали максимальный бронходилатационный эффект и минимальные побочные реакции (которые возникают из-за одновременной стимуляции α - и β -рецепторов). В большинстве случаев активность в отношении β_2 -рецепторов не ведет к развитию побочных эффектов, хотя полностью и не исключает риск их появления. Дело в том, что β_2 -рецепторы можно обнаружить в различных тканях, особенно в левом желудочке, в правом предсердии, где они представляют 26% всех рецепторов. Их стимуляция вызывает различные побочные реакции, включая тахикардию, трепетание предсердий и ишемию миокарда. Стимуляция β_2 -рецепторов в сосудах также вызывает тахикардию в ответ на снижение диастолического давления. Метаболические изменения, такие как гипокалиемия, могут привести к увеличению интервала Q-T, что предрасполагает к развитию сердечной аритмии. Стимуляция β_2 -рецепторов скелетной мускулатуры вызывает тремор [43].

Неселективные адренергические агенты короткого действия и более длительно действующие селективные β_2 -агонисты сходны по своей структуре, поскольку все имеют бензольное кольцо. Большая селективность формотерола объясняется увеличением массы боковой альфа-углеродной цепочки.

Существуют механизмы действия, благодаря которым формотерол может влиять на процессы воспаления, на которые не влияют такие мощные противовоспалительные препараты, как ингаляционные кортикостероиды. Формотерол может существенно по-

давливать экссудацию плазмы в дыхательных путях, вызванную гистамином, в то время как стероиды демонстрируют относительно небольшой подавляющий эффект при этой модели воспаления [25,62]. Кроме того, показано, что формотерол ингибирует высвобождение нейропептидов из сенсорных нервов, вовлеченных в нейрогенное воспаление. Он также проявляет более высокий протективный эффект при цАМФ-индуцированной бронхоконстрикции, чем при бронхоконстрикции, вызванной гистамином, что подтверждает более сильное влияние формотерола на тучные клетки, чем сальметерола [12,42]. Имеет место также взаимодействие между β_2 -агонистами и стероидами на молекулярном уровне, что в результате потенцирует эффекты стероидов β_2 -агонистами [62].

Глюкокортикостероидные рецепторы могут непосредственно активироваться β_2 -агонистами [2]. Недавно описана способность формотерола увеличивать ядерную локализацию глюкокортикостероидных рецепторов [25]. Другим фактором, который может улучшать контроль бронхиальной астмы при сочетанном назначении β_2 -агонистами, является их возможный цитопротективный эффект, который может быть важным фактором в предотвращении обострения бронхиальной астмы, вызванной бактериальной или вирусной инфекцией [16].

Хорошо известно, что регулярное назначение ингаляционных β_2 -агонистов приводит к развитию толерантности и проявляется снижением чувствительности к их небронходилатирующим эффектам (тремор, тахикардия, увеличения интервала Q-T, гипокалиемия, гипергликемия) [4,30,43].

Толерантность, определяемая как снижение чувствительности, которая развивается, когда рецепторы повторно подвергаются воздействию стимуляторов, развивается в течение дней и недель. Этот феномен необходимо отличать от тахифилаксии, которая развивается быстро и не относится к рецепторным феноменам [6].

Возможно, другим проявлением толерантности является снижение бронхопротективного эффекта к бронхоконстрикторным стимулам, таким как метахолин, гистамин, аденозин, монофосфат, аллерген, холодный воздух, физическая нагрузка [10,18,52,57].

Обоснование применения Аэролайзера

Большинство адреномиметиков как короткого, так и длительного действия назначаются в виде ингаляционных форм. Вещества, назначаемые через дозированные аэрозольные ингаляторы (MDI), составляют более 70% содержания рынка β -агонистов, в то время как растворы для небулайзерной терапии составляют 15% [45]. Поскольку хлорофлуорокарбон, входящие в состав MDI, оказывают повреждающее воздействие на озоновый слой атмосферы, в последнее время возрастает количество β_2 -агонистов в виде сухой пудры для ингаляций. Применение перораль-

ных форм (таблетки, сироп) ведет к более низкой β_2 -селективности, и в настоящее время эти формы используются относительно нечасто и составляют менее 10% рынка средств доставки [45].

Ингаляция — наиболее предпочтительный путь доставки любого антиастматического препарата, поскольку позволяет увеличить доставку лекарства к месту его прямого воздействия, минимизировать системное влияние и избежать побочных эффектов. Доставка может осуществляться с помощью устройств для ингаляции сухой пудры, дозируемых аэрозольных ингаляторов и небулайзеров. Для эффективной доставки препарата с помощью дозируемых аэрозольных ингаляторов необходима координация ингаляции с приведением в действие ингалятора. Порошковые ингаляторы приводятся в действие вдохом пациента, и инспираторного усилия обычно бывает достаточно для оптимальной доставки лекарства [45].

Порошок формотерола фумарата для ингаляций был впервые представлен на рынок в лекарственной форме Форадил в 1990 г. в Швейцарии [13,29]. Этот препарат был одобрен для лечения обратимой болезни дыхательных путей у взрослых и детей в более чем 60 странах. Показано, что ингаляционный формотерол обладает уникальным клиническим профилем, комбинируя свойства короткого и длительного действия. В результате формотерол может применяться как препарат для облегчения симптомов бронхиальной астмы (т.е. по требованию), так и выполнять роль препарата, контролирующего симптомы бронхиальной астмы, у тех пациентов, у которых течение заболевания не контролируется применением только ингаляционных кортикостероидов [2].

Расширенные клинические исследования по изучению эффективности и безопасности формотерола, назначаемого через Аэролайзер, показали, что препарат, доставляемый с помощью данного дозирующего устройства в дозе 12 или 24 мкг 2 раза в день, эффективен в качестве поддерживающей антиастматической терапии [13]. В другом исследовании эффективность и безопасность формотерола через Аэролайзер была подтверждена в качестве дополнительной терапии у детей-астматиков, получавших ингаляционные стероиды. Также формотерол в Аэролайзере показал себя более эффективным, чем ипратропиум бромид и пролонгированный теофиллин по его воздействию на респираторную функцию и качество жизни, и более безопасным, чем теофиллин [49].

Аэролайзер, являясь устройством с низким сопротивлением, имеет определенные преимущества перед другими ингаляторами с более высоким сопротивлением. При проведении сравнительного исследования с одним из лучших на сегодняшний день средств доставки — Турбухалером была показана одинаковая клиническая эффективность этих двух форм, однако Аэролайзер был признан пациентами как более легкий и удобный в обращении, что отражалось на ком-

плаентности пациентов (т.е. готовности следовать врачебным рекомендациям) [13,29].

Большое количество исследований *in vitro* и *in vivo* на животных моделях, проведенных для исследования фармакологических свойств формотерола, подтвердили высокую селективность препарата. Поэтому, как и ожидалось, кардиостимулирующий эффект и релаксирующее воздействие на гладкую мускулатуру наблюдались при концентрациях разного порядка [26,39]. В противоположность сальбутамолу и сальметеролу, являющимися слабыми частичными агонистами, формотерол демонстрировал более сильное бронходилатирующее действие, чем сальбутамол, при ингибировании астмаподобных симптомов, индуцированных метахолином и гистамином [57]. Это достигалось при очень низких дозах и эффект продолжался по меньшей мере в течение 10 часов. Формотерол также подавлял пассивные кожные анафилактические реакции, ослаблял отек, индуцированный субтанцией Р (предположительно за счет прямого воздействия на сосуды дыхательных путей) [5,7,14].

Формотерол отличается также по эффективности (максимально достижимому эффекту) от других β_2 -агонистов. Было показано, что сальметерол и сальбутамол, являясь частичными агонистами и проявляя внутреннюю активность на уровне β_2 -рецепторов, не обладают способностью полностью расслаблять гладкие мышцы при тяжелой обструкции, в сравнении с формотеролом [23,26,39].

При проведении рандомизированного, двойного слепого исследования у больных с бронхиальной астмой было показано, что высокая доза формотерола вызывает больший протективный эффект при бронхоконстрикции, вызванной метахолином, чем сальметерол [48,51]. Максимальный бронхопротективный эффект сальметерола в дозе 250 мкг проявлялся в том, что доза метахолина, необходимая для достижения бронхоконстрикторного ответа почти удваивалась. Однако этот эффект не возрастал при дальнейшем увеличении дозы до 500 мкг. В противоположность этому дозозависимый протективный эффект формотерола приводил к увеличению дозы метахолина в 4,7 раза и максимальное действие не достигалось даже при дозе формотерола 120 мкг.

Более высокая бронхопротективная эффективность формотерола по сравнению с сальметеролом сочетается с меньшей выраженностью побочных эффектов. Так, например, тремор в некоторых случаях может появляться только при высоких дозах формотерола — 120 мкг [43].

Исследования на изолированных человеческих бронхах показали, что формотерол как релаксант приблизительно в 107 раз сильнее сальметерола, в 323 — альбутерола и в 209 раз — изопроterenолола [3,28]. Это проявляется в очень высоком связывающем аффинитете формотерола по отношению к β_2 -рецепторам [36]. Влияние формотерола на исходный то-

нус гладких мышц бронхов у человека и ацетилхолининдуцированную констрикцию ниже, чем у полных агонистов — изопротеренола и адреналина, но выше, чем у салигеноновых дериватов — сальбутамола (альбутерола) и сальметерола. Последние полностью не релаксируют бронхи, даже при исходном тоне. Исследования на морских свинках показали, что могут быть молекулярные механизмы, объясняющие эти наблюдения. Хотя формотерол и сальметерол показали сопоставимую селективность к β_2 -адренорецепторам, тем не менее, большая пропорция этих рецепторов находилась в высокоафинном состоянии в присутствии формотерола, чем в присутствии сальметерола. Другие отличия от сальметерола заключаются в том, что формотерол — это скорее конкурентный, чем неконкурентный антагонист и имеет значительно более быстрое начало действия. При эквивалентно эффективных концентрациях половинное время максимальной релаксации трахеи морской свинки составляло: для ормоторола — 1,7 мин, альбутерола — 0,8 мин и сальметерола — 17,6 мин [26].

В исследованиях на спазмированных человеческих бронхах *in vitro* было показано, что формотерол не обладает антагонистическим действием по отношению к короткодействующим β_2 -агонистам и существенно не влияет на их эффекты [34, 53].

Формотерол также продемонстрировал выраженный релаксирующий эффект на гладкую мускулатуру трахей у морских свинок. Степень максимального расслабляющего действия формотерола на сокращения, индуцированные карбахолом, была сопоставима с таковой, вызванной изопротеренолом, тербуталином и фенотеролом [18,48,51].

Регулярное использование формотерола у пациентов, принимающих ингаляционные кортикостероиды, не сопровождалось ухудшением контроля заболевания. Более того, в группах, получавших формотерол, отмечалось снижение частоты как легких, так и тяжелых обострений, по сравнению с группой получавших только ингаляционные стероиды, как в низких (200 мкг в день), так и в высоких (800 мкг в день) дозах [47].

Для исследования безопасности сравнивалось влияние формотерола (12 и 24 мкг), сальметерола (50 мкг) и плацебо в простом слепом перекрестном исследовании у 12 пациентов, имевших в анамнезе нарушения сердечного ритма и гипоксемию ($PaO_2 < 60$ мм рт. ст.). Предшествующие данные из той же клиники [8] показали, что формотерол в дозе 24 мкг вызывает приблизительно такой же бронходилатирующий эффект, как и сальметерол в дозе 50 мкг у больных ХОБЛ с кривой доза-ответ для формотерола в диапазоне 12–36 мкг и отсутствием дозозависимого эффекта для сальметерола в дозе выше 50 мкг.

Существуют также некоторые важные фармакологические различия между этими двумя препаратами, документированные как *in vitro*, так и во время исследований на пациентах. Первое — это то, что формотерол обладает значительно более быстрым нача-

лом действия по сравнению с сальметеролом, что было показано как на препаратах гладких мышц [23,24], так и у пациентов-астматиков [45,61]. Второе — исследования, проведенные на изолированных мышечных препаратах как экспериментальных животных, так и людей показали, что сальметерол менее эффективен, чем формотерол, т.к. он является частичным агонистом. Например, сильно сокращенная гладкая мышца расслабляется в большей степени, если к препарату добавляется формотерол, чем сальметерол [23]. Очень важно то, что частичные агонисты обладают способностью вести себя как относительные блокаторы рецепторов в присутствии агентов, обладающих близкой или большей эффективностью и внутренней активностью, что было показано *in vitro* для сальметерола по отношению к сальбутамолу и формотеролу [26,53]. Формотерол, в свою очередь, не показывает этих свойств, что еще раз подтверждает, что именно сальметерол, а не формотерол ведет себя как частичный β_2 -агонист в данных условиях эксперимента. Эта относительно более низкая эффективность сальметерола в сравнении с формотеролом была подтверждена также и в клинике у больных бронхиальной астмой [61]. Было показано, что формотерол оказывает дозозависимое протективное действие на бронхиальную гиперреактивность при метахолиновом тесте больше, чем сальметерол, который продемонстрировал меньшую дозозависимость и более слабый протективный эффект [16,51]. Большая эффективность формотерола, по сравнению с сальметеролом, подтверждает, что последний является неполным (частичным) агонистом дыхательных путей человека *in vivo*.

Оба препарата показывали примерно одинаковое изменение показателей объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁, или FEV₁). Однако увеличение доз обоих препаратов не приводило к повышению показателей ОФВ₁, что свидетельствовало об отсутствии дозозависимого эффекта на кривую поток-объем [23,24]. Известно, что исходный уровень ОФВ₁ является важным фактором, определяющим бронхиальную гипервосприимчивость [17,18]. Очень важным в этом исследовании было как раз то, что исходные показатели ОФВ₁ в обеих группах были одинаковы и не могли оказывать влияния на разницу бронхоконстрикторного эффекта по показателю пороговой дозы, вызывающей 20% падение ОФВ₁ (PD20). Таким образом, эта разница может быть объяснена только разной фармакологической эффективностью препаратов, а не исходной легочной функцией.

Разница в протективном действии между двумя препаратами оставляла более двух удвоений доз. Эта разница существенна, так как изменение гипервосприимчивости на одну удвоенную дозу существенно отражается на симптоматике бронхиальной астмы [20]. Поэтому разница между двумя препаратами представляется физиологически существенной.

Механизмом, лежащим в основе протекции при метахолининдуцированной бронхоконстрикции β_2 -адреномиметиком, является в целом функциональный антагонизм [23]. Повышение дозы любого β_2 -агониста повышает внутриклеточный уровень цАМФ, приводя к ослаблению гладкой мускулатуры. Таким образом, вероятно, в этих экспериментах высокие дозы формотерола приводили к большему повышению уровня внутриклеточного цАМФ, по сравнению с сальметеролом.

На сегодняшний день не существует убедительных данных, что более выраженный бронходилатирующий эффект формотерола сопровождается более частыми и интенсивными побочными эффектами. Не было выявлено достоверных различий между формотеролом и другими препаратами этого ряда по их влиянию на частоту сердечных сокращений, интервал Q-T и аритмогенному действию [29,30].

В клинике формотерол и сальметерол рекомендуются для регулярной терапии в дозах до 48 и 200 мкг, соответственно. В связи с этим интересным представляются также данные Rabe и соавт. [14], в которых сравнивались эффекты формотерола в дозе 24 мкг и сальметерола — 100 мкг, т.е. сопоставлялись половина рекомендуемой дозы для формотерола и полная рекомендуемая доза для сальметерола. Несмотря на это, терапевтическая эффективность этих препаратов и их протективное действие достоверно не отличались.

Специфическими клиническими областями применения формотерола как полного β -агониста могут быть следующие. Первое — в субпопуляции пациентов, которые находят формотерол более эффективным, чем другие β_2 -агонисты [31]. Второе — у пациентов, которые используют одновременно два β -адренергических ингалятора, так как известно, что частичный агонист может подавлять эффекты агониста, обладающего большей внутренней активностью [11].

Подводя итоги всему вышеизложенному, следует подчеркнуть, что на сегодняшний день формотерол (Форадил) является наиболее оптимальным и универсальным (с точки зрения скорости и продолжительности действия) бронхорасширяющим препаратом. Так как эффект препарата наступает немедленно, он может применяться как симптоматическое средство у больных бронхиальной астмой легкого течения. Продолжительность действия и противовоспалительный эффект делают возможным применение формотерола как препарата первой линии для контроля течения заболевания и предотвращения ночных приступов астмы. Благодаря бронхопротективному эффекту препарат может использоваться в качестве профилактического средства для предотвращения бронхоспазма, вызванного различными факторами (аллергены, физическая нагрузка, холод и др.). И, наконец, вследствие способности формотерола усиливать противовоспалительный эффект кортикостероидов, их комбинация признана наиболее эффективной в большинстве современных руководств по лечению тяжелой астмы. Таким образом, Форадил (как оптимальная лекарст-

венная форма формотерола) может применяться практически в любой клинической ситуации у больных бронхиальной астмой разной степени тяжести.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson G.P., Linden A., Rabe K.F. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long-acting? *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 569–578.
2. Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of a highly potent and selective β_2 -adrenoceptor agonist bronchodilator. *Life Sci.* 1993; 52: 2145–2160.
3. Arvidsson P., Larsson S., Lofdahl C.G. et al. Formoterol, a new long-acting bronchodilator for inhalation. *Eur. Respir. J.* 1989; 2: 25–30.
4. Bhagat R., Kaira S., Swystun V.A., Cockcroft D.W. Rapid onset of tolerance to the broncho-protective effect of salmeterol. 1995; 108: 1235–1239.
5. Bhagat R., Swystun V.A., Cockcroft D.W. Salbutamol-induced increased airway responsiveness to allergen and reduced protection versus methacholine: dose response. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 97: 47–52.
6. Booth H., Bish R., Walters J. et al. Salmeterol tachyphylaxis in steroid treated asthmatic subjects. *Thorax* 1996; 51: 1100–1104.
7. Boulet L.P., Cartier A., Thompson N.C. et al. Asthma and increases in non-allergic bronchial responsiveness from seasonal pollen exposure. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1983; 71: 399–406.
8. Cazzola M., Matera M.G., Santangelo G. et al. Salmeterol and formoterol in partially irreversible severe chronic obstructive pulmonary disease: dose-response study. *Respir. Med.* 1995; 89: 357–362.
9. Cockcroft D.W., McPharland C.P., Britto S.A., Swystun V.A. Regular inhaled salbutamol and airway responsiveness to allergen. *Lancet.* 1993; 342: 833–836.
10. Cockcroft D.W., Killian D.N., Mellon J.J.A., Hargreave F.E. Bronchial reactivity to histamine: a method and clinical survey. *Clin. Allergy.* 1977; 7: 235–243.
11. Derom E.Y., Pauwels R.A. Time course of bronchodilating effect of inhaled formoterol, a potent and long-acting sympathomimetic. *Thorax.* 1992; 47: 30–33.
12. Derom E.Y., Pauwels R.A., Van der Straeten M.E.F. The effect of inhaled salmeterol on methacholine responsiveness in subjects with asthma up to 12 hours. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 89: 811–815.
13. Di Bartolito C.G., Gonzalez J.G., Ruggieri M.P. et al. Evaluation of the effectiveness and acceptability of Foradil® Aerolizer™ and Oxis Turbuhaler® in asthmatics. In: Program and abstracts of the 96th International conference of the American thoracic society. Toronto, Ontario, Canada; 2000. Session A21.
14. Djukanovic R., Feather I., Gratziou C. et al. Effect of natural allergen exposure during the grass pollen season on inflammatory cells and asthma symptoms. *Thorax* 1996; 51: 575–581.
15. Esmailpour N., Hogger P., Rabe K.F. et al. Distribution of inhaled fluticasone propionate between human lung tissue and serum in vivo. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1496–1499.
16. Fitzgerald J.M., Chapman K.R., Delia Doppa G. et al. Sustained bronchoprotection, bronchodilatation, and symptom control during regular formoterol use in asthma of moderate or greater severity. The Canadian FO/OD1 Study Group. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 427–435.
17. Grainger J., Woodman K., Pearce N. et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981–7: a further case-control study. *Thorax.* 1991; 46: 105–111.
18. Gronnerod T.A., Hamre H.S., Oepen G., von Berg A. Protective effect of single doses of formoterol Turbuhaler® 4.5 ug and 9 ug in children with exercise-induced broncho-constriction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159(S3, pt2): A858.
19. Hacki M.A., Hinz G.W., Medici T.C. Clinical experience over five years of daily therapy with formoterol in patients with bronchial asthma. *Clin. Drug Invest.* 1997; 14: 165–174.

20. Ind P., Boszormeny Nagy G., Pietinalho A. et al. Formoterol, 4.5 ng, used as-needed via Turbuhaler was as safe and well tolerated as terbutaline 0.5 mg. *Eur. Respir. J.* 1999; 14(suppl.30): 148s.
21. Inman M.D., Hamilton A.L., Kerstjens H.A.M. et al. The utility of methacholine airway responsiveness measurements in evaluating anti-asthma drugs. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101: 342-348.
22. Jadad A.R., Molier M., Browman G.P. et al. Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation. *Br. Med. J.* 2000; 320: 537-540.
23. Jeppsson A.B., Köllström B.L., B. Waldeck. Studies on the interaction between formoterol and salmeterol in guinea-pig trachea in vitro. *Pharmacol. Toxicol.* 1992; 71: 272-277.
24. Köllström B.L., Sjöberg J., Waldeck B. The interaction between salmeterol and β_2 -adrenoceptor agonists with higher efficacy on guinea-pig trachea and human bronchus in vitro. *Br. J. Pharmacol.* 1994; 113: 687-692.
25. Kips K.C., O'Connor B.J., Inman K. et al. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 996-1001.
26. Lindén, A., Bergendal A., Ullman A. et al. Salmeterol, formoterol, and salbutamol in the isolated guinea-pig trachea: differences in maximum relaxant effect and potency but not in functional antagonism. *Thorax*. 1993; 48: 547-553.
27. Lipworth B., Tan S., Devlin M. et al. Effects of treatment with formoterol on bronchoprotection against, methacholine. *Am. J. Med.* 1998; 104: 431-438.
28. Lufdahl C.-G., Svedmyr N. Formoterol fumarate, a new β_2 adrenoceptor agonist. *Allergy*. 1989; 44: 264-271.
29. Lötval J., Mellen A., Arvidsson P. et al. Similar bronchodilation with formoterol delivered by Aerolizer or Turbuhaler. *Can. Respir. J.* 1999; 6: 412-416.
30. Lötval J., Persson G., Larsson P., et al. Tolerability of inhaled high doses of formoterol and salbutamol in asthmatic patients maintained on twice daily formoterol 12 micrograms (9 micrograms delivered). *Eur. Respir. J.* 1997; 10(suppl.25): 103s.
31. Lötval J., Inman M., O'Byrne P.M. Measurement of airway hyper-responsiveness: new considerations. *Thorax*. 1998; 53: 419-424.
32. Maconochie J.G., Forster J.K. Dose-response study with high-dose inhaled salmeterol in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1992; 33: 342-345.
33. Madolepszy J., Boszormeny Nagy G., Brander R., Larsson P. Formoterol 90 mg via Turbuhaler was safe in patients with acute bronchoconstriction. *Eur. Respir. J.* 1998; 12(Suppl.28): 323s.
34. Maesen F.P.V., Smeets J.J., Gubbels H.L.L., Zweers P.G.M.A. Bronchodilator effect of inhaled formoterol vs salbutamol over 12 hours. *Chest* 1990; 97:590-594.
35. Maesen F.P.V., Costongs R., Smeets J.J. et al. The effect of maximal doses of formoterol and salbutamol from a metered dose inhaler on pulse rates, ECG, and serum potassium concentrations. *Ibid.* 1991; 99: 1367-1373.
36. Mak J.C., Grandordy B., Barnes P.J. High affinity [3 H] formoterol binding sites in lung: characterization and autoradiographic mapping. *Eur. J. Pharmacol.* 1994; 269: 35-41.
37. Molimard M., Naline E., Zhang Y. et al. Long- and short-adrenoceptor agonists: interactions in human contracted bronchi. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 583-588.
38. Mullen M., Mullen B., Carey M. The association between beta-agonist use and death from asthma. A meta-analytical integration of case-control studies. *JAMA*. 1993; 270: 1842-1845.
39. Naline E., Zhang Y., Qian Y. et al. Relaxant effects and durations of action of formoterol and salmeterol on the isolated human bronchus. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 914-920.
40. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, World Health Organization. Global initiative for asthma. Pocket guide for asthma management. Bethesda: NIH/NHLBI, 1998. publication number 96-3659B.
41. Nightingale J.A., Rogers D.F., Barnes P.J. Comparison of the effects of salmeterol and formoterol in patients with severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: A190.
42. Nightingale J.A., Rogers D.F., Barnes P.J. Differential effect of formoterol on adenosine monophosphate and histamine reactivity in asthma. *Ibid.* 1999; 159: 1786-1790.
43. O'Connor B.J., Alkinan S.L., Barnes P.J. Tolerance to the non-bronchodilator effects of inhaled β_2 -agonists in asthma. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1204-1208.
44. Palmqvist M., Ibsen T., Mellen A., Lötval J. Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 244-249.
45. Palmqvist M., Persson G., Lazer L. et al. Inhaled dry powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2484-2489.
46. Pearce N., Beasley R., Crane J. et al. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Lancet*. 1995; 345: 41-44.
47. Pauwels R.A., Lufdahl C.G., Postma D.S. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1405-1411.
48. Politiek M.J., Boersma M., Aalbers R. Comparison of formoterol, salbutamol and salmeterol in methacholine-induced severe bronchoconstriction. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 988-992.
49. Postma D.S., Lufdahl C.G., Tattersfield A. et al. Formoterol used on demand improves quality of life in patients with asthma. *Ibid* 14(suppl.30): 4s.
50. Rabe K.F., Jyres R., Nowak D. et al. Comparison of the effects of salmeterol and formoterol on airway tone and responsiveness over 24 hours in bronchial asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 1436-1441.
51. Ramsdale E.H., Otis J., Kline P.A. et al. Prolonged protection against methacholine-induced bronchoconstriction by the inhaled β_2 -agonist formoterol. *Ibid* 1991; 143: 998-1001.
52. Ryan G., Latimer K.M., Dolovich J., Hargreave F.E. Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator and airway calibre. *Thorax*. 1982; 37: 423-439.
53. Smyth E.T., Pavord I.D., Wong C.S. et al. Interaction and dose equivalence of salbutamol and salmeterol in patients with asthma. *Br. Med. J.* 1993; 306: 543-545.
54. Sterk P.J., Fabbri L.M., Quanjer P.H. et al. Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur. Respir. J.* 1993; 6(suppl.16): 53-83.
55. Tattersfield A., Lufdahl C.G., Postma D.S. et al. On demand treatment: comparison of formoterol and terbutaline in moderate asthma. *Ibid.* 1999; 14(suppl.30): 4s.
56. The British Guidelines on Asthma Management. *Thorax*. 1997; 52(suppl.1) 1-20.
57. Tokuyama K., Lötval J., Lufdahl C.G. et al. Inhaled formoterol inhibits histamine-induced airflow obstruction and airway microvascular leakage. *Eur. J. Pharmacol.* 1991; 193: 35-39.
58. Torphy T.J., Rinard G.A., Rietow M.G., Mayer G.E. Functional antagonism in canine tracheal smooth muscle: inhibition by methacholine of the mechanical and biochemical responses to isoproterenol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1983; 227: 694-699.
59. Ullman A., Svedmyr N. Salmeterol, a new long-acting inhaled β_2 -adrenoceptor agonist: comparison with salbutamol in asthmatic patients. *Thorax*. 1990; 43: 998-1001.
60. Ulrik C.S., Kok-Jensen A. Different bronchodilating effect of salmeterol and formoterol in an adult asthmatic. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1003-1005.
61. Van Noord J.A., Smeets J.J., Raaijmakers J.A. et al. Salmeterol versus formoterol in patients with moderately severe asthma: onset, and duration of action. *Ibid.* 1996; 9: 1684-1688.
62. Wallin A., Sandstrom T., Soderberg M. et al. The effects of regular inhaled formoterol, budesonide, and placebo on mucosal inflammation and clinical indices in mild asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 79-86.
63. Yates D.H., Sussman H.S., Shaw M. et al. Regular formoterol treatment in mild asthma: effect on bronchial responsiveness during and after treatment. *Ibid.* 1995; 152: 1170-1174.

Поступила 13.03.01.

Н.А.Геппе, И.В.Гребенева, С.И.Эрдес, Н.Д.Дигилова, В.П.Комарова

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ
НЕДОКРОМИЛА НАТРИЯ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ —
БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

Кафедра детских болезней ММА им. И.М.Сеченова

**PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF SODIUM NEDOCROMIL APPLICATION
IN ADULTS AND CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA**

N.A.Geppe, I.V.Grebeneva, S.I.Erdes, N.D.Digilova, V.P.Komarova

Summary

Bronchial asthma is one of the leading healthcare problems. A sufficient experience regarding economic assessment of this disease has been accumulated worldwide. Bronchial asthma treatment cost differs depending on healthcare system, but international practice shows that direct expenses greatly contribute to bronchial asthma treatment. A study investigating a cost of children bronchial asthma treatment was performed in Vladivostok city, Russia. It demonstrated that a total expense of a bronchial asthma patient's family in 1996–1997 constituted 810–820 \$ generally due to inpatient treatment and medication costs. Thus, the basic therapy should be formed by both clinically and economically effective drugs. Sodium nedocromil (Tailed, Aventis) is known all over the world more than 10 years. According to the multi-center studies results it has been proved as highly effective drug for bronchial asthma supporting therapy for adults and children. Nowadays a lot of data has also been accumulated confirming its economic effectiveness which is based on a reduction in the patients' need in the urgency aid, drop in a frequency of hospitalizations and use of additional sympathomimetic drugs. There are publications evaluating the quality of life of bronchial asthma patients using Tailed which prove an increase in main kinds of their vital activity. This causes a growth of the patients' social status under the background of the rational expenses.

Резюме

Бронхиальная астма (БА) является одной из ведущих проблем здравоохранения. В мире накоплен достаточный опыт, касающийся экономической оценки этого заболевания. Стоимость БА различается в зависимости от особенностей системы здравоохранения, но, как показывает международный опыт, всегда большую долю составляют прямые затраты на лечение. В России, в городе Владивостоке было проведено исследование по изучению затрат на БА у детей, показавшее, что общие расходы семьи больного в 1996–1997 гг. составили 810–820 \$ в год и в основном приходятся на стационарное лечение и лекарственные препараты. Следовательно, в качестве базисной терапии должны использоваться клинически и экономически эффективные препараты. Недокромил натрия (Тайлед, Авантис) известен на мировом рынке более десяти лет и по результатам многоцентровых исследований зарекомендовал себя как высокоэффективное средство поддерживающей терапии у взрослых и детей, больных БА. К настоящему времени накоплено достаточно данных, подтверждающих также и экономическую эффективность препарата, обусловленную снижением частоты обращаемости пациентов за неотложной помощью, снижением частоты госпитализаций и частоты использования дополнительных симпатомиметических средств. Также имеются работы по оценке качества жизни больных БА, доказывающие повышение активности основных сфер жизнедеятельности пациентов на фоне использования Тайледа, что является причиной роста социального статуса больных на фоне рационального расходования средств.

Бронхиальная астма (БА) — актуальная проблема, обусловленная ростом заболеваемости во всех возрастных группах. Хроническое течение заболевания определяет тот факт, что, начавшись у детей, БА продолжается в зрелом возрасте, порой становясь причиной инвалидности [1].

Экономическое бремя БА неоднократно рассчитывалось специалистами различных стран. В Германии, по оценке экономистов Гамбургского университета, общие расходы на это заболевание составляют 2500 млн. \$ в год, из которых 1600 млн. \$ — прямые, а 900 млн. \$ — не прямые затраты [2]. В Новой Зелан-

дии в 1996 году прямые и косвенные затраты на БА составили 112,88 млн. \$ и 64,60 млн. \$ соответственно [3], США — 5147 млн. \$ и 673 млн. \$ [4].

Работы по изучению фармакоэкономики БА в нашей стране единичны и касаются в основном взрослого населения. В городе Владивостоке проведено исследование затрат на БА у детей, показавшее, что общие расходы семьи больного с БА в 1996–1997 гг. составили 810–820 \$ в год (табл.1) [5].

Обращает на себя внимание, что во всех случаях наибольшая доля затрат приходится на стационарное лечение и лекарственные препараты.

Таким образом, решение экономических проблем кроется в оптимизации медикаментозной терапии, которая обеспечит контроль за заболеванием. При экономической оценке ведения больных с хроническими заболеваниями необходимо учитывать не только стоимость медикаментов и эффективность в отношении отдельных симптомов, а также влияние тактики лечения больного на затраты на заболевание в целом, включающие традиционно используемые расходы системы здравоохранения на диагностику, различные виды медицинской помощи и фармакологические препараты. Сохранение пациентов полноценными членами общества в конечном итоге ведет к сохранению как экономического, так и социального потенциала государства.

Основные цели терапии БА включают:

- минимизацию хронических симптомов, снижение частоты обострений,
- отсутствие состояний, требующих неотложной помощи,
- отсутствие прогрессирования заболевания.

Современная концепция патогенеза БА описывает его как персистирующий воспалительный ответ бронхов на различные раздражители иммунной и неиммунной природы [6]. Следовательно, наиболее оптимальным для лечения является выбор средств, механизм действия которых заключается в снижении активации и высвобождения медиаторов различными клетками воспаления.

У детей к базисным препаратам противовоспалительного действия относятся: кромогликат натрия, недокромил натрия и ингаляционные глюкокортикостероиды. Недокромил натрия (Тайлед®, Авентис) известен на мировом рынке более десяти лет и зарекомендо-

вал себя как высокоэффективное средство поддерживающей терапии БА как у детей, так и у взрослых, что неоднократно было подтверждено результатами многоцентровых клинических исследований [7,8,9].

К настоящему времени накоплено достаточно данных, подтверждающих экономическую эффективность использования Тайледа. Сокращение затрат на заболевание при правильном использовании недокромила натрия определяется снижением:

- частоты обращаемости за неотложной помощью,
- частоты госпитализаций,
- частоты использования средств дополнительной бронхоспазмолитической терапии.

Хотелось бы обратить внимание на следующие исследования.

В 1996 году P.Thomas и соавт. опубликовали результаты ретроспективного фармакоэкономического анализа лекарственной терапии БА различной степени тяжести путем обработки данных из историй болезни 310 пациентов, наблюдавшихся пульмонологами с 1988 по 1994 гг. в Канаде и получающих Тайлед более одного года [10]. В качестве критериев эффективности рассматривались: количество госпитализаций и обращаемость в кабинет неотложной помощи. Пациенты были разделены на три группы в соответствии со степенью тяжести заболевания: легкой, средней и тяжелой. Критериями тяжести служили частота использования ингаляционных бронходилататоров и показатели функции внешнего дыхания (ФВД). Пациенты с легкой БА использовали бронходилататоры менее чем 3 раза в неделю и ФВД у этих больных составляла не менее 65% от должной. У пациентов со средней тяжестью БА ФВД составляла 50–65% от должной, в то время как при тяжелой степени — менее 50%. Пациенты с тяжелой БА нуждались либо в ингаляционных, либо в оральных глюкокортикостероидах. У больных этой группы отмечались частые симптомы астмы как в течение дня, так и по ночам.

По данным проведенного исследования, постоянное использование Тайледа больными в сравнении с симптоматическим лечением позволило сэкономить 34 400 \$ в год на исследуемую группу больных.

Экономия затрат была обусловлена прежде всего снижением количества вызовов скорой помощи на 61,9, 52,3 и 51,5% соответственно для больных лег-

Таблица 1

Общая стоимость детской БА для г.Владивостока в 1996–1998 годах (\$)

Год	Общая стоимость	Прямые расходы				Косвенные расходы
		госпитальная помощь	лекарственные средства	амбул., поликли. леч и СМП	всего	
1996	810,83±10,64	334,18±28,9	302,86±35,85	50,04±4,60	687,08±28,9	123,75±5,27
1997	821,99±8,46	317,87±29,44	356,72±22,17	40,81±3,79	715,41±15,96	106,58±7,51
1998	603,29±4,16	160,84±23,53	348,76±21,63	35,74±2,56	545,34±12,78	57,95±4,16

кой, средней и тяжелой БА. Важным фактором было также уменьшение числа госпитализаций по поводу ухудшения течения болезни: на 40,7, 51,8 и 36,5% для соответствующих групп больных.

Авторы отмечают, что если экстраполировать полученные результаты на взрослых больных Канады, страдающих БА (а это 304 500 чел.), то использование Тайледа в качестве базисной терапии гипотетически позволит сэкономить 23,25 млн. \$ в год.

В исследовании *P.Korenblat* и соавт. [11] оценивалось отношение стоимость/эффективность лечения различных групп больных, получающих Тайлед в дозе 4 мг 2–4 раза в день и плацебо в течение 27 недель. В исследование было включено 329 пациентов, страдающих легкой БА. Около 87% из них ранее использовали оральные бронходилататоры, 36% — ингаляционные глюкокортикостероиды. В результате исследования показано, что пациенты, получающих Тайлед, гораздо реже обращались за неотложной помощью, реже пропускали работу, уменьшалась потребность в бронхоспазмолитиках, снижалась частота использования ингаляционных кортикостероидов (табл.2).

Использование Тайледа в качестве базисной терапии БА у детей в г. Владивостоке за 1998 год позволило почти в 4 раза снизить расходы на бронхолитические препараты, в 5 раз на другие лекарственные средства. Проводимая терапия у детей сопровождалась сокращением не прямых затрат за счет уменьшения количества дней нетрудоспособности родителей в 4 раза и в целом затраты на одного ребенка снизились на 2924,21 руб. [5].

Немалый интерес представляют исследования, где наряду с оценкой клинической эффективности препарата, оценивается качество жизни пациентов с БА. Экономические взаимоотношения всегда представляют собой треугольник, одной из сторон которого является пациент, другой — лечебное учреждение и третьей — организация, непосредственно оплачивающая лечебный процесс. В большинстве случаев при проведении фармакоэкономического исследования обсуждаются интересы именно третьей стороны.

Таблица 2

Обращаемость за неотложной помощью, работоспособность, необходимость в сопутствующей терапии на фоне использования Тайледа (*Korenblat P. et al., 1996*)

Показатели	Тайлед	Плацебо
Вызовы скорой помощи (число случаев)	141	171
% пациентов, пропустивших ≥ 1 раб. дня вследствие БА	33	41
% пациентов, пользующихся дополнительными поддерживающими средствами:		
• оральными бронходилататорами	29	32
• ингаляционными глюкокортикостероидами	10	18

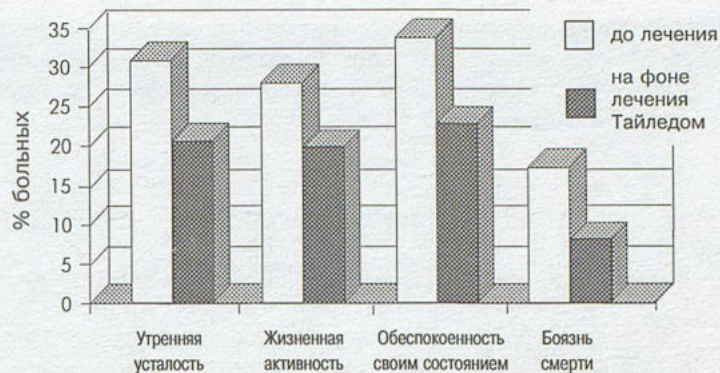


Рис.1. Изменения некоторых параметров жизнедеятельности пациентов на фоне приема Тайледа.

Однако ни в коем случае нельзя забывать и о пациенте, страдающем БА. Ведь именно его самочувствием определяется работоспособность, а значит, и полезность для общества. Активность, психическое благополучие пациента непосредственно влияют на его состояние и окружающих его членов семьи, а значит, косвенно отражаются и на их роли в обществе.

В работе *J.M.Keenan* и соавт. оценивалось качество жизни больных путем анализа результатов ответов на специальные вопросы до начала лечения и после 4 недель использования недокромила натрия [12]. Вопросы формулировались таким образом, что кроме динамики симптомов заболевания, отражалось качество жизни по состоянию 4 сфер жизнедеятельности пациентов: физическая активность, социальная активность, психическое и эмоциональное благополучие. В исследовании принял участие 1201 пациент в возрасте от 12 до 85 лет (средний — 35,4 года), страдающие БА различной степени тяжести, получившие в течение 4 недель Тайлед в дозе 3,5 мг 4 раза в сутки. Отмечено достоверное повышение жизненной активности пациентов, улучшение их самочувствия и психического статуса (рис.1).

До лечения Тайледом большей части пациентов неоднократно в течение года приходилось пропускать ежедневную работу или школу в связи с обострением заболевания. На фоне лечения отмечена зна-

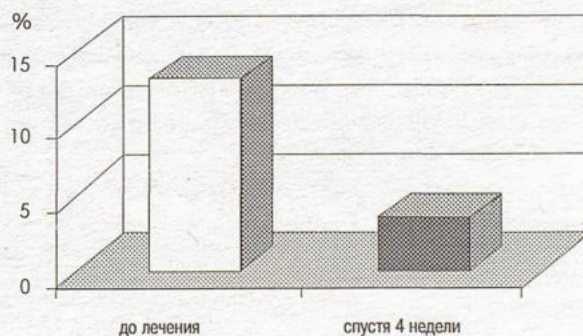


Рис.2. Процент больных, вынужденных по болезни пропустить работу ($p < 0,001$).

чительная динамика всех параметров качества жизни, повышение работоспособности больных, снижение уровня обострений в течение периода приема препарата (рис.2).

Таким образом, эффективное лечение БА предполагает минимизацию проявления симптомов заболевания, повышение социального статуса больного на фоне рационального расходования средств. Высокая клиническая эффективность Тайледа, результаты фармакоэкономического анализа, оценки качества жизни пациентов являются достаточным обоснованием для использования этого препарата в базисной терапии БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". М; 1997.
2. Nowak D, Volmer T, Wettengel R. Bronchial asthma — an economic evaluation. *Pneumologie*. 1996; 50: 364–371.
3. Scott W.G., Scott H.M., Frost G.D. Pharmacoeconomic evaluation of asthma treatment costs. *Br. J.Med. Econom.* 199; 11: 87–101.
4. Smith D.H., Malone D.C., Lawson K.A. et al. A national estimate of the economic costs of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 787–793.
5. Просекова Е.В. Иммунотропная терапия при бронхиальной астме у детей и ее фармакоэкономическая оценка. Дис. ... д-ра мед. наук. Владивосток; 2000.
6. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Основные направления лечения и профилактики астмы. (Всемирная организация здравоохранения. Национальный институт сердца, легкие и кровь. Март 1993): Пер. с англ. Пульмонология 1996; Прил.: 1–165.
7. Barnes P.J., Holgate S.T., Laitinen L.A., Pauwels R. Asthma mechanisms, determinants of severity and treatment: the role of nedocromil sodium. *Clin. Exp. Allergy* 1995; 25: 771–787.
8. Генне Н.А., Баяндина Г.Н., Куличенко Т.В., Гагиева Д.А. Возможности противорецидивной терапии при бронхиальной астме у детей раннего возраста. *Аллергология* 1999; 3: 7–12.
9. Генне Н., Снесивцев В. Опыт мультицентрового клинического исследования в педиатрии. *Врач* 2000; 12: 19.
10. Thomas P., Ross R.N., Farrar J.R. A retrospective assessment of cost avoidance associated with the use of nedocromil sodium metered-dose inhaler in the treatment of patients with asthma. *Clin. Ther.* 1996; 18: 939–966.
11. Korenblat P, Farrar J. Cost efficacy of nedocromil sodium (NED) aerosol for asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 97 (1, pt3): 253.
12. Keenan J.M., Bielory L, Flamion P.C. et al. Nedocromil in the outpatient management of asthma. *Arch. Fam. Med.* 1995; 4: 835–842.

Поступила 12.03.01.

IV международная конференция МАКМАХ «Антимикробная терапия»

состоится 20–21 июня 2001 в г. Москве в актовом зале корпуса №2
Российской академии государственной службы (РАГС) при Президенте РФ
(пр-т Вернадского, 84, м. "Юго-Западная").

Организаторами конференции являются Минздрав РФ, Российская академия медицинских наук, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, при участии Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням, Американского общества по микробиологии, Международного общества по инфекционным болезням, общества Пауля Эрлиха (Германия).

Докладчики — ведущие ученые России, Англии, Германии, США, Финляндии, Франции, Швеции. Пленарные заседания, круглые столы, симпозиумы по новым цефалоспорином и фторхинолонам, современным взглядам на лечение пневмоний, грибковых инфекций, эпидемиологическому надзору за дифтерией, новым молекулярным методам диагностики инфекций и выявлению устойчивости к антимикробным препаратам.

Тезисы, после рассмотрения научным комитетом, будут опубликованы в приложении к журналу "Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия".

Стеновые доклады, на которых авторы принятых тезисов смогут представить свои сообщения.

Адрес Оргкомитета конференции: 214019, Смоленск, а/я 5
Телефоны (0812) 61-13-01, 61-13-27, 60-81-11; факс (0812) 61-12-94
E-mail conference@antibiotic.ru

Открыта регистрация на сайте <http://www.antibiotic.ru>

С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин

ПРИМЕНЕНИЕ ШКАЛ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И ПУЛЬМОНОЛОГИИ

НИИ пульмонологии МЗ, Москва

Введение

Объективная оценка тяжести состояния больного является необходимым инструментом для принятия решения о тактике ведения больного, решения вопросов о его транспортировке, об оптимальном месте терапии больного (приемное отделение, специализированное отделение, отделение интенсивной терапии и др.), для сравнения исходов у больных в зависимости от методов терапии, качества оказания помощи.

В настоящее время в арсенале врача находится несколько десятков оценочных шкал, большая часть которых используется в практике отделений интенсивной терапии (ОИТ). Некоторые из них получили глобальную популярность и используются практически во всех странах мира (*APACHE*, *SAPS*, *TISS*), другие используются реже (*MPM*, *TOSS*). Следует подчеркнуть, что такое огромное разнообразие оценочных шкал можно объяснить не только их постоянным совершенствованием, но и различными задачами, которые они призваны решить [46].

Условно системы оценки можно разделить на:

- 1) универсальные шкалы прогноза и риска летального исхода, основанные на оценке функциональных нарушений (*APACHE*, *SAPS*, *MPM* и др.);
- 2) шкалы оценки дисфункции/недостаточности органов систем (*SOFA*, *MODS*, *LODS* и др.);
- 3) шкалы, ориентированные на оценку тяжести больных при некоторых заболеваниях (*LIS*, *CPIS*, *ASCOT* и др.).

В данной статье мы касаемся лишь тех шкал, которые находят применение в практике интенсивной терапии, в том числе и в отделениях интенсивной пульмонологии, и не рассматриваем другие специализированные системы (например, шкалы для оценки больных с травмами: *ASCOT*, *TRISS*).

Все рассмотренные нами оценочные системы имеют равное право на существование, так как решают различные задачи: кроме прогноза больных, который они часто (но не всегда!) позволяют определить, балльные шкалы позволяют также провести оценку тяжести и эволюции полиорганной недостаточности

(*SOFA*, *MODS*); сравнивать степень тяжести и проводить динамическую оценку больных с острым респираторным дистресс-синдромом (*LIS*); стандартизировать клинические критерии нозокомиальной пневмонии (*CPIS*); стратифицировать место и объем проведения медицинской помощи при внебольничной пневмонии (шкала *Fine*).

Универсальные шкалы прогноза и риска летального исхода, основанные на оценке функциональных нарушений

Наиболее часто используемыми системами балльных оценок тяжести больных в ОИТ, безусловно, являются шкалы *APACHE* и *SAPS*, которые основаны на оценке функциональных нарушений и предназначены для предсказания прогноза и риска летального исхода больных. Впервые шкала *APACHE* была предложена в 1981 г. [27], вскоре появились ее новые версии — *APACHE II* [29] и *APACHE III* [31], и упрощенные варианты шкал физиологических нарушений: *SAPS* [32] и *SAPS II* [33]. Более ранние шкалы (*APACHE*, *APACHE II*, *SAPS*) были построены на основе субъективных методов оценки, с привлечением мнения экспертов для селекции и взвешивания физиологических переменных. Отличием последних вариантов оценочных шкал (*APACHE III*, *SAPS II*) является новый принцип их построения — селекция и взвешивание переменных основаны на методах статистического моделирования, а риск смерти оценивается при помощи модели множественной логистической регрессии. В настоящее время чаще всего используют шкалы *APACHE II*, *APACHE III* и *SAPS II*.

Несмотря на то, что шкала *APACHE III* является более совершенной версией из всех физиологических шкал, в то же время ее отличает большая комплексность и сложность по сравнению с другими системами, поэтому во многих странах (Франция, Германия) шкала *APACHE II*, по-прежнему, остается более распространенным и привычным инструментом для

оценки тяжести больных. (Хорошо адаптированная русская версия шкалы *APACHE III* представлена в монографии А.П.Зильбера "Медицина критических состояний" [2]). Мы приводим версии только двух систем оценки: *APACHE II* и *SAPS II*. Эти шкалы отличаются относительной простотой, сбор данных для калькуляции баллов несложен, и весь подсчет обычно занимает не более 5 минут.

Шкала *SAPS II* (упрощенная шкала острых физиологических расстройств, *Simplified Acute Physiologic Score*) была разработана на основании анализа базы данных, полученной при обследовании 13 152 больных ОИТ в Европе и Северной Америке [33]. Построение шкалы адаптировано для использования у больных ОИТ. Шкала включает в себя балльную оценку состояния больного (теоретическое число баллов от 0 до 194) и риск госпитальной летальности больных, рассчитанной при помощи уравнения логической регрессии. Была показана отличная валидность шкалы *SAPS II* (калибрация и дискриминация) для совокупности больных, независимо от клинического диагноза ОИТ (кроме больных с ожогами и сердечно-сосудистыми заболеваниями).

Калькуляция шкалы

Шкала *SAPS II* включает в себя 17 переменных, в т.ч. 12 физиологических переменных, возраст больных, тип госпитализации и 3 хронических фоновых заболевания. Как и другие шкалы функциональных нарушений, данная шкала составляется к концу первых суток госпитализации, во внимание принимаются только показатели, наблюдаемые после госпитализации больных в отделение, учитываются их худшие значения, выявленные во время этого периода наблюдения. Риск госпитальной летальности больных также рассчитывается к концу первых суток пребывания больного в отделении.

Определение переменных

Возраст. Число полных лет (согласно календарной дате рождения)

Частота сердечных сокращений. Берется худший показатель — крайние значения при тахикардии или брадикардии. Если ритм варьирует от остановки сердца (11 баллов) до тахикардии (7 баллов), для вычисления засчитывается 11 баллов.

Систолическое артериальное давление. Использовать тот же метод, как для оценки сердечного ритма. Если давление варьирует от 60 до 195 мм рт.ст., засчитывается 13 баллов.

Центральная температура. Используется значение наиболее высокой температуры тела по Цельсию.

РаО₂/FiO₂. Если больному проводится искусственная вентиляция легких или *CPAP*-терапия, то принимается во внимание наименьшее значение этого соотношения.

Диурез. Если больной наблюдается менее 24 часов, проводится калькуляция для 24 часов: напри-

мер, при выделении 1 литра за 8 часов, принимается значение 3 литра за 24 часа.

Мочевина крови. Учитываются наиболее высокие показатели в ммоль/л или г/л.

Лейкоциты крови. Учитывается худший показатель (наиболее высокий или наиболее низкий) согласно шкале.

Калиемия. Учитывается худший показатель (наиболее высокий или наиболее низкий) в мэкв/л согласно шкале.

Натриемия. Учитывается худший показатель (наиболее высокий или наиболее низкий) в мэкв/л согласно шкале.

Бикарбонатемия. Учитывается наиболее низкий показатель в мэкв/л.

Билирубин сыворотки. Учитывается наиболее высокий показатель в ммоль⁶/л или мг/л (только для больных с желтухой).

Шкала Глазго. Учитывается наиболее низкий показатель за последние 24 часа. Если пациенту вводятся седативные препараты, то берется показатель шкалы, полученный до применения седативных препаратов (на основании опроса врача или анализа истории болезни).

Тип госпитализации

Хирургический больной. Больной, оперированный в течение 1-й недели, предшествующей и последующей поступлению в отделение.

- Хирургический больной "неплановый": больному операция была выполнена менее чем через 24 часа после внесения больного в план операций.
- Хирургический больной "плановый": больному операция была выполнена более чем через 24 часа после внесения больного в план операций.

Терапевтический больной. Больной, которому операции не выполнялись в течение 1-й недели, предшествующей и последующей поступлению в отделение. Неоперированные больные отделений травматологии считаются терапевтическими больными.

СПИД. ВИЧ-положительный больной с такими клиническими осложнениями, как пневмоцистная пневмония, саркома Капоши, лимфома, туберкулез, токсоплазмозная инфекция.

Злокачественное гематологическое заболевание. Лимфома, острый лейкоз, множественная миелома.

Метастазирующая опухоль. Опухоль, доказанная при помощи хирургических методов, компьютерной томографии и других методов визуализации.

Если больной находится в отделении менее 24 часов.

- Отметить наихудшие показатели для каждой переменной.
- Вычислить диурез за 24 часа на основании наблюдаемого диуреза.

В случае остановки сердца

- Принимать частоту сердечных сокращений за 0 (11 баллов), артериальное давление за 0 (13 баллов) и шкалу Глазго — менее 6 (26 баллов).

Вычисление риска госпитальной летальности

Первым этапом вычисления риска госпитальной летальности является вычисление *logit*:

$$\text{Logit} = -7,7631 + 0,0737 (\text{SAPS II}) + 0,9971 [\ln (\text{SAPS II}) + 1]$$

Риск госпитальной летальности:

$$e^{\text{logit}} / (1 + e^{\text{logit}}),$$

где *e* — математическая константа 2,7182818, представляющая основу натурального логарифма.

Перевод шкалы SAPS I в шкалу SAPS II

Возможно перевести шкалу SAPS I в шкалу SAPS II при помощи следующей формулы:

$$\text{SAPS II} = 0,94 + 2,6 \text{ SAPS I}$$

Шкала APACHE II (шкала острых физиологических и хронических расстройств, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) является упрощенным вариантом системы APACHE, опубликованной Knaus и соавт. в 1981 г. Шкала APACHE II была предложена в 1985 г., и основана на анализе показателей 5815 больных ОИТ (больные с ожогами и сердечно-сосудистыми заболеваниями были исключены из анализа) [29].

Шкала APACHE II состоит из следующих частей:

- оценка физиологических показателей (12 физиологических переменных);
- оценка возраста;
- оценка состояния хронического здоровья пациента

Шкала APACHE II составляется к концу первых суток госпитализации, во внимание принимаются худшие показатели физиологических параметров во время периода наблюдения. Балльная оценка состояния больного (теоретическое число баллов от 0 до 91) и риск госпитальной летальности больных рассчитываются к концу первых суток пребывания больного в отделении.

Калькуляция шкалы

Физиологические параметры

Существуют некоторые отличия шкалы APACHE II от шкалы SAPS II:

- учитывается не систолическое, а среднее артериальное давление;
- учитывается частота дыхания больного, независимо находится ли он на ИВЛ, или нет;
- калькуляция оксигенации осуществляется двумя способами в зависимости от FiO₂. Если FiO₂ выше или равно 0,5, то учитывается альвеоло-артери-

альная разница по кислороду (A-aDO₂). Если FiO₂ менее 0,5, то принимается во внимание PaO₂;

- учитывается pH артериальной крови;
- принимается во внимание не мочевины крови, а креатинин. При наличии острой почечной недостаточности число баллов для креатинина удваивается;
- если не проводится анализ газов артериальной крови, то во внимание принимается показатель венозного HCO₃⁻.

Балльная оценка возраста

Также отличается от шкалы SAPS.

Оценка состояния хронического здоровья больных

Производится по-разному, в зависимости от того, относится ли больной к терапевтическим или хирургическим неплановым больным (прибавляется 5 баллов на каждое хроническое заболевание) или хирургическим плановым больным (прибавляется 2 балла на каждое хроническое заболевание).

Используются следующие определения хронических заболеваний:

Заболевания печени. Цирроз, подтвержденный гистологически, документированная портальная гипертензия, эпизоды желудочно-кишечных кровотечений вследствие портальной гипертензии, эпизоды энцефалопатии или печеночной комы.

Сердечно-сосудистые заболевания. Тяжелая инвалидизирующая сердечная недостаточность (IV класс по классификации NYHA).

Заболевание легких. Обструктивное, рестриктивное или сосудистое заболевание легких, приводящее к выраженному ограничению физической работоспособности (неспособность подниматься по лестнице или выполнять самообслуживание), хронические документированные гипоксемия или гиперкапния, вторичная полицитемия, тяжелая легочная гипертензия (выше 40 мм рт.ст.) или зависимость от респиратора.

Заболевание почек. Проведение хронического гемодиализа.

Иммунодепрессия. Пациенты, получающие терапию иммуносупрессорами, химиотерапию, лучевую терапию, кортикостероиды в высоких дозах длительное время, имеющие такие заболевания, как лейкозы, лимфомы, СПИД.

Калькуляция риска госпитальной летальности

Риск госпитальной летальности больных может быть вычислен следующим образом:

$$\ln (R/I - R) = -3,517 + (\text{баллы} \times 0,146) + (6,03, \text{ если больной "экстренно хирургический"}) + (\text{диагностический вес})$$

Госпитальная летальность больных в зависимости от оценки по шкале APACHE II представлена на

рис.1 (летальность достигает 50% при 25 — 29 баллах и приближается к 90% при числе баллов более 35) [29].

Следует отметить, что шкалы *APACHE II* и *SAPS II* обеспечивают проведение общей оценки тяжести заболевания, однако их использование ограничено у больных с заболеваниями легких и острой дыхательной недостаточностью (ОДН). Так как оценка функции легких основывается лишь на данных частоты дыхания, оксигенации и pH артериальной крови, она не позволяет достаточно четко классифицировать тяжесть ОДН [42]. Тем не менее данные балльные системы могут быть с успехом использованы в некоторых клинических ситуациях и у больных с заболеваниями легких. *Froom* и соавт. показали, что у больных с респиратор-ассоциированными пневмониями ежедневное нарастание числа баллов по шкале *SAPS II*, наряду с повышением концентрации системных медиаторов воспаления, является предиктором клинической тяжести инфекций и прогноза больных [22]. По данным *Almirall* и соавт., оценка по шкале *SAPS* оказалась также и независимым фактором летального исхода у больных с тяжелыми пневмониями (внебольничными и нозокомиальными) [6]. Летальность в группе ВИЧ-инфицированных больных с пневмоцистной пневмонией также тесно связана с тяжестью больных, оцененной по шкалам *APACHE II* и *SAPS* [13,20,21].

В практике интенсивной пульмонологии шкалы *APACHE II* и *SAPS* могут быть использованы не только для предсказания прогноза и летального исхода. *Afessa* и соавт. продемонстрировали, что шкала *APACHE II* является одним из наиболее чувствительных индексов для предсказания успешного "отлучения" больных от искусственной вентиляции легких [4].

В исследовании *Vitacca*, посвященном изучению факторов-предикторов назначения респираторной поддержки у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких, было показано, что чис-

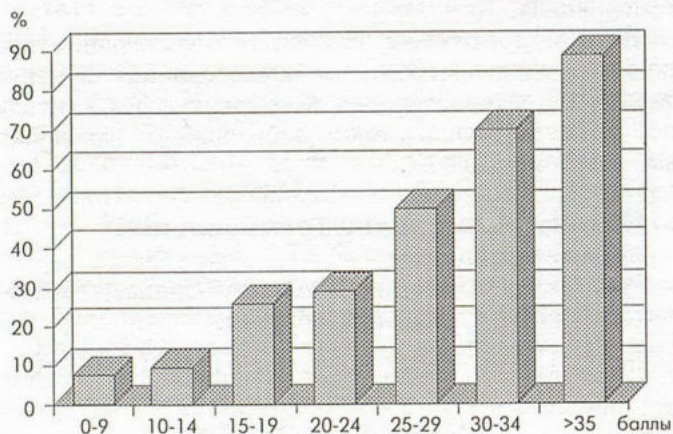


Рис.1. Летальность больных в зависимости от числа баллов по шкале *APACHE II*.

ло баллов по шкале *APACHE II* является сильной детерминантой проведения вентиляции легких у данных больных: 24 ± 4 в группе вентиляции против 18 ± 4 баллов в группе консервативной терапии [51]. В нескольких исследованиях было показано, что успех неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) можно предсказать на основании оценки шкал *APACHE II* и *SAPS*. В наших исследованиях больные группы "неуспеха" данного типа респираторной поддержки имели большее число баллов по шкале *SAPS* ($p=0,001$) [1,9], в исследовании *Ambrosino* и соавт. пациенты с плохим ответом на НВЛ отличались большим числом баллов по шкале *APACHE II* ($p<0,001$) [5].

Многие авторы отмечают недостатки систем *APACHE* и *SAPS*. Во-первых, почти все эти системы были созданы для сравнения качества медицинской помощи в различных ОИТ, когда госпитальная летальность больных рассматривалась как наилучшая мера исхода. Оценка производится обычно в первые сутки терапии, однако прогноз больных может сильно зависеть от последующей проводимой терапии. Два разных больных, имеющих одинаковые баллы по одной шкале, могут иметь различные исходы в зависимости от адекватной или неадекватной терапии [44]. Во-вторых, прогноз, оцененный на основании шкалы, применим только к популяции или группе больных, но не к отдельно взятому больному. В-третьих, настоящие шкалы тяжести основаны на оценке летальности. Однако терапия, не оказывающая эффекта на летальность, также может быть эффективной: если болезненность, а не летальность рассматривается как основная мера исхода, то могут быть оценены такие параметры, как длительность пребывания в стационаре, влияние интенсивной терапии на качество жизни, стоимость и др. [43].

Оценка полиорганной недостаточности

Полиорганная недостаточность (ПОН) является ведущей причиной летальности больных в ОИТ [15,30]. ПОН была впервые описана *Tilney* и соавт. в 1973 г. у больного после массивной кровопотери и шока. [47]. По суммарным данным *Marshall* и соавт., ПОН развивается примерно у 15% пациентов ОИТ и является непосредственной причиной смерти 80% всех больных [36]. ПОН определяется как прогрессирующая физиологическая дисфункция двух и более органов систем вследствие острого расстройства системного гомеостаза [7]. Тот факт, что недостаточность органов систем появляется одновременно или в определенной последовательности, предполагает общий этиологический фактор для их развития. Факторы риска развития ПОН довольно разнообразны: инфекции, неинфекционные воспалительные состояния, травмы, ишемия, интоксикации, иммунологические реакции. Недостаточность нескольких органов систем объясняется генерализованным повреждением эпителия и повышением проницаемости

сосудов вследствие агрессивного действия токсичных продуктов кислорода, цитокинов, хемокинов, продуктов арахидоновой кислоты и других факторов [25].

Определение недостаточности органных систем, как правило, используется с целью оценки исхода пациентов, кроме того, относительно недавно наличие ПОН стало использоваться также и как индекс тяжести больных, и как инструмент для классификации больных ОИТ в рамках таких синдромов, как острый респираторный дистресс-синдром, синдром системной воспалительной реакции, септический синдром, септический шок и др. [11].

Шкалы *APACHE II*, *SAPS II* показали прекрасную валидность для предсказания прогноза и качества помощи у критических больных [28,45,52]. Однако все предложенные шкалы были созданы для предсказания летальности, а не для описания органной недостаточности и их эволюции. [12,30].

Новый подход к оценке органной недостаточности основан на преимущественной оценке не летальности, а болезненности. В последнее десятилетие были предложены несколько систем оценки органной недостаточности, такие как шкалы *MODS* (*Multiple Organ Dysfunction score*) [36], *LODS* (*Logistic Organ Dysfunction System score*) [34] и *SOFA* (*Sequential Organ Failure Assessment*) [49].

Во все эти системы были положены одинаковые принципы: описание нарастающей дисфункции отдельных органных систем и оценка ПОН как непрерывный, продолженный во времени процесс вместо предложенного ранее подхода о констатации наличия или отсутствия этого феномена. Шкала *LODS* (*Logistic Organ Dysfunction System* — Логистическая система органной дисфункции пока находит более ограниченное применение: она основана на комплексной калькуляции оценки органных дисфункций в ОИТ. В отличие от шкал *MODS* и *SOFA* шкала *LODS* предлагает калькуляцию числа баллов только в день поступления в ОИТ, и обоснованность применения шкалы *LODS* доказана только для первого дня пребывания в ОИТ [34]. Мы более подробно рассмо-

трим более универсальные и распространенные шкалы *MODS* и *SOFA*.

Одной из наиболее удачных шкал для оценки ПОН является **шкала SOFA**. Шкала *SOFA* была предложена рабочей группой по проблемам, связанным с сепсисом, Европейского сообщества интенсивной терапии на согласительной конференции, проведенной в Париже в 1994 г. Первоначально шкала называлась **шкалой оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом** (*Sepsis-Related Organ Failure Assessment*) [49], однако затем название было изменено на **шкалу оценки последовательной органной недостаточности** (*Sequential Organ Failure Assessment*), т.к. проблема ПОН не ограничивается сепсисом. Задачей шкалы *SOFA* является необходимость объективного и простого способа для описания органной дисфункции/недостаточности на постоянной основе, от легкой дисфункции до тяжелой недостаточности, который может быть использован в оценке эволюции органной дисфункции в течение определенного временного отрезка, как в клинических исследованиях, так и в рутинной клинической практике у постели больного. Ретроспективная оценка использования шкалы *SOFA* у 1449 пациентов с ранним сепсисом в первые 24 часа в отделениях ОИТ [49] показала хорошую корреляцию с летальностью и хорошее распределение пациентов среди разных групп. Результаты данного ретроспективного исследования были подтверждены в проспективном мультицентровом исследовании [50].

Шкала *SOFA* вычисляется на основании оценки дисфункции шести органных систем (дыхательной, сердечно-сосудистой, печеночной, коагуляционной, почечной и неврологической) от 0 до 4 баллов соответственно степени дисфункции/недостаточности системы. Максимальное число баллов по шкале *SOFA* составляет 24 балла.

Несмотря на то, что первичной задачей шкалы *SOFA* не являлось предсказывание летальности, существует тесная взаимосвязь между органной недостаточностью и летальностью, и, таким образом,

Таблица 1

Число недостаточности органных систем (максимальное число баллов по SOFA>3) и исходы больных в ОИТ [39]

Число недостаточности органных систем	Число больных	% больных	Число смертей в ОИТ (n)	Летальность (%)	Максимальное число SOFA*
0	507	35,1	16	3,2	3,1 ± 2,2
1	360	24,9	38	10,6	7,0 ± 2,2
2	243	16,8	62	25,5	10,1 ± 2,0
3	175	12,1	90	51,4	13,7 ± 1,9
4	93	6,5	57	61,3	16,4 ± 1,5
5	43	3,0	29	67,4	19,4 ± 1,3
6	23	1,6	21	91,3	21,3 ± 1,5

Примечание. * — *mean*±*SD*.

между болезненностью и летальностью [50]. В недавнем проведенном исследовании было показано, что максимальное число баллов по шкале *SOFA* имеет очень хорошую корреляцию с летальностью в ОИТ (от 3,2% при отсутствии органной недостаточности до 91,3% при недостаточности шести органных систем) — табл.1. Высокая точность в предсказании прогноза была также показана и для показателя дельта *SOFA*, (т.е. разницы между числом баллов при поступлении и максимальным числом баллов по шкале *SOFA*) [39].

Другой из наиболее популярных шкал для оценки ПОН является **шкала MODS (шкала полиорганной недостаточности, *Multiple organ dysfunction score*)**, предложенная Marshall в 1995 г. [36]. Данная шкала была разработана на основе суммарной базы данных *MEDLINE* об исходах больных в ОИТ, а затем ее валидность проверена на популяции 692 больных в ОИТ хирургического профиля одного канадского госпиталя. Шкала оценивает дисфункцию шести органных систем (дыхательной, почечной, печеночной, сердечно-сосудистой, гематологической, неврологической). Для определения дисфункции сердечно-сосудистой системы был предложен новый параметр — *PAR (pressure-adjusted heart rate)* — комплексный параметр, рассчитанный на основании показателей среднего артериального давления, центрального венозного давления и частоты сердечных сокращений. Также как и в шкале *SOFA*, оценка недостаточности одной из систем оценивается от 0 баллов (нормальная функция с летальностью больных менее 5%) до 4 баллов (выраженное нарушение функции с летальностью более 50%). Максимальное число баллов по шкале *MODS* составляет 24 балла. Число баллов по шкале *MODS* коррелировало с уровнем летальности в ОИТ, такая корреляция была отмечена как с первичной оценкой *MODS* (в первый день или при поступлении в ОИТ), так и с *MODS* во

время пребывания в стационаре. Уровень летальности в ОИТ составил около 25% при *MODS* от 9 до 12 баллов, 50% — при *MODS* от 13 до 16 баллов, 75% — при числе баллов от 17 до 20 баллов и 100% при *MODS* более 20 баллов (рис.2). Повышение числа баллов по шкале *MODS* во время пребывания в ОИТ (дельта *MODS*, т.е. разница между максимальным *MODS* и *MODS* при поступлении) отражает ПОН, развивающуюся во время пребывания в ОИТ, и также имеет сильную коррелятивную связь с уровнем летальности в ОИТ.

Однако существенным недостатком шкалы *MODS* является отсутствие ее тестирования в крупном мультицентровом проспективном исследовании. Еще одним недостатком шкалы *MODS* является сложность определения параметра *PAR* (требуется катеризация центральных вен). Идеальный прогностический индекс должен быть основан на параметрах, доступных при стандартной рутинной оценке состояния больного, которая применима к гетерогенным группам больных, широко используемым в клинической практике и подверженным субъективным разногласиям [17].

Оценка тяжести острого респираторного дисстресс-синдрома

В 1967 г. *Ashbaugh и соавт.* описали 12 больных с острым началом тахипноэ, гипоксемии, снижением комплаенса респираторной системы и диффузными инфильтратами по данным рентгенографии грудной клетки [8]. Через несколько лет данный синдром получил название респираторного дисстресс-синдрома взрослых (РДСВ). Основными критериями РДСВ являются: 1) гипоксемия; 2) снижение комплаенса респираторной системы; 3) рентгенологическая картина диффузных легочных инфильтратов [41]. Синонимом РДСВ явился термин “некардиогенный отек легких”, который подчеркивает, что причиной отека легких в условиях нормального давления наполнения левого желудочка является повышение проницаемости альвеолокапиллярной мембраны для жидкости и белка.

В 1992 г. состоялось заседание Американско-европейской согласительной конференции по **острому респираторному дисстресс-синдрому — ОРДС (*acute respiratory distress syndrome*)**, где было предложено новое название заболевания: ОРДС вместо РДСВ, т.е. слово “взрослых” в название было заменено словом “острый”, таким образом подчеркивая основную клиническую характеристику данного синдрома [10]. Кроме того, было предложено выделять две формы данного заболевания: 1) острое повреждение легких — ОПЛ (*acute lung injury*), которое включает в себя как начальный, более легкий, этап заболевания, так и наиболее тяжелые формы, 2) собственно ОРДС, являющийся наиболее тяжелым заболеванием. (Таким образом, любой ОРДС можно отнести к ОПЛ, но не все формы ОПЛ являются

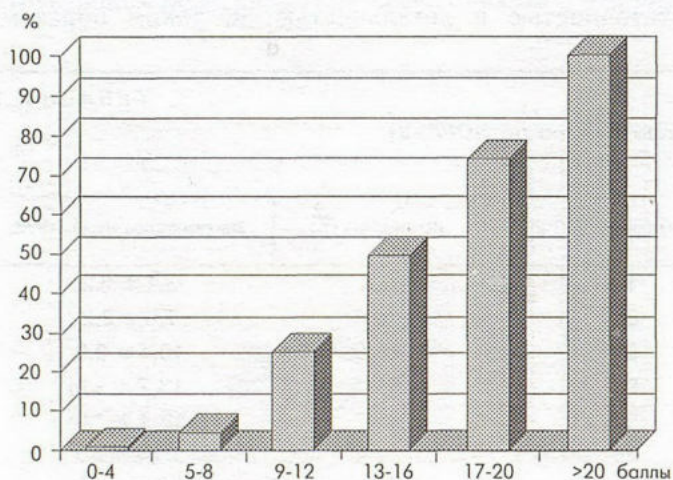


Рис.2. Летальность больных с полиорганной недостаточностью в зависимости от числа баллов по шкале MODS.

ОРДС). Согласно Американско-европейской согласительной конференции ОПЛ определяется как воспалительный синдром, связанный с повышением проницаемости альвеолокапиллярной мембраны и ассоциированный с комплексом клинических, рентгенологических и физиологических нарушений, которые не могут быть объяснены наличием левопредсердной или легочной капиллярной гипертензией (но могут с ней сосуществовать). ОРДС чаще всего является следствием септического синдрома, множественной травмы, массивных трансфузий, аспирации, массивной пневмонии, утопления [23]. К более редким причинам ОРДС относятся панкреатит, ушибы и контузии грудной клетки, жировая эмболия и др. ОПЛ и ОРДС имеют острое начало, могут длиться несколько дней, а иногда и недель, связаны с одним или несколькими факторами риска и характеризуются артериальной гипоксемией, резистентной к оксигенотерапии и диффузными рентгенологическими инфильтратами. Хронические заболевания легких, такие, как интерстициальный легочный фиброз или саркоидоз, которые технически соответствуют критериям определения ОПЛ, за исключением хронического течения, исключаются из группы заболеваний ОПЛ и ОРДС. Рекомендованные критерии ОПЛ и ОРДС представлены в табл.2.

Прогноз при ОРДС крайне неблагоприятный, хотя в течение последнего десятилетия, благодаря новым технологиям респираторной поддержки и новым знаниям, удалось снизить летальность больных от 60 до 40% [37].

Для оценки степени тяжести ОПЛ и ОРДС было предложено несколько шкал, которые, как правило, оценивают выраженность рентгенологических изменений, нарушений оксигенации и комплаенса респираторной системы [38, 41]. Наиболее популярными балльными системами для оценки больных с уже хорошо известными факторами риска развития ОРДС являются шкала легочной недостаточности *PFSS* (*Pulmonary Failure Scoring System*), предложенная *Morel и соавт.* в 1985 г. [38] и **шкала повреждения легких LIS** (*Lung Injury Score*), опубликованная *Murray и соавт.* в 1988 г. [41]. Шкала *Morel* использует кроме перечисленных выше показателей также и

величину среднего давления в легочной артерии, что требует обязательного использования катетера *Swan-Ganz*, поэтому предпочтение чаще всего отдается шкале *Murray*. Шкала *LIS* применима практически у каждого больного, находящегося на искусственной вентиляции легких, так как данные для ее подсчета легко доступны и не требуют проведения инвазивного мониторинга. Данная шкала позволяет сравнивать больных по степени тяжести, используется для комплексной динамической оценки больных и для оценки эффективности того или иного вида терапии.

Для расчета шкалы LIS производится балльная оценка четырех показателей:

1. Распространенность инфильтративных изменений на рентгенограмме грудной клетки (каждое легкое разбивается на примерно равные верхний и нижний квадранты воображаемой линией, проходящей через корень легкого; наличие консолидации в одном из квадрантов принимается за 1 балл, максимальное возможное число баллов 4);
2. Оксигенация (принимается во внимание соотношение PaO_2/FiO_2);
3. Комплаенс (податливость) респираторной системы (рассчитывается как отношение дыхательного объема к разнице давления плато и конечно-экспираторного давления (*PEEP*). Данный физиологический показатель рассчитывается только при использовании контролируемого по объему режима вентиляции с использованием инспираторной паузы (т.е. не обязательно, что пациент находится на этом режиме респираторной поддержки, однако переключение на этот режим необходимо для расчета комплаенса; пациент не должен производить спонтанных дыхательных усилий, что обычно достигается проведением седации, а иногда и миорелаксации);
4. Положительное давление в конце выдоха (*PEEP*).

Шкала *LIS* может быть также использована для определения ОРДС. Так, в исследовании *Moss и соавт.* было показано, что наличие более 2,5 балла по шкале *LIS* позволяет установить диагноз ОРДС с точностью до 90% (95% доверительный интервал (ДИ): 84–96), что статистически не отличается от определения Американско-европейской согласительной конференции (97,3%, 95% ДИ: 94–100) [40].

Таблица 2

Рекомендованные критерии острого повреждения легких (ОПЛ) и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС)

Критерии	Течение	Оксигенация	Рентгенография грудной клетки	Заклинивающее давление в легочной артерии
ОПЛ	Острое начало	$PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт.ст. (независимо от уровня <i>PEEP</i>)	Двухсторонние легочные инфильтраты на фронтальном снимке	≤ 18 мм рт.ст. или отсутствие клинических признаков левопредсердной гипертензии
ОРДС	— " —	$PaO_2/FiO_2 \leq 200$ мм рт.ст. (независимо от уровня <i>PEEP</i>)	— " —	— " —

В крупном мультицентровом Берлинском исследовании, посвященном частоте встречаемости, тяжести и летальности от острой дыхательной недостаточности, было показано, что данная шкала может быть применима для оценки тяжести состояния не только больных, строго соответствующих критериям ОРДС, но и с другими причинами ОДН [35]. Кроме того, шкала LIS также имеет и прогностическое значение. По данным упомянутого исследования максимальная летальность больных ОДН наблюдалась у больных с "тяжелым повреждением легких" (число баллов по шкале LIS более 2,5 балла): 58,8%, в то время, как летальность была значительно ниже у больных с "легким и умеренным повреждением легких" (число баллов по шкале LIS 0,25 — 2,5 баллов): 40,8%, и наименьшая — у больных без повреждения легких (LIS: 0 баллов): 36,4%.

Оценка больных с нозокомиальной пневмонией

Нозокомиальная пневмония, т.е. пневмония, возникающая в условиях стационара через 48 часов от начала госпитализации, характеризуется особо плохим прогнозом: летальность в условиях отделения интенсивной терапии превышает 50% [16]. Одним из факторов риска летальности при нозокомиальной пневмонии является неадекватная антибиотикотерапия, т.е. позднее начало терапии либо неадекватный выбор антибиотика [48]. Учитывая, что этот фактор является потенциально корригируемым, большое значение придается ранней диагностике данного заболевания.

Обычно диагностические критерии пневмонии включают в себя лихорадку, лейкоцитоз, наличие гнойной мокроты, появление новых или персистенция легочных инфильтратов на рентгенограмме грудной клетки. Однако в условиях ОИТ перечисленные симптомы теряют свою специфичность, так, например, лейкоцитоз и лихорадка могут иметь место и при наличии внелегочных очагов инфекции, и быть

следствием неинфекционных процессов. Наличие интубационной трубки приводит к развитию местного воспаления и появлению гнойного секрета. Рентгенологические инфильтраты могут быть связаны не только с пневмонией, но и с другими заболеваниями (легочные инфаркты, ателектазы, ретенция секрета), кроме того, выявление новых рентгенографических очагов может быть особенно затруднительно у больных с уже имеющимися распространенными легочными инфильтратами вследствие ОРДС.

Одной из попыток стандартизации клинических критериев нозокомиальной пневмонии явилось создание простой **клинической шкалы легочных инфекций (clinical pulmonary infection score — CPIS)** [3]. Максимально возможное количество баллов данной шкалы равно 10. Для диагностики пневмонии требуется наличие не менее 6 баллов. Следует обратить внимание, что диагноз пневмонии может быть подтвержден лишь при условии выполнения еще нескольких условий (клиническая картина соответствует пневмонии; отсутствие данных об альтернативном источнике сепсиса; гистологическая картина биопсийного образца соответствует пневмонии).

Показано значение данной шкалы для оценки значимости микробиологических исследований. Так, по данным *Garrard & A'Court*, у 83 больных с нозокомиальной пневмонией, находящихся в ОИТ, повышение CPIS (более 6 баллов) наблюдалось уже за два дня до постановки клинического диагноза пневмония и начала антибиотикотерапии; последующее плавное снижение балльной шкалы наблюдалось в течение следующих 9 дней (рис.3) [24]. Клиническое ухудшение в течение этого времени наблюдалось у больных, у которых причиной нозокомиальной пневмонии явился возбудитель *Pseudomonas aeruginosa*.

Следует подчеркнуть, что использование данной шкалы не позволяет подойти к выбору адекватной антибиотикотерапии и не заменяет микробиологического исследования, которое является "золотым стандартом" диагностики нозокомиальной пневмонии [14], однако может помочь при определении времени проведения необходимых диагностических мероприятий и начала эмпирической антибиотикотерапии до получения более точной информации о природе причинной инфекции.

Оценка тяжести внебольничной пневмонии

Наиболее актуальной проблемой при первичной оценке больного с пневмонией является вопрос о том, где больной должен получать терапию: в домашних условиях (т.е. госпитализация не требуется), в условиях отделения стационара или в условиях реанимационного отделения.

Применение шкал тяжести пневмоний, также как и рекомендации согласительных конференций респираторных сообществ, позволяет значительно уменьшить расходы на лечение, а также существенно уменьшить

Число баллов CPIS

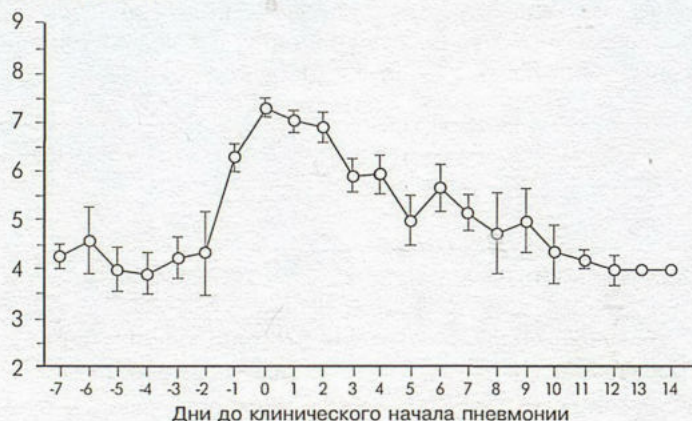


Рис.3. Ежедневная оценка по шкале CPIS 83 больных с нозокомиальной пневмонией. День 0 — тот день, в который был установлен диагноз нозокомиальной пневмонии и начата антибактериальная терапия [24].

неуспех терапии. Одной из наиболее распространенных шкал для оценки тяжести и прогноза при внебольничной пневмонии является шкала, предложенная *M.J.Fine* в 1997 г. [19]. Работа над данной шкалой была начата еще в 1990 г. [18]. Авторы провели анализ историй болезни 14 199 больных с внебольничной пневмонией, госпитализированных в стационар. На основании данного анализа был сформирован алгоритм, позволяющий предсказать летальность больных в течение последующих 30 дней. Используя этот алгоритм, можно провести классификацию больных соответственно с имеющимися факторами риска. Чем большее количество баллов имеет больной, тем более вероятен плохой прогноз заболевания. Пациенты, относящиеся к I, II и III классам риска, имеют риск невысокой летальности (менее 5%), и могут получать терапию (антибиотики как *per os*, так и парентерально) во внебольничных условиях. Пациенты IV и V классов имеют более высокий риск летальности (до 30%), и должны быть доставлены в стационар для получения парентеральной терапии. Больные, относящиеся к V классу, обычно нуждаются в интенсивной терапии. Данные о сроках госпитализации и летальности больных с внебольничной пневмонией в соответствии с оценкой по шкале *Fine* представлены в табл.3 [19].

Пациенты, имеющие следующие симптомы, характеризуются как больные с тяжелой пневмонией и должны быть доставлены в ОИТ [26]:

- острая дыхательная недостаточность;
- гипоксемия ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ мм рт.ст. (< 200 мм рт.ст. у больных ХОБЛ);
- признаки утомления диафрагмы;
- потребность в искусственной вентиляции легких;
- нестабильная гемодинамика;
- шок (систолическое давление менее 90 мм рт.ст. или диастолическое давление менее 60 мм рт.ст.);
- потребность в вазопрессорных препаратах более 4 часов;
- диурез менее 20 мл/час (при отсутствии гиповолемии);
- острая почечная недостаточность, требующая проведения диализа;
- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
- менингит;
- кома.

Таблица 3

Категории риска и клинический профиль больных с внебольничной пневмонией в соответствии со шкалой *Fine* [19]

Класс	I	II	III	IV	V
Число баллов	—	<70	71–90	91–130	>130
Летальность, %	0,1–0,4	0,6–0,7	0,9–2,8	8,5–9,3	27–31,1
Госпитализация более 7 дней, %	25	33,8	45,8	62,8	72,6

Заключение

В практике отделений интенсивной терапии и пульмонологии находят применение несколько шкал оценки тяжести больных: универсальные шкалы прогноза и риска летального исхода, основанные на оценке функциональных нарушений (*APACHE*, *SAPS*); шкалы оценки дисфункции/недостаточности органов систем (*SOFA*, *MODS*); шкалы, ориентированные на оценку тяжести больных при заболеваниях легких (*LIS*, *CPIS*, шкала *Fine*). Большинство систем оценки тяжести рассматривает взаимоотношения между тяжестью заболевания и летальностью больных. Следует подчеркнуть большие различия между задачами шкал *MODS*, *SOFA* и прогностическими шкалами *APACHE*, *SAPS* и др.: шкалы *MODS*, *SOFA* предназначена не для оценки прогноза (хотя и для этой цели она имеет высокую ценность), а для оценки исхода (различие между прогностическим индексом и оценкой исхода хорошо заметно, когда речь идет об таком исходе, как нелетальное событие). Кроме того, некоторые шкалы решают специфические задачи: определение и эволюция ОРДС (*LIS*); стандартизация клинических критериев нозокомиальной пневмонии (*CPIS*); определение критериев госпитализации больных в стационар и потребность в интенсивной терапии (шкала *Fine*).

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Куценко М.А., Третьяков А.В. и др. Факторы, влияющие на исход неинвазивной вентиляции легких у больных с острой дыхательной недостаточностью на фоне ХОБЛ. Пульмонология 1998; 2: 30–39.
2. Зильбер А.П. Объективизация тяжести состояния больных. В кн.: Зильбер А. П. (ред.) Медицина критических состояний. Петрозаводск: Изд-во Петрозавод. ун-та; 1995. 131–146.
3. A'Court C., Garrard C., Crook D. et al. Microbiological surveillance of the lungs using non-direct bronchial lavage. Quart. J. Med. 1993; 86: 635–648.
4. Afessa B., Hogans L., Murphy R. Predicting 3-day and 7-day outcomes of weaning from mechanical ventilation. Chest 1999; 116: 456–461.
5. Almirall J., Mesalles E., Klamburg J. et al. Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. Ibid. 1995; 107: 511–516.
6. Ambrosino N., Foglio K., Rubini F. et al. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. Thorax 1995; 50: 755–757.
7. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions of sepsis and multiple organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit. Care Med. 1992; 20: 864–874.
8. Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L. et al. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967; 2: 319–323.
9. Avdeev S., Chuchalin A.G., Grigoriants R. et al. Factors predicting outcome of noninvasive positive pressure ventilation. Eur. Respir. J. 1997; 10: 185S.
10. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L. et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 149: 818–824.
11. Bernard G.R., Doig B.G., Hudson G. Quantification of organ failure for clinical trials and clinical practice. Ibid. 1995; 151: A323.

12. Bone R.C. Why new definition of sepsis and organ failure are needed. *Am. J. Med.* 1993; 95: 348–350.
13. Casalino E., Mendoza-Sassi G., Wolff M. et al. Predictors of short- and long-term survival in HIV-infected patients admitted to the ICU. *Chest* 1998; 113: 421–429.
14. Chastre J., Trouillet J.-L. Nosocomial pneumonia: guidelines for initial management and empirical treatment. *Eur. Respir. Mon.* 1997; 3: 101–117.
15. Deitch E.A. Multiple organ failure: pathophysiology and potential future therapy. *Ann. Surg.* 1992; 216: 117–134.
16. Fagon J.-Y., Chastre J., Vuagnat A. et al. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *J.A.M.A.* 1996; 275: 866–869.
17. Fery-Lemonniere E., Landais P., Loirat P. Evaluation of severity scoring systems in ICUs — translation, conversion and definition ambiguities as a source of inter-observer variability in APACHE II, SAPS and OSF. *Intensive Care Med.* 1995; 21: 356–360.
18. Fine M. J., Smith D. N., Singer D. E. Hospitalization decision in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. *Am. J. Med.* 1990; 89: 713–721.
19. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D. M. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 243–250.
20. Forrest D.M., Djurdjev O., Zala C. et al. Validation of the modified multisystem organ failure score as a predictor of mortality in patients with AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia and respiratory failure. *Chest* 1998; 114: 199–206.
21. Forrest D.M., Zala C., Djurdjev O. et al. Determinants of short- and long-term outcome in patients with respiratory failure caused by AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 741–747.
22. Froom A.H., Bonten M.J., Gaillard C.A. et al. Prediction of clinical severity and outcome of ventilator-associated pneumonia. Comparison of simplified acute physiology score with systemic inflammatory mediators. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1026–1031.
23. Garber B.G., Hebert P.C., Yelle J.D. et al. Adult respiratory distress syndrome: A systematic overview of incidence and risk factors. *Crit. Care Med.* 1996; 24: 687–695.
24. Garrard C., A'Court C. The diagnosis of pneumonia in the critically ill. *Chest* 1995; 108: 17s–25s.
25. Goris R.J.A., Boekhorst T.P.A., Nuytinck J.K.S. et al. Multiple organ failure: Generalized autodestructive inflammation? *Arch. Surg.* 1985; 120: 1109–1115.
26. Huchon G., Woodhead M., European Study on Community Acquired Pneumonia (ESOCAP) committee. Management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur. Respir. Rev.* 1998; 8 (61): 391–426.
27. Knaus W.A., Zimmerman J.E., Wagner D.P. et al. APACHE — Acute Physiology and Chronic Health Evaluation: physiologically based classification system. *Crit. Care Med.* 1981; 9: 591–597.
28. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. Prognosis in acute organ-system failure. *Ann. Surg.* 1985; 202: 685–693.
29. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985; 13: 818–829.
30. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P. An evaluation of outcome from intensive care in major medical centers. *Ann. Intern. Med.* 1986; 104: 410–418.
31. Knaus W.A., Wagner D.P., Draper E.A. et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991; 100: 1619–1636.
32. LeGall J.R., Loirat P., Alperovitch A. et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit. Care Med.* 1984; 11: 975–977.
33. LeGall J.-R., Lemeshow S., Saulnier F. New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European / North American Multicenter Study. *J.A.M.A.* 1993; 270: 2957–2963.
34. LeGall J., Klar J., Lemeshow S. The logistic organ dysfunction system. *Ibid.* 1996; 276: 802–810.
35. Lewandowski K., Metz J., Deutschmann C. et al. Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1121–1125.
36. Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V. et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit. Care Med.* 1995; 23: 1638–1652.
37. Milberg J.A., Davis D.R., Steinberg K.P. et al. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983–1993. *J.A.M.A.* 1995; 273: 306–309.
38. Morel D.R., Dargent F., Bachmann M. et al. Pulmonary extraction of serotonin and propranolol in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 479–484.
39. Moreno R., Vincent J.L., Matos R. et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med.* 1999; 25: 686–696.
40. Moss M., Goodman P.L., Heinig M. et al. Establishing the relative accuracy of three new definitions of the adult respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 1995; 23: 1629–1637.
41. Murray J.F., Matthay M.A., Luce J.M., Flick M.R. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 720–723.
42. Nava S. Scoring of severity in patients admitted to a respiratory intensive care unit. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 71–72.
43. Petros A.J., Marshall J.C., van Saene H.K.F. Should morbidity replace mortality as an endpoint for clinical trials in intensive care. *Lancet* 1995; 345: 369–371.
44. Rutledge R. The Injury Severity Score is unable to differentiate between poor care and severe injury. *J. Trauma* 1996; 36: 944–950.
45. Seneff M., Knaus W.A. Predicting patient outcome from intensive care: a guide to APACHE, MPM, SAPS, PRISM, and other prognostic scoring systems. *Intensive Care Med.* 1990; 5: 33–52.
46. Societe de Reanimation de Langue Francaise. Guide des outils d'evaluation en reanimation. Cordonateur: G. Bleichner. Paris: Arnette Blackwell; 1995.
47. Tilney N.L., Baily G.L., Morgan A.P. Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: an unsolved problem in postoperative care. *Ann. Surg.* 1973; 178: 117–122.
48. Torres A., Aznar R., Gatell J.M. et al. Incidence, risk and prognosis factor of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 523–528.
49. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willats S. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996; 22: 707–710.
50. Vincent J.L., de Mendonca A., Cantraine F. et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicentric, prospective study. *Crit. Care Med.* 1998; 26: 1793–1800.
51. Vitacca M., Clini E., Porta R. et al. Acute exacerbations in patients with COPD: predictors of need for mechanical ventilation. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 1487–1493.
52. Wong D.T., Knaus W.A. Predicting outcome in critical care: the current status of APACHE prognostic scoring system. *Can. J. Anaesth.* 1991; 38: 374–383.

Поступила 27.06.2000.

Шкала SAPS II

Данные	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1.
Возраст (годы)												<40	
ЧСС (уд/мин)				<40							40–69	70–119	
АД сист (мм рт.ст.)		<70						70–99				100–199	
Температура тела (°C)												<39	
PaO ₂ / FiO ₂ (мм рт.ст.) только при ИВЛ или СРАР				< 100	100–199		≥200						
Диурез (л/сутки)				< 0,5					0,5–0,99			>1,0	
Мочевина крови (ммоль/л) г/л												<10 <0,6	
Лейкоцитоз крови (мм ³ /мл)			<1,0									1,0–19,9	
K ⁺ сыворотки (мэкв/л)										< 3,0		3,0–4,9	
Na ⁺ сыворотки (мэкв/л)								<125				125–144	>145
HCO ₃ ⁻ сыворотки (мэкв/л)							<15			15–19		≥ 20	
Билирубин (ммоль/л) г/л												< 68,4 < 40,0	
Шкала Глазго (баллы)	< 6	6–8				9–10		11–13				14–15	
Хронические заболевания													
Тип госпитализации												План. хир.	
Сумма баллов													

(окончание шкалы SAPS II)

Данные	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18
Возраст (годы)					40-59				60–69	70–74	75–79		>80
ЧСС (уд/мин)			120–159		≥160								
АД сист (мм рт.ст.)	≥200												
Температура тела (0°C		>39											
PaO ₂ / FiO ₂ (мм рт.ст.) только при ИВЛ или СРАР													
Диурез (л/сутки)													
Мочевина крови (ммоль/л) г/л				10,0–29,9 0,60–1,79				≥ 30,0 ≥1,80					
Лейкоцитоз крови (мм ³ /мл)		≥20,0											
K ⁺ сыворотки (мэкв/л)		≥5											
Na ⁺ сыворотки (мэкв/л)													
HCO ₃ ⁻ сыворотки (мэкв/л)													
Билирубин (ммоль/л) г/л			68,4–102,4 40,0–59,9				>102,5 >60,0						
Шкала Глазго (баллы)					9–10								
Хронические заболевания							Рак с mts	Гемат. забол.				СПИД	
Тип госпитализации				Терапия		Неплан. хир.							
Сумма баллов													

Шкала APACHE II

А. 12 функциональных показателей

Данные	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Центральная температура (°C)	≥41	39/40,9		38,5/38,9	36/38,4	34/35,9	32/33,9	30/31,9	< 30
АД среднее (мм рт.ст.)	≥160	130/159	110/129		70/109		50/69		< 50
ЧСС (уд/мин)	≥180	140/179	110/139		70/109		55/69	40/54	< 40
ЧДД (дых/мин)	≥50	35/49		25/34	12/24	11/10	6/9		< 6
Оксигенация (мм рт.ст.) если $\text{FiO}_2 > 0,5$: $(\text{A-a})\text{DO}_2^*$ если $\text{FiO}_2 < 0,5$: PaO_2	≥500	350–499	200–349		200 >70	61–70		55–60	< 55
pH артериальной крови	≥7,7	7,6/7,69		7,5/7,59	7,33/7,49		7,25/7,32	7,15/7,24	< 7,15
Na сыворотки (ммоль/л)	≥180	161/179	156/160	151/155	130/150		120/129	110/119	< 110
K сыворотки (ммоль/л)	≥7,0	6/6,9		5,5/5,9	3,5/5,4	3/3,4	2,5/2,9		< 2,5
Креатинин (мкмоль/л) (x2 если ОПН**)	≥318	180/317	136/179		54/135				< 54
Гематокрит (%)	≥60		50/59,9	46/49,9	30/45,9		20/20,9		< 20
Лейкоцитоз крови (x1000/мм³)	≥40		20/39,9	15/19,9	3/14,9		1/2,9		< 1
Шкала Глазго (баллы)	число баллов = 15 – число баллов по шкале Глазго								
HCO_3 сыворотки (ммоль/л) (если pH недоступен)	≥52	41/51,9		32/40,9	22/31,9		18/21,9	15/17,9	< 15

* $(\text{A-a})\text{DO}_2 = (713 \times \text{FiO}_2) - \text{PaO}_2 - \text{PaCO}_2$

** ОПН — острая почечная недостаточность

В. Возраст

≤44 лет	0
45–54	2
55–64	3
65–74	5
≥75	6

С. Состояние хронического здоровья пациента

Число баллов по шкале APACHE II равно сумме A+B+C

(A = баллы для физиологических показателей + B = баллы для возраста + C = баллы для состояния хронического здоровья)

Шкала комы Глазго

Больной не интубирован		Больной интубирован, проводится ИВЛ, не седатирован*	
Открытие глаз:		Открытие глаз:	
Произвольное	4	Произвольное	4
На словесную команду	3	На словесную команду	3
На боль	2	На боль	2
Отсутствует	1	Отсутствует	1
Словесный ответ:		Словесный ответ:	
Ориентированная речь	5	Кажется способным говорить	5
Спутанная речь	4		
Бессвязные слова	3	Кажется способным на простой ответ	3
Непонятные звуки	2		
Отсутствует	1	Отсутствует	1
Двигательный ответ:		Двигательный ответ:	
Выполняет команды	6	Выполняет команды	6
Целенаправленный на боль	5	Целенаправленный на боль	5
Нецеленаправленный на боль	4	Нецеленаправленный на боль	4
Тоническое сгибание на боль	3	Тоническое сгибание на боль	3
Тоническое разгибание на боль	2	Тоническое разгибание на боль	2
Отсутствует	1	Отсутствует	1

Примечание. * — Модификация предложена *Societe de Reanimation de Langue Francaise* [46].

Шкала полиорганной недостаточности SOFA

Система	Баллы				
	0	1	2	3	4
Дыхательная					
PaO ₂ / FiO ₂ (мм рт.ст.)	>400	≤400	≤300	≤200 с респираторной поддержкой	≤100
Коагуляция					
Тромбоциты × 10 ³ / мм ³	>150	≤150	≤100	≤50	<20
Печеночная					
Билирубин (мг/дл)	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	12,0–6
(мкмоль/л)	<20	20–32	33–101	102–204	1>204
Сердечно-сосудистая					
Гипотензия	нет гипотензии	MAP<70 мм рт.ст.	Допамин ≤5 или добутамин (любая доза)*	Допамин >5 или адреналин <0,1 или норадреналин <0,1*	Допамин >15 или адреналин >0,1 или норадреналин >0,1*
ЦНС					
Шкала Глазго	15	13–14	10–12	6–9	<6
Почечная					
Креатинин (мг/дл)	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9	>5,0
(мкмоль/л)	<110	110–170	171–299	300–440	>440
или диурез				или <500 мл/сутки	или <200 мл/сутки

Примечание. * — Адренергические препараты, назначаемые, как минимум, в течение 1 часа (дозы представлены в мг/кг/мин)

PaO₂ — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови,

FiO₂ — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе

MAP (*mean arterial pressure*) — среднее артериальное давление

ЦНС — центральная нервная система

Шкала полиорганной недостаточности MODS

Система	Баллы				
	0	1	2	3	4
Дыхательная ^а PaO ₂ / FiO ₂	>300	226–300	151–225	76–150	≤75
Почечная ^б (Креатинин сыворотки)	≤100	101–200	201–350	351–500	>500
Печеночная ^с (Билирубин сыворотки)	≤20	21–60	61–120	121–240	>240
Сердечно-сосудистая ^д (PAR)	≤10	10,1–15,0	15,1–20,0	20,1–30,0	>30
Гематологическая ^е (Тромбоциты)	>120	81–120	51–80	21–50	≤20
Неврологическая ^ф (шкала Глазго)	15	13–14	10–12	7–9	≤6

Примечание.

а) Соотношение PaO₂/ FiO₂ рассчитывается без учета использования искусственной вентиляции легких и уровня положительного давления в конце выдоха;

б) концентрация креатинина сыворотки измеряется в мкмоль/л, без учета применения гемодиализа;

с) концентрация билирубина сыворотки измеряется в ммоль/л;

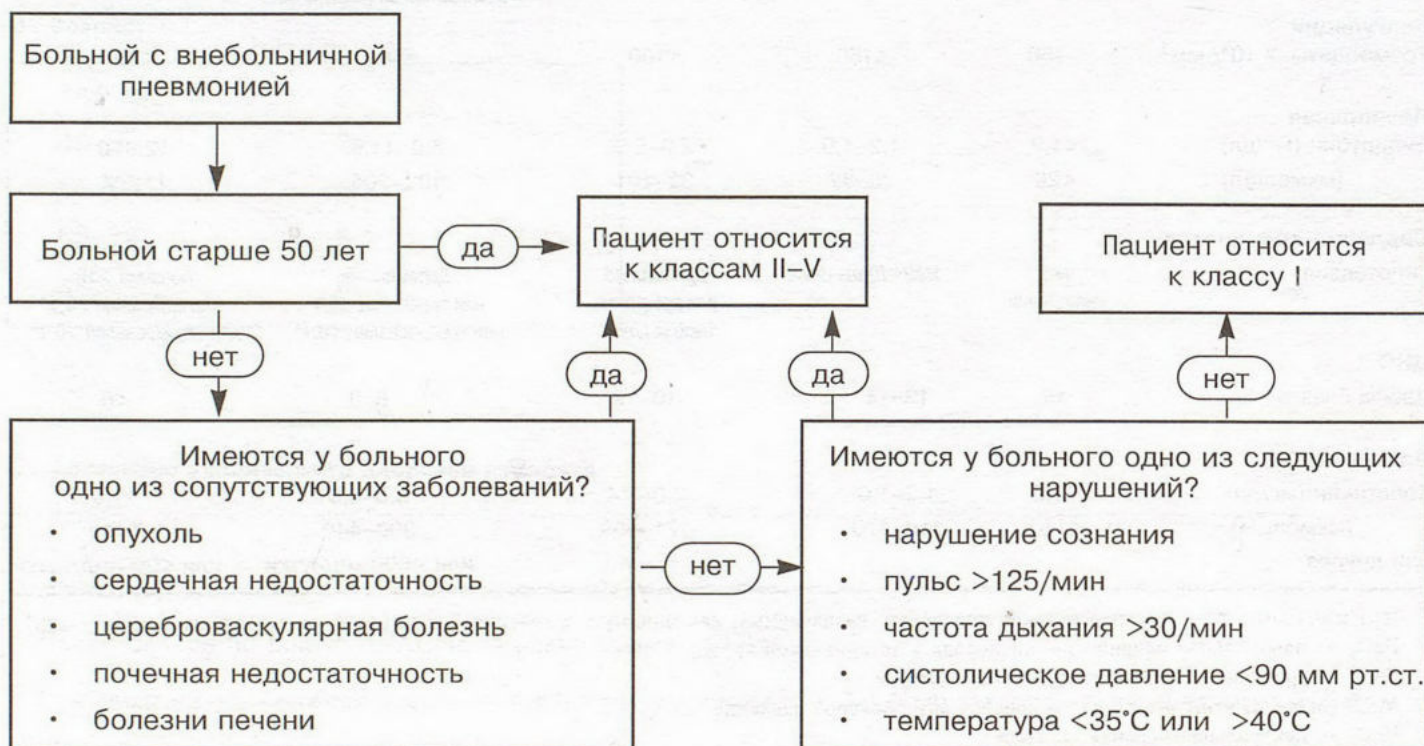
д) показатель PAR (*pressure-adjusted heart rate*) — комплексный параметр, рассчитанный на основании показателей среднего артериального давления (САД), центрального венозного давления (ЦВД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС):

$$PAR = ЧСС \times ЦВД / САД;$$

е) число тромбоцитов измеряется в клетках/мл;

ф) шкала Глазго оценивается с учетом применения седативных препаратов и миорелаксантов (при их использовании предполагается нормальный ментальный статус при отсутствии данных о повреждении мозга) и искусственной вентиляции легких.

Алгоритм оценки риска больных с внебольничной пневмонией (Fine, 1997)



Шкала повреждения легких (*Lung Injury Score*)

	Баллы
Рентгенограмма грудной клетки	
нет альвеолярной консолидации	0
альвеолярная консолидация в одном квадранте легких	1
альвеолярная консолидация в двух квадрантах легких	2
альвеолярная консолидация в трех квадрантах легких	3
альвеолярная консолидация в четырех квадрантах легких	4
Гипоксемия	
$PaO_2 / FiO_2 \geq 300$	0
$PaO_2 / FiO_2 = 225-299$	1
$PaO_2 / FiO_2 = 175-224$	2
$PaO_2 / FiO_2 = 100-174$	3
$PaO_2 / FiO_2 < 100$	4
Комплаенс респираторной системы (мл/см H₂O) (при ИВЛ)	
комплаенс ≥ 80	0
комплаенс = 60–79	1
комплаенс = 40–59	2
комплаенс = 20–39	3
комплаенс ≤ 19	4
Положительное давление в конце выдоха (см H₂O) (при ИВЛ)	
ПДКВ ≤ 5	0
ПДКВ = 6–8	1
ПДКВ = 9–11	2
ПДКВ = 12–14	3
ПДКВ ≥ 15	4
Общее число баллов	
нет повреждения легких	0
острое повреждение легких	0,1–2,5
тяжелое повреждение легких (ОРДС)	>2,5

CPIS: балльная система для диагностики нозокомиальной пневмонии

а) Клиническая шкала легочной инфекции (CPIS)

Параметр	Значение	Баллы
Температура, °C	36,5–38,4	0
	38,5–39,0	1
	<36,0 или >39,0	2
Лейкоцитоз, 10 ³ /мл	4–11	0
	11–17	1
	>17	2
Секреция	+/-	0
	+	1
	++	2
PaO_2 / FiO_2 , kPa	>33	0
	<33	2 (если ОРДС = 0)
рентгенологические	нет	0
инфильтраты	пятнистые	1
	локализованные	2

б) клиническая картина соответствует пневмонии,

с) отсутствие данных об альтернативном источнике сепсиса,

д) гистологическая картина биопсийного образца соответствует пневмонии.

Примечание. Клиническая шкала легочной инфекции оценивается ежедневно. Пневмония может быть ретроспективно подтверждена, если CPIS > 8 и имеется один из признаков (b–d), или CPIS > 6 и присутствуют два признака из (b–d). Пневмония не диагностируется при отсутствии инфильтратов на рентгенограмме грудной клетки.

Балльная система для оценки факторов риска при внебольничной пневмонии (Fine, 1997)

Характеристика	Баллы	Характеристика	Баллы
Демографические факторы		Физикальные признаки (продолжение)	
Возраст: мужчины	возраст (лет)	Систолическое давление <90 мм рт.ст.	+20
Возраст: женщины	возраст (лет) – 10	Температура <35°C или >40°C	+15
Пребывание в домах ухода	+10	Пульс >125/мин	+10
Сопутствующие заболевания		Лабораторные и рентгенологические данные	
Опухоли	+30	pH артериальной крови <7,35	+30
Заболевания печени	+20	Мочевина крови >10,7 ммоль/л	+20
Застойная сердечная недостаточность	+10	Натрий крови <130 ммоль/л	+20
Цереброваскулярная болезнь	+10	Глюкоза крови >14 ммоль/л	+10
Заболевания почек	+10	Гематокрит <30 %	+10
Физикальные признаки		PaO_2 <60 мм рт.ст.	+10
Нарушение сознания	+20	Плевральный выпот	+10
Частота дыхания > 30/мин	+20		

Е.Ю.Жаворонкова

**ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ
В ПЕРИОД ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ
(по материалам “Опыта советской медицины в Великой
Отечественной войне 1941–1945 гг.”)**

Отдел ГЦНМБ, Москва

В марте 1946 г. Совет Министров СССР принял постановление “О научной разработке и обобщении опыта советской медицины во время Великой Отечественной войны 1941–1945 гг.”, результатом которого стало издание 35-томного труда, вышедшего в свет в 1949–1955 гг.

Главным редактором “Опыта советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.” был назначен академик Ефим Иванович Смирнов — начальник Главного военно-санитарного управления Советской Армии (1939–1946 гг.).

В составлении этого фундаментального труда приняли участие крупнейшие советские ученые-медики, видные деятели гражданского и военного здравоохранения.

В многотомном труде был обобщен и отражен многогранный опыт практических врачей действующей армии.

Вторая часть “Опыта...” — “Терапия” — была посвящена изучению специфики течения и лечения внутренних болезней во время войны как у заболевших, так и у раненых. Ответственным редактором этой части был академик АМН СССР М.С.Вовси. В состав редакционного бюро вошли: В.Н.Виноградов, С.Н.Давиденков, Г.Ф.Ланг, Г.П.Шульцев.

Раздел “Терапия” открывается главой, посвященной болезням органов дыхания — “Болезни легких (особенности их возникновения, течения, предупреждения и лечения во время войны)” под редакцией С.А.Поспелова. В написании раздела принимали участие Д.Г.Рохлин, И.С.Дергачев, М.Ф.Рябов, А.Я.Цигельник, Б.Е.Вотчал, Б.И.Мигунов, Ю.Н.Соколов, Н.Г.Рабинович, Р.Г.Гуревич.

Накопленный во время войны опыт и собранный материал позволили рассмотреть самые распространенные заболевания легких, каждому из которых посвящена отдельная глава: пневмонии, абсцессы легких, пневмосклероз, эмфизема легких.

Среди заболеваний органов дыхания наиболее распространенными были острые пневмонии — 49,3%, в том числе 27,7% — крупозная и 21,6% — очаговая.

В главе, посвященной пневмониям, приводятся исторические сведения о распространении, течении, лечении и исходах этого заболевания в войсках. Подробно дается этиология, патогенез, патоморфоло-

гия, рассматриваются клиника и течение, приводятся статистические данные, характеризующие сезонность и возрастные особенности пневмоний военного времени; дается общая симптоматология, а также изменения, наблюдаемые в других системах организма; описываются выявленные осложнения, приводятся методы диагностики, включая флюорографические обследования; определяются сроки госпитализации и этапы медицинской эвакуации, рассматриваются лечение и исходы заболевания, анализируются летальные исходы при крупозной пневмонии.

В подавляющем большинстве случаев сохранялась типичная картина течения пневмонии: сезонный характер заболевания, влияние неблагоприятных климатических условий, малокалорийного питания, стрессовых ситуаций. Но наблюдались и некоторые особенности течения пневмонии, в частности, отсутствие выраженного лейкоцитоза, а иногда и развитие лейкопении, особенно при тяжелом течении заболевания и неблагоприятных его исходах.

В условиях военного времени лишь половина заболевших пневмонией госпитализировались в первые четыре дня от начала заболевания. Поздняя госпитализация неблагоприятно отражалась на течении и исходах болезни, хотя в среднем не превышала соответствующих показателей довоенного времени.

Пневмонии нередко осложнялись абсцедированием. 70% всех абсцессов легкого возникали в связи с пневмониями.

Второе место после пневмоний по частоте заболеваний среди всех болезней органов дыхания составляли хронические неспецифические заболевания легких, к которым были отнесены пневмосклероз, хронический бронхит, бронхоэктатическая болезнь и легочная эмфизема. В своей совокупности они лишь незначительно уступали по частоте острым пневмониям и составляли во время войны почти половину всех заболеваний легких, не считая туберкулеза (42,5%). Бронхоэктатическая болезнь и легочные нагноения встречались в 8,2% случаев заболеваний органов дыхания.

Как правило, различные по своему существу хронические воспалительные процессы в легких определялись как хронические бронхиты. Опыт войны способствовал разрешению ряда неясных вопросов в учении о хронических неспецифических заболеваниях легких.

В военное время лечение хронических неспецифических заболеваний легких в основном сводилось к устранению обострений, связанных чаще всего с хроническим бронхитом и очаговыми пневмониями, и в соответствующих случаях к ликвидации развившихся легочных нагноений, а также явлений легочной и сердечно-легочной недостаточности.

К концу войны в лечении легочных заболеваний стали применять пенициллин, при необходимости проводилось хирургическое лечение.

В военное время активно изучались заболевания внутренних органов, возникавшие в различные сроки после ранений, на различных этапах эвакуации, с учетом влияния боевой обстановки на их возникновение и течение.

В главе "Заболевания легких у раненых" анализируется собранный за время войны материал о кровоизлияниях в легочную ткань при ранениях грудной клетки, при ранениях черепа и контузиях, описываются методы лечения в условиях военного времени.

Значительная часть этой главы посвящена травматическим пневмониям как у раненых в грудную клетку, так и при ранениях других локализаций. Приводится клиническая картина, рассматриваются этиология, патологоанатомические изменения и патогенез пневмоний у раненых, обобщается опыт по профилактике и лечению травматических пневмоний (Налимов Б.С., Шварц З.С., Шор В.Г., Щерба М.Л.). Нагноительные процессы в легких у раненых и их лечение описал В.Х.Чирейкин.

Опыт медиков во время войны подтвердил положения И.М.Сеченова, С.П.Боткина, И.П.Павлова о целостности организма, о его взаимодействии с внешней средой, о влиянии внешних факторов на патологические изменения. Практика лечения раненых показала, что травма поражает весь организм, о чем говорил ещё Н.И.Пирогов.

Было установлено, что наиболее частыми осложнениями ранений среди терапевтических заболеваний были заболевания легких в виде воспалительных процессов вокруг раневого канала, кровоизлияний в легкие, гемоаспирационных ателектазов, пневмоний, нагноительных процессов (абсцессы, гангрены).

Кровоизлияния в легкие наблюдались не только при ранениях в грудную клетку, но и при ранениях черепа, а пневмонии и нагноительные процессы в легких являлись частым осложнением при ранениях различных областей тела. Так, пневмонии у раненых в грудную клетку встречались в 18,4%, при ранениях черепа и лица — в 17,3%, при ранениях живота — в 35,8% и т.д. В случаях ранений грудной клетки пневмонии возникали как на стороне ранения (34,9–46,2%), так и на противоположной стороне (40,7–23,8%).

Шестой раздел части "Терапия" посвящен особенностям возникновения, предупреждения и лечения туберкулеза легких во время войны (Равич-Щербо В.А.). В разделе рассматривается организация борьбы с

туберкулезом легких в действующей армии, своеобразие основных его форм, специфика первичного туберкулеза в годы Великой Отечественной войны, в том числе: патоморфология, острые формы, параспецифические реакции, клинко-анатомические сопоставления при первичном туберкулезе; а также особенности клиники и течения туберкулеза верхних дыхательных путей, влияния нарушений питания на заболевание туберкулезом, туберкулез при боевой травме.

В.А.Равич-Щербо отмечает такие особенности туберкулеза в военно-полевой обстановке как сезонность туберкулезных вспышек (критический период — весна), большое влияние полноценного питания на улучшение самочувствия больных туберкулезом, тенденцию к диссеминации и генерализации всех проявлений туберкулеза, хотя сам диссеминированный туберкулез давал внелегочные метастазы примерно в 2–3 раза реже, чем до войны. Отмечено изменение морфологии диссеминации: вместо мелкоочагового обсеменения на первый план выходила крупная очаговость с очагами, стремящимися к инфильтратам с наклонностью к распаду и образованию каверн.

Обобщение и статистическая обработка материалов по данному заболеванию в военное время дали повод к пересмотру взглядов на сущность противотуберкулезного иммунитета, которые могли быть объяснены лишь с позиций учения И.П.Павлова о физиологическом единстве организма и главенствующей роли интерорецепторной связи через центральную нервную систему. Специфический противотуберкулезный иммунитет рассматривался как физиологическое приспособление всего организма, всех его тканей к отграничению инфекта в рамках миниатюрных патоморфологических образований. Установлена связь обострений туберкулеза с неблагоприятными эмоциями (а в военно-полевой обстановке центральная нервная система находится в высочайшем эмоциональном напряжении), на что указывали ещё С.П.Боткин и Г.А.Захарьин.

Течение туберкулеза в армии во время Великой Отечественной войны было более тяжелым, чем в мирное время, но уровень заболеваемости был ниже показателей периода Первой мировой войны, что объясняется целенаправленностью мероприятий по борьбе с туберкулезом.

Предвидя опасность распространения туберкулеза в условиях военного времени, органами здравоохранения страны были предприняты необходимые меры даже в период интенсивного наступления противника. Активно проводились противотуберкулезные мероприятия и в действующей армии.

Выполнение приказов, постановлений, распоряжений правительства и руководства военно-медицинской службой позволило четко организовать систему противотуберкулезных мероприятий, включая профилактическую работу, в масштабах страны и армии в военное время.

“Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.” стал фундаментальным научным трудом своего времени, отражающим большим вклад в медицинскую науку и практику, он и в дальнейшем способствует развитию отечественного здравоохранения. Основные положения “Опыта...”

не устарели, они и сегодня помогают в организации медицинской помощи военнослужащим, принимающим участие в вооруженных конфликтах, в том числе в профилактике и лечении заболеваний легких у них.

Поступила 15.02.01.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ., 2001

УДК 616.248

Л.М.Огородова, Ф.И.Петровский, Ю.А.Петровская, О.С.Кобякова

СЛОЖНАЯ АСТМА

Сибирский государственный медицинский университет

Многочисленные современные руководства по лечению и диагностике бронхиальной астмы (БА), основанные на рекомендациях национальных институтов здоровья США 1997 г. [25], выделяют четыре степени тяжести течения астмы, каждая из которых характеризуется определенными клиническими и функциональными признаками. В соответствии со степенью тяжести рекомендуется назначать лечение, которое, по мнению экспертов, должно привести к контролю симптомов астмы. Однако часто случается так, что адекватно, согласно рекомендациям, проводимая терапия не приводит к желаемым улучшениям. Попытки доктора сделать режим фармакотерапии более агрессивным также не приносят результата. Подобная ситуация известна, вероятно, любому врачу, вовлеченному в лечение астмы, и представляет собой постоянные трудности в клинической практике. Пациенты, не отвечающие на “адекватную” терапию, зачастую значительно отличаются друг от друга, имеют различную симптоматику, функциональные показатели, историю болезни и прогноз, но тем не менее, все они относятся к группе “сложных” пациентов. Сложная астма может быть определена (характеризуется) как неконтролируемая астма, не отвечающая на оптимальное лечение. Несмотря на продолжающиеся споры по поводу определений, природа данного заболевания, клиническая ситуация сложной астмы хорошо знакома каждому врачу и легко распознается, поскольку “очень сложно лечится”. Сложная астма зависит от нескольких параметров, включая самого пациента (согласие и сотрудничество, контроль окружающей среды, материальное положение), медицинское обслуживание (знания и опыт врача, доступность лекарственных препаратов) и отсутствие исследований и глубоких знаний данной проблемы в целом. Нужно признаться, что такое

определение не может быть удовлетворительным в силу неоднородности клинического течения, но, к сожалению, отсутствие четких знаний об этиологии и патогенезе различных клинических вариантов сложной астмы и даже отсутствие разработанной классификации данных клинических вариантов оставляет нам единственный признак, объединяющий сложную астму — её терапевтическую сложность.

Клиническая характеристика

Первые попытки пульмонологов России обсудить эту проблему прошли в рамках дискуссии о тяжелой БА. Действительно, эволюция классификации болезни, произошедшая на протяжении последних 10 лет, продемонстрировала важность учета не только клинических симптомов (70–80-е годы), функциональных легочных параметров (80–90-е годы), но также объема проводимой терапии (с 90-х годов). С этой точки зрения пациенты с неконтролируемой сложной астмой, которые, как правило, со временем испытывают единообразную метаморфозу терапии — увеличение дозы кортикостероидов до агрессивных, в конечном итоге должны быть отнесены к тяжелой БА. При этом клинические и функциональные симптомы болезни у некоторых из них могут годами соответствовать среднетяжелой БА или клинические — только легкой эпизодической.

На наш взгляд, при отсутствии достаточных знаний о механизмах и причинах некоторых форм сложной астмы может оказаться, что увеличенный объем терапии, не приводящей к клиническому результату, будет учитываться при формулировке диагноза в течение какого-то времени до выяснения ключевых механизмов, после чего будут предложены другие принципы классификации этих состояний.

История сложной астмы начинается в 1968 г., когда *Schwartz* и коллеги описали группу из 6 пациентов, нечувствительных к терапии внутривенным кортизолом [29]. В 1977 г. *Turner-Warwick* указал на наличие среди астматиков пациентов с нестабильной астмой и хаотическими флюктуациями пиковой скорости выдоха (ПСВ), несмотря на применение высоких доз кортикостероидов, и пациентов с чувствительностью к бронходилататорам, но сохраняющих необратимость обструкции после курса системных стероидов. Первый вариант заболевания был назван “хрупким (*brittle*)”, второй — “необратимым” [32].

Начиная с 1988 г., когда проблема сложной астмы стала активно дискутироваться в печати и на конференциях, были предприняты многочисленные попытки выделить отдельные варианты течения заболевания. На наш взгляд, две работы представляют наибольший интерес в плане выделения клинических вариантов сложной БА. Первая работа — итоговый документ рабочей группы экспертов по сложной астме Европейского респираторного общества, опубликованный в 1999 г., выделяющий следующие группы [11]:

1. Фатальная и близкая к фатальной астма. Клиническая характеристика: фатальные и близкие к фатальным эпизоды астмы, сопровождающиеся гиперкапнией и требующие ИВЛ. Пациенты этой группы могут испытывать повторные жизнеугрожающие приступы, несмотря на адекватную терапию ингаляционными кортикостероидами (ИКС), или повторные курсы системных стероидов (СКС).

2. Интермиттирующая тяжелая астма, характеризующаяся внезапными острыми приступами, развивающимися в течение минут — часов без объективной причины и на фоне практически нормальной функции бронхов или хорошо контролируемой астмы. Пациенты этой группы также могут иметь широко варьирующую бронхиальную обструкцию, со значительными колебаниями ПСВ в течение дня. К этой же группе относят пациентов с ночной и утренней астмой. Этот клинический вариант часто называют “хрупкой” (*brittle*) астмой.

3. Хроническая астма с постоянной бронхиальной обструкцией, с или без эпизодов внезапного ухудшения, требующая системной терапии КС, которая тем не менее приводит к неполному ответу. Часто обозначается как кортикостероидрезистентная (КР) или кортикостероидзависимая (КЗ).

Другая клиническая группировка опубликована *S.Holgate* — членом экспертной группы Европейского респираторного общества по сложной астме в монографии “*Difficult asthma*” в 1999 г. [10], где он предлагает следующее разделение:

1. Острая тяжелая астма с повторными приступами. Клиническая картина: острые приступы тяжелой и прогрессивно ухудшающейся обструкции, не отвечающие на должную терапию. *Status asthmaticus*.

2. Хроническая сложная астма. Клиническая картина: острые тяжелые обострения наблюдаются от-

носительно редко, наряду с этим отмечается значительное влияние на ежедневное качество жизни, несмотря на максимально активное лечение. Часто является следствием неверного диагноза.

3. Хаотичная и непредсказуемо нестабильная (хрупкая) астма. Интермиттирующая тяжелая астма, характеризующаяся внезапными острыми приступами, развивающимися в течение менее чем трех часов без объективной причины и на фоне практически нормальной функции бронхов или хорошо контролируемой астмы.

4. Фатальная астма. Клиническая картина: близкие к смертельным приступы астмы, требующие ИВЛ или приводящие к респираторному ацидозу, гиперкапнии (>50 мм Hg), пневмотораксу.

Следует обратить внимание на то, что третья группа первой классификации разделена во второй на два варианта: острая тяжелая астма и хроническая сложная астма по присутствию тяжелых приступов на фоне постоянной бронхообструкции. Обе группировки содержат клинический вариант “*brittle*” астмы, который также может быть неоднородным. *J.Ayers* — эксперт Европейского респираторного общества по сложной астме, выделяет два разных варианта “*brittle*” астмы [4]:

1) характеризуется значительной вариабельностью ПСВ (>40% в течение дня на протяжении не менее 50% времени за период в 150 дней), несмотря на применение высоких доз ИКС (1500 мкг беклометазона дипропионата или эквивалент в сутки),

2) интермиттирующая тяжелая астма, характеризующаяся внезапными острыми приступами, развивающимися в течение менее чем трех часов без объективной причины и на фоне практически нормальной функции бронхов или хорошо контролируемой астмы.

Подобные попытки разделения сложной астмы на варианты имеют множество противников, которые вполне разумно указывают на недостатки классификации. Целесообразно ли разделять третий вариант первой классификации на два, как это сделал *Holgate*? Логично ли выделять самостоятельные субварианты “*brittle*” астмы и вообще выделять этот вариант? Например, термин “*brittle*” астмы появился лишь после введения в широкую практику мониторинга ПСВ [17]. Это, в свою очередь, привело к появлению неизвестной ранее информации о том, что ряд пациентов перед смертью или удачной реанимацией имели значительный дневной разброс ПСВ [17]. Зачем тогда термин фатальной и близкой к фатальной астмы и её самостоятельный вариант во всех современных классификациях? Определение хронической сложной астмы базируется фактически лишь на представлении самого пациента о своем плохом самочувствии.

Обсуждая проблемы классификации сложной астмы, мы указываем, что, в связи с недостатком знаний, авторы основываются на клинических признаках, хо-

тя хотелось бы видеть в основе патофизиологические механизмы. Такое утверждение не вполне соответствует истине, т.к. кое-что мы все же знаем. Например, КР и КЗ астма, в соответствии с принятым нами определением, представляет собой классический вариант сложной астмы. В некоторых классификациях оба эти варианта относят к одному типу сложной астмы, хотя это, исходя из имеющихся знаний и логики, не совсем верно. Во-первых, КЗ астма является кортикостероидчувствительной, во-вторых, КР астма неоднородна. И, наконец, большинство работ по *difficult* — сложной астме — европейского происхождения. Североамериканские врачи, судя по публикациям, относятся к этой проблеме более сдержанно и прагматично, стремясь в первую очередь найти реальные механизмы патологии резистентных форм болезни, а не пытаясь группировать пациентов по более или менее сходным клиническим симптомам.

Факторы, предрасполагающие к неконтролируемому течению астмы

Факторы, предрасполагающие к неконтролируемому течению астмы, включают: синуситы, различные заболевания верхних дыхательных путей, дисфункцию голосовых связок, контакт с аллергеном, эмоциональные и психологические факторы, чрезмерное использование β_2 -агонистов, курение (пассивное и активное) [11].

Сложность заключается в том, что многие из них влияют как на возникновение заболевания, так и на его неконтролируемость. Например, курение является как фактором, предрасполагающим к развитию астмы, так и значительно влияющим на течение заболевания.

До 15% случаев астмы могут быть связаны с контактом с аллергеном на рабочем месте, хотя в повседневной практике этот факт распознается редко. Значительное количество случаев атопической астмы остается без выявленного причинно-значимого аллергена. Еще совсем недавно мы говорили своим пациентам, что любое лечение не будет достаточно эффективным, если мы не будем контролировать контакт с аллергеном. Последние исследования показывают, что даже наиболее эффективный контроль окружающей среды часто не приводит к желаемому улучшению клиники. Несмотря на это, в случае сложно контролируемой астмы мы должны признать необходимость тщательного контроля всех возможных триггеров, в том числе аллергенов. Клещи домашней пыли, аллерген кошки, таракана и *Alternaria* могут не только провоцировать обострение астмы, но, как предполагают, быть непосредственно вовлеченными в патогенетические механизмы заболевания [3,11]. Кроме того, *Alternaria* является одним из основных аллергенов, чувствительность к которым ассоциирована с очень тяжелой и фатальной астмой [7].

Гастроэзофагеальный рефлюкс является распространенной проблемой среди астматиков и, как сообщалось, встречается у 60% детей со средней/тяжелой астмой [14,23]. В настоящее время не известны четкие механизмы взаимосвязи рефлюксной болезни и ухудшения течения астмы, однако отмечено улучшение течения астмы при эффективном лечении H_2 -гистаминовыми блокаторами [16,30].

Синусит/ринит и астма нередко представляют сопряженную проблему и можно добиться значительного улучшения контроля астмы при их эффективном лечении. Вирусные и бактериальные инфекции придаточных пазух рассматриваются как возможные факторы обострения астмы, но их четкое значение в развитии сложной астмы не определено [3,8].

Психологические факторы, например социальная депривация, зачастую игнорируемые клиницистами, связаны с плохим контролем астмы [3]. У детей 6–18 лет высокие уровни паники и страха ассоциированы с высоким риском госпитализаций [3]. Конфликт между родителями и врачом по поводу лечения ребенка, плохое самообслуживание в больнице, конфликт между пациентом и персоналом больницы, пренебрежение симптомами депрессии со стороны врача ассоциированы с реальным повышением риска смерти [3]. Проблемы в семье, потеря близкого друга или члена семьи увеличивают риск дыхательной недостаточности, заканчивающейся смертью. Иногда астма используется как средство манипуляции образом жизни. У взрослых паника, отказ, проблемы с алкоголем, расстройства личности, депрессия и безработица ассоциированы с повышенным риском острых эпизодов, требующих госпитализации [3,11]. Способность высших кортикальных центров влиять на синтез провоспалительных цитокинов активно изучается, что, возможно, позволит понять взаимосвязь психологических проблем и плохого контроля астмы у ряда пациентов [3].

Другим фактором развития сложной астмы может быть чрезмерное использование β_2 -агонистов. Данные последних исследований подтверждают, что применение более двух баллончиков β_2 -агонистов в месяц ассоциировано с высоким риском смерти [11,25].

Есть публикации, указывающие на то, что у определенных пациентов неконтролируемость астмы может быть следствием повышенного метаболизма лейкотриенов [11].

Различные загрязнители воздуха, эндотоксины, вирусные инфекции дыхательных путей также могут иметь важное значение для риска неконтролируемого течения БА [3,11]. Существуют некоторые свидетельства вовлеченности хламидийной инфекции [15].

Ретроспективный анализ случаев смерти от астмы и случаев близкой к смерти астмы выделяет следующие факторы риска: женский пол, молодой возраст (менее 25 лет), контакт с высокими уровнями аллергена (например, *Alternaria*), психологические расстройства, этническое меньшинство, конкомитантное

курение, предшествующие жизнеугрожающие эпизоды астмы, непостоянное медицинское наблюдение. Для большинства этих факторов не известно, оказывают ли они прямое или косвенное влияние на течение заболевания, но они представляют собой области для возможных терапевтических интервенций [11,25].

Дифференциальный диагноз

Значительное число изменений верхних дыхательных путей может приводить к снижению воздушного потока и имитировать дисфункцию нижних дыхательных путей. Это могут быть абсцессы глотки, эпиглоттит, аденоиды и гипертрофия миндалин, врожденные пороки в педиатрии или "внешняя" патология: опухолевые заболевания гортани, щитовидной железы, пищевода [11]. Тривиальная ситуация, с которой может столкнуться клиницист — дисфункция голосовых связок (ДГС). Такие пациенты часто имеют симптомы свистящего дыхания, которые неверно диагностируются как астма. Естественно, противоастматическая терапия в данном случае неэффективна. Облегчает диагностику ДГС характерный вид петли поток-объем. Диагноз ДГС также может быть установлен при непосредственном осмотре голосовых связок. Однако ДГС и астма могут сопутствовать друг другу, усложняя дифдиагноз и лечение. Другими примерами могут быть синдром ночного апноэ, гипервентиляция, бронхоэктатическая болезнь, хронический бронхит, аллергический аспергиллез, легочные эозинофильные синдромы (например, синдром Чарга-Страусса, часто принимаемый за сложную астму), которые имеют некоторые клинические признаки астмы [3,11]. Позволим себе привести впечатляющий пример неверной диагностики [33]. 14 пациентов со стероидрезистентной астмой (отсутствие эффекта от терапии 20 и более мг преднизолона в день на протяжении 14 дней), отобранные среди всех пациентов с астмой, посетивших Бромптонский Королевский госпиталь в течение 24 мес, прошли тщательное обследование, которое позволило установить, что у 10 пациентов отсутствовала астма, у 4 диагноз астмы рассматривался лишь как возможный, при этом не было диагностировано случаев тяжелой или КР-астмы. Причем только у двоих не отмечалось побочных эффектов от кортикостероидной терапии, у одной пациентки заключительный диагноз был сформулирован как: расстройство личности, возможно астма (работала медсестрой и, вполне вероятно, могла не принимать стероидный препарат); у другой: обструктивное апноэ во сне, ожирение. Приведенный пример дает нам повод задуматься о том, стоит ли верить данным о том, что сложная астма составляет 5% среди астматиков?

Комплаентность пациента

Поскольку ответ пациента на проводимую терапию лежит в основе определения сложной астмы,

следует принимать во внимание согласие и желание пациента следовать указаниям доктора на проводимую терапию. При ингаляционной терапии кортикостероидами комплаентность не высока, более того, низкая комплаентность вообще характерна для ингаляционной терапии [3,11,20]. По мнению профессора *Costello*, основной причиной сложной астмы является несогласие/неспособность пациента следовать лечению, и это всегда следует иметь в виду [3]. Комплаентность очень сложно оценить, и, как правило, она переоценивается в клинических испытаниях и на практике. Причины низкой комплаентности неоднородны и включают сложный терапевтический режим, психосоциальные факторы [11]. Уровень комплаентности можно значительно улучшить, давая пациенту четкий, записанный на бумаге совет, используя простые терапевтический режим и образовательные программы [3]. Применение электронных мониторов на ингаляторах, как для базисной терапии, так и для купирования приступа, позволит реально оценить сотрудничество пациента, и выполнение им рекомендаций доктора.

Патофизиология

Говоря о патофизиологии сложной астмы, необходимо помнить о клинической и, вероятно, патофизиологической неоднородности этого варианта заболевания. Исследования, проведенные с целью выявления возможных различий в воспалении между сложной астмой и контролируемой, не выявили существенных различающих признаков. В настоящее время достигнуто понимание по специфическим механизмам сложной астмы при единственном ее варианте — КР-астме [11].

В соответствии с существующими представлениями КР связана с аномалиями кортикостероидного рецептора, включая низкое сродство рецептора к лиганду, низкое количество рецептора, неспособность комплекса рецептор-лиганд влиять на экспрессию кортикостероид-чувствительных генов [1,2,5]. Небольшая группа КР-астматиков имеет первичную резистентность (тип II), которая характеризуется отсутствием побочных эффектов и изменений утреннего уровня кортизола при применении высоких доз стероидов и необратимостью. Большая часть КР-астматиков приобретают резистентность в процессе заболевания (тип I) [3]. Молекулярная основа КР II типа заключается в значительном снижении количества центров связывания кортикостероидов внутри клетки. Причиной КР I типа является дефект связывания кортикостероидного рецептора в Т-клетках, являющийся, по всей видимости, следствием длительной иммунологической стимуляции, опосредованной цитокинами [3]. Экспериментальные данные показывают, что дефект кортикостероидсвязывающей способности рецептора может быть обратим. Более того, даже чувствительные к кортикостерои-

дам астматики имеют более низкую кортикостероид-связывающую способность рецепторов в Т-клетках по сравнению со здоровыми [1,5]. Следовательно, можно выделить самостоятельный вариант КР-астмы и разделить его на два, хорошо клинически отличающихся субварианта, тем более что диагностические критерии КР-астмы хорошо разработаны.

Лечение сложной астмы

Несомненно, это — основная проблема, стоящая перед врачом, сложность обсуждения которой связана с отсутствием клинически и патофизиологически обоснованной классификации.

Исходя из ряда проблем, о которых мы говорили выше (а сложная ли это астма?), для достижения контроля у пациента со сложной астмой в первую очередь необходимо добиться выполнения всей стандартной программы лечения, рекомендованной Комитетом экспертов ВОЗ [12], состоящей из шести шагов:

- 1) образование и сотрудничество с пациентом,
- 2) оценка и мониторинг тяжести как с использованием симптомов, так и с определением показателей функции легких,
- 3) контроль триггеров астмы,
- 4) разработка плана базисной терапии,
- 5) разработка плана терапии приступов,
- 6) регулярные и эффективные повторные визиты.

При выполнении условий стандартной терапии и ее неэффективности возникает следующий важный вопрос, касающийся терапии сложной астмы: насколько разумно дальнейшее повышение дозы ИКС или СКС? Исследования взаимосвязи доза — ответ для ИКС (по симптомам и ПСВ) продемонстрировали значительное снижение эффекта при применении доз выше 800 мкг/день для будесонида и 400 мкг/день для флутиказона пропионата (наибольшие рекомендуемые дозы 600 и 650 мкг/день, соответственно) [6,9,25]. Нет убедительных данных, подтверждающих большую эффективность более высоких доз ИКС, хотя у отдельных пациентов можно ожидать эффекта [11]. Согласно заключению Европейской рабочей группы экспертов по сложной астме преимущества применения небулайзерной терапии также не доказаны (!?) [11]. Вероятно, при КР-астме I типа будет разумным повышать дозу СКС и применять препараты с стероид-спарринг эффектом (метотрексат, циклоспорин А и т.д.). При доказанной нечувствительности к кортикостероидам (КР-астма II типа) применение кортикостероидов скорее всего нецелесообразно [3].

Короткодействующие β_2 -агонисты используются для быстрого купирования симптомов астмы. Чрезмерное использование препаратов этого класса является фактором неконтролируемого течения астмы и фактором риска смерти [11, 25]. Одним из вариантов контроля приступов “brittle” астмы может быть непрерывное подкожное введение тербуталина, что, од-

нако, подтверждается лишь одним плацебоконтролируемым исследованием на четырех пациентах и имеет много недостатков [11].

Высокая эффективность β_2 -агонистов длительного действия при совместном применении с ИКС при тяжелой астме подтверждена как улучшением функции легких, так и предотвращением обострений [13,27]. Поэтому добавление β_2 -агонистов длительного действия к ИКС при сложной астме является разумным шагом. Это также может помочь снизить потребность в β_2 -агонистах короткого действия и избежать их избыточного применения. В настоящее время нет данных, указывающих на ухудшение контроля астмы или ускорение падения легочной функции при применении β_2 -агонистов длительного действия [11].

Нет убедительных данных о роли препаратов, производных аминофиллина, в т.ч. и пролонгированных, в современном лечении астмы [11]. Антилейкотриеновые препараты особенно эффективны при аспириновой астме. Кортикостероиды не снижают биосинтез лейкотриенов, как это было продемонстрировано по экскреции с мочой ЛТЕ₄, и предполагается, что введение антилейкотриеновых препаратов в терапию больных сложной астмой, уже получающих высокие дозы ИКС или СКС, может дать дополнительный клинический эффект [11,28,31].

Некоторые авторы связывают перспективы контроля сложной астмы с иммуносупрессивными препаратами и антиметаболитами, широко применяемыми при терапии различных воспалительных и пролиферативных заболеваний. Исследования продемонстрировали, что циклоспорин А, метотрексат, соли золота имеют высокий кортикостероид-спарринг эффект и позволяют снизить дозу СКС в два раза при применении в течение 4–5 месяцев при СЗ-астме [21,26]. В настоящее время отсутствуют убедительные данные об эффективности этих препаратов при сложной астме [11]. Более того, некоторые исследователи указывают на случаи неэффективности препаратов данного класса при терапевтически резистентной астме [11]. Также была отмечена высокая эффективность азатиоприна при лечении тяжелой астмы [19]. Перечисленные препараты отличаются высокой токсичностью и имеют ряд потенциально жизнеугрожающих побочных эффектов, что требует осторожности при их использовании в клинической практике. Сообщалось о применении внутривенного иммуноглобулина (у детей), ингаляций лидокаина, дапсона, колхицина и гидроксихлорохина [18,24]. В целом, иммуносупрессанты и антиметаболиты не рекомендуются [11].

Особого внимания заслуживают препараты, терапевтический потенциал которых в настоящее время активно изучается, — моноклональные антитела к CD4, моноклональные Fab фрагменты к ИЛ-4, ИЛ-10. Обоснованность их применения при БА связана с противовоспалительной активностью и воз-

возможностью разработки программ патогенетического прицельного контроля болезни [11].

В целом важно понимать, что различные клинические группы сложной астмы требуют различных терапевтических подходов с целью получения соответствующих клинических эффектов, например: 1) предотвращение тяжелых жизнеугрожающих приступов при *brittle* астме, 2) восстановление чувствительности к стероидам, 3) предотвращение падения жизненной емкости легких путем профилактики ремоделирования бронхов и т.д.

Там, где нет эффекта от терапии без очевидных на то причин, есть место вопросам: если диагноз БА установлен совершенно правильно, нет сопутствующих заболеваний, способных повлиять на контроль астмы, контролируются факторы, влияющие на контроль заболевания и нет эффекта от терапии, например метотрексатом, то в этом случае имеем ли мы дело с хроническим воспалительным заболеванием? Может быть, есть некоторая специфичная форма заболевания, сопровождающаяся синдромом обратимой бронхообструкции и не имеющая воспалительной компоненты или воспаление не является ведущим фактором, определяющим неконтролируемость симптомов?

Мнение

Проанализировав всю доступную информацию, касающуюся сложной астмы, мы пришли к заключению, что существующие группировки (классификации) не позволяют предложить эффективные подходы к ведению таких пациентов и требуются дополнительные исследования по этой проблеме. Поскольку существо вопроса заключается в невозможности фармакологического контроля болезни, логичным, на наш взгляд, представляется попытка исследования механизмов сложной астмы в группах пациентов, сформированных по принципу их ответа на терапию. С этой точки зрения в первую очередь должно быть обсуждено отношение пациентов к кортикостероидам как базисным средствам, исходя из воспалительной теории патогенеза БА.

Первую группу могут составить пациенты, чувствительные к кортикостероидам, неконтролируемое течение болезни у которых является следствием или неадекватного медицинского обслуживания (некомпетентность врача, недоступность регулярной помощи и т.д.), и/или по причинам, связанным с пациентом (некомплаентность, психосоциальные проблемы), или в связи с другими, специфичными механизмами (не только воспаление) поддержания бронхиальной гиперреактивности (хрупкая астма).

Во вторую группу, соответственно, войдут пациенты, резистентные к кортикостероидам. Причем они должны быть разделены на две подгруппы: больные с истинной кортикостероидной резистентностью (тип II), не имеющие побочных эффектов при длительном применении высоких доз СКС; и пациенты с приобре-

тенной резистентностью (тип I), имеющие побочные эффекты применения СКС. В последнем случае резистентность, вероятно, можно преодолеть повышением дозы кортикостероидов и назначением препаратов, имеющих аддитивный кортикостероидам эффект.

И, наконец, третья группа: пациенты, получающие адекватную терапию, комплаентные, с чувствительностью к кортикостероидам, но, несмотря на все это, испытывающие симптомы астмы. Эта группа, очевидно, является самой непонятной и с точки зрения терапии, и с точки зрения патофизиологии, и, может быть, даже совсем не астма.

Подобный подход позволил бы спланировать алгоритм терапии и обосновать ведение пациентов, базирующееся на механизмах их чувствительности к кортикостероидам с тем, чтобы в дальнейшем анализировать другие патофизиологические схемы. С этой целью можно предложить следующую схему:

1. Стартовая терапия СКС в высоких дозах для выяснения чувствительности к кортикостероидам

2. При отсутствии эффекта СКС (изменение утреннего $ОФВ_1 < 15\%$ при терапии преднизолоном в дозах 30 мг/сут в течение 10–14 дней) дальнейшее наблюдение с уточнением типа резистентности. При первичной резистентности целесообразно прекратить прием кортикостероидов и рассмотреть возможность альтернативной терапии. При резистентности I типа “приобретенной” стоит попробовать увеличить дозу стероидов и дополнительно ввести препараты с аддитивным эффектом.

3. При установленной чувствительности продолжение терапии СКС в высоких дозах до индукции ремиссии (*induce*) с последующим снижением дозы (*reduce*) и переводом на высокие дозы ИКС с применением β_2 -агонистов продолжительного действия с выходом в стадию поддержания стабильного клинического состояния (*maintain*), как это предложено в работе Y. Mayeda и коллег [22]. При невозможности контроля астмы на фоне СКС необходимо рассмотреть возможности альтернативной терапии. Очень жаль, что вариантов упоминаемой нами “альтернативной” терапии с доказанной эффективностью при сложной астме нет.

Проблемы

Описанный в этой статье случай неверной диагностики астмы ставит перед нами первую проблему сложной астмы — правильный диагноз. Авторы приведенного выше исследования, известные и уважаемые клиницисты, указывают на необходимость в подобных ситуациях проведения ряда дополнительных исследований, которые не входят в стандартный набор процедур, используемых для диагностики астмы, и, надо сказать, отличаются трудоемкостью и высокой стоимостью. Следовательно, в рутинной клинической практике случаи псевдостероидрезистентной астмы будут появляться постоянно

Вторая проблема — сотрудничество пациента, и его желание следовать и правильно выполнять рекомендации врача, то, что называется комплаентностью. Как мы уже говорили, комплаентность часто переоценивается, реально мы способны корректно оценить только технику использования ингалятора пациентом, и его знания способов самоконтроля, препаратов и т.д., т.е. фактически только то, что можно сделать в кабинете врача и за короткое время. Многие остаются вне врачебного контроля, поэтому гарантировать комплаентность пациента, даже частичную, врач не может. При сложной астме следует особенно учитывать, что сложный режим самоконтроля, сложный терапевтический режим не способствуют комплаентности пациента.

Третья проблема — диагностика и эффективное лечение сопутствующей патологии, включая психологические/психиатрические расстройства, способной оказать существенное влияние на контролируемость астмы.

Четвертая проблема — контроль внешнесредовых факторов.

Пятая проблема — отсутствие четких представлений о патофизиологии сложных форм астмы. Для стартовых исследований в этом направлении необходимо в первую очередь выделить как можно более однородных групп пациентов с достоверным диагнозом астмы.

И, наконец, шестая проблема — терапевтическая, объединяющая все предыдущие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adcock I.M., Lane S.J., Brown C.R. et al. Differences in binding of glucocorticoid receptor to DNA in steroid-resistant asthma. *J. Immunol.* 1995; 154: 3500–3505.
2. Adcock I.M., Gilbert T., Gelder C.M. et al. Glucocorticoid receptor localization in normal and asthmatic lung. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1996; 154: 771–782.
3. Approaches to the Difficult-to-Treat Patient. Symposium held during the American College of Allergy, Asthma and Immunology, Annual Meeting, November 10–15, 1995, <http://www.macmcm.com/acaai/acaai95-02.htm>
4. Ayres J.G., Miles J.F., Barnes P.J. Brittle asthma. *Thorax* 1998; 53: 315–321.
5. Barnes P.J., Adcock I.M. Steroid resistance in asthma. *Quart. J. Med.* 1995; 88: 455–468.
6. Busse W.W., Chervinsky P., Condemi J. et al. Budesonide delivered by Turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101: 457–463.
7. Call R.S., Ward G., Jackson S., Platts-Mills T.A. Investigating severe and fatal asthma. *Ibid.* 1994; 94: 1065–1072.
8. Corren J., Adinoff A.D., Buchmeier A.D., Irvin C.G. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *Ibid.* 1992; 90: 250–256.
9. Dahl R., Lundback B., Malo J.L. et al. A dose-ranging study of fluticasone propionate in adult patients with moderate asthma. International Study Group. *Chest* 1993; 104: 1352–1358.
10. Difficult asthma / Ed. S. Holgate. London: Dunitz Martin LTD; 1999.
11. Difficult/therapy-resistant asthma. ERS Task Force on Difficult/therapy-resistant asthma. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1198.
12. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop Report. No. 95–3659. Bethesda: National Institutes of Health; 1995: 1–176.
13. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M., Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen&Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* 1994; 344: 219–224.
14. Gustafsson P.M., Kjellman N.I., Tibbling L. Oesophageal function and symptoms in moderate and severe asthma. *Acta Paediatr. Scand.* 1986; 75: 729–736.
15. Hahn D.L., Dodge R.W., Golubjatnikov R. Association of Chlamydia pneumonia (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset. *JAMA.* 1991; 266: 225–230.
16. Harper P.C., Bergner A., Kaye M.D. Antireflux treatment for asthma. Improvement in patients with associated gastroesophageal reflux. *Arch. Intern. Med.* 1987; 147: 56–60.
17. Hetzel M.R. Brittle asthma: Fiend or phantom? *Thorax* 1998; 53: 235–236.
18. Hunt L.W., Swedlund H.A., Gleich G.J. Effect of nebulized lidocaine on severe glucocorticoid-dependent asthma. *Mayo Clin. Proc.* 1996; 71: 361–368.
19. Irwin R.S., Curley F.J., French C.L. Difficult to control asthma. Contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest* 1993; 103: 1662–1669.
20. Kelloway J.S., Wyatt R.A., Adlis S.A. Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 1349–1352.
21. Lock S.H., Kay A.B., Barnes N.C. Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 509–514.
22. Maeda Y., Akiyama K., Hayakawa T. et al. A new steroid therapy for difficult asthmatics — an induction and maintenance, two-step therapy. *Arerugi* 1992; 41: 1687–1693.
23. Martin M.E., Grunstein M.M., Larsen G.L. The relationship of gastroesophageal reflux to nocturnal wheezing in children with asthma. *Ann. Allergy* 1982; 49: 318–322.
24. Mazer B.D., Gelfand E.W. An open-label study of high-dose intravenous immunoglobulin in severe childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 87: 976–983.
25. National asthma education and prevention program. Expert panel report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health publ. no 97–4051. Bethesda; MD; 1997.
26. Nierop G., Gijzel W.P., Bel E.H. et al. Auranofin in the treatment of steroid dependent asthma: a double blind study. *Thorax* 1992; 47: 349–354.
27. Pauwels R.A., Lofdahl C., Postma D. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1405–1411.
28. Reiss T.F., Chervinsky P., Dockhorn R.J. et al. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Groups. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1213–1220.
29. Schwartz H.J., Lowell F.C., Melby J.C. Steroid resistance in bronchial asthma. *Ann. Intern. Med.* 1968; 69: 493–498.
30. Spaulding H.S. Jr., Mansfield L.E., Stein M.R. et al. Further investigation of the association between gastroesophageal reflux and bronchoconstriction. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1982; 69: 516–521.
31. Spector S.L., Smith L.J., Glass M. Effects of six weeks of therapy with oral doses of ICI 204, 219, a leukotriene D4 receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 618–623.
32. Turner-Warwick M. On observing patterns of airflow obstruction in chronic asthma. *Br. J. Dis. Chest* 1977; 71: 73–78.
33. Thomas P.S., Geddes D.M., Barnes P.J. Pseudo-steroid resistant asthma. *Thorax* 1999; 54: 352–356.

Поступила 31.01.01.

А.С.Соколов

ФЕНСПИРИД (ЭРЕСПАЛ) В ЛЕЧЕНИИ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

В современной медицинской практике хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) продолжают составлять значительную часть болезней органов дыхания, несмотря на успехи в области раскрытия механизмов возникновения, процессов развития этих заболеваний, а также появление новых высокоэффективных лекарственных препаратов с различными фармакологическими свойствами.

В настоящее время понятие ХОБЛ используют для обозначения гетерогенной группы заболеваний, классификация которых, принятая американским торкальным обществом, пользуется наибольшей популярностью. По мнению этого общества в группу ХОБЛ входят:

1. Хронический бронхит,
2. Бронхиальная астма,
3. Эмфизема,
4. Облитерирующий бронхиолит, болезнь мелких бронхов,
5. Муковисцидоз (*cystic fibrosis*),
6. Бронхоэктатическая болезнь.

В практическом плане наибольшее значение имеют три первые болезни, доля которых составляет более 90%. К настоящему времени клинический опыт показывает, что ХОБЛ являются неуклонно прогрессирующими заболеваниями, характерными чертами которых считают малообратимую обструкцию дыхательных путей, нарушение архитектоники терминальных отделов паренхимы легких и повышение секреции мокроты.

Целью современной терапии ХОБЛ являются: предупреждение развития симптомов и рецидивов обострения, сохранение легочной функции как на данный момент, так и в будущем, повышение активности и качества жизни больного.

В основе современной фармакотерапии ХОБЛ лежит ступенчатый подход, при котором различные препараты назначают в соответствии со степенью тяжести заболевания. Перечень основных фармакологических групп включает: симпатомиметики, М-холинолитики, метилксантины, глюкокортикостероиды, муколитики, антибиотики. Важное место в лечении ХОБЛ, особенно хронического обструктивного бронхита, занимает фенспирид (Эреспал).

Фенспирид — действующее начало препарата Эреспал, по своей химической структуре не принадлежит

ни к классу стероидных препаратов, ни к классическим нестероидным противовоспалительным средствам. Однако спектр фармакологических свойств позволяет с успехом использовать его в лечении ХОБЛ.

Механизм действия фенспирида до конца не изучен, и в настоящее время клиническая эффективность препарата объясняется комбинацией нескольких эффектов.

Экспериментальная фармакология

Первоначально противовоспалительная активность фенспирида была продемонстрирована на модели отека лапы крысы, индуцированного различными воспалительными агентами, в конце 60-х годов [1]. Затем эта активность была подтверждена на моделях острого плеврита, вызываемого с помощью каррагенина у мышей [2] или зимозана у крыс [4] и хронического легочного воспаления, вызываемого с помощью ингаляции SO_2 в течение 4 недель.

В обеих моделях острого воспаления было показано, что фенспирид снижает объем плеврального экссудата на 50–70%, уменьшает в нем количество белка и воспалительных клеток. Причем у мышей противовоспалительная активность была сопоставима с противовоспалительной активностью индометацина и пироксикама и превосходила таковую у аспирина и фенилбутазона. У крыс противовоспалительная активность была дозозависимой в пределах 5–60 мг/кг.

Противовоспалительное действие фенспирида при хроническом воспалении проявлялось на различных уровнях дыхательного тракта. В верхних дыхательных путях, трахее и дистальных отделах фенспирид снижал гиперплазию бокаловидных клеток, секретирующих муцин, уменьшал объем секреции и содержание в секрете гексозы и фруктозы, которые возрастали по мере увеличения действия SO_2 [5].

К настоящему времени механизм действия фенспирида изучен в отношении антигистаминного эффекта, влияния его на свободные радикалы, на метаболический каскад арахидоновой кислоты. Кроме того, были изучены спазмолитические свойства препарата, влияние его на функцию внешнего дыхания и показатели газообмена, влияние на мукоцилиарный клиренс и др.

То, что гистамин играет одну из ключевых ролей в воспалительных реакциях, не подвергается сомнению. Реализация действия гистамина происходит через связывание его с гистаминовыми рецепторами (H_1 , H_2 , H_3). В основном активизация гистаминергической системы выражается в повышении сосудистой проницаемости, гиперсекреции слизи, сокращении гладкой мускулатуры и зуде — через H_1 -рецептор, повышение синтеза простагландинов и уровня цАМФ — через H_2 и цГМФ — H_1 , усилении (H_1) или торможении (H_2) хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов, угнетении высвобождения тахикининов из нервных волокон — H_3 -рецептор [13,14].

Изучение связывания фенспирида с гистаминовыми рецепторами на препаратах мозговых оболочек крысы и морской свинки, антагонистического эффекта на сокращение гладкой мускулатуры, вызванное агонистами H_1 - и H_2 -рецепторов, протективного действия фенспирида против гистамина в отношении ulcerогенного эффекта в двенадцатиперстной кишке у мышей, а также высвобождение гистамина на изолированной трахее морской свинки, базофилах человека и перитонеальных тучных клетках крысы показало, что фенспирид обладает антигистаминовым действием. Это проявляется в блокировании H_1 -рецепторов, активность его является умеренной и не может объяснить всю фармакологическую активность в целом. Антиаллергическое действие фенспирида, изученное *in vivo* и *in vitro*, показало, что он уменьшает аллергические реакции в ЛОР-органах и бронхиальном тракте, причем в противоположность антигистаминным препаратам фенспирид оказывает расслабляющее действие на гладкую мускулатуру уже при развившемся бронхоспазме. Это объясняется тем обстоятельством, что фенспирид предотвращает сокращение гладкой мускулатуры, вызываемое ацетилхолином, серотонином, субстанцией P, нейрокинами, лейкотриеном D₄. Действие это неспецифическое в отношении всех констрактивных агентов [6,7,8,11].

Влияние фенспирида на свободные радикалы

Активация клеток, вовлеченных в воспалительный процесс (лейкоциты, эозинофилы, макрофаги и др.) приводит к высвобождению свободных кислородных радикалов, которые инактивируются с помощью супероксидазы, каталазы и глутатионпероксидазы. Повышенное накопление продуктов свободно-радикального окисления приводит либо к прямому токсическому воздействию на соседние клетки, либо через образование перекисей липидов, которые являются промежуточными компонентами для синтеза простагландинов. Установлено, что фенспирид снижает образование перекиси водорода примерно на 30% и подавляет продукцию малонового диальдегида на 43%. При этом фенспирид не действует путем прямого разрушения свободных радикалов, а, вероятно, действует на раннюю стадию клеточной продукции свободных радикалов [11].

Влияние фенспирида на каскад арахидоновой кислоты

В экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo* изучено влияние фенспирида на освобождение тромбоксана В, простагландинов [PGD_2 и $9\alpha 11\beta PGF_2$] и лейкотриенов (LTC_4 , LTD_4), а также синтез дериватов арахидоновой кислоты. Данные, полученные в этих исследованиях, суммировались авторами следующим образом: фенспирид снижает образование метаболитов простагландина, снижает уровень тромбоксана в комплексе с простагландином Е. Простагландин D_2 совершенно не менялся в течение своего синтеза из арахидоновой кислоты *in vitro* ни в опытах с перитонеальными тучными клетками, ни в плазме животных, получавших фенспирид. Он не изменял освобождение лейкотриенов, но снижал содержание LTC_4 в клетках, позволяя предположить, что фенспирид влияет на анаболизм и катаболизм лейкотриенов больше, чем на их секрецию. В свете этих данных и отсутствия общего действия на все производные арахидоновой кислоты авторы пришли к выводу, что механизм действия фенспирида отличается от действия обычных нестероидных противовоспалительных средств, и точное место приложения его требует дальнейшего уточнения [10,11].

Спектр фармакологического действия не ограничивается вышеуказанным. Установлено, что фенспирид является также α_1 -адренолитиком и кроме этого вызывает специфическую ингибицию фосфодиэстеразы — фермента, участвующего в катаболизме цАМФ. Эти свойства также вносят свой вклад в противовоспалительную активность этого интересного препарата [7,9].

Таким образом, Эреспал (фенспирид) обладает уникальным фармакологическим спектром действия, особенно в отношении воспалительных процессов, протекающих в органах дыхания.

Клинические исследования

Хронический обструктивный бронхит (ХОБ) составляет серьезную проблему современного общества. По данным Европейского респираторного общества, своевременно диагностируется около 25% случаев заболевания. Основным фактором риска для хронического бронхита — курение. Кроме этого, значительную роль играет загрязнение окружающей среды. ХОБ характеризуется хроническим диффузным неаллергическим воспалением бронхов, ведет к прогрессирующему нарушению легочной вентиляции и проявляется кашлем, одышкой, выделением мокроты, не связанными с поражением других органов и систем. Не вдаваясь в вопросы клиники и патогенеза заболевания можно отметить, что в настоящее время лечение ХОБ остается не систематизировано. Симптоматический эффект бронходилататоров, противовоспалительных средств, муколитиков и препаратов других фармагрупп хорошо известен, однако

Таблица 1

Показатели функции дыхания у больных ХОБЛ (общая выборка)

Показатель	Препарат	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
ОФВ ₁ , л	Плацебо	1,688±0,06	1,64±0,06	1,61±0,06
	Фенспирид	1,727±0,07	1,829±0,08	1,858±0,088*
ОФВ ₁ , % долж	Плацебо	56,3±1,8	54,9±2,0	53,6±1,8
	Фенспирид	56,7±1,9	60,2±2,2	61,1±2,5**
ЖЕЛ, л	Плацебо	3,14±0,07	3,14±0,08	3,08±0,08
	Фенспирид	3,17±0,09	3,29±0,1	3,28±0,1*
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	Плацебо	53,5±1,3	52,3±1,5	52,0±1,4
	Фенспирид	54,4±1,5	55,6±1,7	56,6±1,8
ООЛ, л	Плацебо	2,7±0,08	2,7±0,08	2,8±0,1
	Фенспирид	2,7±0,09	2,5±0,09	2,7±0,1
ОЕЛ, %	Плацебо	96,6±1,2	97,6±1,4	96,8±1,6
	Фенспирид	98,4±1,7	97,3±1,9	99,1±2,2

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

различные клинические школы оценивают их по-разному.

В свете этого, учитывая фармакологический спектр действия фенспирида, были проведены исследования его клинической эффективности при данном заболевании. Группа П.Леопонта [3] провела двойное слепое плацебоконтролируемое исследование по изучению влияния фенспирида на показатели функции внешнего дыхания и состояние слизистой оболочки бронхов у больных с хроническим бронхитом.

В исследование были включены 19 мужчин от 41 до 78 лет. У всех больных был длительный хронический бронхит с вентиляционной обструктивной недостаточностью и умеренной дыхательной недостаточностью (PaO_2 выше 65 мм рт.ст.) В исследование не включались больные, получавшие глюкокортикостероиды, больные, не вакцинированные против гриппа, и больные, получавшие нестероидные противовоспалительные средства, муколитики, антигистаминные и противоастматические препараты.

В течение 3 месяцев больным проводился курс монотерапии по три таблетки ежедневно. Восемь пациентов получали Эреспал — 80 мг, одиннадцать — плацебо.

В результате исследования было установлено, что после проведенного лечения статистически значимых различий по клинической картине в обеих группах не отмечено. Авторы объясняют это незначительной тяжестью клинических проявлений у обследуемых больных, так как в начале исследования состояние их было удовлетворительным. Однако наличие признаков улучшения состояния в группе больных, получавших Эреспал, было 50%, в то время как в группе плацебо 27%. По данным спирометрии, в группе больных, получавших Эреспал, улучшились средние величины: ОФВ₁ на 11,2%, ЖЕЛ — на 8%, индекс Тиффно — на 9,7%. Достоверных различий между параметрами спирометрии как внутри, так и между группами выявлено не было. По данным исследования газов крови обнаружено, что PaO_2 в

Таблица 2

Показатели содержания газов крови у больных ХОБЛ (общая выборка)

Показатель	Препарат	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
PaO_2 (мм рт.ст.)	Плацебо	71,7±0,7	71,9±0,8	71,2±0,9
	Фенспирид	71,0±0,8	72,9±1,1	73,7±0,7*
$PaCO_2$ (мм рт.ст.)	Плацебо	39,3±0,5	39,2±0,4	39,1±0,5
	Фенспирид	38,9±0,5	38,8±0,7	38,5±0,4
рН	Плацебо	7,4±0,003	7,4±0,003	7,4±0,003
	Фенспирид	7,4±0,003	7,4±0,003	7,4±0,003

Примечание: * — $p < 0,05$.

группе Эреспала увеличилось на 8,2%, тогда как в группе плацебо такого прироста не наблюдалось. РаСО₂ уменьшилось на 8,3% и на 5,2% в группах, соответственно. Все пациенты, получавшие Эреспал, отмечали хорошую переносимость препарата, никаких побочных реакций зафиксировано не было.

В другом двойном слепом многоцентровом исследовании изучено влияние Эреспала на функцию дыхания и показатели газообмена у 212 больных ХОБ средней тяжести [12]. Больные были рандомизированы по 106 человек в каждую группу. Исследование проводили до, через 3 и 6 месяцев лечения. Первая группа получала Эреспал по 80 мг два раза в день, другая плацебо. Исследование завершил 171 пациент: 81 в группе активного лечения фенспиридом (Эреспалом) и 90 в группе плацебо.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести состояния, длительности заболевания и характеру медикаментозного лечения.

Влияние на показатели функции внешнего дыхания (ФВД) и показатели газов крови представлены в табл.1 и 2.

Анализ авторами полученных данных показал, что различия ОФВ₁ между двумя группами были статистически достоверны. В группе получавших фенспирид ОФВ₁ к 6 мес исследования был значительно больше, чем в группе плацебо. Статистически достоверное уменьшение остаточного объема и увеличение ЖЕЛ отмечалось у больных, получавших фенспирид, в то время как у больных, получавших плацебо, эти показатели изменялись статистически недостоверно.

Установлено, что показатель РаО₂ статистически достоверно увеличивался в группе получавших фенспирид и различия между группами были достоверны (см. табл.2.). По другим показателям изменения между группами были статистически недостоверны.

Таким образом клинические исследования подтверждают высокую эффективность фенспирида у больных ХОБЛ. Кроме положительного влияния на показатели ФВД авторами установлено и значительное улучшение в клинической картине, выражавшееся в изменении характера и уменьшении количества выделяемой мокроты, а также снижении интенсивности кашля у больных, получавших фенспирид по сравнению с плацебо. Особенно важным является

факт, что у больных, получавших фенспирид, замедляется снижение величины ОФВ₁, так как скорость снижения этого показателя или наклон ОФВ₁/возраст являются главными прогностическими критериями течения ХОБЛ и времени наступления летального исхода.

Побочные эффекты при использовании фенспирида (диспепсические расстройства, кожный зуд, сухость во рту) выражены незначительно и не отличаются от таковых при применении плацебо. Следовательно использование фенспирида в комплексной терапии значительно улучшает прогноз и позволяет значительно повысить качество жизни больных, страдающих ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Le Douarec J.C., Duhault J., Laubie M. Etude pharmacologique du chlorhydrate de phenethyl -8-o[a-diaza-3,8-spiro(4.5)decanone-2 ou fenspiride (JP 428). *Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.)* 1969; 19: 1263-1271.
2. Evrard Y., Lhoste F., Advenier C., Duhault J. Le fenspiride et le systeme bronchopulmonaire: nouvelle approche pharmacologique. *Sem. Hôp.* 1986; 62, (19): 1375-1381.
3. Leophonte P., Thach K.S., Voigt J.J. et al. Le fenspiride (pneumorel) dans le traitement des bronchopneumopathies chroniques obstructives. *Vie Med.* 1986; 67 (23-24): 1047-1051.
4. Lima M.C. R., Hatmi M., Martins M.A. et al. Mediateurs de l'inflammation et antagonisme par le fenspiride de la pleuresie experimentale chez le rat. *Rhinology* 1988; suppl. 4: 87-95.
5. Broillet A., While R., Ventrone R., Giessinger N. Efficacite du fenspiride dans la bronchite chronique induite par le SO₂ chez le rat et dans la rhinite allergique du cobaye. *Ibid.* 77-86.
6. Lonchampt M., Evrard Y., Duhault J. Donnees recentes sur pharmacologie du fenspiride. *Ibid.* 59-66.
7. Advenier C., Regoli D. Anti-histaminiques. *Sem. Hôp. Paris* 1987; 63 (21): 1699-1714.
8. Advenier C. Fenspiride et relaxation de la musculature tracheo-bronchique. *Mecanisme d'action. Rhinology* 1988; suppl. 4: 67-75.
9. Evrard Y., Kato G., Bodinier M.C., Chapelain B. Fenspiride et inflammation en pharmacologie experimentale. *Eur. Respir. Rev.* 1991; 1 (Rev. 2): 93-100.
10. Akoun G., Arnaud F., Blanchon F. et al. Влияние эреспала (фенспирида) на функцию дыхания и показатели газообмена крови у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Ibid.* 51-65.
11. DuBuske L.M. Clinical comparison of histamine H1-receptor antagonist drugs. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98: 307-318.
12. White M. V., Kaliner M. A. Histamine in allergic diseases. In: Simons F. E. R., ed. *Histamine and H1-receptor antagonists in allergic disease.* New York: Marcel Dekker; 1996. 61-91.

Поступила 19.02.01.

Л.И.Дворецкий

ПОЖИЛОЙ БОЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

ММА им. И.М.Сеченова, Москва

Рациональное ведение пожилого больного хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) представляет собой трудную проблему, имеющую медицинские, психологические, социальные и другие аспекты. Каждый пожилой больной ХОЗЛ требует специфического нестандартного подхода к принятию решений с учетом целого ряда его особенностей. Именно этим и объясняются реальные трудности, неизбежно возникающие перед врачом, курирующим данный возрастной контингент пациентов.

ХОЗЛ занимают существенное место в структуре болезней у лиц пожилого и старческого возраста и вносят свой вклад в разнообразную палитру старческой полиморбидности, нарушение качества жизни и причины летальности пожилых. Обострения ХОЗЛ являются одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью. Основными особенностями пожилого больного ХОЗЛ являются следующие:

- возрастные морфофункциональные изменения бронхолегочной системы,
- наличие сопутствующей (внелегочной) патологии и частая ее декомпенсация на фоне обострения ХОЗЛ,
- взаимное отягощение ХОЗЛ имеющихся других заболеваний,
- большой объем медикаментозной терапии,
- атипичное течение обострения ХОЗЛ,
- частое наличие дыхательной недостаточности,
- трудности обследования больных,
- недостаточный комплаенс пожилых больных,
- нарушение качества жизни больных и их социально-психическая дезадаптация.

Возрастные изменения бронхолегочной системы

С возрастом бронхолегочная система претерпевает разнообразные морфологические и функциональные изменения, обозначаемые термином "сенильное легкое". Эти изменения приобретают важное значение в развитии и дальнейшем течении ХОЗЛ и, воз-

можно, обуславливают высокую частоту ХОЗЛ у стариков. По некоторым данным, симптоматика хронического бронхита наблюдается у 40% мужчин и 20% женщин старческого возраста. Кроме того, возрастные морфофункциональные изменения бронхолегочной ткани определяют особенности клинического течения и диагностики, а также влияют на выбор методов лечения легочной патологии у пожилых.

Основными возрастными изменениями в бронхолегочном аппарате, имеющими наибольшее клиническое значение, являются следующие:

- нарушение мукоцилиарного клиренса,
- увеличение количества слизистых и уменьшение реснитчатых клеток,
- уменьшение количества эластических волокон,
- снижение активности сурфактанта,
- ухудшение бронхиальной проходимости,
- увеличение раннего объема закрытия дыхательных путей и увеличение остаточного объема воздуха,
- уменьшение альвеолярно-капиллярной поверхности,
- снижение физиологического ответа на гипоксию,
- снижение активности альвеолярных макрофагов и нейтрофилов,
- повышение микробной колонизации респираторных слизистых.

Одним из инволютивных изменений бронхолегочной системы является снижение мукоцилиарного клиренса, осуществляющего очищение трахеобронхиального дерева с помощью интегральной деятельности реснитчатого аппарата и реологических свойств бронхиального секрета. Снижению мукоцилиарного клиренса с возрастом способствует, с одной стороны, уменьшение числа реснитчатых клеток (цилиарная недостаточность), а с другой — увеличение числа бокаловидных (слизистых) клеток, продуцирующих густую слизь, эвакуация которой из бронхиального дерева оказывается нарушенной. Нарушение мукоцилиарного клиренса усугубляется у больных с возрастным снижением кашлевого рефлекса, особенно на фоне сосудистых и атрофических (болезнь Альцгеймера)

заболеваний ЦНС. Снижение эвакуаторной функции ухудшает бронхиальную проходимость, усугубляет нарушение легочной вентиляции и благоприятствует развитию бронхолегочной инфекции, особенно в связи с повышенной микробной колонизацией респираторных слизистых у пожилых.

С возрастом в легочной ткани снижается масса эластических волокон в результате их дегенерации и деструкции. Основным механизмом разрушения эластического остова легочной ткани является нарушение протеазно-антипротеазного равновесия, а именно повышение протеазной и снижение антипротеазной активности. Кроме того, важное патогенетическое значение в процессе деструкции эластических волокон имеют усиление перекисного окисления и снижение антиоксидантной защиты, характерные для процессов старения в целом. Эти нарушения возникают под влиянием накапливающихся с возрастом различных неблагоприятных воздействий (курение, воздушные поллютанты, респираторные инфекции и др.). Имеет значение также генетическая предрасположенность в виде наследственного дефицита антипротеаз (α_1 -антитрипсин). Деструктивный процесс эластического каркаса легочной ткани является морфологическим субстратом эмфиземы легких, которая после 60 лет встречается значительно чаще и представляет одну из важных клинических проблем позднего возраста. При патологоанатомических исследованиях почти у четверти вскрытых в возрасте 80 лет и старше выявляются признаки обструктивной эмфиземы легких [1]. В результате потери эластической тяги легкого ухудшается бронхиальная проходимость (более выраженное спадение бронхов на выдохе), увеличивается ранний объем закрытия дыхательных путей (спадение терминальных бронхиол на выдохе, обеспечивающее в норме определенный объем остаточного воздуха в альвеолах после выдоха). Это в свою очередь приводит к увеличению остаточного объема воздуха в альвеолах и гиперинфляции легких. Так, с возрастом происходит увеличение остаточного объема легких, более выраженное у мужчин, чем у женщин (на 20 мл и 3 мл ежегодно соответственно), а величина ЖЕЛ с возрастом уменьшается почти на 29 мл ежегодно [2]. Одновременно с разрушением альвеол происходит запустевание окружающих их капилляров, что уменьшает альвеоларно-капиллярную поверхность и ведет к снижению диффузионной способности легких с развитием артериальной гипоксемии. Напряжение кислорода в артериальной крови (PaO_2) снижается линейно с возрастом [3].

Снижение активности сурфактанта (поверхностно активное вещество, содержащее фосфолипиды) по мере старения способствует повышенной склонности к микроателектазам, что может иметь важное клиническое значение в развитии бронхолегочных инфекций.

Происходящее с возрастом угнетение иммунитета реализуется на уровне респираторного тракта в виде

предрасположенности к развитию бронхолегочной инфекции, замедленного разрешения воспалительного процесса. Особенно характерно для пожилых угнетение клеточного звена иммунитета, в частности, снижение секреции тимических гормонов, угнетение реакции лимфоцитов на различные митогены, снижение фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов и нейтрофилов [4]. Причиной иммунодефицита у лиц пожилого и старческого возраста являются, по-видимому, не столько сам по себе возрастной фактор, сколько свойственные позднему возрасту такие заболевания, как сахарный диабет, лимфопролиферативные и другие опухоли, большой объем медикаментозной терапии по поводу многочисленных хронических заболеваний, алиментарная недостаточность, более частые оперативные вмешательства.

Одной из особенностей "сенильного легкого" является повышенная микробная колонизация респираторного тракта, что обусловлено снижением мукоцилиарного клиренса и повышенной адгезией микроорганизмов на слизистой. В то же время более частое и длительное пребывание стариков в больницах, проживание их в интернатах повышает риск микробной колонизации дыхательных путей. В пожилом и старческом возрасте нарушается регуляция механизмов легочной вентиляции, в частности, снижение ответа дыхательного центра и периферических хеморецепторов на гипоксию. Вследствие этого возникающая по различным причинам гипоксия не всегда может сопровождаться адекватным увеличением частоты и глубины вентиляции. Этот факт необходимо учитывать при клинической оценке состояния пожилого пациента с острым легочным воспалением или обострением ХОЗЛ и степени дыхательной недостаточности.

Патогенетическая роль сопутствующей патологии

Определенное влияние на состояние бронхолегочной системы у пожилых, в частности, на функциональные показатели, а также на развитие и дальнейшее течение ХОЗЛ оказывает целый ряд внелегочных заболеваний, часто встречающихся в позднем возрасте. К таким состояниям относятся: сердечная недостаточность, алиментарная недостаточность со снижением массы тела, остеопороз, недостаточность кардии с диафрагмальной грыжей (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь), прием различных медикаментов и другие патологические процессы.

Известно, что большинство больных ХОЗЛ имеют низкую массу тела, что может быть одним из факторов, поддерживающих и усугубляющих вентиляционные нарушения за счет уменьшения мышечной массы, в том числе и массы дыхательных мышц. Имеется прямая корреляция между величиной ОФВ₁ у пожилых и такими показателями, как идеальная масса тела, индекс креатинина, отражающего запасы белка в мышцах, окружность трицепса и соотношение мас-

сы диафрагмы к общей массе тела [5]. Кроме того, установлена связь между показателями функции внешнего дыхания и содержанием альбумина ниже 3,2 мг/кг у пожилых с нормальной массой тела [6].

Инволюционный остеопороз, проявляющийся поражением позвоночника, ребер, нередко с переломами указанных костных структур, замедленной консолидацией переломов, наличием болевого синдрома, способствует уменьшению глубины дыхания и вентиляционным нарушениям. К рестриктивным нарушениям дыхания в позднем возрасте могут также приводить спондилоартрозы, сужение межпозвоночных пространств с формированием кифоза и кифосколиоза, кальцификация реберных хрящей [3].

С возрастом часто встречается недостаточность кардии с наличием рефлюкс-эзофагита или без него. Недостаточность кардии с диафрагмальной грыжей выявляется почти у половины лиц старше 50 лет. Одним из внепищеводных проявлений недостаточности кардии является нарушение бронхиальной проходимости, что может быть обусловлено, с одной стороны, рефлексорным бронхоспазмом, а с другой — аспирацией желудочного содержимого. Механическая недостаточность продольной мускулатуры пищевода из-за рефлексорного нарушения моторики фарингеальной мускулатуры и верхнего пищеводного сфинктера приводит к рецидивирующим микроаспирациям. В результате повышается риск развития бронхолегочной инфекции. Показано, что применение у боль-

ных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и с грыжей пищеводного отверстия антисекреторного препарата омепразола существенно не влияло на наличие легочных симптомов (кашель, мокрота, одышка), в то время как после фундопластики указанная симптоматика достоверно уменьшалась [7].

Учитывая нередко длительную медикаментозную терапию пожилых больных по поводу различных заболеваний с использованием большого числа лекарственных препаратов (вынужденная полипрагмазия), необходимо помнить о негативном влиянии некоторых медикаментов на бронхолегочную ткань и дыхательную функцию [8]. Так, например, длительная глюкокортикоидная терапия по поводу ревматических заболеваний, бронхиальной астмы усугубляет инволюционный (постменопаузальный и сенильный) остеопороз, оказывает угнетающее действие на дыхательную мускулатуру, снижает активность альвеолярных макрофагов и нейтрофилов. Длительный прием седативных (снотворных) препаратов может оказывать угнетающее действие на активность реснитчатого аппарата. Внутривенное введение седативных препаратов, лидокаина угнетает функцию дыхательного центра. β -блокаторы, в том числе и селективные, препараты раувольфии ухудшают бронхиальную проходимость. Некоторые цитостатики, назначаемые по поводу злокачественных опухолей, наряду с их иммунодепрессивным эффектом, могут вызывать или усиливать развитие легочного фиброза.



Рис. Основные возрастные изменения в бронхолегочной системе и их роль в формировании различных легочных нарушений.

Одной из особенностей больных пожилого и старческого возраста является их гипомобильность, причем большую часть времени суток многие больные проводят в постели в силу различных причин (сердечная и дыхательная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения и его последствия, костно-суставная патология и др.). Длительное пребывание пожилых в постели вызывает ряд изменений со стороны различных органов и систем, в том числе и со стороны бронхолегочной системы [9]:

- уменьшение объема грудной клетки за счет перемещения диафрагмы к головному концу с нарушением механики дыхания,
- снижение мышечной активности грудных дыхательных мышц,
- снижение легочного кровотока,
- повышенная склонность к ателектазам,
- снижение напряжения кислорода в крови.

Легочный кровоток в положении лежа сначала увеличивается по мере перераспределения крови из нижних конечностей, однако через 60-90 минут пребывания в горизонтальном положении легочный кровоток становится ниже, чем в вертикальном. Дыхательные движения в вертикальном положении осуществляются грудной клеткой на 68%, а в горизонтальном положении — только на 31% [9]. Указанные изменения необходимо учитывать при ведении лиц пожилого возраста с ХОЗЛ и различными сопутствующими заболеваниями, в частности при рекомендациях относительного режима.

Таким образом, по мере старения в бронхолегочной системе происходит целый ряд изменений, которые, с одной стороны, отражают возрастные инволюционные процессы в целом, а с другой — возникают в результате накапливающихся с возрастом различных экзогенных воздействий, внелегочных заболеваний, применения медикаментов (рис.). Инволюционные изменения у пожилых могут стать одним из патогенетических факторов развития обострений и прогрессирования ХОЗЛ, возникновения бронхолегочных инфекций, определять особенности течения, терапии и прогноз ХОЗЛ.

Особенности клинического течения ХОЗЛ у пожилых

В основе нарушений бронхиальной проходимости лежат следующие механизмы: воспалительное набухание слизистой бронхов, скопление в просвете густого вязкого секрета, сокращение гладких мышц, утрата удерживающей просвет бронхов эластической тяги легочной ткани вследствие деструкции эластической коллагеновой основы, фиброза и облитерации бронхиол. Первые три механизма составляют обратимый компонент бронхиальной обструкции, а последний является необратимым компонентом, удельный вес которого в структуре механизмов бронхообструкции у пожилых наиболее высок. Деструкция

эластической ткани легких составляет морфологическую основу эмфиземы легких. Во многих случаях, особенно у пожилых больных, определить реальный вклад в развитие бронхиальной обструкции обратимого и необратимого компонентов практически невозможно. Поэтому термин хронический обструктивный бронхит и эмфизема часто объединяются в понятие ХОЗЛ.

При объективном обследовании бронхиальную обструкцию можно заподозрить на основании следующих признаков:

- дыхание сквозь сомкнутые губы,
- участие в дыхании дополнительных мышц, например грудиноключичной,
- удлиненный выдох,
- свистящее дыхание при форсированном выдохе,
- свистящие сухие хрипы при спокойном дыхании,
- набухание шейных вен на выдохе.

Такие признаки, как ослабленное дыхание, коробочный звук, ограничение экскурсии диафрагмы и подвижности грудной клетки, слабо отражают степень бронхиальной обструкции, а являются скорее проявлением эмфиземы легких. Верификация бронхиальной обструкции основана на функциональных легочных тестах, среди которых наибольшей информативностью и наименьшей вариабельностью характеризуется показатель объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁). Информативным показателем считается отношение показателей ОФВ₁ к жизненной емкости легких (ЖЕЛ) или форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Данный показатель является чувствительным при легком течении ХОЗЛ. Однако по мере утяжеления заболевания и снижения ЖЕЛ более информативным показателем остается ОФВ₁. В домашних условиях для оценки бронхиальной проходимости самим больным и определения ответа на лечение можно использовать показатель пиковой скорости выдоха (ПСВ), определяемой с помощью пикфлоуметра.

Правильная расшифровка природы бронхиальной обструкции в позднем возрасте оказывается не всегда простой. Это относится прежде всего к разграничению обратимой и необратимой бронхиальной обструкции, т.е. дифференциальной диагностике между хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой, особенно у больных с сопутствующей левожелудочковой недостаточностью ("застойный бронхит").

Основными проявлениями обострения ХОЗЛ являются кашель и одышка, однако диагностическая ценность этих признаков у больных пожилого и старческого возраста девальвируется, а правильная трактовка кашля и одышки нередко вызывает трудности. В связи со снижением кашлевого рефлекса у пожилых или при некоторых заболеваниях ЦНС (инсульт, болезнь Альцгеймера и др.) кашель может быть невыраженным или вообще отсутствовать. В то же время кашель может быть одним из проявлений

рака легкого, левожелудочковой недостаточности у больных с сопутствующей сердечной недостаточностью, а также возникать на фоне лечения ингибиторами АТФ часто сопутствующей артериальной гипертонии. При сердечной недостаточности часто отмечается "ночной кашель" (требуется исключение бронхиальной астмы), возможно кровохарканье (исключить рак легкого, бронхоэктазы).

Наличие одышки у пожилых требует исключения разнообразных патологических состояний с учетом их частоты и специфики в этом возрасте. Основными причинами длительной одышки у пожилых наиболее часто являются:

- дыхательная недостаточность (ХОЗЛ, рак легкого, плевральный выпот, асцит, ожирение),
- сердечная недостаточность,
- анемия (главным образом, B_{12} - и железодефицитная),
- психогенная одышка (гипервентиляционный синдром).

Нередко в силу характерной для пожилых полиморбидности наблюдается сочетание указанных причин у одного больного и оценить вклад того или иного процесса в происхождение одышки не всегда представляется возможным. Однако при всем многообразии механизмов и причин одышки в позднем возрасте именно ее легочный генез диктует в первую очередь необходимость своевременного распознавания, оценки тяжести и лечения обострений ХОЗЛ. Вместе с тем одышка при обострениях ХОЗЛ у пожилых может быть не столь выражена или вообще отсутствовать, несмотря на имеющуюся гипоксию. Это обусловлено нарушением механизмов регуляции дыхания у данного контингента больных, в частности, снижением ответа дыхательного центра и периферических хеморецепторов на гипоксические стимулы [1].

Особенностью обострений ХОЗЛ в пожилом и старческом возрасте является декомпенсация сопутствующей патологии, которая в ряде случаев выходит на первый план в клинической картине, что служит причиной запоздалого распознавания, а следовательно, и своевременного лечения обострений ХОЗЛ. Среди внелегочных проявлений обострений ХОЗЛ наиболее часто отмечается появление или усиление признаков сердечной недостаточности и нарушений ритма у больных сопутствующей ИБС (наиболее частая сочетанная патология у пожилых). При этом характерна рефрактерность к проводимой терапии и нередкое развитие лекарственных осложнений (гликозидная интоксикация, проаритмическое действие некоторых антиаритмических препаратов и др.). Возникающая на фоне обострений ХОЗЛ дыхательная недостаточность с гипоксией усиливает признаки имеющейся дисциркуляторной энцефалопатии, а также психических нарушений, вплоть до развития спутанности. Последняя может проявляться оглушенностью, расстройством внимания, потерей ориен-

тации во времени и месте, нарушением сна и другими расстройствами. Особенно часто спутанность развивается при обострениях ХОЗЛ у больных с сопутствующей мягкой деменцией, о чем должны быть осведомлены врачи общей практики и интернисты.

Нередко при обострениях ХОЗЛ возникает декомпенсация сопутствующего сахарного диабета, усугубление проявлений хронической почечной недостаточности. Возможно развитие острых язв желудка, осложняющихся кровотечениями, по поводу которых больные госпитализируются в хирургические отделения.

Практически важным является своевременное распознавание обострения ХОЗЛ, оценка тяжести обострения и адекватная терапия. Особое прогностическое значение у пожилых больных с сопутствующей патологией имеют тяжелые обострения ХОЗЛ с учетом быстрой декомпенсации сопутствующих заболеваний и взаимного отягощения основного и сопутствующих заболеваний. При тяжелых обострениях ХОЗЛ развивается острая дыхательная недостаточность, усугубляются вентиляционно-перфузионные нарушения, что ведет к гипоксии, гиперкапнии с тяжелыми, нередко угрожающими клиническими последствиями. Основными причинами тяжелого обострения ХОЗЛ являются следующие [10]:

- бронхолегочная инфекция (часто вирусная),
- пневмонии,
- сердечная недостаточность, нарушения ритма,
- легочная эмболия,
- спонтанный пневмоторакс,
- медикаментозная терапия,
- метаболические нарушения (электролитный дисбаланс, нарушения питания и др.),
- хирургические операции,
- неконтролируемая кислородотерапия (рост напряжения CO_2 в крови).

Причины обострений ХОЗЛ в пожилом и старческом возрасте встречаются гораздо чаще, что обуславливает высокий риск обострений у таких пациентов. В гериатрической практике в развитии обострений ХОЗЛ могут иметь место несколько причин, что не только повышает риск обострения, но и обуславливает его тяжесть. Критерии тяжелого обострения ХОЗЛ у пожилых существенно не отличаются от таковых у больных других возрастных групп. Такими критериями являются следующие:

- наличие тяжелого фонового заболевания,
- декомпенсация сопутствующей патологии,
- повышение температуры тела выше $38,5^{\circ}C$,
- частота дыхания более 25/мин,
- частота сердечных сокращений более 110/мин,
- нарастание цианоза,
- участие в дыхании вспомогательной мускулатуры,
- заторможенность,
- ОФВ₁ менее 1 л,
- PaO_2 менее 60 мм рт. ст., $PaCO_2$ более 45 мм рт. ст.

Сравнительно часто (почти в 50% случаев) при патологоанатомических исследованиях больных

ХОЗЛ выявляются тромбоэмболии легочной артерии, которые при жизни диагностируются сравнительно реже. Обязателен учет факторов риска возникновения тромбоэмболий (операции на органах малого таза, сердечная недостаточность, мерцательная аритмия, флеботромбозы). Основные трудности распознавания легочных эмболий возникают при развитии у больных ХОЗЛ хронического легочного сердца, в связи с чем может возникать необходимость в использовании таких методов исследования, как сканирование легких и ангиопульмонография. Остается до конца неясным, являются ли тромбоэмболии легочной артерии одним из факторов обострения ХОЗЛ или возникают уже при имеющемся обострении на фоне гипоксии, эритроцитоза, нарушений свертывания крови.

Одним из факторов обострения ХОЗЛ могут быть различные медикаментозные препараты, которые часто и длительно применяются у пожилых больных по поводу сопутствующих заболеваний (вынужденная полипрагмазия). Среди таких медикаментов следует иметь в виду препараты, ухудшающие бронхиальную проходимость (β -блокаторы, амиодарон), угнетающие мукоцилиарный клиренс (глюкокортикоиды, цитостатики, седативные), ухудшающие микроциркуляцию в сосудах легких (диуретики), нарушающие функцию дыхательной мускулатуры (глюкокортикоиды, миорелаксанты, транквилизаторы), угнетающие активность дыхательного центра (седативные, наркотические анальгетики).

Одной из особенностей пожилого больного ХОЗЛ является влияние заболевания не только на физический, но также психический и социальный статус пациента, т.е. нарушение его качества жизни. Показана тесная связь нарушений качества жизни больных ХОЗЛ с одышкой, что позволяет некоторым авторам считать выраженность одышки у больных ХОЗЛ как один из количественных показателей качества жизни. В настоящее время имеется множество специально разработанных вопросников, позволяющих количественно оценить качество жизни больных ХОЗЛ, в том числе и пожилых, с учетом различной сопутствующей психосоматической патологии. Использование подобных вопросников позволяет не только интегрально характеризовать состояние больного, но и оценить эффективность проводимого лечения.

Лечение

Ведение пожилого больного ХОЗЛ предусматривает использование как медикаментозных, так и немедикаментозных методов, различных реабилитационных программ, кинезитерапии, психологической поддержки.

Существенное место в целом комплексе лечебных мероприятий у пожилых больных ХОЗЛ занимает медикаментозная терапия (МТ), имеющая определенные особенности у данной категории пациентов.

Стратегия и тактика МТ при этом определяется клинической ситуацией, включающей многочисленные факторы, учет которых необходим для рационального проведения, контроля и безопасности МТ.

Принятие решения о назначении МТ пожилому больному ХОЗЛ должно быть обосновано патогенетически с учетом конкретной клинической ситуации. При назначении МТ пожилым больным ХОЗЛ необходим учет целого ряда факторов:

- цель МТ,
- фаза заболевания (обострение, стабилизация, ремиссия),
- функциональные показатели бронхолегочной системы,
- состояние больного,
- основные патогенетические механизмы, требующие медикаментозного воздействия,
- наличие и характер сопутствующей патологии,
- МТ сопутствующей патологии,
- фармакодинамика и фармакокинетика препарата,
- риск развития побочных эффектов,
- оптимальный режим МТ (путь введения, доза, длительность, комбинация с другими препаратами и др.),
- стоимость препарата (соотношение стоимость/эффективность),
- комплаентность больного.

Существует различный подход к лечению больных ХОЗЛ при обострениях и стабилизации процесса.

Основная цель лечения обострения заключается в максимально быстром купировании обострения, улучшении дыхательной функции и газового состава крови. Характер и объем МТ при обострениях ХОЗЛ определяется основной причиной (бронхолегочная инфекция, хирургические операции и др.) и выраженностью обострения (наличие острой дыхательной недостаточности, декомпенсация сопутствующей патологии).

Тактика ведения пожилых больных ХОЗЛ вне обострения определяется основной целью — улучшение качества жизни, которое может быть достигнуто прежде всего при сохранении функциональной активности, обеспечении самообслуживания пациента, улучшения его психосоциальной адаптации (общение с друзьями и родственниками, соблюдение элементарных бытовых и гигиенических навыков, сотрудничество с медперсоналом и т.д.). МТ занимает одно из важных мест в ведении пожилого больного ХОЗЛ как в фазу обострения, так и при стабилизации заболевания.

Наиболее часто МТ собственно ХОЗЛ, в том числе и пожилых больных, включает бронхолитические, муколитические, антимикробные, глюкокортикоидные и некоторые другие препараты в разнообразных сочетаниях. Кроме того, наличие сопутствующей патологии в позднем возрасте нередко требует назначения соответствующих лекарственных препаратов, выбор которых определяется конкретной клинической ситуацией.

Бронхолитическая терапия

При назначении МТ, направленной на улучшение бронхиальной проходимости, необходимо иметь в виду, что в основе бронхиальной обструкции лежат разнообразные патогенетические механизмы. Удельный вес каждого из них в нарушении бронхиальной проходимости в клинической картине и течении ХОЗЛ неодинаков.

Несмотря на то, что в основе бронхиальной обструкции при ХОЗЛ лежат различные механизмы, а удельный вес бронхоспазма у пожилых больных невелик (преобладает "необратимая" бронхиальная обструкция), даже небольшой прирост показателей бронхиальной проходимости на фоне назначения бронходилататоров может существенно улучшить состояние больных. Этот эффект обусловлен облегчением усилий, затрачиваемых больным при преодолении бронхиального сопротивления на выдохе, а следовательно, уменьшением работы и степени утомления дыхательной мускулатуры.

С целью бронхолитической терапии наиболее широко используют различные β_2 -агонисты, антихолинергические средства, препараты теофиллина.

β_2 -агонисты. Среди β_2 -агонистов чаще других применяют фенотерол (беротек), сальбутамол (вентолин), тербуталин (бриканил). Препараты могут назначаться в виде ингаляций, внутрь и парентерально. Путь введения и лекарственная форма могут определяться клинической ситуацией, в частности фазой заболевания (обострение, стабилизация процесса). При обострении ХОЗЛ предпочтительнее ингаляции с помощью специального распылителя (небулайзера). Использование небулайзера для ингаляционной терапии позволяет избежать необходимости координировать вдох с освобождением препарата, что имеет важное значение для пожилых и стариков, испытывающих затруднения в осуществлении данного маневра. Кроме того, при этом обеспечивается минимальное попадание препарата в ротоглотку и системный кровоток, благодаря чему снижается риск побочных эффектов. Если препараты вводятся с помощью небулайзера, доза сальбутамола составляет однократно 2,5–5,0 мг, фенотерола 1–2 мг, тербуталина — 0,25–0,5 мг каждые 4–6 часов. При использовании дозированных ингаляторов доза указанных препаратов составляет 0,1 мг, 0,2 мг и 0,2 мг соответственно. В связи с усиленным метаболизмом препаратов и увеличением их клиренса при обострениях ХОЗЛ кратность введения препаратов может быть увеличена (каждый час до достижения эффекта). Необходимо с особой тщательностью обучать пожилых больных технике ингаляции и постоянно проверять правильность ее выполнения. При невозможности ингаляций β_2 -агонистов препараты вводят парентерально. На фоне применения β_2 -агонистов возможно развитие не только хорошо известных побочных эффектов (тахикардия, нарушения ритма, тремор, головная боль), но и более значимых у пожилых больных с дыхательной недостаточ-

ностью. К таким проявлениям относятся гипокалиемия, усиление гипоксемии.

Антихолинергические препараты. Оптимальными для бронхолитической терапии у пожилых являются антихолинергические препараты, в частности ипратропиум бромида (атровент) в виде ингаляций. Известно, что количество и чувствительность бета-рецепторов уменьшаются у пожилых, в то время как плотность холинергических рецепторов с возрастом существенно не меняется. Кроме того, атровент, несмотря на свое атропиновое происхождение, не влияет на мочеотделение и внутриглазное давление, не ухудшает мукоцилиарный транспорт и обладает более продолжительным действием по сравнению с β_2 -агонистами. Эти свойства позволяют отдавать предпочтение антихолинергическим препаратам для лечения пожилых больных ХОЗЛ. Учитывая нередкие проблемы у пожилых со зрением, при ингаляции следует соблюдать осторожность во избежание попадания препарата в глаз у больных с глаукомой. Однократная доза атровента при использовании дозированного ингалятора составляет от 0,08 мг (4 вдоха) до 0,2 мг (10 вдохов). При применении атровента через небулайзер (при обострениях ХОЗЛ) доза увеличивается до 0,25–0,5 мг каждые 6–8 часов. Для лечения ХОЗЛ могут быть использованы комбинированные препараты, например, беродуал, содержащий антихолинергическое средство (атровент) и β_2 -агонист (беротек). Назначение комбинированных препаратов позволяет воздействовать на разные рецепторы, усиливать фармакологический эффект каждого медикамента, а также уменьшить их дозу и тем самым снизить вероятность побочных эффектов.

Теофиллиновые препараты. Традиционно используемым бронхолитическим препаратом является теофиллин. Оказалось, что препараты теофиллина (эуфиллин, аминофиллин) обладают разнообразными "небронхолитическими" свойствами, которые следует учитывать при их назначении больным с обострением ХОЗЛ, в том числе пожилым. Основными "небронхолитическими" свойствами препаратов из группы теофиллинов являются следующие:

- улучшение мукоцилиарного клиренса,
- противовоспалительный эффект,
- ингибция дегрануляции тучных клеток (важное значение при бронхиальной астме),
- иммуномодулирующий эффект,
- снижение сосудистого легочного сопротивления,
- увеличение выброса правого и левого желудочка,
- уменьшение работы дыхательных мышц,
- увеличение силы дыхательной мускулатуры,
- повышение чувствительности дыхательного центра.

Важное клиническое значение имеют свойства теофиллина увеличивать силу дыхательной мускулатуры, что особенно существенно при наличии дыхательной недостаточности и утомлении диафрагмы на фоне обострения ХОЗЛ. Возможно, именно этим свойством теофиллина можно объяснить субъектив-

ное уменьшение одышки даже при сравнительно небольшом приросте показателей бронхиальной проходимости и недостаточной концентрации препарата в крови у больных ХОЗЛ. С позиций многофакторного действия назначение теофиллина пожилым больным ХОЗЛ отвечает одному из принципов гериатрической фармакотерапии — монофармакотерапия с полифармакодинамикой и является альтернативой полифармакотерапии. Однако в то же время именно у больных позднего возраста следует учитывать небольшую широту терапевтического действия теофиллина и высокий риск развития побочных эффектов, в том числе и потенциально опасных (аритмии, судороги, снижение мозгового кровообращения у больных ХОЗЛ). При обострениях ХОЗЛ начальная (нагрузочная) доза препаратов теофиллина (эуфиллина) составляет 5,6 мг/кг, а поддерживающая — 0,4–0,6 мг/час. У курящих больных доза препарата может быть увеличена до 0,6 мг/кг. При относительно стабильном состоянии больных ХОЗЛ предпочтительнее назначение пролонгированных препаратов теофиллина (теопэк, теотард, эуфилонг и др.), которые обеспечивают постоянную концентрацию в крови и могут применяться 1–2 раза в сутки, что улучшает комплаенс пожилых пациентов. Следует с осторожностью применять внутривенно теофиллин при обострениях ХОЗЛ у больных, получающих пролонгированные препараты теофиллина.

Назначение теофиллина на фоне применения других медикаментов по поводу как легочной, так и внелегочной сопутствующей патологии может повышать его концентрацию в крови с риском развития побочных токсических эффектов. Об этом следует помнить, особенно у больных пожилого и старческого возраста. Известно, что в силу полиморбидности многие пожилые больные получают по поводу имеющихся заболеваний различные лекарственные препараты (вынужденная полипрагмазия). К препаратам, повышающим концентрацию теофиллина в крови, относят антибиотики (эритромицин, ципрофлоксацин), антагонисты кальция (дилтиазем, верапамил, нифедипин), антиаритмические, антисекреторные (циметидин), антиподагрические, (аллопуринол), некоторые цитостатики (циклофосфамид, метотрексат). Аналогичным образом концентрация теофиллина в крови повышается у больных с наличием сердечной недостаточности (застойная печень), хронического гепатита и цирроза печени, гипотиреоза, при вирусных инфекциях. Повышение концентрации теофиллина обусловлено снижением активности печеночного фермента Р-450. В подобных ситуациях рекомендована отмена (замена) указанных препаратов или назначение теофиллина в меньшей суточной дозе. В то же время у курильщиков чувствительность к теофиллину может быть снижена, что следует также учитывать при оценке эффективности препарата и коррекции его дозировки.

С учетом частой сопутствующей патологии назначение теофиллина может усиливать эрозивный про-

цесс в пищеводе при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, аритмии на фоне ИБС, снижение мозгового кровообращения при дисциркуляторной энцефалопатии. Возможно развитие метаболических нарушений, клинически значимых для пожилых пациентов (гипогликемия, гипокалиемия, метаболический ацидоз).

В комплексной терапии обострений ХОЗЛ рекомендуется применение сульфата магния, оказывающего умеренное бронходилатирующее действие, механизм которого окончательно неясен. Полагают, что сульфат магния влияет на поток ионов кальция и может потенцировать действие других бронходилататоров. При внутривенном введении сульфата магния следует иметь в виду возможность резкого снижения АД и угнетения дыхательного центра.

Антибактериальная терапия

Показаниями для назначения антибиотиков при обострениях ХОЗЛ являются клинико-лабораторные признаки бронхолегочной инфекции (гнойная мокрота, лихорадка, лейкоцитоз), хотя повышение температуры и изменения в периферической крови наблюдаются у пожилых не всегда. Наряду с классическими признаками бронхолегочной инфекции следует обращать внимание на внелегочные проявления (энцефалопатия, спутанность сознания, сердечная декомпенсация и др.). Наиболее частыми возбудителями инфекции при обострениях ХОЗЛ являются пневмококк, гемофильная палочка, моракселла, вирусы (грипп, парагрипп, риновирусы). С учетом этого препаратами первого выбора при обострениях ХОЗЛ на фоне бронхолегочной инфекции могут быть амоксициллин/клавулановая кислота, ампициллин/сульбактам, цефалоспорины 2-го поколения (цефуроксим, цефуроксим аксетил), макролиды (спирамицин, рокситромицин, кларитромицин), фторхинолоны с антипневмококковой активностью (грепафлоксацин, trovafloxacin и др.). Нередко из мокроты пожилых больных с обострением ХОЗЛ выделяется смешанная (грамположительная и грамотрицательная) флора, что оправдывает назначение цефалоспоринов 3-го поколения (цефтазидим, цефтриаксон) в сочетании с аминогликозидами (гентамицин, амикацин). Антибиотики лучше назначать внутривенно с последующим переходом на прием внутрь (ступенчатая антибактериальная терапия). При выборе антибиотика у больных с обострением ХОЗЛ наряду с наиболее вероятными этиологическими микроорганизмами необходимо учитывать возможную антибиотикорезистентность возбудителей, наличие аллергических реакций на препараты, сопутствующую патологию и принимаемые другие медикаменты, влияющие на фармакокинетику антибиотика. Кроме того, при выборе антибиотика необходимо учитывать также локальную распространенность резистентных штаммов в различных регионах.

Муколитическая терапия

С целью улучшения бронхиальной проходимости используют муколитические и мукоурегулирующие препараты. Наиболее эффективными среди них являются ацетилцистеин, амброксол, бромгексин. Ацетилцистеин (флуимуцил, мукогель, АЦЦ) назначают внутрь в суточной дозе 600–1200 мг или в ингаляциях с помощью небулайзера. Существенным преимуществом ацетилцистеина является его антиоксидантная активность, что особенно важно у пожилых больных, для которых характерна активация окислительных процессов и снижение антиоксидантной активности сыворотки [14]. Кроме того, ацетилцистеин является донатором сульфгидрильных групп, что может иметь значение для предупреждения развития толерантности к нитратам у больных с сопутствующей ИБС, хотя эти свойства препарата требуют подтверждения в клинических исследованиях.

Бромгексин (бисольвон) применяется внутрь в суточной дозе 32–48 мг, а также внутривенно по 2 ампулы (16 мг) 2–3 раза в день. Препарат бронхосан содержит бромгексин в комбинации с различными фитопрепаратами. Назначается внутрь в виде капель и в ингаляциях.

Амброксол (ласольван, амбробене, амбродан и др.) является активным метаболитом бромгексина. Наряду с мукоурегулирующим действием амброксол также обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Кроме того, амброксол стимулирует продукцию сурфактанта, содержание которого в бронхоальвеолярной жидкости с возрастом снижается. Как известно, сурфактант представляет собой поверхностно-активное вещество, покрывающее альвеолы изнутри и улучшающее эластические свойства легких. Будучи одним из компонентов системы местной защиты легких, сурфактант препятствует проникновению в клетки эпителия патогенных микроорганизмов, обволакивая их и помогая альвеолярным макрофагам уничтожить микроб. Сурфактант также усиливает цилиарную активность мерцательного эпителия, что в сочетании с улучшением реологических свойств бронхиального секрета приводит к улучшению мукоцилиарного транспорта. С учетом вышеизложенных свойств амброксола его применение у пожилых больных ХОЗЛ представляется патогенетически обоснованным. Практически важно, что при одновременном назначении амброксола и некоторых антимикробных препаратов (амоксциллин, цефуроксим, доксициклин, эритромицин) отмечено повышение концентрации указанных антибиотиков в легочной ткани. Преимуществом препарата является возможность использования его в различных лекарственных формах (таблетки, сироп, раствор для приема внутрь, внутривенных инъекций или ингаляций). Суточная доза амброксола при приеме внутрь у пожилых составляет 60–120 мг и не отличается от общепринятой. При наличии почечной недостаточности период полувыведения бромгексина и амброксола

увеличивается, что следует учитывать при их назначении больным с данной сопутствующей патологией.

Ферментные препараты в качестве муколитиков использовать при ХОЗЛ не рекомендуется с учетом возрастающей протеолитической и снижения антипротеазной активности бронхиального секрета при обострениях заболевания. Лечение с применением антипротеаз широкого распространения не получило. С целью поддерживающей мукоурегулирующей терапии при стабильном состоянии, наряду с вышеуказанными муколитическими препаратами, полезно использование различных фитосборов с учетом поливалентного действия содержащихся в них ингредиентов.

Основанием для продолжительного применения муколитических препаратов при ХОЗЛ является снижение частоты и сокращение сроков обострений заболевания, однако муколитическая терапия не оказывает влияния на самый существенный прогностический показатель при ХОЗЛ — величину ОФВ₁.

В последнее время арсенал медикаментозной терапии больных ХОЗЛ пополнился препаратом фенспирид, который обладает противовоспалительными свойствами и оказывает бронхолитический эффект за счет различных механизмов (папавериноподобное действие, муколитический эффект, антагонизм к гистаминовым Н₁-рецепторам, снижение продукции различных провоспалительных цитокинов). Хотя данных об использовании фенспирида у пожилых больных ХОЗЛ пока не получено, есть основания считать его перспективным с учетом многофакторного терапевтического действия, столь важного для препаратов в гериатрической практике.

Глюкокортикоидная терапия

При тяжелых обострениях ХОЗЛ, плохом ответе на лечение показаны глюкокортикоиды: метилпреднизолон 0,5–0,75 мг/кг в/в или гидрокортизон 1,5–2,5 мг/кг в/в каждые 6–8 часов.

Вопрос о назначении глюкокортикоидов при стабилизации процесса однозначно не решен. Для предсказания эффективности препаратов предлагается использовать пробное назначение глюкокортикоидов в дозе 0,4–0,6 мг/кг в течение 2–4 недель с последующей оценкой бронхиальной проходимости. В случае увеличения ОФВ₁, что наблюдается не так часто (около 10% больных ХОЗЛ), применение системных глюкокортикоидов может быть оправдано. Дозу пероральных глюкокортикоидов следует снижать до минимально эффективной. В последнее время по данным многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования в 13 странах показана эффективность применения ингаляционных глюкокортикоидов (флутиказона пропионат) у больных ХОЗЛ в возрасте 50–75 лет [11]. При этом отмечено достоверное повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение показателей бронхиальной проходимости (пиковая скорость выдоха, ОФВ₁). Однако преимущества и безо-

пасность долгосрочного применения ингаляционных глюкокортикоидов у пожилых и стариков требуют дальнейшего уточнения с учетом хотя и меньших, но тем не менее возможных нежелательных системных эффектов (остеопороз, сахарный диабет, артериальная гипертензия), актуальных в позднем возрасте.

У больных с выраженной дыхательной недостаточностью, нарушающей качество жизни, обсуждается вопрос о медикаментозной стимуляции дыхания. Окончательная роль препаратов, стимулирующих дыхание, не определена. Так, препарат доксапрам может оказывать положительное действие при обострениях ХОЗЛ и усугублении дыхательной недостаточности, однако не выявлено преимуществ перед неинвазивной вентиляцией легких. Показатели газового состава крови (PaO_2) улучшаются при использовании препарата алмитрин, вызывающего, однако, немало побочных реакций (периферическая нейропатия и др.), что делает его малоперспективным в гериатрической практике. К тому же на фоне применения алмитрина не удалось зарегистрировать увеличение продолжительности жизни больных ХОЗЛ, в то время как такое увеличение было отмечено при длительной кислородотерапии. Указанные препараты не зарегистрированы в России.

Обязательным компонентом лечения обострений ХОЗЛ считается кислородотерапия (КТ), цель которой заключается в коррекции гипоксемии. Доставка кислорода в дыхательные пути может быть осуществлена с помощью носовых канюль (содержание кислорода во вдыхаемой смеси 25–40% при потоке 5 л/мин), простой лицевой маски (содержание кислорода 35–55% при потоке 6–10 л/мин) и маски Вентури (обеспечивает точную доставку заданной концентрации кислорода). При невозможности обеспечения кислородом вышеуказанными способами возможна транстрахеальная катетеризация. КТ показана больным с показателями PaO_2 менее 60 мм рт.ст. и при сатурации артериальной крови (SaO_2) ниже 90%. Длительность КТ для разрешения дыхательной недостаточности составляет не менее 3–4 недель. Необходимо учитывать, что на фоне КТ может происходить увеличение $PaCO_2$ (утрата гипоксической стимуляции, нарастание вентиляционно-перфузионного дисбаланса). В связи с этим при проведении КТ, кроме мониторингирования показателей SaO_2 (возможно с помощью пульсоксиметрии) и PaO_2 , целесообразно исследовать напряжение углекислоты в крови ($PaCO_2$) и pH. В случаях повышения $PaCO_2$ (более 10 мм рт.ст.) и снижения pH (более чем на 0,1) показана респираторная поддержка в виде неинвазивной вентиляции с положительным давлением или искусственная вентиляция легких [10].

Контроль сопутствующей патологии у больных ХОЗЛ

В лечении обострений ХОЗЛ важное значение у пожилых и стариков имеет контроль сопутствующей патологии, которая часто декомпенсируется на фоне

развития или усиления гипоксии (декомпенсация хронического легочного сердца, нарушения ритма, эрозивно-язвенное поражения желудка и др.). Нередко своевременное купирование обострения и устранение гипоксии позволяет воздержаться от дополнительной симптоматической терапии, однако по показаниям все же приходится назначать соответствующие медикаментозные препараты.

Особые проблемы МТ возникают при развитии у больных ХОЗЛ декомпенсации хронического легочного сердца, значительно утяжеляющей прогноз заболевания. Рациональная МТ у данной категории пациентов требует воздействия на основные патогенетические механизмы формирования легочного сердца и развития правосердечной недостаточности. Такими механизмами являются бронхиальная обструкция, усиливающаяся при обострениях ХОЗЛ, альвеолярная гипоксия и артериальная гипоксемия, легочная гипертензия, вторичный эритроцитоз с нарушением микроциркуляции, перегрузка правых отделов сердца. Для снижения легочной гипертензии наряду с препаратами теофиллина могут быть полезны нитраты, антагонисты кальция, ингибиторы АТФ. Выбор конкретного препарата проводится с учетом его фармакодинамики, фармакокинетики, наличия и характера сопутствующей патологии. Теофиллин обладает многосторонним действием и может назначаться при отсутствии противопоказаний и повышенной чувствительности к нему. Антагонисты кальция оказывают незначительное бронходилатирующее, антиангинальное и антиагрегантное действие. Необходимо, однако, иметь в виду, что назначение вазодилаторов пожилым пациентам может быть ограничено из-за воздействия на системную циркуляцию, особенно у больных с сопутствующей дисциркуляторной энцефалопатией. При сопутствующей артериальной гипертензии после перенесенного инфаркта миокарда целесообразно применение ингибиторов АТФ, хотя следует помнить об их "прокашлевом" свойстве, которое может имитировать ухудшение состояния больного ХОЗЛ.

Диуретики следует применять осторожно во избежание электролитных расстройств (гипокалиемия, гипонатриемия), а также ухудшения реологических свойств крови, почечной перфузии, снижения минутного объема крови. Необходимо избегать форсированного диуреза, особенно в условиях сочетанной патологии (цирроз печени, мерцательная аритмия, сахарный диабет). Предпочтительнее использовать калийсберегающие препараты (амилорид, триамтерен), ацетазоламид (диакарб). Обязательно назначение верошпирона с учетом частого сопутствующего вторичного гиперальдостеронизма. Сердечные гликозиды при декомпенсированном легочном сердце, особенно в условиях обострения ХОЗЛ и выраженной гипоксии, а также при одновременном применении диуретиков малоэффективны и часто вызывают токсические эффекты. Показанием для назначения сер-

дечных гликозидов может быть сопутствующая ИБС с наличием мерцательной тахикардии, поддерживающей сердечную недостаточность.

Частое наличие вторичного эритроцитоза у больных ухудшает реологические свойства крови и нарушает микроциркуляцию как в легочной ткани, так и в жизненно важных органах (головной мозг, почки и др.). В связи с этим существенным компонентом МТ является улучшение микроциркуляции с помощью таких препаратов, как дигидроэрготамин, пентоксифиллин, тиклопидин. При выраженном эритроцитозе показаны кровопускания с последующими инфузиями реополиглюкина.

Назначение гепарина больным с обострениями ХОЗЛ оправдано в связи с высокой частотой (до 50%) выявляемых при аутопсии тромбоэмболий легочной артерии, а также повышенным риском данного осложнения у определенного круга пожилых (хирургические операции, гипомобильность, сердечная недостаточность, мерцательная аритмия). Гепарин обычно назначают по 5000 ЕД п/к живота каждые 8–12 часов.

Часто встречающаяся с возрастом недостаточность кардии (выявляется почти у половины лиц старше 50 лет) с наличием рефлюкс-эзофагита или без него может усугублять нарушение бронхиальной проходимости. Это обусловлено, с одной стороны, рефлексорным бронхоспазмом, а с другой — аспирацией желудочного содержимого. Механическая недостаточность продольной мускулатуры пищевода приводит из-за рефлексорного нарушения моторики фарингеальной мускулатуры и верхнего пищеводного сфинктера к рецидивирующим микроаспирациям. В результате повышается риск развития бронхолегочной инфекции. В подобных ситуациях, особенно при тяжелых формах, показано назначение прокинетики (метоклопрамид, мотилиум, координакс), антисекреторных препаратов (ранитидин, омепразол). В то же время следует иметь в виду, что назначаемые по поводу сопутствующей ИБС препараты (нитраты, блокаторы кальциевых каналов) могут в свою очередь усиливать недостаточность кардии.

Эффективность длительного применения различных широко назначаемых иммуномодуляторов у больных ХОЗЛ, в том числе и пожилых, в настоящее время не доказана, в связи с чем не могут быть даны какие-либо рекомендации.

Существенным компонентом борьбы с дыхательной недостаточностью у пожилых больных ХОЗЛ является дыхательная реабилитация, направленная на выработку у больного рационального паттерна дыхания, тренировку дыхательной мускулатуры, функционирующей в оптимальном для данного больного режиме и обеспечивающей вентиляцию сохранных участков легочной ткани. Представляются целесообразными и патогенетически обоснованными различные способы и маневры, направленные на активацию нижних отделов легких (брюшное дыхание), уменьшение экспираторного объема закры-

тия дыхательных путей (дыхание с сопротивлением на выдохе).

Одно из основных требований к МТ пожилых больных ХОЗЛ — необходимость постоянного наблюдения и контроля, который должен осуществляться не только со стороны врача, но и обученного среднего медперсонала, а также четко инструктированных родственников больного. Это важно для своевременного выявления побочных эффектов, отмены препарата (или снижения его дозы), коррекции возникших нарушений.

Больной должен быть четко и в доступной форме проинструктирован врачом, средним медперсоналом или методистом ЛФК. Следует, однако, иметь в виду, что не все пожилые больные способны к правильному выполнению данных им рекомендаций в силу различных причин (снижение памяти, неадекватность, признаки деменции).

В ряде случаев выраженность одышки может быть уменьшена при назначении некоторых психотропных препаратов, особенно если удастся выявить психогенный компонент одышки, например, при наличии на фоне ХОЗЛ признаков гипервентиляционного синдрома, а также различных депрессивных и тревожных расстройств, нередко встречающихся у пожилых больных и усугубляющих одышку легочного происхождения. С этой целью могут быть использованы трициклические антидепрессанты (амитриптилин и его аналоги), препараты бензодиазепинового ряда (феназепам, тофизопам), которые следует применять только внутрь и не использовать длительно. Не следует назначать бензодиазепины с длительным периодом полужизни (диазепам, хлордиазепоксид), а также препараты с длительно действующими метаболитами (флуразепам). В связи с этим заслуживает внимания препарат алпразолам, не образующий длительно действующих метаболитов и снижающий чувство тревоги у больных с наличием соматических заболеваний, в том числе и ХОЗЛ [1]. Не вызывает угнетения дыхания и препарат лоразепам.

С учетом многофакторности одышки у пожилого легочного больного необходимо своевременно выявлять и корректировать различную внелегочную патологию, усугубляющую проявления дыхательной недостаточности. При этом обязательна коррекция нарушений питания различного генеза, ведущих к уменьшению мышечной массы, вплоть до назначения анаболических гормонов (неробол, ретаболил), при отсутствии противопоказаний (тяжелая артериальная гипертензия, доброкачественная гипертрофия предстательной железы, заболевания печени). Важен контроль за деятельностью кишечника, поскольку часто встречающиеся в пожилом возрасте запоры способствуют еще большему повышению внутригрудного давления у больных ХОЗЛ (больной часто находится в состоянии хронической пробы Вальсальвы).

Длительная кислородотерапия считается существенным компонентом ведения больного ХОЗЛ и поз-

воляет не только увеличить продолжительность, но и улучшить качество жизни этих пациентов.

В целях предупреждения часто возникающих у пожилых обострений ХОЗЛ на фоне вирусных инфекций (грипп) рекомендовано применение противогриппозных вакцин. Доказана эффективность данного метода в снижении частоты обострений ХОЗЛ, госпитализаций и смертности больных во время эпидемий гриппа. Менее очевидна профилактическая эффективность противопневмококковых вакцин.

Особые ситуации у пожилых больных ХОЗЛ

В ряде случаев у пожилых больных, страдающих ХОЗЛ, могут возникать ситуации, требующие принятия решений и особого нестандартного подхода с учетом как основного, так и сопутствующих заболеваний. Подобные ситуации могут, с одной стороны, оказывать влияние на течение заболевания, а с другой — изменить тактику ведения больного. Такими ситуациями у пожилых и стариков могут быть следующие:

- хирургические операции (плановые, экстренные),
- острые нарушения мозгового кровообращения и их последствия,
- сопутствующая ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда,
- сенильный остеопороз и травматические повреждения,
- сочетание с туберкулезом легких,
- сенильная деменция.

При решении вопроса о необходимости и риске планового оперативного вмешательства у пожилых больных ХОЗЛ (противопоказания к экстренным операциям по жизненным показаниям не обсуждаются) врачи опираются на наличие и степень дыхательной недостаточности. Однако следует иметь в виду, что разграничение операбельных и неоперабельных больных только на основании функциональных показаний довольно затруднительно. Основное значение имеет адекватное послеоперационное ведение больных, а также соответствующая предоперационная подготовка. Необходимо обучение больных правильному дыханию, активная муколитическая терапия. Желательно по возможности сократить время анестезии, предупреждать аспирацию, рано активизировать больных, использовать кашлевую технику, дыхание с сопротивлением на выдохе, избегать введения препаратов с миорелаксирующим действием, наркотических анальгетиков.

Сочетание ХОЗЛ и ИБС — одна из частых старческих полипатий (до 80%). При ведении данной категории пациентов могут возникать различные проблемы, связанные прежде всего с назначением медикаментозной терапии. Вероятно, именно наличие ХОЗЛ и бронхиальной астмы является одной из причин неназначения бета-блокаторов пожилым, у которых и без того эти препараты используются ограни-

чено, даже несмотря на наличие показаний к их применению. Действительно, бета-блокаторы, в большей степени неселективные, в меньшей селективные, могут вызывать ухудшение бронхиальной проходимости, хотя причины усиления бронхиальной обструкции различны и связаны не только с назначением препаратов данной группы. Имеются данные о безопасном использовании бета-блокаторов у больных после перенесенных инфарктов миокарда при наличии сопутствующих ХОЗЛ или бронхиальной астмы [15]. Однако при остром инфаркте миокарда, при угрожающих аритмиях (желудочковая тахикардия и др.), а также у больных после перенесенного инфаркта миокарда принятие решения о назначении бета-блокаторов определяется клинической ситуацией и прогностическим значением имеющихся нарушений. Отмечено снижение риска смерти на 40% на фоне применения бета-блокаторов у больных ХОЗЛ, перенесших инфаркт миокарда. Разумеется, не следует недооценивать реального риска нежелательных эффектов и помнить о незыблемости принципа “не навреди”. Однако не менее опасна и другая крайность, когда больной после перенесенного инфаркта лишается шансов на лучший прогноз на основании вероятности высокого риска усиления бронхиальной обструкции при сопутствующем ХОЗЛ. Предпочтительнее назначать бета-блокаторы нового поколения с оптимальными фармакокинетическими параметрами и высокой селективностью (бисопролол, карведилол, соталол).

Следует помнить об угнетающем действии на дыхательный центр лидокаина, назначаемого нередко по поводу желудочковой тахикардии в остром периоде инфаркта миокарда. При желудочковых экстрасистолиях антиаритмическая терапия показана только при гемодинамических нарушениях и плохой переносимости. Вместе с тем следует помнить о патогенетической роли обострения ХОЗЛ (гипоксия) в развитии аритмий. В этих ситуациях своевременное купирование обострений, устранение гипоксии (кислородотерапия) могут оказывать сами по себе антиаритмический эффект. Для урежения сердечного ритма предпочтительнее антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем). При брадикардии, сопровождающейся сердечной недостаточностью, можно использовать внутривенно атропин, а при отсутствии эффекта — препараты теofilлина.

При сочетаниях ХОЗЛ с ИБС миокард оказывается в еще более неблагоприятных условиях, чем при изолированной ИБС, вследствие хронической гипоксемии. С учетом этого следует считать перспективным использование у данной категории пациентов препаратов, улучшающих метаболизм миокарда, в частности триметазидин (предуктал).

Возникающие обычно вследствие инволюционного остеопороза травматические повреждения скелета (переломы шейки бедра, позвоночника и др.) влекут за собой длительную иммобилизацию больных и

пребывание их в стационаре. В свою очередь это является фактором риска ухудшения легочной вентиляции у больных ХОЗЛ и развития госпитальных инфекций нижних дыхательных путей. С учетом этого необходимо шире ставить показания к оперативному лечению переломов с целью более быстрой активизации больных и сокращения сроков их пребывания в стационаре. При консервативном лечении переломов обязательно проведение кинезитерапии, дыхательной гимнастики. Болевые ограничения экскурсий грудной клетки требуют применения ненаркотических анальгетиков. Осуществляется общепринятая профилактика переломов: прием препаратов кальция (карбонат кальция, кальций D₃, кальций Сандоз), антиостеопоротических средств (альфа-кальцидол, бифосфонаты, фторид натрия и др.), двигательная активность, ЛФК. С учетом выраженного остеопороза и риска возникновения повторных переломов лечебная физкультура должна проводиться с осторожностью по специальной программе, подготовленными методистами. Пища больных должна содержать достаточное количество кальция (сыр, молочные продукты).

Развитие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у пожилых больных ХОЗЛ может приводить к ухудшению мукоцилиарного клиренса (снижение кашлевого рефлекса), гиповентиляции. В случаях стволовых нарушений у больных с ОНМК возможны аспирации с последующим развитием пневмонии и обострением ХОЗЛ. После инсульта часто замедляется эвакуация содержимого ротоглотки, что способствует его попаданию в преддверие гортани, подсвязочное пространство, а затем и аспирации. Аспирация пищевых масс наблюдается почти у половины больных, перенесших инсульт [16]. Основными этиологическими микроорганизмами являются грамотрицательная флора и анаэробы, что необходимо учитывать при выборе антимикробного препарата для этих пациентов (клиндамицин, метронидазол). "Выхаживающая" терапия приобретает в этих ситуациях первостепенное значение (положение головы, обработка полости рта, аспирация секрета из верхних дыхательных путей, использование различных загустителей, повышающих вязкость пищи и т.д.). При выраженной дыхательной недостаточности (SaO₂ ниже 90%) показана кислородотерапия, а при центральных нарушениях дыхания необходима вентиляционная поддержка (неинвазивная вентиляция легких).

Немалые диагностические и терапевтические проблемы возникают в случаях сочетания ХОЗЛ с туберкулезом легких. При отсутствии активности последнего имеющаяся клиническая симптоматика обуславливается неспецифическим легочным процессом (обострением или развитием пневмонии). У лиц, перенесших туберкулез, имеются выраженные пневмосклеротические изменения, на фоне которых нередко возникают затяжные обострения ХОЗЛ, в свя-

зи с чем больные госпитализируются в общесоматические отделения, а рентгенологическая картина создает определенные трудности в дифференциальной диагностике в стационаре. Такие больные требуют углубленного обследования с использованием бронхоскопии и многократных бактериоскопических исследований мокроты на БК. Отсутствие выраженной положительной динамики от антибактериальной терапии (желательно не включать в лечебные программы аминогликозиды и фторхинолоны) в течение 1–2 недель должно служить поводом заподозрить рецидив легочного туберкулеза. Выявление активности легочного туберкулеза на фоне ХОЗЛ у стариков имеет значительно большее клиническое и эпидемиологическое значение. К сожалению, нередко активный туберкулез на фоне ХОЗЛ у пожилых больных диагностируется в общесоматических больницах только при аутопсии. По данным анализа результатов патологоанатомических вскрытий одной из клинических больниц г. Москвы, среди 25 больных, у которых диагноз туберкулеза был выявлен лишь на секции, 45% были старше 65 лет. Все больные страдали ХОЗЛ различной степени выраженности, что наряду с другими факторами явилось причиной ошибочной диагностики [13].

Ведение больных ХОЗЛ с наличием сопутствующей сенильной деменции имеет свои особенности в зависимости от выраженности деменции и от места пребывания больного (домашние условия, соматический стационар, психиатрический стационар, психоневрологический интернат). Основные проблемы ведения обусловлены трудностями или невозможностью обследования больных, оценки степени дыхательной недостаточности, недостаточным комплаенсом пациентов или полным отсутствием такового. При выраженной деменции все методы кинезитерапии практически неосуществимы. Часто больные истощены, мышечная масса, в том числе и дыхательной мускулатуры, снижена, что усугубляет дыхательную недостаточность. Снижение кашлевого рефлекса и отсутствие осознанных побудительных мотивов к откашливанию ухудшает эвакуацию бронхиального секрета, а применение в некоторых ситуациях (агрессивность и возбуждение) транквилизаторов, особенно внутривенно, может оказывать негативное влияние на мукоцилиарный клиренс и дыхательный центр. В этих ситуациях важное значение приобретает качество медицинского ухода (питание, гигиенические мероприятия, выполнение врачебных назначений), своевременное выявление нежелательных эффектов медикаментов. Основная роль принадлежит специально обученному среднему медицинскому персоналу, инструктированным родственникам, социальным работникам.

Таким образом, ведение пожилого больного ХОЗЛ представляет собой серьезную клиническую, психологическую и медико-социальную проблему, успешное решение которой во многом связано с уровнем

общеклинической подготовки врача, ориентировкой во многих смежных дисциплинах, знанием особенностей течения и терапии заболеваний в позднем возрасте. Важна разработка адекватных реабилитационных программ, активное участие среднего специально обученного медперсонала в ведении данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дворецкий Л.И. Некоторые аспекты ведения пожилого больного с заболеваниями легких. Клинический геронтолог. 1995; 3: 3–7.
2. Panuccio P. Fisiopatologia respiratoria nell'anziano. Med. Geriatr. 1990; 22: 413–417.
3. Iori E., Dovoli M. L., Dovoli D. et al. La riabilitazione funzionale respiratoria. G. Gerontol. 1991; 39: (9): 491–496.
4. Адамбеков Д.А., Салов В.Ф., Литвинов В.И. Старение, противотуберкулезный иммунитет, иммунокоррекция. Пробл. туб. 1993; 12: 52–54.
5. Openbrier D.R., Irvin M.M., Rogers R.M. et al. Nutritional status and lung function in patients with emphysema and chronic bronchitis. Chest 1983; 83 (1): 17–22.
6. Kinzel T. Managing lung disease in late life: A new approach. Geriatrics 1991; 45(1): 54–59.
7. Tibbling L. Wrong-way swallowing as a possible cause of bronchitis in patients with gastroesophageal reflux disease. Acta Otolaryngol. 1994; 113: 3405–3408.
8. Esposito A.L. The effect of common pharmacologic agents on pulmonary antibacterial defenses: Implications for the geriatric patient. Clin. Chest Med. 1987; 8 (3): 373–380.
9. Harper C.M., Lyles Y.M. Physiology and complications of bed rest. J. Am. Geriatr. Soc. 1988; 36: 1047–1054.
10. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Консервативная терапия обострения хронического обструктивного заболевания легких. Рус. мед. журн. 1997; 17: 1105–1114.
11. Paggiaro L.P. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with COPD. Lancet 1998; 351: 773–780.
12. Schrier A.C. Quality of life in elderly patients with COPD seen in family practice. Chest 1990; 98 (4): 894.
13. Колендо С.Е., Антошина Ю.А., Дворецкий Л.И. Некоторые вопросы диагностики туберкулеза легких в многопрофильной больнице. Пульмонология 2000; 1: 35–41.
14. Дворецкий Л.И. Пожилой больной с хроническим обструктивным заболеванием легких в практике интерниста. Рус. мед. журн. 1999; 16: 796–803.
15. Агеев Ф.Т. Применение β -блокаторов после инфаркта миокарда. Там же 15: 733–739.

Поступила 11.09.2000.

Рецензии

© КЛЯЧКИН Л.М., 2000

УДК 616.24–08(049.32)

Л.М.Клячкин

РЕЦЕНЗИЯ НА КНИГУ “PULMONARY REHABILITATION”¹

Данная книга, как и ее предшественники из серии *European Respiratory Monograph* (официальной публикации Европейского респираторного общества, главный редактор А.Росси), посвящена одной из актуальнейших проблем современной пульмонологии. Сам по себе факт ее выхода — свидетельство значения, которое проблема пульмонологической реабилитации имеет в клинике заболеваний органов дыхания. Естественно, что пульмонологов нашей страны не может не интересовать состояние данной проблемы за рубежом. Рецензируемая книга интересна уже тем, что представляет квинтэссенцию взглядов наших западных коллег на эту проблему, позволяет не только почерпнуть кое-что новое, но и увидеть недостатки, а заодно лучше представить себе состояние данной проблемы у нас.

Редакторы книги профессора Доннер и Декрамер — виднейшие европейские пульмонологи. При подготовке книги они возглавили и объединили работу большой группы авторов, представляющих пульмонологические клиники и центры Италии, Бельгии, Нидерландов, Великобритании, Дании, а также и США. Книга основана на обобщении их собственного опыта, а также обзоре и метаанализе чрезвычайно широкого круга источников литературы. К сожалению, отсутствие среди них русскоязычных источников вызывает чувство досады и не только как свидетельство дискриминации, но, главным образом, из-за ущерба, который вследствие этого книга несет в отношении полноты представления проблемы, на что монография, безусловно, ориентирована.

¹ Pulmonary rehabilitation / Edit. C.F.Donner, M.Decramer. — Eur. Respir. Society. — 2000. — 200 p.

Авторы связывают растущий интерес к пульмонологической реабилитации как к процессу эффективного интегрирующему все аспекты лечения легочного больного и как стимул к исследованию и развитию всесторонних программ, имеющих целью уменьшить общие последствия болезни и ее влияние на пациентов. Европейское респираторное общество определяет пульмонологическую реабилитацию как "процесс использования научно обоснованных диагностических методов и терапевтических средств для достижения оптимальной функциональной активности и качества жизни пациентов, страдающих от нарушения трудоспособности, обусловленного хроническими заболеваниями легких, с оценкой клинически и физиологически обоснованных результатов". Следует подчеркнуть, что авторы распространяют понятие реабилитации только на хронические заболевания легких, почти исключительно на хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), в то время как последствия острых заболеваний и травм остаются вне поля их зрения. Многие факторы реабилитации оказывают положительное влияние на течение ХОБЛ, в том числе на показатели $ОФВ_1$, $РaO_2$, $РaCO_2$, давление в легочной артерии, состояние питания и другие, повышается толерантность к физической нагрузке, улучшается качество жизни. Можно было бы предполагать и повышение выживаемости в результате реабилитации, но доказательных данных в этом отношении пока недостаточно, что требует дальнейших исследований.

Красной нитью через книгу проходит идея главной задачи реабилитации, которая состоит в улучшении качества жизни больного. Последнее оценивается по специальным опросникам, в которых приводятся шкалы оценки переносимости ходьбы, степени одышки, кашля, выделения мокроты, качества сна, психологического и социального статуса. Минимизация всех этих симптомов результируется в улучшении качества жизни. При этом подчеркивается, однако, что ни отдельные симптомы, ни их сочетания, ни отдельные функциональные показатели не дают оценки качества жизни. Она может быть получена только с помощью интегративных опросников, которые авторами признаются как действенные и надежные инструменты. К сожалению, в нашей практике зарубежные опросники применяются крайне недостаточно, не только по причине их недостаточной адаптированности к нашим условиям, но, главным образом, потому, что авторы их бережно охраняют свое авторское право и требуют своего разрешения (и оплаты) за их использование. Отечественных же аналогов пока нет, хотя они, несомненно, необходимы. В какой-то степени в качестве опросника качества жизни может быть использован отечественный метод САН (самочувствие, активность, настроение), неточно интерпретируемый только как психологический тест.

Обязательным параметром оценки эффекта реабилитации надо считать ее экономическую (стоимост-

ную) эффективность. Подчеркивая это положение, авторы отмечают крайнюю недостаточность контролируемых (доказательных) исследований на эту тему. В некоторых работах показано уменьшение числа госпитализаций в ходе реабилитации, уменьшение использования госпитальных коек по ее завершении в последующем. Все это может сбалансировать расходы на реабилитацию, но все же необходимы дальнейшие контролируемые (доказательные) работы по исследованию экономического эффекта пульмонологической реабилитации.

Один из наиболее важных аспектов реабилитационного процесса — это образование больных. Основной его задачей является выработка у больного навыков здорового образа жизни. С помощью рационально поставленного образования больной должен осознать сущность своего заболевания, адаптироваться к нему. Образование способствует выработке у больного надлежащей мотивации на участие в лечении, выработке навыков самоконтроля.

Большое внимание заслуженно уделено вопросу прекращения курения. Известно, что оно является одной из основных причин развития и прогрессирования ХОБЛ. Пристрастие к никотину — важный, хотя и не единственный фактор привычки к курению. Психологически ему способствуют ложные представления, что оно усиливает энергичность, облегчает расслабление, уменьшает негативные чувства и переживания, способствует коммуникативности, курение сопровождается привычным двигательным стереотипом. Все эти дополнительные факторы поддаются психотерапевтическим влияниям образования. Врач должен создать и поддерживать у пациента мотивацию на прекращение курения и применять нефармакологические средства образовательного психотерапевтического воздействия на больного.

В основе пристрастия к курению лежит зависимость от никотина, подобная наркомании. Но повреждающее действие курения связано не только с никотином, но с большим количеством химических факторов, ингалируемым с дымом, хотя и не участвующих в выработке патологической зависимости. Поэтому для прекращения курения используются различные средства введения никотина, свободного от балластных токсических веществ, применяются методы и средства заместительной терапии, содержащие никотин ингаляции, жевательные резинки, носовые спреи, подъязычные таблетки. Задача врача — выбор средства, наиболее подходящего для конкретного больного.

Борьба с курением — важная часть респираторной медицины как в лечебном, так и в профилактическом смысле. По мнению экспертов ВОЗ, эпидемия курения и связанные с ним болезни — два приоритета третьего тысячелетия. Курение — наиболее важная причина предотвратимой смертности, поэтому в данной книге столь большое внимание уделено

этому вопросу и роли образования в его решении. И хотя пульмонолог делегирует задачу образования врачу общей практики, тем не менее и он должен участвовать в образовании, в частности, всемерно развивать у себя необходимое каждому врачу качество коммуникативности.

Специальный раздел книги посвящен физиотерапии. Однако она понимается совсем не так, как у нас. Физиотерапия понимается как лечебная физкультура, и, как таковая, она заслуженно привлекает пристальное внимание авторов и рассматривается ими как средство улучшения трахеобронхиального клиренса, повышения качества жизни и физической толерантности больного. Она включает тренировку дыхательной и периферической (скелетной) мускулатуры и способствует образованию пациентов. Ее осуществление, как и оценка эффекта, требует участия физиотерапевта (инструктора-методиста лечебной физкультуры).

Хорошо доказана эффективность таких дыхательных упражнений, как маневр форсированного выдоха, тренировка глубокого дыхания, упражнения в наклонной позиции тела, дыхание через сжатые губы. Предполагаемые преимущества ряда новых методик перед этими стандартными методами требуют доказательств. Остается нерешенным также вопрос о переносе данных об эффекте дыхательных упражнений в состоянии покоя на результативность их в ходе нагрузочных действий.

Авторы адресуют к дальнейшим исследованиям следующие вопросы: действительно ли мы изменяем с помощью дыхательных упражнений респираторный паттерн больного, должны ли мы рекомендовать больным использование дыхательных упражнений в их последующей активной жизни, а главное, действительно ли дыхательные упражнения усиливают функциональную адаптацию больного при хронических легочных заболеваниях.

Вопросы о физических тренировках легочных больных обсуждаются и в последующих разделах книги. Рассматривается роль тренировок скелетной мускулатуры в компенсации дыхательных нарушений. Вероятно, что преодоление мышечной дисфункции, детренированности, присущей больным ХОБЛ, может повысить их толерантность к физическим нагрузкам и, соответственно, качество их жизни. Дыхательная недостаточность больных, степень одышки должны учитываться при дозировании нагрузочности упражнений, но не являются противопоказаниями к их назначению.

Физическая тренировка легочных больных включает как общую аэробную тренировку, так и локальную тренировку отдельных мышечных групп, хотя и не вполне ясно, каких именно. Достаточно высокая интенсивность аэробной тренировки повышает толерантность к физической нагрузке и стимулирует как кардиоваскулярную, так и периферическую мышечную адаптацию больных, подобно как и здоровых

лиц. Таким образом, в книге усиленно акцентируется общетренирующее значение кинезитерапии (обозначаемой как "физиотерапия"), тогда как корригирующая ее роль остается незаслуженно на втором плане. Не характеризуются влияния, направленные на коррекцию рестриктивных и обструктивных нарушений, не упоминается, во всяком случае в данном разделе, методика стимуляции диафрагмального дыхания.

В книге подробно обсуждаются содержание и эффекты психосоциальной поддержки больных в пульмонологической реабилитации. В обсуждаемых работах представлены результаты тренировки релаксации, борьбы со стрессами, сохранения профессиональных навыков, а в конечном счете — повышения качества жизни, ощущения психосоциального благополучия. Необходимы дальнейшие исследования теоретической базы психосоциальной поддержки, уточнение вклада этого направления в общий результат пульмонологической реабилитации больных.

Одно из наиболее тяжелых осложнений ХОБЛ — кахексия. Преодоление нарушений питания, наиболее выраженной формой которых служит кахексия — основа диетической стратегии пульмонологической реабилитации. Развитие истощения — результат не только недостаточного поступления питательного материала. Важный фактор нарушения метаболического баланса — системное воспаление, нарушающее обмен веществ. Диетотерапия, преодолевая обменные нарушения, способствует улучшению функционирования скелетной и респираторной мускулатуры. Повышение массы тела больного часто сопровождается улучшением качества его жизни.

Среди методов пульмонологической реабилитации серьезное внимание уделяется продолжительной кислородной терапии и механической вентиляции, в том числе осуществляемым в домашних условиях. Особая роль кислородной терапии состоит в том, что она уменьшает смертность больных ХОБЛ при выраженной гипоксемии. Она также улучшает качество сна, смягчает психоневрологические нарушения и снижает полицитемию. Осуществление амбулаторной кислородной терапии требует надлежащего оснащения и обучения пациентов и членов их семей. Для нас эти, несомненно, важные вопросы пока являются перспективой. Механическая вентиляция контролирует респираторный ацидоз, улучшает газообмен, уменьшает работу дыхания предотвращает ателектазирование, уменьшает нагрузку на сердце. У большого числа больных она может производиться неинвазивно и может осуществляться в домашних условиях, что требует соответствующей организации, наличия аппаратуры, ее обслуживания и контроля, обучения пациентов и членов их семей, что пока в наших условиях выглядит перспективой.

Заключительные разделы книги посвящены отбору больных на реабилитацию, выбору ее программ и оценке ее результатов. В отличие от других разделов,

написанных в основном в форме обзора, эти главы по своему стилю скорее напоминают методические рекомендации и в практическом плане вызывают наибольший интерес. Размеры рецензии не позволяют изложить их содержание с достаточной подробностью. Теоретически кандидатами на реабилитацию считаются некурящие пациенты с симптомами хронических респираторных расстройств, согласные участвовать в реабилитации. Но главный контингент — это больные с более серьезными нарушениями, наличием мышечной слабости и снижением толерантности к физической нагрузке. Для отбора больных необходимо тщательное диагностическое обследование с оценкой общего физического состояния, функционального статуса, эмоциональной сферы, качества жизни, социального статуса. Составление реабилитационных программ должно быть индивидуальным, причем авторы полагают, что в основном они применяются у больных с неизлечимыми заболеваниями. Правильнее было бы говорить о состоянии ремиссии (для хроников) или реконвалесценции для острых случаев.

Планирование и выполнение реабилитационных программ должно опираться на бригадный метод. Бригады включают врача-пульмонолога как координатора, медицинских сестер, физиотерапевта (инструктора ЛФК), социального работника. По показаниям привлекаются профпатолог, диетолог, психолог, логопед и другие специалисты. Программы строятся в вариантах для стационарных пациентов, для амбулаторных больных и для домашней реабилитации. Рассматриваются особенности организации и проведения реабилитационных мероприятий на этих трех, как мы называем, этапах. Рассматриваются достоинства и недостатки каждого из них. Оговаривается экономическая целесообразность домашнего этапа, к осуществлению которого также необходим бригадный подход, что, естественно, требует организации реабилитационной службы.

Рассматриваются особенности реабилитационных программ при различных заболеваниях легких. Это, пожалуй, единственное место в книге, где, наряду с ХОБЛ, упоминаются как объекты реабилитации и другие хронические легочные заболевания. Принципы реабилитации при них в основном одинаковы, но имеются и определенные различия, связанные с особенностями патогенеза бронхиальной астмы, муковисцидоза, бронхоэктазов, нарушений состояния грудной стенки, интерстициальных заболеваний, пред- и послеоперационных состояний.

Общая оценка книги в отношении круга вопросов, в ней обсуждаемых, однозначно положительная. Отдельные замечания этой оценки не изменяют. Главное же в том, что она позволяет наглядно увидеть преимущества и недостатки в постановке пульмонологической реабилитации как у наших западных коллег, так и в нашей практике.

Книга показывает, что в европейских центрах уделяется серьезное внимание реабилитации легочных

больных. Она имеет организационную структуру в виде бригадного метода как в условиях госпиталя, так и в амбулаторном звене, она подвергается массированному научному анализу, имеет богатую литературу, широко применяет технологии продолжительной кислородной терапии и неинвазивной механической вентиляции на всех этапах, включая домашний, имеется надлежащая для этого организация. В европейских странах уделяют первостепенное внимание определению качества жизни больных и имеют для этого опросники. Они критически оценивают свои достижения и по многим проблемам выдвигают задачи дальнейшего исследования, подчеркивая необходимость контролируемых исследований по принципам доказательной медицины.

Бригадный метод организации реабилитационного процесса, интенсивность научного поиска, переход на уровень современной доказательной медицины достойны заимствования. Нужно приближаться и к внедрению новейших технологий кислородной и вентиляционной терапии в амбулаторных и домашних условиях.

Но книга выявляет и ряд существенных недостатков. К их числу следует отнести полное отсутствие представлений о курортной терапии, прежде всего о климатолечении, которое, несомненно, является одним из основных методов восстановительной — реабилитационной терапии легочных больных. Физиотерапия трактуется только как кинезитерапия, лечебная физкультура. Кстати, и она трактуется несколько односторонне — только как общетренирующая с недооценкой ее как метода корригирующей терапии. Нет совершенно никаких сведений о применении преформированных физических факторов, аппаратной терапии — собственно физиотерапии. Реабилитация применяется только при хронических легочных заболеваниях, почти исключительно при ХОБЛ, и совершенно игнорируются методы реабилитации при острых заболеваниях — пневмониях, прежде всего, а также при последствиях травм, химических и термических поражений дыхательных путей. Мы уже говорили об игнорировании русскоязычной литературы. Если бы авторы следили за ней, то они могли бы избежать многих из перечисленных недостатков. Не без оттенка гордости мы можем считать, что в вопросах курорто-, климато-, физиотерапии мы, безусловно, занимаем лидирующие позиции. По-видимому, учитывая данную книгу, нам следует активнее популяризировать наш опыт в зарубежной литературе. Однако нам нужно самим активнее применять накопленный опыт в собственной практике. Необходимо также активнее заимствовать все положительное из зарубежного опыта. Это прежде всего следует отнести к использованию оценки качества жизни, использованию передовых технологий.

Поступила 06.04.2000.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.131-005.617-039:[616.24-002+616.25-002]

Г.В.Трубников, Н.Д.Кравченко, В.В.Шарапов

ПНЕВМОНИЯ И ПЛЕВРИТ КАК КЛИНИЧЕСКИЕ МАСКИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ БОЛЕЗНИ МОНДОРА

Кафедра факультетской терапии Алтайского госмедуниверситета,
железнодорожная больница ст. Барнаул

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) по Международной классификации болезней (МКБ-10) относится к сердечно-сосудистой патологии, следовательно, больные с ТЭЛА должны находиться в ведении кардиологов. Вопросы диагностики и лечения этого заболевания решаются в основном в специализированных хирургических сосудистых центрах с возможностями катетеризации сосудов малого круга и хирургическими способами тромбоэктомии [7]. В то же время ведущие клинические и патоморфологические проявления при ТЭЛА связаны преимущественно с поражением бронхолегочной системы. Они наиболее доступны в диагностике, равно как и лечении, пульмонологу [4]. Вследствие того, что ТЭЛА в большинстве случаев возникает на фоне ряда патологических состояний терапевтического профиля, складывается положение, что основная масса больных с ТЭЛА обращается за врачебной помощью, как правило, к терапевту и длительно находится под его наблюдением, зачастую с неразрешенным диагнозом [3]. Поэтому рассмотрение данного заболевания с те-

рапевтических позиций является не только полезным, но и актуальным.

Приводим описание наблюдения больного с ТЭЛА, диагноз у которого поставлен ретроспективно.

Больной К., 45 лет, машинист тепловоза, поступил в клинику 30.08.96 с жалобами на одышку, периодически внезапно беспричинно появляющуюся, постоянное ощущение дискомфорта дыхания, редкий кашель с малым количеством слизистой мокроты, прокрашенной кровью, повышенную температуру тела до 39°C по вечерам. Заболел 16 дней назад, когда без обнаруживаемой причины внезапно появились боли в грудной клетке справа, дискомфорт дыхания с одышкой. Спустя полсуток отметил кашель, кровохарканье. Госпитализирован в терапевтическое отделение районной больницы, где была диагностирована пневмония нижней доли справа, осложненная экссудативным плевритом. Лечение с использованием пенициллина, бисептола, хло-

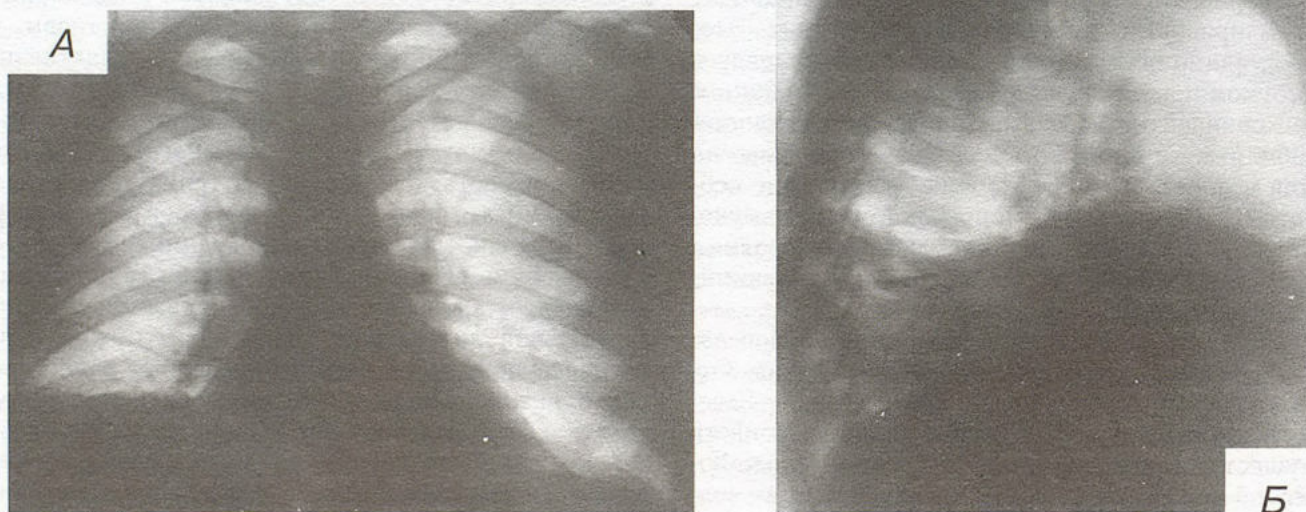


Рис.1. Обзорная рентгенограмма грудной клетки 30.08.96 г. А — в прямой, Б — в боковой проекции.

рида кальция (внутривенно) оказалось без эффекта, направлен в клинику. В анамнезе: в 17-летнем возрасте оперирован по поводу хронического гайморита, неоднократно переносил ангину, 10 лет назад перенес пневмонию, не курит.

При обследовании: бледен, дыхание 24 в мин., пульс 84 в мин., АД 120/80 мм рт. ст. Над грудной клеткой справа сзади от нижнего угла лопатки книзу укороченный перкуторный звук, дыхание почти не прослушивается, шум трения плевры. Кровь: СОЭ 44 мм/ч, Hb 138 г/л; лейкоц. $7,0 \cdot 10^9/\text{л}$ (Э — 6, П — 3, С — 58, Л — 28, М — 5); фибриноген 4,66 г/л, сиаловая проба 0,179 усл. ед. ЭКГ: метаболические изменения в миокарде. Спирограмма: показатели внешнего дыхания без отклонений от нормы. Фибробронхоскопия: бронхиальное дерево без патологии.

На обзорной фасной рентгенограмме грудной клетки (рис.1, А): справа высокое стояние купола диафрагмы (4-е ребро), затемнение костадиафрагмального синуса, дисковидный ателектаз в нижней доле, расширение тени основной ветви легочной артерии с обеднением легочного рисунка на периферии; слева без особенностей; расширение тени сердца, преимущественно вправо. На рентгенограмме в боковой проекции (рис.1, Б): высокое стояние правого купола диафрагмы, дисковидный ателектаз в заднебазальном сегменте нижней доли с усилением и деформацией смежно расположенного легочного рисунка, затемнение синуса.

Диагноз: первичная пневмония в нижней доле справа, в фазе разрешения; осложнение — экссудативный плеврит, кровохарканье.

Лечение: стрептомицин, кефзол, анальгин, димедрол, хлорид кальция (внутривенно). Состояние улучшилось. Выписан 19.09.96 в удовлетворительном состоянии. Рентгенологически в легких инфильтрации не обнаруживалось, отмечалось высокое стояние правого купола диафрагмы, спайки плевры в костадиафрагмальном синусе. Осталась ускоренная СОЭ крови (23 мм/час при количестве лейкоцитов $6 \cdot 10^9/\text{л}$ и лимфоцитарном сдвиге (41%).

Через неделю после выписки состояние резко ухудшилось. После физической нагрузки появился аналогичный ранее обнаруживаемому (в августе) дискомфорт дыхания, но более выраженный, приступы беспричинной одышки с беспокойным поведением, неприятные ощущения в области сердца с выраженными болями в нижнем отделе грудной клетки слева. Боли были связаны с дыханием. Отмечались кашель со скудным количеством слизистой мокроты, кровохарканье. Повторно госпитализирован в клинику 01.10.96.

При обследовании: положение вынужденное на правом боку из-за боли справа, бледен, дыхание 24 в мин, пульс 85 в мин, АД 120/60 мм рт. ст. Над грудной клеткой: нижняя граница легких перкуторно с обеих сторон высоко расположена, в нижних отделах с обеих сторон шум трения плевры, дыхание не изменено. Температура тела 37,8°C. Кровь: СОЭ 38 мм/ч, лейкоц. $10,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Показатели внешнего дыхания без отклонений от нормы. На обзорной рентгенограмме грудной клетки — высокое стояние куполов диафрагмы с обеих сторон (на 4-м ребре). Компьютерная томограмма: слева в S_8 уплотнение легочной ткани диаметром 24 мм, прилежащее к плевре с умеренными изменениями вокруг; справа плевральные наложения. Заключение: воспалительный инфильтрат? Периферический рак? Необходим контроль.

Заболевание было расценено как пневмония S_8 слева с парапневмоническим плевритом и рецидивирующим правосторонним сухим плевритом.

Отмечалось затяжное течение с упорным кровохарканьем. Проводился дифференциальный диагноз с туберкулезом, опухолевым заболеванием легкого, желудка, кишечника. Произведены: рентгеноско-



Рис.2. Гистологический срез участка подкожной клетчатки с венозным сосудом. Окрашка гематоксилином и эозином $\times 120$.

пия желудка, ирригоскопия, гастрофиброскопия, повторные бронхоскопии, при которых патологии не выявлено.

Велоэргометрия: толерантность к физической нагрузке средняя, патологических изменений на ЭКГ не выявлено; обнаружен недостаточный подъем систолического АД при нарастающей мощности нагрузки. ЭхоКГ: патологии не обнаружено. Гемодинамика: повышение ОПСС — 2700 дин/см²/сек (норма 1200–1900), гипокинезия сердца — ударный индекс 19 мл (норма 38–56).

К концу 3-й недели пребывания в стационаре на фоне лечения с использованием антибиотиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, витаминов больной отметил появление на боковых поверхностях грудной клетки, вначале слева, а через день и справа, шнуровидных, извитых, красного цвета зудящих полос с возвышением их над кожной поверхностью. При этом вспомнил, что подобные полосы с припухлостью кожи и зудом появлялись на короткое время и ранее, за две-три недели до начала заболевания (в июне–июле 1996 г.). Высказано мнение о наличии у больного системного васкулита. Произведена биопсия кожи с подкожными образованиями. Результаты представлены на рис.2: в подкожно-жировой клетчатке сосуд (вена) с утолщенной стенкой, просвет полностью заполнен организовавшимися тромботическими массами с явлениями реканализации и васкуляризации (множественные каналы, выстланные эндотелием новообразованных сосудов).

Следовательно, по клиническим признакам с учетом данных гистологического исследования у больного выявлен тромбоз флебит по-

верхностных вен переднебоковых поверхностей грудной клетки — болезнь Мондора.

С учетом анамнеза выявлена связь симптомов начала заболевания легких с этой патологией. Ретроспективно оценены как характерные для тромбоэмболии легочной артерии признаки: "беспричинные" приступы скоропребывающей одышки [4], кровохарканье, плеврит, отмечаемые у 50% больных с ТЭЛА мелких ветвей, повышенная температура тела, связь начала заболевания с физической нагрузкой. В клинику ТЭЛА укладываются и такие характерные для этой патологии признаки, как недостаточный систолический подъем АД при велонагрузке, гипокинезия сердца с высоким общим сосудистым периферическим сопротивлением (цифровые величины показателей отклоняются от нормы в 2 раза). Характерными для ТЭЛА оказались и рентгенологические признаки: высокое стояние купола диафрагмы, наличие дисковидного ателектаза, расширение контуров тени сердца вправо (см. рис. 1, А, Б) [4,8].

Таким образом, ретроспективно был верифицирован окончательный диагноз: болезнь Мондора (тромбофлебит переднебоковых поверхностей грудной клетки) с рецидивирующим течением. Осложнения: тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии нижней доли справа (август 1996) с правосторонним экссудативным плевритом, инфарктом нижней доли, инфарктной пневмонией.

После лечения (в течение последней недели пребывания в клинике) с использованием гепарина и глюкокортикостероидов быстро наступило улучшение состояния. Выписан 31.10.96 на амбулаторное наблюдение, с рекомендацией использования в лечении не прямых антикоагулянтов (фенилин). При выписке лабораторные показатели крови, функциональные тесты дыхания без отклонений от нормы. Компьютерная томограмма: на серии срезов слева в S_8 локальный фиброз, справа — плевральные шварты.

При наблюдении через год (декабрь 1997): состояние удовлетворительное, отмечает небольшую одышку при выраженной физической нагрузке, периодически зуд по ходу бывших шнуровидных полосок на переднебоковых поверхностях грудной стенки. При обследовании: в легких патологии нет, лабораторные показатели и тесты внешнего дыхания в норме. Газовый состав крови (24.12.97 г.): PaO_2 65,4 мм Hg, $PaCO_2$ 38,1 мм Hg. При повторных обследованиях через 2 года (декабрь 1998 г.) и через 3 года (январь 2000 г.): самочув-

ствие хорошее, трудоспособность восстановлена. Периодически, преимущественно летом, отмечает появление небольших участков инфильтрации в форме полос с возвышением кожи, покраснением и зудом по боковым поверхностям грудной клетки. Кратковременно принимает аспирин, димедрол. В легких патологии не выявляется. На рентгенограмме грудной клетки (20.01.2000): справа над диафрагмой плевральные шварты, рисунок легкого в нижних отделах усилен, слева деформирован, расширение тени корней легких в хвостовом отделе; стояние купола диафрагмы в норме (рис.3).

Диагноз: болезнь Мондора, хроническое течение; посттромбоэмболический плевропневмосклероз в нижних долях легких (двусторонний), ДН_{II}.

Поверхностные шнуровидные флебиты грудной клетки и передней брюшной стенки — болезнь Мондора — малоизвестное, хотя и не очень редкое заболевание [1,2]. Впервые оно описано Фадж в 1869 году под ошибочным названием склеродермии. В дальнейшем Фавр назвал болезнь "нитевидным флебитом", а Пирсон — "инфекционной флебодинией". Только в 1939 году Мондор детально изучил и дал правильную трактовку заболеванию, основываясь на патогистологических исследованиях [5,6]. С тех пор заболевание названо болезнью Мондора. Небольшое число публикаций, посвященных болезни Мондора, объясняется редкой диагностикой из-за стертости клинических признаков и частого самоизлечения [6]. Подавляющее большинство больных лечится амбулаторно.

ТЭЛА, как правило, наблюдается при флеботромбозах в бассейне нижней полых вен, крайне редки случаи ТЭЛА из бассейна верхней полых вен, а при болезни Мондора случаи ТЭЛА не описаны вообще. В то же время, как видно из нашего наблюдения, относительно легко, как правило, с благополучным исходом протекающая болезнь Мондора может быть источником серьезного заболевания — ТЭЛА. Своевременная диагностика этого поражения вен может быть ключом в более сложной диагностике ТЭЛА, а раннее лечение болезни Мондора следует считать одним из профилактических мер ТЭЛА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Груев И. Три случая на боленст на Мондор. Хирургия (София) 1966; 19 (3): 294–296.
2. Житнюк Р.Н. О болезни Мондора. Вестн. хир. 1966; 9: 38–40.
3. Мазаев П.Н., Куницин Д. Д. Клинико-рентгенологическая диагностика тромбоэмболии легочных артерий. М.; 1979.
4. Мозер К.М. Тромбоэмболия легочной артерии. В кн.: Внутренние болезни: Пер. с англ. М.; 1995; кн. 6: 132–145.
5. Неймарк И.И. Болезнь Мондора. В кн.: Теоретические и клинические аспекты патологии кровеносных сосудов. Барнаул; 1979. 63–64.
6. Полуэктов Ю.А. Материалы к изучению болезни Мондора: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Днепропетровск; 1966.
7. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириенко А.И. Массивная эмболия легочных артерий. М.; 1990.
8. Fulkerson W.J., Coleman R.E., Ravin C.E., Pactrman H.A. Diagnosis of pulmonary embolism. Arch. Intern. Med. 1986; 146 (5): 961–967.

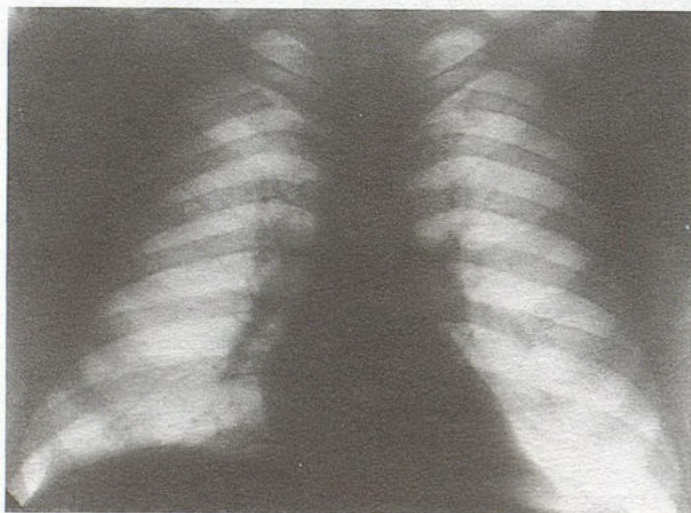


Рис.3. Рентгенограмма грудной клетки 20.01.2000 г.

Поступила 24.03.2000.

Л.В.Стельмах, Т.П.Сесь, С.В.Орлов

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЕЙ ОНКОМАРКЕРОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВОДИМОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета
им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

Рак легкого является одной из основных причин смерти онкологических больных в большинстве стран мира.

Гистологически выделяют мелкоклеточный (МРЛ) и немелкоклеточный (НМРЛ) рак легкого.

Целью настоящего исследования явилось изучение наиболее значимых онкомаркеров при мониторинге рака легкого.

Было обследовано 28 больных раком легкого: 12 больных с МРЛ и 16 больных с НМРЛ до и после лечения (в среднем — 18 дней). Применялись стандартные схемы химиотерапии, лучевой терапии, а также в ряде случаев — оперативное лечение. Средний возраст больных составил 56,8 года в группе НМРЛ и 54,9 года в группе МРЛ. Все обследуемые — лица мужского пола. Контрольную группу составили 15 здоровых доноров от 45 до 55 лет.

Методом иммуноферментного анализа определялись уровни онкомаркеров раково-эмбрионального антигена (РЭА), фрагмента цитокератина-19 (*Cyfra* 21.1), нейрон-специфической энолазы (НСЕ) в сыворотке крови.

В ходе исследования было выявлено достоверное повышение ($p < 0,05$) уровней РЭА в обеих группах больных по сравнению с контролем (МРЛ — $22,3 \pm 4,1$ нг/мл, НМРЛ — $21,8 \pm 2,7$ нг/мл, $N=2,5$ нг/мл). После лечения этот показатель достоверно ($p < 0,05$) снижался, но оставался высоким по сравнению с нормой (МРЛ — $15,6 \pm 1,7$ нг/мл, НМРЛ — $15,1 \pm 2,0$ нг/мл). Между группами больных по этому показателю различий не было выявлено.

Достоверное повышение ($p < 0,05$) уровней *Cyfra* 21.1 ($N=5,0$ нг/мл) отмечалось только в группе больных с НМРЛ. Показатели этого онкомаркера до лечения у больных с НМРЛ были значительно выше ($11,1 \pm 1,3$ нг/мл), чем в группе больных с МРЛ. После лечения уровень *Cyfra* 21.1 достоверно снижался ($7,9 \pm 0,9$ нг/мл, $p < 0,05$), в то время как в группе больных с МРЛ такой закономерности не было выявлено.

Обратная закономерность наблюдалась при исследовании уровней НСЕ. Показатели НСЕ в группе больных с МРЛ на протяжении исследования достоверно превышали норму $12,5$ нг/мл ($p < 0,05$). Однако после проведенного лечения они снижались (до лечения — $30,38 \pm 2,6$ нг/мл, после лечения — $22,7 \pm 1,5$ нг/мл, $p < 0,05$). В группе больных с НМРЛ не было выявлено различий между уровнями НСЕ до и после лечения, а также по сравнению с контролем.

Следовательно, выявление уровней онкомаркеров в сыворотке крови может использоваться при оценке эффективности проводимого лечения, мониторинге течения заболевания, а также, возможно, как дополнительный метод при дифференциальной диагностике МРЛ и НМРЛ.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что при динамическом наблюдении больных раком легкого, контроле лечения наиболее информативными и диагностически значимыми онкомаркерами являются: РЭА — при раке легкого, *Cyfra* 21.1 — при НМРЛ, НСЕ — при МРЛ.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ "ПУЛЬМОНОЛОГИЯ" в 2000 году

Передовые статьи

Баранов В.С. см. Глазков П.Б.
Берицкая А.М. см. Чучалин А.Г.
Величковский Б.Т. Молекулярные и клеточные основы экологической пульмонологии. 3, 10
Галил-Оглы Г.А. см. Чучалин А.Г.
Гембицкая Т.Е. см. Глазков П.Б.
Глазков П.Б., Миткина Е.Н., Гембицкая Т.Е., Иващенко Т.Э., Сабезкий В.А., Орлов А.В., Баранов В.С. Взаимоотношения генотип-фенотип у больных муковисцидозом и разработка экспериментальных основ генотерапии этого заболевания. 1, 6
Жук Н.А., Приймак А.А., Левченко М.В., Исаева Л.И., Калинина Е.Е. Общие проблемы фтизиатрии, онкологии и пульмонологии в выявлении бронхолегочной патологии. 4, 6
Иващенко Т.Э. см. Глазков П.Б.
Исаева Л.И. см. Жук Н.А.
Калинина Е.Е. см. Жук Н.А.
Коган Е.А. см. Чучалин А.Г.
Левченко М.В. см. Жук Н.А.
Миткина Е.Н. см. Глазков П.Б.
Орлов А.В. см. Глазков П.Б.
Паклина О.В. см. Чучалин А.Г.
Приймак А.А. см. Жук Н.А.
Сабезкий В.А. см. Глазков П.Б.
Харченко В.П. см. Чучалин А.Г.
Черняев А.Л. см. Чучалин А.Г.
Чучалин А.Г., Харченко В.П., Галил-Оглы Г.А., Коган Е.А., Черняев А.Л., Берицкая А.М., Паклина О.В. Бронхиоальвеолярный рак. 2, 6

Оригинальные исследования

Абазова Ф.И. см. Петров В.И.
Абазова Ф.И. см. Цой А.Н.
Абдуллаев Р.Ю. см. Каминская Г.О.
Аганезова Е.С. см. Кирюхина Л.Д.
Айсанов З.Р. см. Бабарсков Е.В.
Александров А.Л. см. Яблонский П.К.
Александров А.Н. см. Червинская А.В.
Александрова Н.И. см. Яблонский П.К.
Аликова О.А. см. Петров В.И.
Али-Риза А.Э., Черняев А.Л., Самсонова М.В., Мельников Г.Я., Ковригин В.А., Жога Е.В. Анализ врачебных ошибок в диагностике патологии легких по данным аутопсии в г. Железнодорожске. 2, 27
Амелина Е.Л. см. Черняк А.В.
Андреев В.Г. см. Чернеховская Н.Е.
Андреева И.И. см. Остроносова Н.С.
Антошина Ю.А. см. Колендо С.Е.
Бабарсков Е.В., Чучалин А.Г., Айсанов З.Р. Оксид углерода в выдыхаемом воздухе, математический анализ механизмов генерации. 1, 66
Балакирева Л.З. см. Гедымин Л.Е.
Бармичеева Н.М. см. Шмелев Е.И.
Беда М.В. см. Шмелев Е.И.
Белевский А.С. см. Бушуева Н.А.
Белоусов Ю.Б., Шмат С.С., Селёвина Т.Г., Ефременкова О.В. Фармакоэкономика лечения инфекций нижних дыхательных путей в амбулаторных условиях. 3, 77
Беляев Д.М. см. Гедымин Л.Е.
Бильченко Л.В. см. Провоторов В.М.
Богданов М.Б., Черненко Т.В. Микробиологические основы экономичной антибактериальной терапии внебольничных пневмоний в амбулаторных условиях. 4, 73
Богоязков В.С. см. Саликаева Ю.О.
Бочаров А.В. 3, 50 см. Кириллов М.М.
Будневский А.В. см. Провоторов В.М.
Будневский А.В. см. Провоторов В.М.
Бушуева Н.А., Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С., Чучалин А.Г. Сравнительный анализ факторов кооперативности больных бронхиальной астмой. 3, 53
Визель А.А., Яушев М.Ф., Халфиев И.Н., Папкова И.Н. Применение ингаляционного стероида Ингакорта в комплексной терапии инфильтративного туберкулеза легких. 1, 31

Волкова Л.И. см. Саликаева Ю.О.
Вторенко В.И. см. Чернеховская Н.Е.
Гаспарян А.Ю. см. Назаретян Э.Е.
Гафуров М.С. см. Цой А.Н.
Гедымин Л.Г. см. Озерова Л.В.
Гедымин Л.Е., Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Голант М.Б., Беляев Д.М., Балакирева Л.З., Колпикова Т.В. Репаративные реакции в легких при лечении экспериментального гранулематоза (саркоидоза). 1, 46
Гельцер Б.И. см. Раков А.Л.
Геренг Е.А. см. Саликаева Ю.О.
Гиниатуллин Р.У. см. Пищальников А.Ю.
Голант М.Б. см. Гедымин Л.Е.
Гонохова Л.Г. см. Добрых В.А.
Гончарова Т.А. см. Игнатова Г.Л.
Грекова Т.И. см. Провоторов В.М.
Гусейнов Х.Ю. Эффективность применения образовательной программы у больных ХОБЛ — жителей г. Гянджи Азербайджанской Республики. 3, 71
Данциг И.И., Скипский И.М., Лёвин Н.Ф. Современная клиникo-морфологическая характеристика острых гнойно-деструктивных заболеваний легких. 2, 19
Дворецкий Л.И. см. Колендо С.Е.
Дерпгольц Г.В. см. Червинская А.В.
Дидковский Н.А. см. Шмелев Е.И.
Добрых В.А., Гонохова Л.Г., Тарасевич В.Ю., Пичугина С.В., Махинова А.Ф., Рябкова В.А. Влияние дыма лесных пожаров на течение болезней органов дыхания. 3, 25
Ерохин В.В. см. Гедымин Л.Е.
Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., Ловачева О.В. Оценка состояния альвеолярного сурфактанта на стороне развития туберкулезного поцесса и в контрлатеральном легком. 1, 41
Ефременкова О.В. см. Белоусов Ю.Б.
Ефремушкин Г.Г., Крымова Т.А. Влияние велотренировок в комплексном лечении больных пневмонией на функцию внешнего дыхания и перекисное окисление липидов. 4, 18
Жаркова Д.Г. см. Игнатова Г.Л.
Желудова В.П. см. Малахов А.Б.
Жмуров В.А. см. Лапик С.В.
Жога Е.В. см. Али-Риза А.Э.
Зайцева И.П. см. Озерова Л.В.
Зайцева О.В., Зайцева С.В., Самсыгина Г.А. Современные подходы к терапии бронхиальной астмы легкой и средней степени тяжести в практике педиатра. 4, 58
Зайцева С.В. см. Зайцева О.В.
Зильбер Э.К. Реабилитация больных с дыхательной недостаточностью: выбор методов и режимов. 4, 23
Золотев В.И. см. Провоторов В.М.
Игнатова Г.Л., Жаркова Д.Г., Гончарова Т.А. Небулайзерная терапия беродуалом в лечении тяжелых приступов бронхиальной астмы. 2, 70
Казakov К.С. см. Убайдуллаев А.М.
Казбан О.Г. см. Кириллов М.М.
Каменева М.Ю. см. Кирюхина Л.Д.
Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Кислородзависимый метаболизм и синтез фактора активации тромбоцитов в разных типах фагоцитирующих клеток у морских свинок при естественном течении экспериментального туберкулеза и в условиях специфической химиотерапии. 1, 23
Капранов Н.И. см. Черняк А.В.
Карпов В.В., Сафроненко Л.А., Шапранова Н.Л. Тайлел в профилактике рецидивирующего стенозирующего ларинготрахеита у детей. 3, 66
Карпов О.И. Фармакоэпидемиология лечения пневмоний в амбулаторных условиях. 2, 50
Каширская Н.Ю. см. Черняк А.В.
Кириллов М.М., Шаповалова Т.Г., Шашина М.М., Бочаров А.В., Кириллов С.М., Ломоносов А.В., Смоляк С.Б., Рябова А.Ю., Казбан О.Г., Курносова О.Ф. Внелегочная патология у больных бронхиальной астмой (клинико-морфологические аспекты). 3, 50
Кириллов С.М. см. Кириллов М.М.
Кирюхина Л.Д., Кузнецова В.К., Аганезова Е.С., Яковлева Н.Г., Каменева М.Ю. Метод импульсной осцилометрии в диагностике нарушений механики дыхания. 2, 31

- Клячкин Л.М. см. Щегольков А.М.
 Клячкина И.Л. см. Щегольков А.М.
 Ковригин В.А. см. Али-Риза А.Э.
 Кокосов А.Н. Реабилитация больных нетуберкулезными заболеваниями бронхов и легких: наш опыт и взгляд на перспективу проблемы. 4, 43
 Колганова Н.А., Осипова Г.Л. Кашель и его лечение левопроптом — новым препаратом периферического действия. 1, 77
 Колендо С.Е., Антошина Ю.А., Дворецкий Л.И. Некоторые вопросы диагностики туберкулеза легких в многопрофильной больнице. 1, 35
 Колпакова А.Ф. Оценка клинической эффективности новых отечественных бронхолитических препаратов у больных хроническим обструктивным бронхитом в условиях Севера. 2, 37
 Колпикова Т.В. см. Гедымин Л.Е.
 Крутько В.Н. см. Провоторов В.М.
 Крымова Т.А. см. Ефремушкин Г.Г.
 Кузнецова В.К. см. Кирюхина Л.Д.
 Кузнецова Е.И., Лещенко И.В., Медведский Е.А. Динамика психологического состояния больных бронхиальной астмой в период вторичной профилактики. 4, 53
 Курбанов А.К. Пуриновый обмен при бронхиальной астме. 2, 13
 Курносова О.Ф. см. Кириллов М.М.
 Лапик С.В., Жмуров В.А., Попова Т.В. Эмоксипин в лечении бронхиальной астмы. 1, 62
 Левин Н.Ф. см. Данциг И.И.
 Лепеха Л.Н. см. Гедымин Л.Е.
 Лепеха Л.Н. см. Ерохин В.В.
 Лещенко И.В. см. Кузнецова Е.И.
 Ловачева О.В. см. Ерохин В.В.
 Ломоносов А.В. см. Кириллов М.М.
 Макарова С.А. см. Малахов А.Б.
 Малахов А.Б., Желудова В.П., Макарова С.А., Рыжова Е.Г. Эффективность небулайзерной терапии обострений бронхиальной астмы у детей на догоспитальном этапе. 4, 67
 Малашенкова И.А. см. Шмелев Е.И.
 Малышева О.К., Шнигер Н.У., Молодых А.А. Выявление групп онкориска у больных инфильтративным туберкулезом легких. 1, 19
 Малавин А.Г. Актуальные проблемы современной физической терапии бронхиальной астмы. 4, 36
 Мартыросян Т.В. см. Назаретян Э.Е.
 Матюшичев В.Б., Шамратова В.Г., Музафарова Д.А. Изменения параметров объема лейкоцитов крови при заболеваниях органов дыхания. 3, 38
 Махинова А.Ф. см. Добрых В.А.
 Медведский Е.А. см. Кузнецова Е.И.
 Мельников Г.Я. см. Али-Риза А.Э.
 Молодых А.А. см. Малышева О.К.
 Музафарова Д.А. см. Матюшичев В.Б.
 Назаретян Э.Е., Нариманян М.З., Мартыросян Т.В., Гаспарян А.Ю. Содержание окиси азота в слюне и легочная гипертензия у больных с различной степенью тяжести бронхиальной астмы. 2, 23
 Нариманян М.З. см. Назаретян Э.Е.
 Некласов Ю.Ф. см. Яблонский П.К.
 Нестеров Е.Н., Паневская Г.Н. Сурфактантная система легких и коррекция ее нарушений при бронхолегочных заболеваниях. 3, 19
 Нечаев В.И. Применение компьютерной рентгеноденситометрии в диагностике эмфиземы легких. 2, 46
 Озерова Л.В., Сафонова С.Г., Рыбакова Н.П., Гедымин Л.Г., Романов В.В., Зайцева И.П., Шеметун О.Н. Особенности течения саркоидоза у больных с персистированием зернистых форм микобактерий. 1, 53
 Осипова Г.Л. см. Колганова Н.А.
 Остроносорова Н.С., Саперов В.Н., Андреева И.И. Лазеротерапия в реабилитации больных бронхиальной астмой. 4, 28
 Паневская Г.Н. см. Нестеров Е.Н.
 Панфилов Д.Н. см. Раков А.Л.
 Папкова И.Н. см. Визель А.А.
 Пересецкий А.А. см. Шмелев Е.И.
 Петров В.И., Смоленов И.В., Аликова О.А., Смирнов Н.А., Абазова Ф.И. Ступенчатая схема лечения бронхиальной астмы у детей: step up или step down? 2, 62
 Пичугина С.В. см. Добрых В.А.
 Пищальников А.Ю., Гиниатуллин Р.У., Теплова С.Н. Кликоморфологические особенности острой пневмонии у детей раннего возраста с первичными иммунодефицитами. 3, 35
 Плешко Р.И. см. Саликаева Ю.О.
 Полторацкий А.Н. см. Саликаева Ю.О.
 Попова Т.В. см. Лапик С.В.
 Провоторов В.М., Бильченко Л.В., Ромашов Б.Б. Особенности спектральной туссографии у больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом. 2, 56
 Провоторов В.М., Будневский А.В. Психологические аспекты организации и проведения занятий в "Астма-школе". 4, 63
 Провоторов В.М., Крутько В.Н., Будневский А.В., Грекова Т.И., Золотодов В.И., Ряскин В.И., Харчевникова С.В. Особенности психологического статуса больных бронхиальной астмой с алекситимией. 3, 30
 Раков А.Л., Панфилов Д.Н., Гельцер Б.И. Цилиарная активность мерцательного эпителия у больных с инфекцией нижних дыхательных путей (пневмонией и острым бронхитом). 1, 57
 Репик В.И., Хрупенкова-Пивень М.В. Возможности компьютерной томографии высокого разрешения в диагностике диссеминированных и диффузных поражений легких. 1, 11
 Репик В.И., Чуканов В.И. Актуальные проблемы туберкулеза органов дыхания: эпидемиология, диагностика, клиника, лечение. 1, 70
 Романов В.В. см. Озерова Л.В.
 Ромашов Б.Б. см. Провоторов В.М.
 Рыбакова Н.П. см. Озерова Л.В.
 Рыжова Е.Г. см. Малахов А.Б.
 Рябкова В.А. см. Добрых В.А.
 Рябова А.Ю. см. Кириллов М.М.
 Ряскин В.И. см. Провоторов В.М.
 Саидова Ш.М. см. Убайдуллаев А.М.
 Саликаева Ю.О., Волкова Л.И., Геренг Е.А., Плешко Р.И., Полторацкий А.Н., Богомыжков В.С., Шахова С.С. Эффективность фликсотиды у больных атопической бронхиальной астмой. 3, 73
 Самсонова М.В. см. Али-Риза А.Э.
 Самсыгина Г.А. см. Зайцева О.В.
 Саперов В.Н. см. Остроносорова Н.С.
 Сафонова С.Г. см. Озерова Л.В.
 Сафроненко Л.А. см. Карпов В.В.
 Селевина Т.Г. см. Белоусов Ю.Б.
 Сенкевич Н.Ю. см. Бушуева Н.А.
 Скипский И.М. см. Данциг И.И.
 Смирнов Н.А. см. Петров В.И.
 Смоленов И.В. см. Петров В.И.
 Смоляк С.Б. см. Кириллов М.М.
 Степанова Н.Г. см. Червинская А.В.
 Тарасевич В.Ю. см. Добрых В.А.
 Теплова С.Н. см. Пищальников А.Ю.
 Убайдуллаев А.М., Казаков К.С., Черник Р.Б., Саидова Ш.М. Генетические маркеры в оценке тяжести течения туберкулеза легких. 1, 28
 Федорова Т.А. см. Яблонский П.К.
 Федченко Г.Г. см. Чернеховская Н.Е.
 Халфиев И.Н. см. Визель А.А.
 Харчевникова С.В. см. Провоторов В.М.
 Хрупенкова-Пивень М.В. см. Репик В.И.
 Цой А.Н., Абазова Ф.И., Гафуров М.С., Шор О.А. Сравнение эффективности сопоставимых доз ингакорта, бекломета-изихейлера и фликсотиды-дискуса при последовательном их назначении больным бронхиальной астмой. 2, 40
 Червинская А.В., Александров А.Н., Дерпгольц Г.В., Степанова Н.Г. Галоаэрозольная терапия в реабилитации больных с патологией дыхательных путей. 4, 48
 Черепянцев Д.П. см. Чернеховская Н.Е.
 Чернеховская Н.Е. см. Богданов М.Б.
 Чернеховская Н.Е., Ярема И.В., Вторенко В.И., Шишло В.К., Андреев В.Г., Черепянцев Д.П., Федченко Г.Г. Интрабронхиальная лимфотропная терапия абсцедирующей пневмонии. 3, 41
 Черник Р.Б. см. Убайдуллаев А.М.
 Черняев А.Л. см. Али-Риза А.Э.
 Черняев А.Л. см. Черняк А.В.
 Черняк А.В., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Черняев А.Л., Чучалин А.Г. Оценка выживаемости взрослых больных муковисцидозом. 3, 62
 Чуканов В.И. см. Репик В.И.
 Чучалин А.Г. см. Бабарсков Е.В.
 Чучалин А.Г. см. Бушуева Н.А.
 Чучалин А.Г. см. Черняк А.В.
 Шамратова В.Г. см. Матюшичев В.Б.
 Шаповалова Т.Г. см. Кириллов М.М.
 Шапранова Н.Л. см. Карпов В.В.
 Шахова С.С. см. Саликаева Ю.О.

Шашина М.М. см. Кириллов М.М.
 Шеметун О.Н. см. Озерова Л.В.
 Шишло В.К. см. Чернеховская Н.Е.
 Шмат С.С. см. Белоусов Ю.Б.
 Шмелев Е.И., Шмелева Н.М., Дидковский Н.А., Малащенко И.А., Беда М.В., Бармичева Н.М., Пересецкий А.А. Изменение качества жизни у больных хроническим обструктивным бронхитом под влиянием сальметерола. 4, 78
 Шмелева Н.М. см. Шмелев Е.И.
 Шнигер Н.У. см. Малышева О.К.
 Шор О.А. см. Цой А.Н.
 Щегольков А.М., Клячкин Л.М., Ярошенко В.П., Клячкина И.Л. Лазеротерапия в пульмонологии. 4, 11
 Яблонский П.К., Александрова Н.И., Федорова Т.А., Некласов Ю.Ф., Александров А.Л. Возможности прогнозирования продолжительности жизни больных ХОБЛ с целью уточнения показаний к трансплантации легких. 3, 44
 Яковлева Н.Г. см. Кирюхина Л.Д.
 Ярема И.В. см. Чернеховская Н.Е.
 Ярошенко В.П. см. Щегольков А.М.
 Яшуев М.Ф. см. Визель А.А.

Лекции

Бочаров А.В. см. Кириллов М.М.
 Зонис Я.М. Немедикаментозная реабилитация больных обструктивными заболеваниями легких. 4, 83
 Казбан О.Г. см. Кириллов М.М.
 Кириллов М.М., Шашина М.М., Бочаров А.В., Шкумат В.И., Казбан О.Г. Патология почек при неспецифических заболеваниях легких. 2, 84
 Клячкин Л.М., Щегольков А.М., Клячкина И.Л. Принципы современной климатотерапии и ее значение в пульмонологии. 4, 88
 Клячкина И.Л. см. Клячкин Л.М.
 Шашина М.М. см. Кириллов М.М.
 Шкумат В.И. см. Кириллов М.М.
 Щегольков А.М. см. Клячкин Л.М.

Обзоры

Айсанов З.Р. см. Чучалин А.Г.
 Бабаджанова Г.Ю. Популяционно-генетический подход к прогнозированию развития сахарного диабета у больных бронхиальной астмой. 3, 80
 Беда М.В. см. Чучалин А.Г.
 Калманова Е.Н. см. Чучалин А.Г.

Романова Л.К. Биология изолированных из легких и культивируемых *in vitro* альвеолоцитов второго типа (1. Методы получения и идентификации изолированных альвеолоцитов второго типа). 3, 82
 Соколов А.С. Новые возможности антигистаминных препаратов (внимание на фексофенадин). 2, 74
 Соколов А.С. Тайлед в фармакотерапии бронхиальной астмы. 2, 78
 Стулова О.Ю. см. Чучалин А.Г.
 Чучалин А.Г., Калманова Е.Н., Айсанов З.Р., Стулова О.Ю., Беда М.В. Применение фиксированных комбинаций ингаляционных кортикостероидов и длительно действующих β_2 -агонистов в лечении бронхиальной астмы. 1, 81

Заметки из практики

Иванников Е.В. см. Тишкевич О.А.
 Наймарк Д.А. см. Трубников Г.В.
 Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И., Иванников Е.В. Кавернозная форма легочной цитомегалии у больного с ВИЧ-инфекцией. 1, 86
 Трубников Г.В., Наймарк Д.А., Тютюнников С.В. Хроническое легочное сердце при болезни Гоше. 2, 90
 Тютюнников С.В. см. Трубников Г.В.
 Шахгильдян В.И. см. Тишкевич О.А.

Рецензии

Ландышев Ю.С. Рецензия на монографию Г.И. Сухановой и Ю.В. Каминского "Парагонимоз". 2, 88

Юбилей

Григорьянц Роберт Антонович (к 60-летию со дня рождения). 4, 93
 К 60-летию со дня рождения Ф.Ф. Тетенева. 1, 93
 К 75-летию со дня рождения Л.М. Клячкина. 1, 92
 Казанбиев Н.К. (к 70-летию со дня рождения). 3, 90
 Луценко М.Т. (к 70-летию со дня рождения). 2, 94
 Черняев А.Л. (к 50-летию со дня рождения). 3, 91

Лекции на X Национальном конгрессе по болезням органов дыхания

Профессор Роберт Лодденкемпер. 3, 6
 Профессор Г.Б. Федосеев, заведующий кафедрой госпитальной терапии Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. 3, 7

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Редактор И. В. Яшина
 Корректор И. В. Яшина

Компьютерная верстка А. С. Василейский
 Художественный редактор П. П. Ефремов

Подписано в печать 05.04.2001. Формат 84 x 108 1/16. Печать офсет. Усл. печ. л. 17.
 Усл. кр.-отт. 19,04. Тираж 2000 (1 завод 1—1200). Заказ 161.

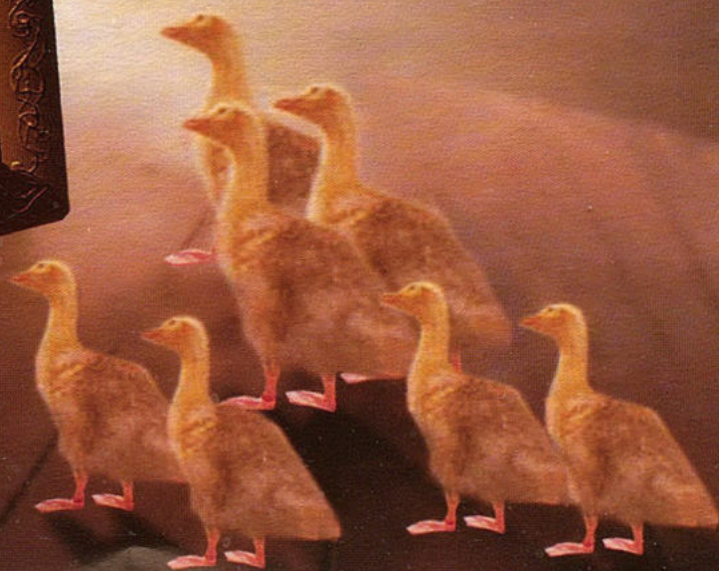
ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»
 Отпечатано с готовых диапозитивов ОАО «Рекламфильм»

Aventis Pharma



КЛАФОРАН®
ЦЕФОТАКСИМ

Эталон
в лечении
тяжелых
инфекций

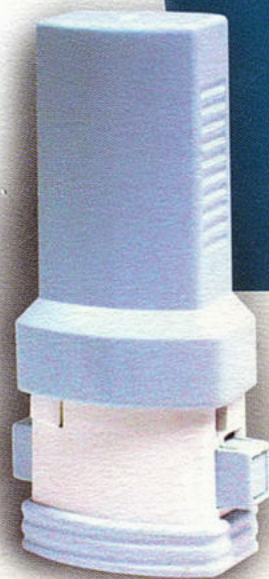


формотерол®

Форадил

УВЕРЕННАЯ ПОБЕДА НАД БРОНХОСПАЗМОМ!

**МГНОВЕННЫЙ
эффект
при ДЛИТЕЛЬНОМ
действии**



 **NOVARTIS**

